

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

4-е издание, дополненное и переработанное

*Под редакцией
академика РАН Б.Р. Гельфанда*



Медицинское информационное агентство
Москва
2017

УДК 616.94
ББК 55.1
С31

С31 Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. — 4-е изд., доп. и перераб. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. — 408 с.

ISBN 978-5-8948-1797-2

В подготовке практического руководства приняли участие специалисты различных ведомств и общественных организаций:

- Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РНИМУ);
- Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ);
- Российского общества хирургов (РОХ);
- Федерации анестезиологов и реаниматологов Российской Федерации;
- Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов Российской Федерации;
- Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ);
- Ассоциации травматологов и ортопедов Российской Федерации;
- Российского общества патологоанатомов.

Основная задача руководства — улучшение результатов лечения и снижение летальности больных сепсисом.

В руководстве отражены основные достижения и мировой опыт диагностики и лечения больных сепсисом. За последние 3 года, прошедших с предыдущего издания, произошли революционные изменения: приняты новое определение и новая классификация сепсиса, кардинальным образом изменена стратегия инфузионной терапии, лечения септического шока, респираторной поддержки. В книге представлены подходы и сформулированы основные направления интенсивной терапии сепсиса с позиций доказательной медицины, подробно изложены современные представления о патогенезе и диагностических критериях сепсиса.

Для анестезиологов-реаниматологов, врачей хирургических специальностей, травматологов, терапевтов, клинических фармакологов, микробиологов и других врачей лечебно-диагностических учреждений.

УДК 616.94
ББК 55.1

ISBN 978-5-8948-1797-2

© Гельфанд Б.Р. и др., 2017
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2017

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторский коллектив

Баженко Сергей Федорович — академик РАН, профессор, ректор Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

Байбарина Елена Николаевна — д.м.н., профессор, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения МЗ РФ, Москва.

Белобородов Владимир Борисович — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, Москва.

Белоцерковский Борис Зиновьевич — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, заведующий отделением анестезиологии-реанимации больницы Святителя Алексия, Москва.

Белых Анатолий Никифорович — д.м.н., профессор кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург.

Буслаева Галина Николаевна — д.м.н., профессор, кафедра факультетской педиатрии № 1 ПФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Власенко Алексей Викторович — д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 32, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Российского университета дружбы народов, Москва.

Галстян Геннадий Мартинович — д.м.н., заведующий научно-клиническим отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Москва.

Гельфанд Борис Романович — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, директор НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, заслуженный врач РФ, Москва.

Гельфанд Елизавета Борисовна — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Григорьев Евгений Георгиевич — член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом онкологии Иркутского государственного медицинского университета, научный руководитель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», главный внештатный хирург МЗ РФ в Сибирском федеральном округе, Иркутск.

Гринберг Лев Моисеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского центра фтизиопульмонологии, главный патологоанатом Управления здравоохранения Екатеринбург, Екатеринбург.

Грицан Алексей Иванович — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по научно-практической работе КГБУЗ «Краевая клиническая больница», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог МЗ Красноярского края, Красноярск.

Дегтярева Марина Васильевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Дегтярев Дмитрий Николаевич — профессор, заведующий кафедрой неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный внештатный неонатолог ЦФО России, Москва.

Дибиров Магомед Дибирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ, вице-президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, Москва.

Евдокимов Евгений Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, проректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, Москва.

Ефименко Николай Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор, главный хирург филиала № 1 ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ, главный научный сотрудник НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, вице-президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, Москва.

Заболотских Игорь Борисович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ

РФ, руководитель центра анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ Краснодарского края, Краснодар.

Зайратьянц Олег Вадимович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, председатель московского отделения и вице-президент Российского общества патологоанатомов, Москва.

Затевахин Игорь Иванович — академик РАН, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ПФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, председатель Российского общества хирургов, Москва.

Захаров Михаил Владимирович — к.м.н., руководитель клинического центра экстракорпоральной детоксикации ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург.

Звягин Альфред Аркадьевич — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель группы анестезиологии и интенсивной терапии отдела гнойной хирургии и термических поражений ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва.

Зеленский Алексей Александрович — к.м.н., заместитель начальника Управления координации деятельности медицинских и фармацевтических организаций № 9, заведующий отделом контроля организации медицинской помощи и реализации программных мероприятий МЗ Московской области, Москва.

Золотухин Константин Николаевич — к.м.н., главный анестезиолог-реаниматолог МЗ Республики Башкортостан, заведующий реанимационно-анестезиологическим отделением № 1 Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа.

Игнатенко Ольга Викторовна — к.м.н., заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 6 ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗ Москвы, ведущий научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Ионов Олег Вадимович — к.м.н., руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, доцент кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва.

Кириенко Александр Иванович — академик РАН, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, вице-президент Российского общества хирургов, Москва.

Киров Михаил Юрьевич — д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета, Архангельск.

Климко Николай Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Козлов Роман Сергеевич — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист МЗ РФ по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск.

Кон Екатерина Михайловна — д.м.н., профессор, Пермь.

Кубышкин Валерий Алексеевич — д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского», заведующий кафедрой хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, главный внештатный хирург МЗ РФ, Москва.

Кузьков Всеволод Владимирович — д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета, Архангельск.

Кулабухов Владимир Витальевич — к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации отдела термических поражений ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва.

Лебединский Константин Михайлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, член научного комитета Всемирной федерации обществ анестезиологов, ученый секретарь Федерации анестезиологов и реаниматологов России, Санкт-Петербург.

Левит Александр Львович — д.м.н., профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО «СОКБ № 1» Екатеринбурга, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог МЗ Свердловской области и Уральского федерального округа, заслуженный врач РФ, Екатеринбург.

Лейдерман Илья Наумович — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией респираторной и метаболической поддержки Свердловской областной клинической больницы, президент Урало-Сибирской ассоциации парентерального и энтерального питания, Екатеринбург.

Лекманов Андрей Устинович — д.м.н., профессор, руководитель отдела анестезиологии и терапии критических состояний ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ, Москва.

Леонова Людмила Васильевна — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Ломиворотов Владимир Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина», Новосибирск.

Луфт Валерий Матвеевич — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинического питания НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург.

Магомедов Марат Адессович — к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 8 ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗ Москвы, ведущий научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Мазурок Вадим Альбертович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург.

Мамонтова Ольга Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Миронов Петр Иванович — д.м.н., профессор, профессор кафедры детской хирургии с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета, Уфа.

Мишнев Олеко Дмитриевич — д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества патологоанатомов, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, заслуженный врач РФ, Москва.

Нехаев Игорь Владимирович — д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва.

Николенко Андрей Валентинович — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог МЗ Пермского края, президент Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Пермского края, Пермь.

Николаенко Эдуард Михайлович — д.м.н., профессор, руководитель центра анестезиологии и реанимации ЦКБ № 1 ОАО «РЖД», Москва.

Попов Дмитрий Александрович — д.м.н., руководитель лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, член президиума правления МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Москва.

Попов Тарас Вячеславович — доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ГКБ № 12 им. В.М. Буянова ДЗ Москвы, Москва.

Попова Тамара Сергеевна — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории экспериментальной патологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, президент Российской ассоциации парентерального и энтерального питания, Москва.

Проценко Денис Николаевич — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, главный врач ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ Москвы, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог ДЗ Москвы, Москва.

Родионов Евгений Петрович — к.м.н., заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ Москвы, ведущий научный сотрудник НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Рей Сергей Игоревич — к.м.н., ведущий специалист организационно-методического отдела по нефрологической помощи ДЗ Москвы, врач-нефролог 3-го нефрологического отделения ГКБ № 52 ДЗ Москвы, Москва.

Руднов Владимир Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, руководитель службы анестезиологии и реанимации муниципального автономного учреждения ГКБ № 40, главный специалист ГУЗ администрации Екатеринбурга, Екатеринбург.

Савельев Виктор Сергеевич — академик РАН, д.м.н., профессор, Москва.

Салтанов Александр Иосифович — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела детской анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва.

Самсыгина Галина Андреевна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва.

Свиридов Сергей Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, президент Российской ассоциации парентерального и энтерального питания, Москва.

Сидоренко Сергей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры медицинской микробиологии НИИ детских инфекций ФМБА России, руководитель отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург.

Сметкин Алексей Анатольевич — к.м.н., ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета, Архангельск.

Филимонов Михаил Иванович — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Хачатрян Нана Николаевна — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова» МЗ РФ, Москва.

Хорошилов Сергей Евгеньевич — д.м.н., заведующий отделением гемодиализа ФГКУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко» МО РФ, ведущий научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, заслуженный врач РФ, Москва.

Храпов Кирилл Николаевич — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург.

Чубарова Антонина Игоревна — д.м.н., профессор, главный врач детской городской больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Шабалов Николай Павлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, президент Союза педиатров Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург.

Шабунин Алексей Васильевич — д.м.н., профессор, главный врач ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ Москвы, заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, главный внештатный хирург ДЗ Москвы, Москва.

Шестопалов Александр Ефимович — д.м.н., профессор, консультант анестезиолог-реаниматолог ФГКУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко»

МО РФ, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии Российского университета дружбы народов, руководитель отдела «Клиническое питание» Российской ассоциации парентерального и энтерального питания, Москва.

Шляпников Сергей Алексеевич — д.м.н., профессор, руководитель клиники хирургических инфекций НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург.

Щеголев Александр Иванович — д.м.н., профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

Щеголев Алексей Валерианович — д.м.н., доцент, начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, главный анестезиолог-реаниматолог МО РФ, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заслуженный врач РФ, Санкт-Петербург.

Яковлев Сергей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Москва.

Яковлева Ирина Ивановна — д.м.н., заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 4 для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГКБ № 52 ДЗ Москвы, главный внештатный специалист СЗАО Москвы, Москва.

Ярошецкий Андрей Игоревич — к.м.н., заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, врач-реаниматолог ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗ Москвы, Москва.

Ярустовский Михаил Борисович — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории экстракорпоральной поддержки жизненно важных органов, ученый секретарь ФГБУ «НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва.

Оглавление

Список сокращений	13
Предисловие к четвертому изданию	17
Глава 1. Сепсис: определение, этиопатогенез и клинико-диагностическая концепция (Б.Р. Гельфанд, В.С. Савельев, В.А. Руднов, Г.М. Галстян, Е.Б. Гельфанд, И.Б. Заболотских, К.Н. Золотухин, В.В. Кулабухов, К.М. Лебединский, А.Л. Левит, И.В. Нехаев, А.В. Николенко, Д.Н. Проценко, А.В. Щеголев, А.И. Ярошецкий)	19
1.1. Бактериемия и сепсис	23
1.2. Роль биомаркеров в диагностике сепсиса	25
1.3. Эпидемиология сепсиса	28
1.4. Особенности современной этиологии сепсиса	31
1.5. Роль вирусов в этиологии сепсиса	36
1.6. Роль макроорганизма	38
1.7. Местная и системная воспалительная реакция	39
1.8. Роль эндотелия	44
1.9. Микрочастицы и системное воспаление	46
1.10. Органная дисфункция/недостаточность	47
1.11. Роль иммунного клеточного ответа. Репрограммирование лейкоцитов	50
1.12. Апоптоз, некроз, системное воспаление и органная дисфункция	51
1.13. Роль особенностей микробного фактора в патогенезе сепсиса	52
Глава 2. Хирургическое лечение сепсиса (В.С. Савельев, С.Ф. Багненко, Е.Г. Григорьев, Н.А. Ефименко, М.Д. Дибиров, А.И. Кириенко, И.И. Затевахин, В.А. Кубышкин, С.А. Шляпников, А.В. Шабунин, Н.Н. Хачатрян, М.И. Филлимонов, А.А. Зеленский)	65
2.1. Оценка клинической эффективности отдельных разновидностей типовых оперативных вмешательств	66
2.1.1. Дренажирование гнойных полостей	66
2.1.2. Хирургическая обработка очага с целью удаления инфицированного некроза (некрэктомия)	67
2.1.3. Хирургическая обработка очага с целью удаления колонизированных (инфицированных) инородных тел	68
2.2. Дифференцированный подход к лечению источника инфицирования в виде перфорации полого органа	68
2.2.1. Оценка показаний к активной хирургической тактике контроля источника при лечении свища	69
2.2.2. Временные категории выполнения оперативного вмешательства	70
2.3. Использование уровней доказательности и объективности применительно к дифференцированной тактике санации источника инфекции	71
2.3.1. Некротизирующие инфекции мягких тканей	71
2.3.2. Гнойно-септические осложнения панкреонекроза	71
2.3.3. Дополнительные исследования для диагностики глубоко расположенных очагов инфекции	72
2.3.4. Санация очагов интраабдоминальной инфекции	74

2.3.5. Хирургическая обработка с целью удаления инфицированных некротических тканей, а также имплантатов и инородных тел.	76
2.3.6. Выполнение разгрузочных операций, полное отведение пассажа содержимого ЖКТ выше дефекта стенки (перфорации или повреждения) и выбор дифференцированной оперативной тактики ...	77
2.3.7. Диагностическая неопределенность	78
Глава 3. Антимикробная терапия сепсиса (Р.С. Козлов, С.В. Яковлев, В.Б. Белобородов, Б.З. Белоцерковский, Н.Н. Клишко, Д.А. Попов, Т.В. Попов, С.В. Сидоренко)	81
Глава 4. Оптимизация транспорта кислорода и гемодинамики при сепсисе (М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, И.Б. Заболотских, К.М. Лебединский, В.В. Ломиворотов, Д.Н. Проценко, А.А. Сметкин, А.В. Щеголев)	112
4.1. Патогенез дизоксии при сепсисе	112
4.2. Устранение дизоксии при сепсисе	118
Глава 5. Респираторная терапия при сепсисе (А.И. Ярошецкий, А.В. Власенко, А.И. Грицан, О.В. Игнатенко, М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, В.А. Мазурок, Э.М. Николаенко, К.Н. Храпов)	139
5.1. Причины острой дыхательной недостаточности при сепсисе	139
5.2. Патогенез повреждения легких при сепсисе	144
5.3. Легочная и системная воспалительная реакция	151
5.4. Респираторная поддержка	152
Глава 6. Нутритивно-метаболическая терапия сепсиса. Основные принципы и технологии (В.М. Луфт, А.Е. Шестопалов, И.Н. Лейдерман, С.В. Свиридов, Т.С. Попова, А.И. Салтанов, А.А. Звягин)	170
6.1. Особенности нарушения обмена веществ при сепсисе	170
6.2. Потребности больных с сепсисом в субстратном обеспечении	172
Глава 7. Адьювантная терапия сепсиса (В.В. Кулабухов, К.Н. Золотухин, В.А. Руднов, Е.А. Евдокимов, А.О. Мамонтова, Е.П. Родионов, М.А. Магомедов)	197
Глава 8. Иммунокорригирующая терапия при сепсисе (И.В. Нехаев, Е.Б. Гельфанд, Е.М. Кон)	213
Глава 9. Современные методы экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении сепсиса (М.Б. Ярустовский, С.И. Рей, А.Н. Белых, М.В. Захаров, В.В. Кулабухов, С.Е. Хорошилов, И.И. Яковлева)	229
Глава 10. Особенности диагностики и интенсивной терапии сепсиса у детей (А.У. Лекманов, П.И. Миронов)	255
Глава 11. Сепсис у новорожденных и детей раннего возраста (М.В. Дегтярева, Г.А. Самсыгина, Н.П. Шабалов, Г.Н. Буслаева, А.И. Чубарова, Д.Н. Дегтярев, О.В. Ионов, Е.Н. Байбарина)	294
Глава 12. Патологическая анатомия сепсиса (О.Д. Мишнев, Л.М. Гринберг, О.В. Зайратьянц, Л.В. Леонова, А.И. Щеголев)	322
12.1. Определения терминов и понятий	328
12.2. Общие вопросы этиологии и патогенеза	333
12.3. Патологоанатомическая диагностика сепсиса у детей	374
12.4. Принципы оформления патологоанатомического диагноза и медицинского свидетельства о смерти	388

Список сокращений

ACCM	— Американское сообщество критической медицины
Carb	— карбапенемазы
CARS	— синдром компенсаторной противовоспалительной реакции (compensatory anti-inflammatory response syndrome)
CINC	— цитокин-индуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов
CNS	— коагулазонегативный стафилококк
CPFA	— процедура комбинированной плазмофильтрации и адсорбции
EAA	— уровень активности эндотоксина (endotoxin activity assay)
GIPS	— синдром глобального усиления проницаемости (global increase penetration syndrome)
GM-CSF	— гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор
HVHF	— высокообъемная гемофильтрация (high-volume haemofiltration)
IFN	— интерфероны
LBP	— липополисахарид-связывающий протеин
LPS	— липополисахарид
MARS	— синдром смешанной антагонистической реакции (mixed antagonistic response syndrome)
MRCNS	— метициллинорезистентные коагулазонегативные стафилококки
MRSA	— метиллинорезистентные стафилококки
MSSA	— метициллин(оксациллин)чувствительные штаммы
PAF	— фактор активации тромбоцитов
PEEP	— положительное конечное экспираторное давление
PRR	— паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors)
SIRS	— синдром системной воспалительной реакции
SLED	— продолженный низкоэффективный диализ (sustained low-efficiency dialysis)
TLR	— Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors)
TNF- α	— фактор некроза опухоли альфа
VEGF	— сосудистый эндотелиальный ростовой фактор
VRE	— ванкомицинорезистентные энтерококки
АБП	— антибактериальный препарат
АГ	— аминокгликозиды

АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АТ III	— антитромбин III
АТФ	— аденозинтрифосфат
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БЛРС	— бета-лактамаза расширенного спектра
БП	— биопленка
ВАП	— вентилятор-ассоциированная пневмония
ВвИг	— внутривенные иммуноглобулины
ВОГФ	— высокообъемная гемофильтрация
ВСВЛ	— внесосудистая вода легких
ГКДО	— глобальный конечно-диастолический объем
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ	— гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ГЭК	— гидроксизетилкрахмал
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГК	— докозагексаеновая кислота
ДЗЛА	— давление заклинивания легочной артерии
ДК	— диагностический коэффициент
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗП	— зондовое питание
ЗПТ	— заместительная почечная терапия
ИАГ	— интраабдоминальная гипертензия
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВГОК	— индекс внутригрудного объема крови
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИВСВЛ	— индекс внесосудистой воды в легких
ИГД	— интермиттирующий гемодиализ
ИГКДО	— индекс глобального конечно-диастолического объема
ИГХ	— иммуногистохимия
ИМТ	— идеальная масса тела
КВ	— классическое воспаление
КОД	— коллоидно-онкотическое давление
КОС	— кислотно-основное состояние
КПЭ	— карбапенемапродуцирующие энтеробактерии
КР	— клинические рекомендации
КТ	— компьютерная томография
КЩС	— кислотно-щелочное состояние
ЛПС	— липополисахарид

ЛПУ	— лечебно-профилактическое учреждение
МОД	— мультиорганный дисфункция
МПАП	— молекулярные факторы, ассоциированные с повреждением
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МПП	— молекулярные паттерны патогенов
МТ	— инфекции мягких тканей
МЧ	— микрочастицы
НА	— норадреналин
НИ	— нозокомиальная инфекция
НМВ	— неинвазивная масочная вентиляция
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
НМТ	— нутритивно-метаболическая терапия
НП	— нутритивная поддержка
НПивл	— нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ (ВАП)
ОВвИг	— обогащенные внутривенные иммуноглобулины
ОДК	— острый диссеминированный кандидоз
ОДН	— острая дыхательная недостаточность
ОНМТ	— очень низкая масса тела
ОПЛ	— острое повреждение легких
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОПП	— острое почечное повреждение
ОПС	— общее периферическое сопротивление
ОР	— относительный риск
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПАРП	— поли(АДФ-рибоза)полимераза
ПВ	— протромбиновое время
ПДКВ	— положительное давление конца выдоха
ПДФ	— продукты деградации фибрина
ПЗПТ	— постоянная заместительная почечная терапия
ПКВ	— посткапиллярные венулы
ПКТ	— прокальцитонин
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
ПОН	— полиорганный недостаточность
ПОРИТ	— педиатрическое отделение реанимации и интенсивной терапии
ПРР	— паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors)
ПС	— питательная смесь

ПТИ	— протромбиновый индекс
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РАО	— отделение анестезиологии и реанимации
РАСПМ	— Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
РИОРИТа	— распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии
РКИ	— рандомизированное контролируемое исследование
РКФМ	— растворимые комплексы фибрин-фибриноген мономеров
СВ	— сердечный выброс
СВО	— системный воспалительный ответ
СВР	— системная воспалительная реакция
СИ	— сердечный индекс
СИЭ	— сепсис-индуцированная острая энцефалопатия
СРБ	— С-реактивный белок
ССВР	— синдром системной воспалительной реакции
СШ	— стафилококковый шок
ТКФ	— точный критерий Фишера
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФОЕ	— функциональная остаточная емкость
ФХ	— фторхинолоны
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦНС	— центральная нервная система
ЦНТ	— целенаправленная терапия
ЦС	— цефалоспорины
ЧД	— частота дыхания
ЧМТ	— черепно-мозговая травма
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКМО	— экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭОК	— экстракорпоральное очищение крови
ЭПК	— эйкозапентаеновая кислота
ЭПС	— экстрацеллюлярная полимерная субстанция
ЭТ	— эндотелий
Эхо-КГ	— эхокардиография

Предисловие к четвертому изданию

Почти 12 лет прошло с момента проведения Калужской согласительной конференции по сепсису, которая под эгидой Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям собрала врачей различного профиля — хирургов, травматологов, анестезиологов-реаниматологов, клинических микробиологов, антимикробных химиотерапевтов, патологоанатомов со всех регионов и стала отправной точкой для выработки единой идеологической, клинко-диагностической и лечебной концепции сепсиса не только для России, но всего русскоязычного пространства. Спустя годы можно с уверенностью констатировать, что эта конференция стала эпохальным событием для отечественной медицины.

По итогам Калужской согласительной конференции в 2004 и 2006 гг. было опубликовано практическое руководство «Сепсис в начале XXI века: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика», которое стало первым в нашей стране подобным руководством. С тех пор все меньше и меньше приходится сталкиваться с устаревшими понятиями и представлениями о сепсисе как о болезни, при которой микробы либо живут в крови (бактериемии, септицемии), либо вызывают отсева в различные органы (септикопиемия). Со всех трибун страны разного уровня звучит «синдром системной воспалительной реакции» и критерии диагностики сепсиса, основанные на системной воспалительной реакции.

Но время не стоит на месте, и в 2015 г. на международном септическом форуме были пересмотрены критерии сепсиса (Сепсис-3), в основу которых легло понимание того, что сепсиса не бывает без органной дисфункции, поэтому термин «тяжелый сепсис» должен быть предан забвению, а стратификация тяжести сепсиса должна базироваться не на критериях системной воспалительной реакции, а на степени тяжести органной дисфункции.

Эта обновленная классификация сепсиса нашла быстрый отклик в умах российских экспертов по сепсису ввиду сходно-

сти этой концепции с воззрениями классических отечественных септических школ, начиная с И.В. Давыдовского.

Кроме того, за последние пять лет произошли революционные изменения в стратегии инфузионной терапии при сепсисе, опубликованы масштабные рандомизированные исследования по транспорту кислорода при септическом шоке, изменилась концепция респираторной поддержки, появились целый ряд новых антимикробных препаратов и новые пути решения проблем резистентности микроорганизмов к антибиотикам, активно внедрены методы малоинвазивной хирургии при сепсисе.

В феврале 2016 г. в Москве состоялся Экспертный совет «Сепсис-2016», результатом работы которого и стало это обновленное издание. Энтузиазм, с которым авторы настоящего руководства взяли за его обновление, нашел отражение в четкой и сбалансированной позиции по диагностике и интенсивной терапии сепсиса с учетом всех произошедших изменений.

Мы надеемся, что руководство будет полезно специалистам всех направлений клинической медицины и, что самое главное, поможет в спасении жизни наших пациентов.

*Президент РАСХИ, академик РАН,
профессор Б.Р. Гельфанд*



Глава 1. Сепсис: определение, этиопатогенез и клинко-диагностическая концепция

*Б.Р. Гельфанд, В.С. Савельев, В.А. Руднов, Г.М. Галстян,
Е.Б. Гельфанд, И.Б. Заболотских, К.Н. Золотухин,
В.В. Кулабухов, К.М. Лебединский, А.Л. Левит, И.В. Нехаев,
А.В. Николенко, Д.Н. Проценко, А.В. Щеголев, А.И. Ярошецкий*

И.В. Давыдовский в своей книге «Проблемы причинности в медицине», изданной в 1962 г., подводя итог своим многолетним исследованиям по сепсису, приходит к заключению: «Инфекционная болезнь — это своеобразное отражение двусторонней деятельности; она не имеет ничего общего ни с банальной интоксикацией, ни с нападением агрессора, пускающего в ход отравляющие вещества... Причины инфекции надо искать в физиологии организма, а не в физиологии микроба» [9]. Исследования многих ученых всего мира в XX в. были посвящены этой проблеме [1–20, 22].

К концу XX в. стало очевидным, что рассмотрение *сепсиса в качестве системной реакции на инфекционный очаг* более точно отражает характер происходящих в организме изменений — впервые такое определение дала согласительная конференция Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины — ACCP/SCCM, состоявшаяся в Чикаго в 1991 г. [14].

В нашей стране согласованная междисциплинарная позиция экспертов по определению и клинко-диагностической концепции сепсиса принята согласительной Калужской конференцией по сепсису в 2004 г. Российские эксперты из практических соображений сочли необходимым расширить интерпретацию определения сепсиса, не отходя от его принципиальной сути: **«Сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде**

генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую)» [21].

В 2014 г. на Международном септическом форуме в Институте Пастера в Париже концепция синдрома системной воспалительной реакции и современная классификации сепсиса подверглись жесткой критике [23]. Авторы указывали на три основные проблемы, связанные с клинической интерпретацией критериев системной воспалительной реакции (СВР):

- их низкую специфичность и высокую чувствительность, которая ведет к тому, что до 90% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с различной патологией могут иметь признаки СВР;
- проявления СВР зачастую являются адекватным ответом на инфекцию, они могут развиваться и при нетяжелых вирусных заболеваниях, которые наряду с механизмами, лежащими в основе их формирования, имеют компенсаторное значение, способствуя выздоровлению, а, наоборот, более неблагоприятным является отсутствие симптомов СВР, в частности у иммунокомпрометированных пациентов расшифровка природы СВР является не всегда простой, поскольку ее клинико-лабораторные признаки могут наблюдаться и при воспалении неинфекционного генеза — механической и термической травме, панкреонекрозе, реперфузионном синдроме. Более того, оказалось, что и при травме, и при внутривенном введении в эксперименте липополисахарида в митохондриях лейкоцитов активируются одни и те же участки РНК. Природа системного воспаления и структура ПОН на инфекцию и стерильное повреждение принципиально не отличаются. Происходит совместная активация врожденного и приобретенного иммунитета как для эрадикации микробного фактора, так и для восстановления поврежденных тканей.

Можно констатировать, что предпринятые в 2001 г. попытки повышения надежности диагноза посредством расширения

числа признаков не позволили продвинуться вперед из-за риска снижения специфичности диагноза. Кроме того, оказывалось, что в рутинной практике понятия «сепсис» и «тяжелый сепсис» используют как взаимозаменяемые.

На основании 3-го международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока было принято следующее определение (2015):

«Сепсис характеризуется появлением в связи с инфекцией органной дисфункции по шкале SOFA, оцениваемой в 2 или более баллов [111, 112], а септический шок является клиническим вариантом течения сепсиса с развитием артериальной гипотензии, не устраняемой посредством инфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л) и требующей использования катехоламинов для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст.».

Эксперты РАСХИ в 2016 г. посчитали оправданным внесение в определение и критерии диагноза наряду с развитием острой органной дисфункции в качестве дополнительного фактора развития дистантных пиемических очагов, появление которых может не приводить к органной дисфункции, но вызывать на генерализацию воспаления с повреждением тканей в других анатомических зонах.

Сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации.

Для оценки органной дисфункции следует использовать шкалу SOFA — Sepsis-related (sequential) organ failure assessment. Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции, значение 2 и более баллов при наличии очага инфекции соответствуют сепсису. Данная шкала имеет на сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение высокой информационной значимости при минимуме составляющих параметров, что делает возможным ее использование в большинстве отечественных лечебных учреждений.

Для скрининга пациентов с высокой вероятностью развития сепсиса, и в том числе рассмотрения возможности ранней госпитализации в ОРИТ, следует использовать критерии Quick SOFA (qSOFA) (экспресс-SOFA), позволяющие предполагать наличие сепсиса по клиническим признакам без лабораторных исследований:

- снижение уровня сознания до 13 и менее баллов шкалы комы Глазго;
- снижение систолического артериального давления менее 100 мм рт. ст.;
- частота дыхания 22 и более.

Каждому из признаков придается по одному баллу. В случае наличия двух или трех баллов вероятность присутствия инфекции в варианте сепсиса составляет около 80%, превышая диагностическую ценность классической шкалы SOFA, с более высоким риском смерти в 3–14 раз в сравнении с индексом qSOFA менее двух баллов [113].

В связи с тем, что популяция пациентов с сепсисом является гетерогенной не только по характеру и выраженности нарушений гомеостаза, также по возрасту и сопутствующей хронической патологии, что отражается на особенностях течения инфекционного процесса, необходима оценка и общей тяжести состояния по шкалам APACHE II или SAPS II.

Наличие инфекционного процесса устанавливают на основании следующих признаков:

- классические клинические симптомы воспаления тканей (*rubor, tumor, color, dolor*), обнаружение лейкоцитов и/или микробов в жидких средах организма, которые в норме являются стерильными, перфорации полого органа;
- рентгенографические признаки пневмонии с экспекторацией гнойной мокроты.

Если состояние пациента позволяет, то для идентификации инфекционного очага могут быть использованы компьютерная или магнитно-резонансная томография, методы ультразвуковой диагностики.

Предлагаемая терминология и критерии диагностики сепсиса представлены в *табл. 1.1*.

Таблица 1.1. Классификация инфекционного процесса и критерии диагностики сепсиса

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) — системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: – температура тела > 38 °C или < 36 °C – ЧСС > 90/мин – ЧД > 20/мин или признаки гипервентиляции (PaCO ₂ < 32 мм рт. ст.) – лейкоциты крови > 12 × 10 ⁹ /л или < 4 × 10 ⁹ /л или незрелых форм > 10%
Локальная инфекция	Пациенты с инфекционным очагом с синдромом или без синдрома СВР и не имеющие проявлений органно-системной дисфункции или микробной диссеминации из первичного очага
Сепсис — синдром СВР инфекционной природы в сочетании с остро возникшими признаками повреждения собственных тканей и органов	Наличие очага инфекции, синдрома СВР в сочетании с признаками органно-системной дисфункции в 2 и более баллов согласно шкалы SOFA или без таковых при наличии отдаленных пиемических очагов
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л) и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов для поддержания СрАД более 65 мм рт. ст.
<i>Дополнительные дефиниции</i>	
Синдром полиорганной недостаточности/дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

1.1. Бактериемия и сепсис

Бактериемия — выделение микроорганизмов из крови, является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Отсутствие бактериемии не должно исключить возможность постановки диагноза при наличии обозначенных выше критериев сепсиса. Даже при самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий даже у самых тяжелых

больных частота выявления бактериемии, как правило, не превышает 40%.

Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления должна расцениваться как транзиторная бактериемия, не связанная с септическим процессом. Тем не менее микробиологические исследования, в том числе крови, при строгом соблюдении техники ее забора и транспортировки являются обязательным компонентом диагностического поиска даже при подозрении на возможность сепсиса.

Клиническая значимость регистрации бактериемии заключается:

- в подтверждении диагноза и определении этиологии инфекционного процесса;
- получении доказательств механизма развития сепсиса (напр. катетер-связанная ангиогенная инфекция);
- аргументации тяжести течения патологического процесса для некоторых клинических ситуаций (напр., септический эндокардит, синегнойная и клебсиеллезная инфекция);
- обосновании выбора или смены режима антибиотикотерапии;
- оценке эффективности проводимой терапии.

При заборе крови желательное использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами, в которых кровь может находиться при комнатной температуре до двух суток до постановки на культивацию в лаборатории. Исследование рекомендуется проводить до назначения курса антибактериальной терапии. При необходимости анализа на фоне антимикробной терапии кровь отбирают непосредственно перед очередной инъекцией антибиотика (в момент наименьшей концентрации препарата в крови). Необходимо стремиться к проведению взятия крови из двух периферических вен. Забор крови через катетер осуществляется, если он находится в вене менее 48 ч. Не доказано преимуществ забора крови из артерии. При диагностике катетер-ассоциированной инфекции одновременно исследуют пробы из вены и катетера.

Взятие крови следует проводить до назначения курса антибактериальной терапии. При необходимости анализа на фоне антимикробной терапии кровь отбирают непосредственно перед очередной инъекцией антибиотика (в момент наименьшей концентрации препарата в крови). Так, для взрослого оптимальным является одномоментный отбор 20 мл крови, распределенных в два флакона (можно использовать в том числе специальную среду для выделения анаэробов, грибов). Необходимым минимумом забора являются две пробы по 10 мл (для взрослых), взятые из вен разных верхних конечностей с интервалом 30 мин. Оптимально — забор трех проб крови, что существенно повышает возможность выявления возбудителя. Больше количество проб не имеет преимуществ перед трехкратным забором в плане частоты выявления бактериемии. Взятие крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода.

Согласно результатам EPIC II, первичная бактериемия (без подтвержденного локального очага инфекции) как клиническая форма сепсиса встречалась у 15,1%. Ее частота заметно варьировала в различных регионах планеты от 25,8% в Северной Америке до 10,8% в Центральной и Южной Америке, составляя в Восточной Европе 13,1% [25].

Установленное различие в ее распространенности может быть связано с тремя основными причинами: количеством пациентов группы риска, организацией диагностического процесса и уровнем лабораторных технологий.

В этиологической структуре бактериемии доминируют грампозитивные бактерии, на которые приходится около двух третей случаев [26].

1.2. Роль биомаркеров в диагностике сепсиса

Низкая специфичность критериев ССВР послужила причиной разработки подходов дифференциальной диагностики синдрома инфекционного и неинфекционного генеза. Используемая с этой целью стандартная микробиологическая диагностика требует времени — не менее 48 ч, а в большинстве случаев и более длительного срока. Кроме того, на ее результаты может влиять предшествующая антибактериальная терапия,

трудности или дефекты забора биологического материала. Нередко у пациентов, требующих длительного пребывания в ОРИТ и использования инвазивных методов органно-системной поддержки, возникают проблемы, связанные с клинической интерпретацией выделенного микроорганизма — разделением процессов инфекции и колонизации. Весомым подспорьем в диагностике сепсиса до сих пор может служить определение содержания в крови **прокальцитонина** (ПКТ) — маркера системного воспаления, инициированного бактериями. Главными индукторами его синтеза и либерации являются эндотоксин грамотрицательных бактерий, фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6). Генерализованные формы туберкулеза и тяжелые вирусные инфекции (грипп) не сопровождаются повышением его уровня в системном кровотоке. Для определения содержания прокальцитонина могут использоваться как полуколичественные экспресс-тесты, так и аппаратура для прямого измерения в крови данного прогормона иммунолюминиметрическим методом. ПКТ в наибольшей степени отвечает свойствам приемлемого для клинической практики биомаркера: стабильность, воспроизводимость, быстрота получения результата и относительная доступность. Необходимо отметить, что единой, общепринятой диагностической точки ПКТ, указывающей на развитие сепсиса, не существует. Однако, как следует из большинства исследований, в качестве ориентира для принятия решения следует ориентироваться на значение выше 1,0 нг/мл [27–29]. Результаты метаанализа С. Wacker и соавт. показывают, что чувствительность и специфичность в диагностике сепсиса по уровню ПКТ почти достигают отметки в 80%, составляя в среднем 77 и 79% соответственно [29]. Вместе с тем следует иметь в виду возможность повышения ПКТ при некоторых аутоиммунных заболеваниях, после тяжелых травматичных операций и геморрагическом инсульте.

В клинических рекомендациях (КР) экспертов SSC-2012 отмечается, что низкое содержание ПКТ (менее 0,5 нг/мл) у лиц с СВР с высокой степенью надежности указывает на отсутствие сепсиса [30]. Оптимальные диагностические значения **С-реактивного белка** находятся в диапазоне 79–88 мг/л. Одна-

ко интерпретация его содержания должна также выполняться с осторожностью в силу менее значимой диагностической ценности в сравнении с ПКТ. В связи с ограниченным объемом данных новый биомаркер **пресепсин** вводить в качестве приоритетного теста диагностики пока преждевременно. Если в первом сравнительном исследовании, выполненном в Японии, показано преимущество пресепсина над ПКТ в отношении его диагностической ценности, то в последующих работах информационная ценность оказалась сравнимой или более низкой [31, 32]. Появившийся в 2015 г. метаанализ восьми клинических исследований суммарно показал весьма высокую диагностическую значимость пресепсина: чувствительность — 86%; специфичность — 78% [33]. Между тем остается неясным, как будет изменяться его уровень после травмы, включая оперативные вмешательства, при вирусных инфекциях, туберкулезе, системных заболеваниях соединительной ткани, нейтропенической лихорадке и других клинических ситуациях. Настораживает также и то обстоятельство, что различные исследователи дают крайне широкий разброс по диагностической точке разделения (cut-off) при идентификации сепсиса — от 362 (249–745) пг/мл до 2866 (1579–4154) пг/мл [32–34], что затрудняет принятие решения в клинической практике.

На настоящий момент очевидно, что абсолютизировать полученные результаты по определению содержания в крови любого из биомаркеров нельзя. Их необходимо соизмерять с конкретной клинической ситуацией и спецификой течения болезни. Уровень содержания какой бы то ни было эндогенной субстанции будет определяться реактивностью пациента, особенностями ее кинетики, характером возбудителя, локализацией очага инфекции, а также временем от начала заболевания до забора материала и находится под влиянием отдельных компонентов лечения.

В этой связи при поступлении пациента в стационар с подозрением на сепсис, когда клинический осмотр не позволяет установить или заподозрить первичный локус инфекции, следует ориентироваться на комплекс клинико-лабораторных параметров, соответствующие изменения которых делают целесообразным расширение объема диагностического поиска

и рассмотрение вопроса о старте антимикробной терапии. Таковыми условными «сигналами» могут служить: температура тела более 38,3 °С, тахикардия выше 120 уд/мин, систолическое давление менее 90 мм рт. ст., прокальцитонин > 0,5 нг/мл, число палочкоядерных форм лейкоцитов более 5%, лимфоцитопения < $0,5 \times 10^9/\text{л}$, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов > 10, тромбоцитопения < $150 \times 10^9/\text{л}$, лактат выше 2 ммоль/л [67].

1.3. Эпидемиология сепсиса

Унификация критериев диагноза позволила составить представление о распространенности сепсиса в отдельных регионах мира. Однако, находясь на этапе изменений критериев сепсиса, следует понимать необходимость проведения новых эпидемиологических исследований. В этой связи акцент в отношении встречаемости сепсиса в настоящее время должен быть сделан на септическом шоке и сепсисе. Между тем, и это следует подчеркнуть, сведения по России по-прежнему крайне ограничены.

Обобщенные результаты исследования EPIC II в сопоставлении с данными восьми российских центров, участвовавших в нем, свидетельствуют о более высокой частоте инфекций в нашей стране: 50,9% в среднем, против 58% в России. Частота грамтрицательных инфекций в России также оказалась выше среднего значения — 73,1% (в среднем 62%) [35].

По данным исследования, проведенного в клинике факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого, частота нозокомиальных инфекций с развитием синдрома системной воспалительной реакции и органной дисфункции составляет 91,4%. При этом инфекционные осложнения приводили к развитию сепсиса в 43,9%, тяжелого сепсиса — в 43%, септического шока — в 4,1% случаев [36].

Определенную ориентировочную информацию может дать и двухэтапное однодневное исследование РИОРИТа (распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии), в котором участвовали 62 центра 29 городов Российской Федерации, являющиеся крупными отделениями реанимации и интенсивной терапии городских или областных

клинических больниц. Объектом исследования в нем служили истории болезни и реанимационные карты взрослых пациентов, находившихся в ОРИТ [37].

В среднем на день регистрации доля больных с инфекцией различной локализации и разной степенью тяжести патологического процесса среди пациентов отделений реанимации составила 34,1% (0–83,3%). При этом у 20,2% больных с инфекцией отмечалось развитие септического шока. Таким образом, на эту категорию больных с инфекцией приходилось 6,88% от всех госпитализированных в отделения реанимации. Между тем наблюдалось весьма значительное отличие в ее распространенности в зависимости от типа отделения и профиля госпитализируемых больных. Отмечено, что инфекционный процесс чаще наблюдался в поливалентных отделениях, оказывающих помощь взрослым больным с травмой и неотложной хирургической патологией. В то же время в ряде акушерских, педиатрических, кардиологических отделений и РАО, связанных с подразделениями, осуществляющими плановую хирургическую помощь (онкология, нейрохирургия, сердечно-сосудистая хирургия), такие пациенты могли вообще отсутствовать. К сожалению, за рамками исследования остались пациенты в профильных отделениях ЛПУ, и оно не смогло ответить на вопрос встречаемости сепсиса в целом.

Уникальное одномоментное эпидемиологическое исследование (08.05.2007), оценивающее распространенность инфекций в ОРИТ, — EPIC II, включившее в анализ 14 414 пациентов из 1265 ОРИТ 76 стран, позволило оценить и структуру больных в зависимости от локализации первичного очага инфекции в различных регионах мира (табл. 1.2). Из представленных данных очевидно преобладание пневмониогенной и абдоминальной форм сепсиса, которые встречались с частотой соответственно от 56,8 до 71,6% и от 16,6 до 21,8%. Между тем отмечено и существование определенных региональных особенностей: более высокая частота в США и Канаде первичной бактериемии и уросепсиса. В странах Восточной Европы и России выше средних значений распространенность пневмониогенного сепсиса, уросепсиса, ниже — первичной бактериемии.

Таблица 1.2. Распространенность сепсиса в зависимости от локализации первичного инфекционного очага

Локализация инфекционного очага	Количество больных с инфекцией				
	В целом	Западная Европа	Восточная Европа	Северная Америка	Азия
	7087 (51,4%)	3683 (49%)	426 (56,4%)	607 (48,4%)	707 (52,6%)
Легкие	4503 (63,5%)	63,3%	71,6%	56,8%	65,6%
Брюшная полость	1392 (19,6%)	21,2%	21,8%	16,6%	17,8%
Кровь (первичная бактериемия)	1071 (15,1%)	14,8%	12,4%	25,9%	15,7%
Мочевыводящие пути	1011 (14,3%)	11,2%	19,7%	22,2%	15,7%
Кожа	467 (6,6%)	6,6%	8,7%	4,3%	7,2%
Катетер-связанные инфекции	332 (4,7%)	4,6%	4,9%	2,6%	4,5%
ЦНС	208 (2,9%)	2,7%	2,7%	2,3%	2,7%
Другие	540 (7,6%)	7,8%	7,8%	10,2%	5,0%

В целом, принимая во внимание результаты эпидемиологических исследований, проведенных в США, Европе и Австралии, можно утверждать, что частота сепсиса, по крайней мере в индустриально развитых странах, составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения.

На настоящий момент наиболее впечатляющие данные о снижении летальности у пациентов с сепсисом получены в Австралии и Новой Зеландии. В результате 14-летнего периода наблюдения (2000–2013), проведенного в 172 ОРИТ, показано снижение летальности с 36,1 до 18,3% у больных с сепсисом и СВР(+) с аналогичной динамикой при сепсисе и СВР(–) — с 27,7 до 9,3% [39].

В самом общем виде эпидемиологические данные подтверждают мнение о том, что различия в уровне жизни, этнической структуре, причинах смерти населения и системах оказания медицинской помощи, включая организацию лечебного процесса в ОРИТ, не позволяют полностью экстраполировать результаты международных исследований.

1.4. Особенности современной этиологии сепсиса

На сегодняшний день в большинстве крупных многопрофильных медицинских центров имеет место незначительное превалирование грамотрицательного (Гр-) сепсиса. Так, в исследовании EPIC II (2007), включившем более 14 000 пациентов из 76 стран по всему миру грамположительные микроорганизмы были причиной инфекции в отделении интенсивной терапии в 47% случаев, а грамотрицательные — в 62%.

Инвазивность лечения и усиление действия неблагоприятных факторов, подавляющих системы прогнотикоинфекционной защиты организма, увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *S. epidermidis*. В общей этиологической структуре сепсиса его частота сегодня варьирует от 8 до 14%. Среди популяции различных видов стафилококка — возбудителей сепсиса — наблюдается неуклонное увеличение метициллин(оксациллин)-резистентных штаммов — 29–65%.

Между тем внедрение программ инфекционного контроля на национальном уровне и ограничение использования антибактериальных препаратов (АБП) в Германии и Франции позволили снизить распространенность MRSA в ОРИТ, что свидетельствует о потенциальной управляемости ситуацией и новом витке изменения спектра возбудителей НИ [54, 55].

Снижение доминирующей роли грамотрицательных микроорганизмов сопровождается изменениями этиологической структуры внутри этой группы.

Выросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), а также энтеробактерий продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов ОРИТ. Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с увеличением продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния, в результате внедрения новых технологий органно-системной поддержки, дефектами инфек-

ционного контроля и неоправданно высоким применением в клинической практике АБП широкого спектра действия, в частности цефалоспоринов 3-го поколения, ципрофлоксацина и имипенема.

В целом в результате обозначенных закономерностей развития современной медицины этиологическая структура возбудителей нозокомиального сепсиса стала схожей в большинстве крупных ОРИТ, ее начали характеризовать по первым буквам названия рода микроорганизмов [56]: «no ESKAPE» («выхода нет») (*escape* — англ. избегать) *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*

Все отмеченные бактерии демонстрируют нарастающую устойчивость к антимикробным препаратам. Новым крайне неблагоприятным явлением стало формирование феномена панрезистентности — устойчивости ко всем зарегистрированным и рекомендованным для терапии АБП. Прежде всего он касается *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, свободно живущих во внешней среде бактерий, обладающих крайне высокой способностью к экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости. Главные негативные последствия, сопровождающие рост резистентности, — повышение летальности и материальных затрат.

Основное отличие этиологической структуры инфекций ОРИТ Восточной Европы от Западной и от Северной Америки заключается в меньшей распространенности грампозитивных бактерий и в значительно большей — грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

В отечественном многоцентровом исследовании РИОРИТа в качестве возбудителей инфекций исследователями идентифицировано 289 микроорганизмов: в 253 случаях — бактерии, в 29 — микроскопические грибы и в 7 — вирусы [37]. Грамотрицательные бактерии выступали в качестве ведущих возбудителей инфекций в 63,7% от всех случаев или 72,7% — от бактериальных. Распространенность инфекций, связанных с грампозитивными бактериями в общей этиологической структуре, была почти в три раза ниже — 23,9%.

Среди грамотрицательных бактерий в качестве возбудителей лидирующие позиции занимали представители семейства *Enterobacteriaceae* — 52,7%; *P. aeruginosa* — 29,9% и *Acinetobacter spp.* — 15,7%.

В свою очередь в семействе *Enterobacteriaceae* главную роль играли *K. pneumoniae* — 34% и *E. coli* — 28,9%.

В общей структуре возбудителей, согласно данным ЕРИС II, частота выявления бактерий из семейства *Enterobacteriaceae* в РФ была сравнима с их распространенностью в ОРИТ Западной Европы — 33,0 и 33,8%, а также Северной Америки — 33,0 и 31,2%, но ниже, чем в Восточной Европе, — 43,6%.

Между тем существующие доказательства значительно большей распространенности в нашей стране БЛРС-продуцентов среди семейства *Enterobacteriaceae* указывают на максимальное сужение возможности выбора препаратов для эффективной терапии [17]. Другими негативными последствиями являются повышение летальности и, что немаловажно, стоимости терапии в связи неизбежностью увеличения потребности карбапенемов. В свою очередь увеличение частоты назначения карбапенемов будет сопровождаться риском селекции штаммов, устойчивых к АБП данного класса. Особую тревогу вызывают зарегистрированные в ряде стран Европы вспышки НИ в ОРИТ, обусловленных штаммами *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы [58].

Частота инфекций, связанных с *Acinetobacter spp.*, в России была заметно выше, чем Западной Европе — 9,9 против 5,6%, и в Северной Америке — 3,9%. Однако кумулятивные данные по данному возбудителю в ЕРИС II принципиально не отличались — 8,9%, но были выше, чем в SOAP-study, — 3,6%.

Не менее заметные различия наблюдались при анализе распространенности отдельных грампозитивных бактерий — ключевых возбудителей инфекций (табл. 1.3).

Можно констатировать, что до настоящего времени встречаемость грампозитивных инфекций в ОРИТ России остается существенно ниже по сравнению с другими регионами мира. Данная ситуация характерна для большинства клинически значимых бактерий — *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *S. pneumoniae*. В то же время доля MRSA

Таблица 1.3. Сравнительная оценка структуры грампозитивных инфекций РИОРИТа vs. EPIC II (в %)

Возбудители	РИО-РИТа	EPIC II в целом	Западная Европа	Восточная Европа	Северная Америка	Азия
<i>S. aureus</i>	11,5	20,5	19,6	22,1	27,3	15,4
MRSA	7,1	10,3	8,7	10,9	17,4	9,7
<i>S. epidermidis</i>	4,8	10,9	11,4	11,7	12,3	8,9
<i>Enterococcus spp.</i>	4,8	10,6	13,3	13,3	9,9	5,3
<i>S. pneumoniae</i>	1,4	4,2	4,8	4,2	4,3	1,6
Другие	4,7	6,6	6,9	3,9	10,8	4,6

как возбудителя инфекций в РФ среди всех обусловленных золотистым стафилококком составила 61,7%, что совпадает с его встречаемостью в США и Канаде — 63,7%. Однако в силу большей распространенности стафилококковых инфекций в этой части света абсолютное количество MRSA-инфекций у нас пока должно встречаться меньше. Меньшая распространенность других инфекций, в частности связанных с *S. epidermidis*, может быть также объяснена существующими проблемами с лабораторной микробиологической диагностикой в широкой клинической практике, поскольку главными возбудителями ангиогенной катетер-ассоциированной инфекции является популяция коагулазонегативных стафилококков. Энтерококки служат причинными микроорганизмами при более широком спектре клинических ситуаций, относящихся к категории нозокомиальных инфекций: первичная бактериемия, инфекции мочевыводящих путей, эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, третичный перитонит. Тем не менее, учитывая различие в частоте бактериемий, отмеченные выше обстоятельства нельзя не принять во внимание для объяснения двукратной разницы.

Другим гипотетическим объяснением может служить структура госпитализируемых больных в ОРИТ России, Северной Америки и Западной Европы. Однако для его подтвер-

ждения требуется сравнение по факторам риска развития энтерококковых инфекций.

Сепсис, связанный с грибами, также сохраняет устойчивую тенденцию к росту, достигая на сегодня в EPIC II 19% от всех возбудителей инфекций. По-прежнему микроскопические грибки рода *Candida* являются лидирующими среди возбудителей микозов. Главная тенденция последнего времени — повышение роли в генезе сепсиса других видов — *Candida non-albicans*. Спектр возбудителей кандидемии и острого диссеминированного кандидоза (ОДК) в различных лечебных учреждениях варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики. Согласно сводным статистикам, частота встречаемости *C. albicans* — 15–60%; *C. parapsilosis* — 5–40%; *C. glabrata* — 5–25%; *C. tropicalis* — 5–15%; *C. krusei* — 3–7%. Факторами риска системных микозов являются длительное пребывание в ОРИТ, распространенная поверхностная колонизация грибками, длительное применение АБП, стероидов, иммуносупрессоров, нейтропения, исходная тяжесть состояния, ИВЛ, полное парентеральное питание, гемодиализ, повторные трансфузии компонентов крови, инфицированный панкреонекроз и повторные перфорации ЖКТ.

Исследователями РИОРИТа указания на грибки в качестве возбудителей отмечено в 29 случаях (9,2%): *Candida albicans* — 23; *Candida non-albicans* — 4; *Cryptococcus neoformans* — 2, что значительно ниже, чем в EPIC II, где частота выделения всех видов грибов *Candida* составляла 16,8%; *Aspergillus* — 1,4%; других — в 1% от всех случаев.

Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (табл. 1.4). Немаловажное значение, определяющее этиологию сепсиса, имеет факт патогенетического участия в септическом процессе кишечника. Патологическая колонизация кишечной микрофлоры, нарушение микроциркуляции ведут к нарушению проницаемости слизистой оболочки, что сопровождается транслокацией бактерий и их токсинов в порталную систему, а затем — в систему общей циркуляции.

Таблица 1.4. Предположительная этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (внебольничная пневмония)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС-) <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i>) <i>Staphylococcus aureus</i>
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+) <i>Acinetobacter</i> spp.
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.
Кожа и мягкие ткани	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i>
Почки	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.) <i>Enterococcus</i> spp.
Ротоглотка и синусы	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. Анаэробы (<i>Peptostreptococcus</i> spp.)
После спленэктомии	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Внутривенный катетер	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Реже — <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.

1.5. Роль вирусов в этиологии сепсиса

Вирусы могут запускать синдром системного воспаления с тяжелой органной дисфункцией, включая развитие шока, ОРДС, ДВС и ОПН, требующую проведения гемодиализа [62–66]. В качестве таковых в последние годы наиболее громко о себе заявили коронавирусы, вирус «птичьего» гриппа А (H₅N₁) и вирус «свиного» гриппа А (H₁N₁) Калифорния. У иммунокомпрометированных пациентов роль вирусов в этиологии сепсиса выше (в частности, значима роль группы *Herpesviridae*, например цитомегаловируса). Принимая во

Таблица 1.5. Концепция PIRO

Фактор	Проявления
Predisposition (предрасположенность)	Возраст, генетические факторы, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия и др.
Infection (инфекция)	Локализация очага инфекции, возбудитель инфекции
Response (ответ, реакция)	Клинические проявления инфекционного процесса (температура тела, ЧСС, уровень лейкоцитоза, концентрация прокальцитонина, С-реактивного белка и др.)
Organ dysfunction (органная дисфункция)	Для оценки степени органной дисфункции используется шкала SOFA

внимание особенности вирусов, весьма вероятно и появление новых генетических вариантов с высокой вирулентностью.

Патогенез сепсиса. Любое заболевание инфекционной природы — результат двустороннего взаимодействия микро- и макроорганизма.

Дополнением к диагностической концепции сепсиса, предложенной И.В. Давыдовским, может служить концепция PIRO (ПИРО) (2001), предложенная J. Marshall, которая характеризует предрасположенность к инфекции (P), описывает особенности этиологии и локализации первичного очага (I), системную реакцию организма (R) и наличие органной дисфункции (O) (табл. 1.5). Подобный подход дает интегральную оценку конкретной клинической ситуации, объединяя исходные особенности пациента, микроорганизма и результат их взаимодействия — клиничко-лабораторный ответ, в том числе и в варианте возникшего органного повреждения [2].

Предрасположенность. Известно, что в качестве исходных фоновых факторов пациента, модифицирующих течение инфекции, выступает возраст (пожилые, новорожденные), сопутствующая патология (злокачественные новообразования, цирроз печени и др.), иммуносупрессия, связанная с лучевой или химиотерапией, длительным назначением ГКС. На риск развития сепсиса и его тяжесть влияют генетические факторы: дефицит комплемента, неполноценная функция нейтрофилов, дефекты паттерн-распознающих молекул, таких как CD14, Толл-подобных рецепторов, измененная способность к экспрессии цитокинов.

Расовые, половые и возрастные различия летальности при сепсисе наглядно продемонстрированы в проведенном

в США исследовании [52]. Относительный риск (ОР) смерти по отношению к белому населению у негроидной расы, американских индейцев и коренных алеутов выше (2,24 и 1,24 соответственно), а у азиатов — ниже (0,78). ОР смерти у мужского населения по отношению к женскому был идентичным для всех рас — 1,27. С каждым годом жизни вероятность смерти при заболевании сепсисом повышается на 0,67%.

Наиболее значимыми факторами риска смерти при развитии сепсиса служат место его возникновения и фоновая патология: рак различной локализации, цирроз печени, ХСН (NYHA III-IV), ХПН с необходимостью проведения заместительной почечной терапии [53].

Инфекция. На течение сепсиса и его исход влияют локализация первичного очага и вирулентность возбудителя. Так, при уросепсисе риск смерти меньше, чем при наличии очага инфекции в легких и брюшной полости. *J. Cohen* и соавт. предложена прогностическая система, рассчитывающая исход на основании локуса инфекта и этиологии [22].

Реакция. Оценка ответа на инвазию микроорганизмов выполняется по критериям системной воспалительной реакции, содержанию биомаркеров сепсиса, огромного пула белков и различных метаболитов, индивидуального спектра экспрессии генов у конкретного пациента.

Органная дисфункция. Прогрессирующая органная дисфункция является главной причиной смерти при сепсисе. Еще до начала лечения она отражает результат сложившегося взаимодействия макро- и микроорганизма.

Между тем главной движущей силой в формировании клинических проявлений болезни является эндогенный ответ организма, направленный на ограничение возникшей микробной инвазии. Потеря управляемости эндогенного ответа сопровождается развитием органных повреждений и служит одной из главных причин смерти.

1.6. Роль макроорганизма

Сложившиеся на сегодняшний день представления о патогенезе сепсиса — результат обобщения огромного количества

экспериментальных и клинических исследований, выполненных в десятках лабораторий различных стран Европы, Северной Америки, Азии и Австралии. Формулировка *R. Vane* и соавт. концепции синдрома системного воспаления как главной составляющей генеза сепсиса получала в последующие годы более прочное обоснование в силу конкретизации механизмов данного патологического процесса. В нашей стране весомый вклад в развитие понимания механизмов формирования системного воспаления внесли *В.А. Черешнев* и *Е.Ю. Гусев* с сотрудниками, результаты которых изложены в ряде фундаментальных работ, опубликованных за последние 15 лет [70–72].

1.7. Местная и системная воспалительная реакция

Развитие воспалительного процесса является определяющим механизмом антимикробной реакции организма. Рассмотрение сепсиса с позиций синдрома системного воспаления является ключевым моментом в понимании его патогенеза.

Первый оборонительный эшелон против инфекционного агента включает в себя факторы резистентности покровных тканей и слизистых оболочек, механизмы врожденного иммунитета, гуморальные — система комплемента, белки острой фазы, лизоцим и др. и клеточные — моноциты, макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры.

Обнаружение микробной инвазии опосредуется паттерн(образ)-распознающими рецепторами — PPP (pattern recognition receptors — PRR), которые представлены тремя основными типами: клеточными мембранными рецепторами (Toll-like Receptors — TLR1-13, CD14, C-Type Lectin Receptors — CLR и др.); цитоплазматическими рецепторами (Nucleotid binding oligomerization domain — NOD-белки, Retinoic acid inducible gene I protein — RIG-I, Leucine rich repeat containing receptors — NLR и растворимыми молекулами (C3b-компонент комплемента, острофазные белки и др.).

Паттерн-распознающие рецепторы «считывают» молекулярные паттерны патогенов — МПП (pathogen associated molecular patterns — PAMP), структуры, общие для многих микроорганизмов, необходимые для их жизнедеятельности

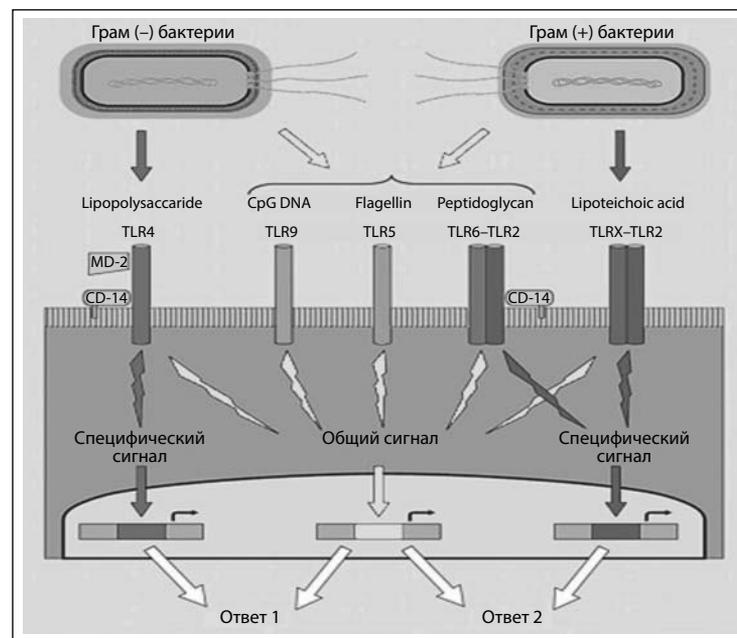
Таблица 1.6. Молекулярные паттерны микроорганизмов и тканевого повреждения [20]

Молекулярный паттерн	Источник	Распознающий рецептор
<i>Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны бактерий</i>		
Липополисахарид	Грам(-) бактерии	TLR4
Липотейхоевая кислота	Грам(+) бактерии	TLR2
Пептидогликан	Большинство бактерий	TLR2
Триацил липопептиды	Большинство бактерий	TLR1, 2
Диацил липопептиды	<i>Mycoplasma spp.</i>	TLR2, 6
Порины	<i>Neisseria</i>	TLR2
Флагеллин	Жгутиковые бактерии	TLR5
СрG ДНК	Все бактерии	TLR9
<i>Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны грибов</i>		
Зимозан	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	TLR2, 6
Фосфолипоманнан	<i>Candida albicans</i>	TLR2
Маннан	<i>Candida albicans</i>	TLR4
β-глюкан	<i>Candida albicans</i>	TLR2
<i>Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением</i>		
Белок теплового шока	Макроорганизм	TLR4
Фибриноген, фибронектин	Макроорганизм	TLR4
HMGB-1	Макроорганизм	TLR2, 4
Гиалуронан	Макроорганизм	TLR4

и не подвергающиеся серьезным мутационным изменениям. К МПП относятся эндотоксин-липолисахарид грамотрицательных бактерий (ЛПС), пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, липотейхоевая кислота, липопептиды, флагеллин, маннан и др. (табл. 1.6).

Особая роль среди всех ППП принадлежит TLR (Толл-подобным рецепторам). Эти рецепторы способны распознать практически все основные типы патогенов: бактерии, вирусы, грибы, простейшие и паразиты. Например, TLR2 связывает компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий, TLR4 — ЛПС, TLR5 — рецептор к флагеллину, TLR9 связывает бактериальную CpG ДНК и ДНК герпесвирусов, а вирусную одноцепочечную РНК распознает TLR7 (рис. 1.1).

Связывание МПП с различными видами ППП приводит к активации внеклеточных факторов врожденного имму-

**Рис. 1.1.** Распознавание патогенов Толл-подобными рецепторами

нитета, включая систему комплемента и воспалительной трансформации многих типов клеток через активацию внутриклеточных сигнальных путей, факторов трансдукции и транскрипции (NF-κB, IRAKs, AP-1, Fos, MyD88, MAPK, Jun, STAT и др.), которые контролируют экспрессию генов иммунного и воспалительного ответа.

Полная активация TLR4 происходит после соединения эндотоксина с ЛПС связывающим белком и взаимодействия данного комплекса с CD14-рецептором и дополнительным белком MD2. После чего через систему протеинов MyD88, TIRAP и IRAC, образующих сигнальный комплекс с митоген-активирующей протеиновой киназой, активируется транскрипционный фактор NF-κB и запускается транскрипция ранних провоспалительных генов, кодирующих синтез IL-1 и TNF.

Существуют и другие белки-адапторы, участвующие в проведении внутриклеточного сигнала при активации иных Толл-подобных рецепторов, — Tram, Trif [73, 75, 76].

Провоспалительные цитокины действуют на клетки-мишени через свои специфические рецепторы, вовлекая их в клеточный ответ освобождения более широкого пула медиаторов, формируя фенотип сепсиса. Только под действием ЛПС может быть экспрессировано или ингибировано около 3700 генов ЛПС [77].

Развитие воспалительного процесса является основным механизмом антимикробной реакции организма. Этот процесс направлен на ограничение и элиминацию внеклеточных паразитов, прежде всего пиогенных бактерий. Очаг воспаления характеризуется выраженной реакцией микрососудов. Данная воспалительная реакция относится к базовому уровню воспалительной реактивности, реализующемуся в очаге воспаления, но не за его пределами.

Триггеры воспаления — продукты тканевой деградации, микробные молекулярные паттерны, иммунные комплексы и некоторые другие факторы активируют, как правило, сразу несколько базисных составляющих программы воспаления. При этом первоначальная выраженная активация даже одного звена может затем «включить» всю систему воспалительной реактивности в целом. Регуляторными посредниками для этой взаимообразной активации служат цитокины, эйкозаноиды, биогенные амины, продукты активации систем гемостаза и комплемента, некоторые свободные радикалы и многие другие медиаторы воспаления.

Ключевая роль в координации вышеуказанных механизмов воспаления принадлежит цитокинам. Цитокины — связующее звено механизмов врожденной и приобретенной иммунологической реактивности на внедрение патогена. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул (ПКВ), тромбоциты и различные типы стромальных клеток, включая глиальные клетки головного мозга. Первоначально локальная воспалительная реакция контролируется такими провоспалительными цитокинами, как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , GM-KCФ, интерферонами, а также их эндогенными антагонистами, прежде всего IL-10, рецепторным антагонистом IL-1 и растворимыми рецепторами к TNF- α .

В дальнейшем при превалировании воспалительного компонента над противовоспалительным и повреждении первичных барьерных структур в зоне воспаления происходит «прорыв» воспалительных медиаторов в системный кровоток (рис. 1.2). При этом основная функция провоспалительных медиаторов в циркулирующей крови заключается в привлечении в область воспаления лейкоцитов, факторов свертывания крови, комплемента, острофазных белков для выполнения защитной и (затем) восстановительной функции воспалительного процесса. Накопление провоспалительных цитокинов в крови и реализация их дистантных эффектов является важнейшим механизмом развития СВР. В этом случае цитокины наряду с другими эндокринными факторами инициируют развитие воспалительной реактивности системного уровня. Системные изменения при воспалительном процессе в первую очередь направлены на усиление эффективности активно-барьерной функции очага воспаления, его локализацию с последующей частичной или полной тканевой репарацией поврежденного органа. К системным адаптационным изменениям при воспалении относятся: лихорадка; выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо; усиление лейкоцитопоза в костном мозге; включение механизмов стрессорной реактивности с характерными изменениями метаболического и эндокринного фона в крови; гиперпродукция

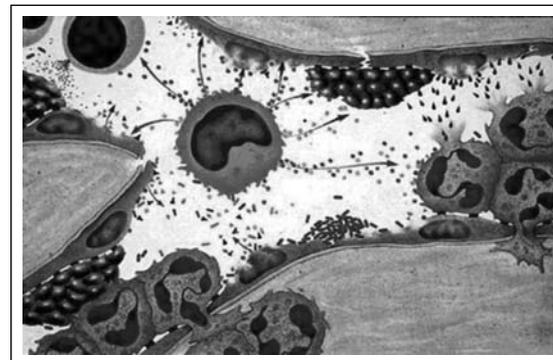


Рис. 1.2. Секреция цитокинов активированными лейкоцитами и эндотелием в системной циркуляции

белков острой фазы в печени; развитие генерализованных форм иммунного ответа.

Неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов ПКВ и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома ДВС, развитию моноорганной и полиорганной дисфункции. Генерализация механизмов базового уровня в ответ на системное действие факторов повреждения и есть принципиальное отличие СВР от классического воспаления (КВ). При этом суть различий заключается не в наличии или отсутствии СВР, а в различных качественных характеристиках в том и другом случае. Так, дифференцирующим проявлением цитокинемии является доминирующая локализация «воспалительных» клеток — продуцентов цитокинов: при КВ — в очаге воспаления, при СВ — микроциркуляторное русло органов и тканей за его пределами.

1.8. Роль эндотелия

В настоящее время эндотелий (ЭТ) рассматривают в качестве отдельной функциональной биологической системы, обладающей качественно новыми свойствами, чем простая сумма его составляющих. Его площадь по разным оценкам составляет порядка 4000–7000 м², которая складывается из 60 триллионов эндотелиоцитов, а суммарный вес составляет около 1 кг [78]. Эндотелий обладает чрезвычайно высокой метаболической активностью и принимает участие в поддержании целого ряда гомеостатических реакций, включая регуляцию вазомоторного тонуса, проницаемости, реологии крови, локального баланса про- и противовоспалительных медиаторов, образования новых сосудов. В нормальных условиях ЭТ демонстрирует антикоагуляционный, антиадгезивный и вазодилататорный фенотип. В силу обозначенных свойств и месторасположения ЭТ отвечает на все возмущающие факторы, исходящие из внеклеточной среды.

При рассмотрении роли ЭТ в патологии используют две характеристики: активация и дисфункция. Под активацией ЭТ понимают приобретение новых свойств без нарушения функции. В качестве иницирующих выступают как биофизические (механическое воздействие), так и биохимические (O₂, Pn, глюкоза, половые гормоны, фактор роста, нуклеозиды, липопротеиды, гепаран и др.). При сепсисе его первичная активация происходит под влиянием бактерий, их токсинов и отдельных цитокинов — TNF, IL-1. В результате на поверхности эндотелиоцитов появляются молекулы адгезии — VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), ELAM-1 (endothelial adhesion molecule), E-selectin, P-selectin, увеличивающие их проадгезивные и прокоагулянтные свойства, а также изменение регуляции сосудистого тонуса. Активация ЭТ не идет по правилам закона «Все или ничего», а ее выраженность и спектр медиаторного ответа напрямую связаны с силой и типом воздействия [78, 79]. В целом отмеченные изменения имеют компенсаторную направленность — повышение кровотока в зоне повреждения, локальный эффлокс белков и лейкоцитов для секвестрации инфекции. В течение данного процесса ЭТ подвергаются процессу некроза или апоптоза. Рассмотрение этого феномена с позиций единственной клетки указывает на развитие повреждения или дисфункции. Однако взгляд с точки зрения целостного организма подводит к мысли, что локальная потеря эндотелия — часть адаптивного координированного ответа.

Развитие эндотелиальной дисфункции как новое качественное состояние констатируют при потере его анатомической целостности и появлении признаков функциональных расстройств. Мы полагаем, что повышение уровня отдельных молекул адгезии в крови без соответствующей клинической симптоматики еще не следует расценивать в качестве маркеров ЭТ-дисфункции.

Специфика ответа ЭТ при сепсисе зависит от вида микроорганизма, генетической преддетерминированности хозяина, сопутствующей патологии, возраста, пола, анатомических особенностей микроциркуляторного русла в зоне первичного очага [79].

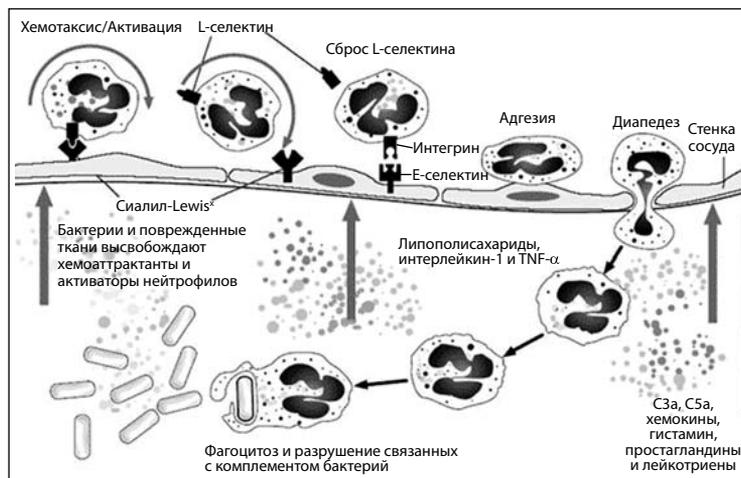


Рис. 1.3. Повреждения эндотелия при системном воспалении

Ведущую роль в повреждении эндотелия играют активированные нейтрофилы (рис. 1.3).

Клиническими проявлениями синдрома выраженной эндотелиальной дисфункции или «цитокинового шторма» являются: признаки «капиллярной утечки», снижение артериального давления, тахикардия, метаболический ацидоз, коагулопатия потребления, лихорадка, диспепсические явления, адинамия, миалгии. В генезе острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится окиси азота (NO), концентрация которой увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов TNF, IL-1, IFN, а в дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов, и сами моноциты активируются под действием NO.

Феномен активации эндотелия в разных органах может быть гетерогенным [79–81].

1.9. Микрочастицы и системное воспаление

Неконтролируемая активация ЭТ и лейкоцитов, характеризующая СВР наряду с апоптозом, является причиной появ-

ления в системной циркуляции микрочастиц (МЧ), которые представляют собой участки цитоскелета или измененной фосфолипидной мембраны. Микрочастицы высвобождаются из различных типов клеток и в нормальных условиях, но при СВ их количество возрастает в десятки и сотни раз. Микрочастицы из-за своего малого размера живут дольше, чем клетка-родоначальник, подвергшаяся апоптозу. Являясь источником фосфолипидов, МЧ способствуют миграции к эндотелию тромбоцитов и лейкоцитов. В свою очередь освобождение из ЭТ цитокинов способствует продукции МЧ, амплифицируя тем самым воспалительный ответ. Таким образом, МЧ служат не только одной из значимых причин изменения эндотелиального фенотипа в сторону воспаления, но обуславливают его диссеминацию [82].

1.10. Органная дисфункция/недостаточность

Прогрессирующая органная недостаточность является главной причиной смерти при сепсисе. В целом системные микроциркуляторные расстройства являются ключевой составляющей СВ, и именно они определяют его главную суть. С одной стороны, они служат причиной возникновения локальных некрозов и, соответственно, органной дисфункции, с другой — в результате дисфункции органов (печени, почек, кишечника) появляются новые факторы повреждающего воздействия.

Схематично патогенез органной дисфункции включает девять последовательных этапов [78].

1. *Активация системного воспаления.* В инициации синдрома СВР помимо микробного фактора в очаге первичного воспаления могут принимать участие феномены ишемии/реперфузии, массивного тканевого повреждения, транслокации бактерий из кишечника. А в качестве системных активирующих факторов на дальнейших этапах также выступают коагуляционные протеины, тромбоциты, тучные клетки, системы контактной активации (продукция брадикинина) и активации комплемента.

2. *Изменения в системе микроциркуляции.* Вазодилатация и повышение сосудистой проницаемости. При локальном вос-

палении цель данных изменений — способствовать проникновению фагоцитов к месту повреждения. В случае активации СВ наблюдаются снижение системного сосудистого тонуса и повреждение эндотелия сосудов на дистанции от первичного очага.

3. *Продукция хемокинов и хемоаттрактантов.* Главными эффектами хемокинов и хемоаттрактантов являются маргинация нейтрофилов, освобождение провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6) из моноцитов, лимфоцитов и некоторых других клеточных популяций и, возможно, активизация противовоспалительного ответа.

4. *Маргинация («прилипание») нейтрофилов к эндотелию.* При локальном воспалении хемоаттрактантный градиент ориентирует нейтрофилы в центр очага повреждения, тогда как при развитии СВ активированные нейтрофилы диффузно инфильтрируют периваскулярные пространства в различных органах и тканях.

5. *Системная активация моноцитов/макрофагов.*

6. *Повреждение микроциркуляторного русла.* Запуск СВ сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления и повреждением эндотелия с локальной активацией тромбоцитов в месте повреждения.

7. *Нарушения тканевой перфузии.* В силу эндотелиального повреждения, снижения перфузии и микротромбозов в некоторых зонах микроциркуляции кровотока может полностью останавливаться.

8. *Фокальные некрозы.* Полная остановка кровотока в отдельных отделах микроциркуляторного русла является причиной появления локальных некрозов. Особенно уязвимыми оказываются органы спланхического бассейна.

9. *Повторная активация факторов, иницирующих воспаление.* Тканевые некрозы, возникшие вследствие выраженного СВ, в свою очередь являются стимулами для его повторной активации. В этой ситуации в роли возбуждающего фактора для Толл-подобных рецепторов и NLRs (Nod-Like receptors) выступают уже не только молекулы бактерий, а некоторые из протеинов, образующихся в результате клеточного повреждения, — молекулярные паттерны, ассоци-

ированные с повреждением, — МПАП (DAMP — Damage associated molecular patterns). К ним относятся HMGB-1 (High mobility group box) и белки теплового шока — HSPs (Heat shock proteins), нуклеосомы. МПАП секретируются в окружающую среду только при некрозе, но не освобождаются из клеток в процессе их апоптоза. Кроме того, в качестве «воспринимающего поля» для МПАП выступают и мультилигандные рецепторы RAGE — receptor for advanced glycation end products, которые также могут связывать HMGB-1 и HSP. К другим лигандам RAGE относятся амилоид, S100B и S100P белки, V2-интегрины. Преимущественная экспрессия RAGE наблюдается в ткани легких и сопровождается активацией NF- κ B и белков внутриклеточной трансдукции сигнала воспаления [89]. В результате процесс СВ становится аутокаталитическим, поддерживающим сам себя даже в условиях радикальной санации инфекционного очага, эрадикации микроорганизмов на фоне АБТ или остановки кровотечения, устранения другого первичного повреждающего фактора, проявляя себя персистенцией лихорадки и лейкоцитоза.

В генезе ПОН в последнее время большое внимание уделяется таким, как MIF — macrophage inhibitory factor и HMGB-1 — high mobility group box protein. MIF является провоспалительным медиатором, активно проявляющим себя в раннюю фазу сепсиса, посредством потенцирования эффектов ЛПС. Его нейтрализация повышает выживаемость животных в экспериментальных моделях сепсиса [83, 84]. HMGB-1 в отличие от MIF включается в реакцию воспаления на более поздних этапах патологического процесса, играет ведущую роль в реакциях клеточного иммунного ответа при тканевых повреждениях [76–84]. Инактивация HMGB-1 приводит к более быстрому регрессу ПОН в эксперименте. Течение сепсиса сопровождается увеличением содержания в крови белков теплового шока — HSP — heat shock proteins, обладающих цитопротективными свойствами. Низкие значения HSP сочетаются с более выраженными тканевыми повреждениями и функциональными органными расстройствами.

1.11. Роль иммунного клеточного ответа. Репрограммирование лейкоцитов

Исследования медиаторного дисбаланса в системном кровотоке послужили основанием для выделения *R. Vone* наряду с SIRS еще двух синдромов — компенсаторной противовоспалительной реакции (CARS — compensatory anti-inflammatory response syndrome) и синдрома смешанной антагонистической реакции (MARS — mixed antagonistic response syndrome) (рис. 1.4).

Между тем продолжение изучения медиаторного ответа подвело к пониманию того, что преобладающим является смешанный ответ, характеризующийся одновременным выбросом в кровоток обоих типов медиаторов. Притом в разные периоды болезни у одного и того же пациента может доминировать различный тип воспалительного ответа [85]. Имеет место многовариантность соотношений содержания в системной

Таблица 1.7. Варианты соотношения содержания циркулирующих IL-6 и IL-10 в плазме крови при сепсисе и летальность [67]

Группы больных	Низкое содержание IL-10	Среднее содержание IL-10	Высокое содержание IL-10
<i>У всех пациентов с сепсисом, %</i>			
Низкое содержание IL-6	26,1	7,9	1,4
Среднее содержание IL-6	35,6	13,7	3,8
Высокое содержание IL-6	3,2	5,4	2,9
<i>У пациентов с сепсисом и органной дисфункцией, %</i>			
Низкое содержание IL-6	18,7	27,5	26,9
Среднее содержание IL-6	25,4	41,7	47,2
Высокое содержание IL-6	47,5	61,4	72,7
<i>Летальность на 90-е сутки, %</i>			
Низкое содержание IL-6	3,3	6,0	15,4
Среднее содержание IL-6	4,7	14,7	27,8
Высокое содержание IL-6	9,8	24,8	42,5

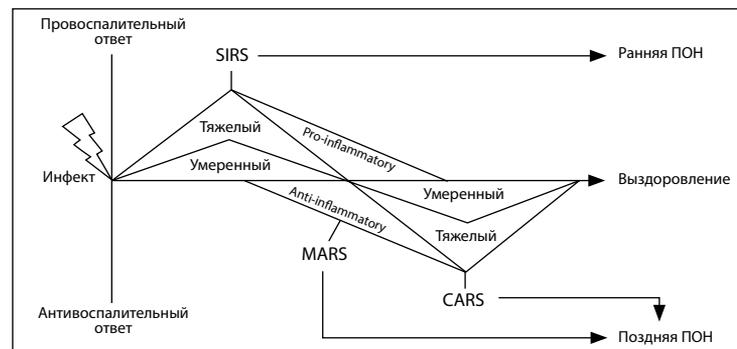


Рис. 1.4. Концепция двухфазного ответа

циркуляции ключевых медиаторов, участвующих в формировании СРП (табл. 1.7).

1.12. Апоптоз, некроз, системное воспаление и органная дисфункция

Апоптоз — программируемая клеточная смерть (*apoptosis* — греч. опадание увядших листьев). Характеризуется постепенными дегенеративными изменениями ядра, конденсацией, фрагментацией ДНК. Клетки в состоянии апоптоза подвергаются быстрому фагоцитозу, обеспечивая сохранение гомеостаза. По сути дела, это ключевой, генетически детерминированный механизм, регулирующий «плановое» обновление клеточной популяции различных органов и тканей. При формировании некроза изменения в клетке начинаются с митохондрий, повреждения плазматической мембраны и выхода ее содержимого в окружающую среду. В результате процесс некроза является стимулом для воспалительного ответа.

При сепсисе в результате непосредственного эффекта медиаторов и последствий этой «бури» активируются оба механизма клеточной смерти. Оказалось, что различные медиаторы обладают разнонаправленными эффектами. Так, TNF и IL-1 β , IL-10 активируют апоптоз, тогда как IFN- γ , GM-CSF, липополисахарид обладают обратным действием. В этих усло-

виях сложно предсказать, каков будет результирующий вектор, но гибель клеток через апоптоз, с позиций ограничения системного воспаления, более выгодна для организма в целом, поскольку за счет потери части органа/органов сохраняется целое.

Позитивные эффекты апоптоза проявляются и в элиминации посредством данного механизма активированных нейтрофилов из очага воспаления. Нейтрофилы генетически запрограммированы на апоптоз, и данная программа запускается уже через несколько часов после их созревания и выхода из костного мозга.

Нарушение апоптотического клиренса будет усиливать органное повреждение из-за излишней персистенции воспаления.

1.13. Роль особенностей микробного фактора в патогенезе сепсиса

Признание ведущей роли макроорганизма в генезе сепсиса совсем не означает присутствия микроорганизмов в роли статистов. Различные микроорганизмы, как и разные штаммы бактерий внутри одного рода и вида, обладают неодинаковой способностью в индукции СВР, реализации локального тканевого повреждения и диссеминации внутри организма. Среди бактериальных токсинов выделяют три функциональных класса или типа [104].

Первый тип токсинов оказывает повреждающее действие без проникновения в клетку. Их наиболее типичными представителями являются суперантигены золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка.

Второй тип токсинов повреждает клеточные мембраны, облегчая проникновение бактерий внутрь клеток. К ним, в частности, относятся гемолизины.

Третий тип, представляющий из себя А/В токсины бинарной природы — наиболее распространен среди бактерий, патогенных для человека. Ими обладают *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Особенность действия данных

токсических субстанций заключается в инактивации и повреждении механизмов антимикробной клеточной защиты, в результате чего создаются условия для диссеминации инфекции в организме хозяина. Среди патогенных свойств наиболее важными являются: способность к адгезии на слизистых, инвазия внутрь клеток, супрессия фагоцитоза, повреждение клеток и тканей, индукция цитокинового ответа, образование биопленок [85, 99].

Адгезия и инвазия. Высокой способностью к адгезии на слизистых дыхательных путей обладают *Neisseria meningitidis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Streptococci spp.* Колонизации способствует наличие специфических белков, взаимодействующих с протеинами внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин и др.), или пилей, втягивающих клеточные мембраны.

Большинство патогенов проникает внутрь тканей через эпителиальные клетки, а не через межклеточные пространства.

Инактивация фагоцитоза. Многие механизмы антимикробной защиты (реакции комплемента, нейтрализация с помощью антител и др.) «работают» исключительно в межклеточном пространстве. Поэтому проникновение внутрь клеток защищает микроорганизмы от их уничтожения организмом хозяина. Одним из механизмов, позволяющих обеспечить доступ внутрь клеток эукариотов, служит инактивация фагоцитоза. Этому способствует наличие полисахаридной капсулы и белка А, который связывается с антителом через Fc-фрагмент, в результате чего антитела на поверхности микробной клетки оказываются в положении, затрудняющем фагоцитоз [100].

Суперантигены. Некоторые из грампозитивных бактерий — *S. aureus* и стрептококки группы А — обладают способностью к экспрессии пирогенных токсинов, обладающих свойствами суперантигенов (PTSAg), непосредственно воздействующих на Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки иммунной системы. Их отличительное свойство — мощное стимулирующее действие на клетки иммунной системы, пирогенность, способность к индукции шока. Среди членов данного семейства выделяется стафилококковый токсин — TSST-1.

Экспрессия токсина зависит от концентрации кислорода, температуры, pH в тканях и уровня глюкозы. На протяжении длительного времени TSST-1 рассматривается как ключевая субстанция в развитии стафилококкового токсического шока, являющегося клинической разновидностью СШ, для которого характерна диффузная эритематозная сыпь наряду с гипотензией и гипертермией.

Индукция апоптоза фагоцитов. К стимуляции апоптоза клеток, модулирующих процесс воспаления, способны *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* и некоторые энтеробактерии, осуществляя его через специфические для каждого рода эффекторные протеины. Эти протеины, проникая в цитоплазму нейтрофилов, активируют каспазу первого типа — регулятор апоптоза. В итоге приостанавливается опосредованный нейтрофилами киллинг бактерий в кровотоке и тканях, преодолевших защитные механизмы слизистых оболочек [101].

Повреждение факторов антиинфекционной защиты, циркулирующих в системном сосудистом русле. Они включают в себя систему комплемента, плазменные протеины, рецепторы клеточных мембран. Система комплемента играет одну из главных ролей в механизмах адекватного функционирования как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Активация системы комплемента классическим или альтернативным путем приводит к опсонизации патогенов. Рецепторы фагоцитов связывают C3b, C4b, iC3b, запуская процесс фагоцитоза в присутствии или отсутствии антител; C5a и C5b компоненты действуют как хемоаттрактанты, мобилизуя клетки, участвующие в воспалении, в его очаги. Бактерии нейтрализуют действие системы комплемента несколькими путями: снижением образования C3b, C4b компонентов, ограничением активности C5a, торможением привлечения в очаг макрофагов. Важную роль в механизмах защиты микроорганизмов играет и экспрессия капсул с сиаловой кислотой, что не позволяет C3b компонентам локализоваться на их поверхности [102].

Образование биопленок. В настоящее время наблюдается переход от традиционных взглядов на бактерии как строго одноклеточные организмы к представлению о микробных сообществах — целостных структурах, регулирующих свои

поведенческие реакции в зависимости от изменения условий обитания. Одной из распространенных форм подобной микробной организации являются биопленки (БП), которые представляют собой не простое скопление бактериальных клеток на поверхности ткани или имплантированного в результате операций инородного тела, а высокоупорядоченное микробное сообщество с четкой структурой внутренних коммуникаций и системой взаимодействия с внешним миром.

Микроорганизмы, входящие в состав БП, существуют в двух формах: «оседлой», фиксированной к поверхности, и планктонной, свободноплавающей, являющейся субстратом распространения инфекции из ее первичного локуса.

Формирование БП — динамический пошаговый процесс, включающий в себя прилипание к поверхности, рост, образование подвижных форм и внеклеточную продукцию хемокинов, в ответ на изменения окружающей среды.

Каждая БП представляет собой уникальное по своей структуре и свойствам микробное сообщество, возникшее в конкретных условиях внешней среды. Тем не менее в основе ее структуры лежат общие элементы. Зрелая структура представляет собой комплекс грибовидных микроколоний, прикрепленных к субстрату и окруженных экстрацеллюлярной полимерной субстанцией (ЭПС) — матриксом. Среди возбудителей, образующих БП, наибольшее клиническое значение имеют *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Coagulase-negative staphylococcus* (CNS), *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*

Тропность биопленок к инертным поверхностям приводит к колонизации венозных, уретральных и внутрисполостных катетеров, эндотрахеальных трубок, протезов и различных имплантатов. Существует определенная взаимосвязь между микроорганизмом и его приверженностью к образованию биопленок на различных медицинских устройствах, имплантированных в ходе операций и манипуляций пациентам.

Феномен Quorum sensing. Одним из механизмов, диктующих развитие адгезии и образования планктонных форм, а также экспрессию факторов вирулентности бактерий, входящих в БП, служит феномен кооперативной чувствительности — *Quorum sensing* [106–108]. Его суть заключается

в модификации физиологических функций бактерий при изменении их численности, в результате продукции внеклеточных сигнальных молекул (аутоиндукторов), их детекции и формирования ответной уже популяционной реакции нового качества. Под контролем данной системы находится синтез всех экзотоксинов, а также образование самой биопленки. Феномен *Quorum sensing* — форма межклеточной коммуникации микроорганизмов, определяющая восприятие изменений внешней среды и ответную реакцию на эти изменения. Такая быстрая согласованная реакция значительно осложняет защиту пациента даже с сохранным иммунитетом при действии бактериальной нагрузки. У грамположительных и грамотрицательных бактерий существуют определенные различия в механизмах «разговора» между собой бактериальных клеток.

Резюме. Сепсис как патологический процесс инфекционной природы является результатом двустороннего взаимодействия микро- и макроорганизма.

Главной движущей силой в его формировании служит эндогенный ответ организма, направленный на ограничение возникшей микробной инвазии посредством реакции воспаления. Потеря контроля над воспалением сопровождается трансформацией локального воспаления в системное с последующим возникновением органных повреждений и служит главной причиной смерти. Развитию неуправляемого воспалительного ответа способствуют генетическая предрасположенность, пожилой возраст, тяжелая хроническая сопутствующая патология и особенности фенотипа возбудителя.

Литература

1. *Majno G.* The ancient riddle of (sepsis) // *J. Infect. Dis.* — 1991. — Vol. 163. — P. 937–945.
2. *Marshall J., Tania R.* Terminology and conceptual challenges // In: *Sepsis and multiple organ dysfunctions: a multidisciplinary approach.* — W.B. Saunders, 2002. — P. 12–18.
3. *Маянский А.Н.* Современная эволюция идеи И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении // *Иммунология.* — 1995. — Т. 4. — С. 8–15.

4. *Marshall J.R., Aarts M.A.* From Celsus to Galen to Bone: the illnesses, syndromes and diseases of acute inflammation // *Year of Intensive Care and Emergency Medicine.* — 2001. — P. 3–12.
5. *Стручков В.И.* Сепсис // В кн.: *Руководство по хирургии.* — М., 1964. — С. 371–376.
6. *Тальман И.М.* Сепсис // В кн.: *Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.* — М., 1953. — Т. 3. — С. 15–101.
7. *Войно-Ясенецкий В.Ф.* Очерки гнойной хирургии. — М., 1946. — 360 с.
8. *Давыдовский И.В., Сахаров П.Н.* Микрофлора ран и ее биологическое значение в раневом процессе // В кн.: *Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.* — М., 1952. — Т. 2. — С. 278–314.
9. *Давыдовский П.Н.* Проблемы причинности в медицине. — М., 1962.
10. *Гирголав С.С.* Огнестрельная рана. — Л., 1956. — 331 с.
11. *Арьев Т.Я.* Лечение осложнений инфицированных ран // В кн.: *Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.* — М., 1951. — Т. 1. — С. 139–167.
12. *Раны и раневая инфекция / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко.* — М.: Медицина, 1981. — 688 с.
13. *Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под ред. В.Г. Бочоришвили.* — Тбилиси: Мецниереба, 1988. — 806 с.
14. *Bone R.C.* Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS // *JAMA.* — 1992. — Vol. 268. — P. 3452–3455.
15. *Bone R.C.* Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // *Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 245. — P. 1125–1128.
16. *Bone R.C.* Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation // *Crit. Care Medicine.* — 1996. — Vol. 24. — P. 163–172.
17. *Deitch E.A., Vincent J.L., Windsor A.* Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. — W.B. Saunders, 2002.
18. *Wiles J., Cerra F., Siegel J.* The systemic septic response: does the organism matter? // *Crit. Care Med.* — 1980. — Vol. 8. — P. 55–60.
19. *Marshall J., Sweeney D.* Microbial infection and the response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome // *Arch. Surg.* — 1990. — Vol. 125. — P. 17–23.
20. *Michalek S., Moor R., McGhee J. et al.* The primarily role of lymphoreticular cells in the mediation of host response to bacterial endotoxin // *J. Infect. Dis.* — 1980. — Vol. 141. — P. 55–63.

21. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. — М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004. — 130 с.
22. *Cohen J., Cristofaro P., Carlet J., Opal S.* New method of classifying infections in critically ill patients // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32. — P. 1510–1526.
23. *Vincent J.L., Opal S., Marshall J., Tracey K.* Sepsis definition: time for change // *Lancet.* — 2013. — Vol. 381. — P. 774–775.
24. *Czura C.* Merinoff symposium 2010: sepsis –speaking with one voice // *Mol. Med.* — 2011. — Vol. 17 (1–2). — P. 2–3.
25. *Vincent J.L., Rello J., Marshal J. et al.* International study of prevalence and outcomes of infection in ICU // *JAMA.* — 2009. — Vol. 302. — P. 2323–2329.
26. *Abe R., Sadhiro T., Nakamura M. et al.* Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than gram-positive bacteremia // *Crit. Care.* — 2009. — Vol. 14. — R27.
27. *Gendrel D., Raymond J., Cost J. et al.* Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — Vol. 18. — P. 875–881.
28. *Harbarth S., Holockova K., Froidevaux C.* Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164. — P. 396–402.
29. *Wacker C., Prkno A., Brunkhorst P. et al.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Inf. Dis.* — 2013. — Vol. 13. — P. 426–435.
30. *Dellinger R.P., Levy M., Rhodes A. et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41 (Suppl. 2). — P. 580–637.
31. *Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al.* Usefulness of presepsin measurement as marker for diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of SIRS // *J. Infect. Chemother.* — 2011. — Vol. 17. — P. 764–769.
32. *Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M. et al.* Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in emergency department: a multicenter prospective study. — *Crit. Care.* — 2013. — Vol. 17. — R168.

33. *Zhang X., Liu D., Wang R. et al.* The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: meta-analysis // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 323.
34. *Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D. et al.* Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment // *Crit. Care.* — 2014. — Vol. 18. — P. 507.
35. The 28th ESICEM. EPIC II study investigator meeting (oral presentation, unpublished). — Brussels, March 2008.
36. *Попов Т.В.* Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии: Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
37. *Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. и др.* Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2011. — №4. — С. 294–303.
38. *Engel C., Brunkhorst F., Bone H. et al.* Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study // *Intensive Care Med.* — 2007. — Vol. 33. — P. 606–618.
39. *Finfer S., Bellomo R., Lihman J. et al.* Adult population incidence of severe sepsis Australian and New Zealand ICU // *Intensive Care Med.* — 2004. — Vol. 30. — P. 589–596.
40. *Martin G., Mannino D., Eaton S. et al.* Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // *NEJM.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1546–1554.
41. *Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. et al.* Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter study // *Intensive Care Med.* — 2002. — Vol. 29. — P. 108–121.
42. *Brun-Buisson C., Meshaka P., Pinton P.* EPISEPSIS: a reappraisal of Epidemiology and outcome of severe sepsis in French ICU // *Intensive Care Med.* — 2004. — Vol. 30. — P. 580–588.
43. *Zahore R., Firment J., Strakova J. et al.* Epidemiology of severe sepsis in ICU of Slovak Republic // *Infection.* — 2005. — Vol. 33. — P. 125–126.
44. *Sprung C., Sakr Y., Vincent J.L. et al.* An evaluation of SIRS signs in the sepsis occurrence in acutely ill patients // *Intensive Care Med.* — 2006. — Vol. 32. — P. 421–427.
45. *Padkin A., Goldtrud C., Brady K. et al.* Epidemiology of severe sepsis occurrence in first 24h in ICU in England, Wales, and Northern Ireland // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31. — P. 2332–2338.
46. *Sands K.E., Bates D., Lanken P.* Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academical medical centers // *JAMA.* — 1997. — Vol. 278. — P. 234–240.

47. Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICU and wards of 24 hospitals // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 154. — P. 617–624.
48. Suka M., Yoshida K., Takazawa J. Incidence and outcome of sepsis in Japanese ICU: the Japanese nosocomial infection surveillance system // *Env. Health Prevent. Med.* — 2006. — Vol. 11. — P. 298–303.
49. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999 // *Crit. Care.* — 2004. — Vol. 8. — P. 180–184.
50. Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E. et al. Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: Finnsepsis study // *Intensive Care Med.* — 2007. — Vol. 33. — P. 435–443.
51. van Gestel A., Bakker J., Veraart C.P. et al. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch ICU // *Crit. Care.* — 2004. — Vol. 8. — P. 153–162.
52. Melamed A. The burden of sepsis-associated mortality in USA from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data // *Crit. Care.* — 2009. — Vol. 13. — R28.
53. Vincent J.L., Rello J., Marshall J. et al. International study of prevalence and outcomes of infection in ICU // *JAMA.* — 2009. — Vol. 302. — P. 2323–2329.
54. Meyer E., Schwab F., Schoeren-Boersch B. et al. Dramatic increase of third-generation cephalosporin resistant *E. coli* in Germany ICU: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance 2001–2008 // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14. — R113.
55. Jarlier V., Trystarm D., Brun-Buisson C. et al. Curbing MRSA in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program // *Arch. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 170. — P. 552–559.
56. Rice L. Federal Funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE // *J. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 197. — P. 1079–1081.
57. Рябкова Е.Л., Иванчик И.В., Сухорукова М.В. и др. Антибиотико-резистентность нозокомиальных штаммов *E. coli* в стационарах России // *КМАХ.* — 2009. — Т. 11. — № 2. — С. 161–169
58. Wendt C., Schorr S., Dalpke A. et al. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria // *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* — 2010. — Vol. 29. — P. 563–570.
59. Vogel T., Dombrovskiy V., Carson J. et al. Postoperative sepsis in the United States // *Arch. Surg.* — 2010. DOI:10.1097/SLA.
60. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the

- ACCP/SCCM consensus conference committee // *Chest.* — 1992. — Vol. 101. — P. 1644–1655.
61. Zimmerman I.I., Ringer T.V. Inflammatory responses in sepsis // *Crit. Care Clin.* — 1992. — Vol. 8. — P. 163–189.
62. De Castro I., Guzman-Fulgenico M. First evidence of pro-inflammatory response to severe infection with influenza virus H1N1 // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14. — P. 115.
63. Bernajo-Martin J.F., de Lejantaza D., Rello G. et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza // *Crit. Care.* — 2009. — Vol. 13. — R201.
64. Bernajo-Martin J.F., Atevala G., de Lejantaza D. et al. Persistence of proinflammatory response after severe respiratory syncytial virus disease in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 1547–1550.
65. Cameron C., Cameron M., Bernajo-Martin J.F. et al. Gene expression analysis of host innate immune responses during lethal H5N1 infection in ferrets // *J. Virol.* — 2008. — Vol. 82. — P. 11308–11317.
66. Вейн В.И., Руднов В.А., Багин В.А. Синдром острого почечного повреждения у пациентов пневмонией тяжелого течения вызванной вирусом гриппа А(Н1N1) // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* — 2012. — № 2. — С. 10–14.
67. Marik P. Don't miss the diagnosis of sepsis! // *Crit. Care.* — 2014. — Vol. 18. — P. 529.
68. Gaieski D., Edwards M., Kallan M. et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41 (5). — P. 1167–1174.
69. Kaukonen K., Bailey M., Pilcher D. et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis // *New Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372. — P. 1629–1638.
70. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления // *Иммунология Урала.* — 2001. — Т. 1. — С. 4–8.
71. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен // *Цитокины и воспаление.* — 2002. — Т. 1 (2). — С. 17.
72. Шабунина Н.Р., Юрченко Л.Н., Медвинский И.Д. Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза // *Вестник интенсивной терапии.* — 2000. — Т. 2. — С. 58–61.
73. Netea M., van der Meer J. Immunodeficiency and genetic defects of pattern — recognition receptors // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 60–70.

74. *Casanova J.L., Abel L.* Primary immunodeficiencies: a field in its infancy // *Science*. — 2007. — Vol. 317. — P. 617–619.
75. *Beutler B.* Innate immunity: an overview // *Moi. Immunol.* — 2004. — Vol. 40. — P. 845–859.
76. *Oppenheim J., Yang D.* Alarmins: chemotactic activators of innate responses // *Curr. Opin. Immunol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 359.
77. *Medzhitov R.* Recognition of microorganisms and activation of immune response // *Nature*. — 2007. — Vol. 449. — P. 819–826.
78. *Aird W.C.* Spatial and temporal dynamics of the endothelium // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3. — P. 1392–1406.
79. *Aird W.C.* The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome // *Blood*. — 2003. — Vol. 101 (10). — P. 3765–3777.
80. *Stevens T., Rosenberg R., Aird W.C. et al.* NHLBI workshop report endothelial cells phenotypes in heart, lung, and blood diseases // *Am. J. Cell. Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. 1422–1433.
81. *Gernstein M.* Functional heterogeneity of vascular endothelial cells // *Biochem. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 36. — P. 2701–2711.
82. *Meziani F., Delabranche X., Asfar P., Toti F.* Bench-to-bedside review: circulating microparticles — a new player in sepsis? // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14. — P. 236.
83. *Livingston D., Detch E.* Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients // *Ann. Med.* — 1995. — Vol. 27. — P. 13–20.
84. *Manganelli V., Signore M., Pacini I. et al.* Increased HMGB-1 expression and release by mononuclear cells following surgical/anesthesia trauma // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14. — R197.
85. *Webb S.A.R., Kahler C.M.* Bench-to-bedside review: bacterial virulence and subversion and of host defence // *Crit. Care*. — 2008. — Vol. 12. — P. 234.
86. *Van der Poll T., Opal S.* Host-patogen interaction in sepsis // *Lancet Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 8. — P. 32–43.
87. *Holmes C., Russel J., Walley K.* Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock // *Chest*. — 2003. — Vol. 124. — P. 1103–1115.
88. *Madach K., Aladzsyi J., Szilagyi A. et al.* 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with MOD and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study // *Crit. Care*. — 2010. — P. 14. — R79.
89. *van Zoelen M., Aouchiti A., van der Poll T.* The role of receptors for advanced glycation endproducts (RAGE) in infection // In: *Annual update in intensive care and emergency medicine / Ed. J.-L. Vincent*. — 2011. — P. 3–15.

90. *Kellum J., Kong L., Fink M. et al.* Understanding the inflammatory cytokin response in pneumonia and sepsis // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167. — P. 1655–1663.
91. *Sookhai S., Power C., Redmond P.* Apoptosis and organ injury // In: *Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach*. — W.B. Saunders, 2002. — P. 143–153.
92. *Hotchkiss R., Swanson P., Freeman B. et al.* Apoptosis cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 1230–1248.
93. *Tang B., Huang S., McLean A.* Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14. — R237. DOI:10.1186/cc9392.
94. *Singer M., De Santis V., Vitale D. et al.* Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — P. 545–548.
95. *Wunderink R., Waterer G.* Genetics of sepsis and pneumonia // *Curr. Opin. Care*. — 2003. — Vol. 9. — P. 384–389.
96. *Sorensen T.I., Nielsen G.G., Andersen P.K. et al.* Genetic and environmental influence on premature death in adult adoptees // *NEJM*. — 1988. — Vol. 318. — P. 727–732.
97. *Lorenz E., Mira J.P., Frees K.L. et al.* Relevance of mutation in TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1028–1032.
98. *Appoloni O., Dupont E., Vandercruys M. et al.* Association of tumor necrosis-2 allele with TNF plasma level and mortality and septic shock // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 110. — P. 486–488.
99. *Hormef M.W., Wick M.J., Rhen M.* Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses // *Nat. Immunol.* — 2002. — Vol. 3. — P. 1033–1040.
100. *Rosenberger C.M., Finlay B.* Phagocyte sabotage: disruption of macrophage signalling by bacterial pathogens // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 385–386.
101. *Mariotti H.M., Dokrell D.H.* Streptococcus pneumoniae: the role of apoptosis in host defense and pathogenesis // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 38. — P. 1848–1854.
102. *Kraiczky P., Wuzner R.* Complement escape of human pathogenic bacteria by acquisition of complement regulator // *Mol. Immunol.* — 2006. — Vol. 43. — P. 31–44.
103. *Casterton J.W., Steward P.S., Greenberg E.P.* Bacterial biofilms: a common cause persistent infection // *Science*. — 1999. — Vol. 284. — P. 1318–1322.

104. *John G.T., Danale C.L.* Biofilms: architects of disease // In: Textbook of diagnostic microbiology / eds. R.M. Connie, C.L. Donald, M. Goorg. — 3rd ed. — Saunders, 2007. — P. 884–895.
105. *Del Pozo J., Ratel R.* The challenge of treatment biofilms-associated bacteria infection // *Clin. Pharmacol. Therap.* — 2007. — Vol. 82. — P. 204–209.
106. *Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А.* Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов // *Микробиология.* — 2000. — Т. 69 (3). — С. 309–327.
107. *Грузина В.Д.* Коммуникативные сигналы бактерий // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2003. — Т. 48 (10). — С. 32–39.
108. *Greenberg E., Winans S., Fuqua C.* Quorum-sensing by bacteria // *Ann. Rev. Microbiol.* — 1996. — Vol. 50. — P. 727–751.
109. *Maslove D., Tang B., McLeane A.* Identification of sepsis subtype in clinically ill adults using gene expression profiling // *Crit. Care.* — 2012. — Vol. 16. — R183.
110. *Thair S., Russel J.* Sepsis in transit: from clinical to molecular classification // *Crit. Care.* — 2012. — Vol. 16. — P. 173.
111. *Singer M., Deutschman C., Seymour C. et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 801–810.
112. *Shankar-Hari M., Phillips G., Levy M. et al.* Developing new clinical criteria and assessing for septic shock. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 775–787.
113. *Seymour C., Liu V., Iwashyna T. et al.* Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 762–774.

Глава 2. Хирургическое лечение сепсиса

*В.С. Савельев, С.Ф. Багненко, Е.Г. Григорьев, Н.А. Ефименко,
М.Д. Дибиров, А.И. Кириенко, И.И. Затевахин,
В.А. Кубышкин, С.А. Шляпников, А.В. Шабунин,
Н.Н. Хачатрян, М.И. Филимонов, А.А. Зеленский*

В общем смысле принципы хирургического вмешательства на очагах инфекции, столь ярко и образно представленные в классических трудах *В.Ф. Войно-Ясенецкого* и постоянно совершенствующиеся в ведущих специализированных клиниках, достаточно хорошо известны практическим хирургам, однако для методических рекомендаций, способных принести реальную пользу, этого мало. Необходимо объективное, статистически корректное обоснование, полученное в условиях рандомизированного проспективного исследования, и здесь-то и возникают значительные трудности. Они связаны с неоднородностью клинических ситуаций, развивающихся в условиях сепсиса и требующих нестандартных клинических решений, разнообразие которых превышает численность типовых вариантов любого из перечисленных выше методов интенсивной терапии и даже их совокупности. Вместе с тем отказ от обобщения установок, если они ориентированы на принципы доказательной медицины, а не на отдельные, пусть даже показательные примеры из практики, по понятным причинам неуместен.

Учитывая вышесказанные замечания, в качестве исходной позиции для подготовки предлагаемых методических рекомендаций, регламентирующих хирургическую тактику, нами были использованы главные системообразующие и композиционные подходы, составляющие основу решения научно-практической задачи.

На основе критериев доказательной медицины обсуждаются и оцениваются решения клинических задач посредством трех типовых разновидностей хирургического вмешательства:

- дренирование гнойных полостей;
- удаление очагов инфицированного некроза;
- удаление внутренних источников контаминации — колонизированных имплантатов (искусственные клапаны сердца, сосудистые или суставные протезы), инородных тел, временно с лечебной целью внедренных в ткани или внутренние среды организма (трубчатые дренажи и катетеры), а также удаление или проксимальное отключение (отведение) потока содержимого дефектов полых органов, рассматриваемых в качестве источников инфицирования.

2.1. Оценка клинической эффективности отдельных разновидностей типовых оперативных вмешательств

2.1.1. Дренирование гнойных полостей

В абсолютном большинстве случаев речь идет о дренировании абсцессов. Абсцесс — ограниченное скопление тканевого детрита, бактерий и лейкоцитов. Отграничение является следствием воспалительной инфильтрации окружающих тканей и сопутствующего воспалению коагуляционного каскада, сопровождающихся генерацией и организацией фибрина. В результате образуется фиброзная капсула, формирующая стенки абсцесса.

Смысл дренирования — в поддержании постоянного оттока жидкого содержимого из ограниченной полости, образовавшейся вследствие инфекционно-деструктивного процесса. Дренирование может быть закрытым (герметичным) или открытым (допускающим поступление воздуха в дренажную систему), аспирационным или ирригационно-аспирационным, постуральным (зависимым от положения тела пациента), сифонным (обеспечивающим попеременное заполнение и опорожнение полости), проточным (осуществляемым с помощью перфорированной трубки, проходящей через полость и орошающей

ее током жидкости). Следует иметь в виду, что современные марлевые салфетки, приготовленные из синтетических и полусинтетических материалов, полностью утратили капиллярскопичность и не могут использоваться в целях дренирования.

Если абсцесс представляет собой хорошо отграниченную замкнутую полость, он может быть достаточно быстро ликвидирован путем чрескожного дренирования. В том случае, если одна из стенок абсцесса тесно прилежит к стенке полого органа (кишки) или находится с ней в едином инфильтрате, может наступить естественная самоликвидация абсцесса путем внутреннего дренирования в полый орган. Однако если в аналогичной ситуации осуществить чрескожное дренирование глубокого абсцесса, содержимое абсцесса устремится по пути наименьшего сопротивления, т.е. через кожную рану, увлекая за собой содержимое кишки. В результате образуется глубокий кишечный свищ, закрытие которого представляет собой самостоятельную проблему. Указанные обстоятельства определяют необходимость более полноценной дооперационной диагностики расположения межпетельного абсцесса в целях выбора адекватной хирургической тактики. По той же причине представляет опасность чрескожное вскрытие перифокальных абсцессов при дивертикулах сигмовидной или реже — других отделов ободочной кишки. В таком случае вследствие перфорации тонкостенного дивертикула перифокальный абсцесс имеет изначальное сообщение с полостью толстой кишки и поэтому чрескожное его дренирование нерационально. Операция должна быть спланирована таким образом, чтобы риск контаминации окружающих тканей был минимальным.

2.1.2. Хирургическая обработка очага с целью удаления инфицированного некроза (некрэктомия)

Удаление некротически измененных тканей может быть выполнено только после полноценного раскрытия очага деструкции и оценки состояния измененных тканей. При наличии явных признаков инфицирования некротические ткани подлежат иссечению. Полезность иссечения инфицированных некротизированных тканей зависит от размеров некроза, сроков

существования очага и выраженности воспалительной реакции окружающих тканей. В ранних стадиях форсирования некроза зона демаркации выражена неотчетливо на фоне переходной зоны гипервоспаления, которая отличается повышенной кровоточностью. Если подобная ситуация достоверно установлена до начала операции, лучшие перспективы имеет выжидательная тактика с динамическим контролем. Нарастание местных и общих признаков воспалительной реакции свидетельствует об инфицировании некроза и обосновывает показания к активной хирургической тактике. В том случае, когда неинфицированный некроз обнаружен в ходе операции, иссечению подлежат только явно нежизнеспособные ткани вне переходной зоны воспаления, чтобы избежать опасности кровотечения. При тонком слое некротических тканей они могут быть удалены с помощью гидрофильных повязок или путем использования некролитических свойств продуктов, содержащих ферменты.

2.1.3. Хирургическая обработка очага с целью удаления колонизированных (инфицированных) инородных тел

Инородные тела (инфицированные внутрисосудистые катетеры, дренажи, забытые марлевые шарики, тампоны) служат резервуарами, поддерживающими вегетацию микроорганизмов и защищающими их от воздействия естественных противомикробных факторов организма. Они увеличивают риск развития прогрессирующего инфекционного процесса и поэтому, в принципе, подлежат удалению. Однако при этом следует оценить и сопоставить не только формальные показания к операции, но и общесоматический статус пациента, от которого во многом зависит риск вмешательства.

2.2. Дифференцированный подход к лечению источника инфицирования в виде перфорации полого органа

Обозначенный принцип предполагает достаточно широкий диапазон тактических решений. При развитии инфекции

вследствие перфорации полого органа продолжающаяся контаминация будет сохраняться до восстановления нормальных анатомических взаимоотношений. В принципе это должно сопровождаться удалением поврежденного органа (аппендэктомия). При наличии общих противопоказаний к такому объему вмешательства постановка дренажа может стать способом, обеспечивающим формирование свища в отдаленном периоде, но быть значительно менее тяжелым и опасным оперативным вмешательством. В ряде случаев наложение проксимального свища или обходного анастомоза позволяет отключить поврежденный участок, что способствует самостоятельному закрытию свища.

2.2.1. Оценка показаний к активной хирургической тактике контроля источника при лечении свища

1. Прежде всего должна быть оценена потенциальная эффективность мероприятий по контролю за источником инфекционного процесса. В ряде ситуаций — распространенный перитонит, кластридиальный мионекроз — очевидность показаний не вызывает сомнений. В некоторых — это значительно менее очевидно.
2. Так, развивающиеся при пневмонии абсцессы легких могут быть дренированы оперативно, однако с большим эффектом и меньшими осложнениями тот же эффект достигается с помощью постурального дренажа или других мероприятий, не сопровождающихся травматичными вмешательствами.
3. Зависимость вероятности положительного эффекта от степени санации очага инфекционного процесса остается недостаточно доказанной для большинства инфекционных процессов. В то же время анализ больших групп пациентов, включенных в различные исследования, показывает, что неадекватный контроль над источником инфекционного процесса чаще ассоциируется с худшим прогнозом.
4. Оценка качества оказания хирургической помощи базируется на мнении экспертов.

- Выбор лучшего метода санации инфекционного очага основывается на общем принципе — оценке физиологического ущерба и риска вмешательства соотносительно с пользой более обоснованного метода контроля над источником процесса.

2.2.2. Временные категории выполнения оперативного вмешательства

- Своевременность выполнения операции подразумевает, что эффект вмешательства сопоставим с риском его выполнения. Общая анестезия или снижение интенсивности мониторинга в рентгенооперационной приводят к повышению риска развития осложнений у пациента, не получившего полного объема мероприятий интенсивной терапии. Хирургическое вмешательство у больного с острым панкреонекрозом может элиминировать потенциальный или уже реальный очаг инфекции, но достоверно увеличивает риск развития жизнеопасного кровотечения в связи с отсутствием линии демаркации.
- Общим принципом должно быть выполнение оперативного вмешательства только у пациента, достигшего стабилизации витальных функций, при этом темп выполнения мероприятий интенсивной терапии должен быть максимально быстрым. Иногда операция может быть частью комплекса реанимационных мероприятий (операции при разрыве микотической аневризмы).
- При септическом шоке, обусловленном обширным инфарктом кишечника или распространяющимся кластридиальным мионекрозом, достижение полной реанимации невозможно до тех пор, пока распространение инфекционного процесса не будет остановлено. Тем не менее даже в этих условиях быстрая и «агрессивная» реанимация может снизить риск развития осложнений наркоза.
- Надо помнить, что в большинстве ситуаций хирургический контроль над источником инфекции относится к неотложным, а не к экстренным оперативным вмешательствам.

2.3. Использование уровней доказательности и объективности применительно к дифференцированной тактике санации источника инфекции

Влияние сроков операции на исход заболевания было прослежено для двух различных инфекционных процессов.

2.3.1. Некротизирующие инфекции мягких тканей

Разнообразие мнений по срокам выполнения операций при некротизирующих инфекциях мягких тканей (МТ) привело к необходимости выполнения специальных исследований, направленных на оценку влияния временного фактора на исход заболевания (некротических целлюлита и фасциита).

Летальность при некротических формах инфекций МТ колеблется от 9 до 30%. Отсрочка в диагностике, несвоевременная или неадекватная хирургическая обработка приводят к возрастанию летальности. Современные исследования подтвердили положительный эффект ранней и радикальной хирургической обработки у пациентов с некротическими инфекциям мягких тканей.

Хирургическое вмешательство в форме хирургической обработки инфицированных, девитализированных и некротоочащих тканей должно быть выполнено быстро вслед за стабилизацией гемодинамических показателей у больных с некротическими фасциитами (уровень доказательств E).

2.3.2. Гнойно-септические осложнения панкреонекроза

Результаты многолетних исследований, проводимых в клинике академика В.С. Савельева, позволяют сформулировать основные положения хирургической тактики при стерильных и инфицированных формах панкреонекроза (подробно этот вопрос изложен в «Руководстве по неотложной хирургии органов брюшной полости», опубликованном в 2004 г. под редакцией В.С. Савельева). Многообразие вариантов хирургической тактики при панкреонекрозе определяется распространен-

Таблица 2.1. Хирургическая тактика при стерильных формах панкреонекроза (Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З., 2004)

Характер хирургической тактики	Ограниченный	Распространенный	Примечание
	Жидкостные образования		
	в брюшной полости	забрюшинной локализации	
Лапароскопия	+	±	1-я неделя заболевания
Санация брюшной полости	+	±	
Дренажирование брюшной полости	+	±	
Пункция/дренирование забрюшинных образований под УЗИ-контролем	—	+	
Лапаротомия на 1-й или 2-й неделе заболевания	При сохранении симптомов полиорганной недостаточности; неэффективности транскутанных и эндоскопических санационных вмешательств; подозрении на инфицирование		2-я неделя заболевания
Доступ	Срединная лапаротомия	Бисубкостальная или срединная лапаротомия ± синхронная люмботомия	
Некрсеквестрэктомия	±	+	
Дренажирование забрюшинного пространства	«закрытый» метод	«открытый», реже «полуоткрытый» метод	
Оптимальный режим повторных вмешательств	«по требованию»	«по программе»	

ностью некротического поражения железы и забрюшинной клетчатки, инфицированием зон некроза и общим состоянием больного (табл. 2.1, 2.2).

2.3.3. Дополнительные исследования для диагностики глубоко расположенных очагов инфекции

Диагностика глубоких, в том числе интраабдоминальных очагов инфекции может быть выполнена с помощью УЗИ или КТ. УЗИ имеет определенные преимущества за счет портативности аппаратуры и большей дешевизны, однако является

Таблица 2.2. Хирургическая тактика при инфицированных формах панкреонекроза (Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З., 2004)

Характер гнойно-некротического очага	Клинико-морфологическая форма		
	Инфицированный панкреонекроз	Инфицированный панкреонекроз + абсцесс	Абсцесс или инфицированная псевдокиста
	Некротическая масса преобладает над экссудативным компонентом	Некротическая масса соизмерима с экссудативной	Экссудативный компонент преобладает над некротическими или последний минимален
Сроки заболевания	1–2-я неделя	2–3-я неделя	3–4-я неделя
<i>Варианты хирургической тактики</i>			
I этап	Лапаротомия	Транскутанное дренирование под УЗИ и КТ-контролем	
II этап		При неэффективности транскутанных методов — лапаротомия	
III этап	Транскутанное дренирование резидуальных очагов под УЗИ и КТ-контролем		
Доступ	Бисубкостальная или срединная лапаротомия ± синхронная люмботомия	Одно- и/или двусторонняя субкостальная лапаротомия	Внебрюшинный (люмботомия) или субкостальная лапаротомия
Дренажирование забрюшинного пространства	«открытый», реже «полуоткрытый» метод		«закрытый», реже «полуоткрытый» метод
Оптимальные режимы некрсеквестрэктомий	«по программе» через 24–72 ч	«по программе» через 48–72 ч	«по требованию»

в значительной степени оператор-зависимой методикой. КТ особенно эффективна в оценке состояния ретроперитонеума.

Два ретроспективных исследования оценили эффективность КТ и УЗИ для диагностики интраабдоминальных абсцессов. Точность УЗИ варьировала от 75 до 96%, в то время как КТ от 71 до 100%. Статистически значимой достоверности между этими методиками выявлено не было. Тем не менее в настоящее время КТ рассматривается как основной метод для диагностики интраабдоминальных очагов.

2.3.4. Санация очагов интраабдоминальной инфекции

С точки зрения особенностей клиники и источников инфицирования, диагностической программы и стратегии хирургического лечения следует выделить пять основных разновидностей абдоминального сепсиса:

- 1) сепсис, обусловленный распространенным воспалением брюшины;
- 2) сепсис, обусловленный локальными гнойно-воспалительными процессами брюшной полости;
- 3) панкреатогенный сепсис;
- 4) сепсис, обусловленный гнойно-воспалительными процессами забрюшинного пространства;
- 5) холангиогенный сепсис.

Лечение всех этих состояний подразумевает сочетание трех главных принципов: ликвидацию источника — причины инфицирования, санацию и дренирование гнойного очага, многокомпонентную интенсивную и антибактериальную терапию, но в разной последовательности и вариантах.

Транскутанное дренирование диагностированного и доступного очага интраабдоминальной инфекции, в том числе и холангиогенного, должно рассматриваться в качестве мероприятия первого выбора. Дренирование с помощью катетера может также быть использовано в качестве временной меры, чтобы обеспечить условия для стабилизации основных витальных функций. Лапаротомия остается операцией выбора для тех ситуаций, когда скопления жидкости, некротические ткани или препятствия желчеоттоку не могут быть эффективно ликвидированы путем чрескожного или эндобилиарного дренирования. Лапаротомия также показана при необходимости устранения продолжающегося инфицирования брюшной полости из какого-либо другого источника за пределами сформировавшегося гнойного очага. Если клиническое состояние пациента не улучшается в результате первичного дренирования, последующее ультразвуковое или КТ-исследование брюшной полости должно быть выполнено в целях определения остаточного или пропущенного в ходе первичной диагностики скопления жидкости. В этом случае должны быть вновь рассмотрены все возможные варианты дренирования.

Современные данные подтверждают концепцию, согласно которой «релапаротомия по требованию», выполняемая, как правило, в связи с ухудшением клинического состояния больного или отсутствием его улучшения, является эффективной мерой ликвидации перманентного или повторного инфицирования брюшной полости. Однако трудности диагностики интраабдоминальных осложнений у послеоперационного больного и обусловленные этим «опоздания» повторного вмешательства определяют все еще высокую частоту неудовлетворительных результатов лечения интраабдоминальной инфекции при выборе режима закрытого ведения брюшной полости. Противопоказания к повторному вмешательству может определить только нарастающая полиорганная недостаточность, рефрактерная к терапевтическому воздействию. Исключение из этого правила составляют случаи продолжающихся внутрибрюшных или желудочно-кишечных кровотечений, когда операция не имеет альтернативы.

Доктрина применения метода этапного или программируемого хирургического лечения традиционно включает следующие позиции.

1. Заболевание не подвергается однократной хирургической коррекции (даже при условии возможности одномоментного выполнения адекватного объема оперативного вмешательства).

2. Операция связана с повышенным риском развития тяжелых интраабдоминальных осложнений, что определяет необходимость своевременного полного контроля и коррекции состояния органов брюшной полости.

3. Тяжесть физического состояния больного не позволяет в данное время выполнить необходимый объем хирургического вмешательства.

4. Неподготовленность персонала, материальных сил и средств или отсутствие времени исключает выполнение адекватной хирургической коррекции заболевания в необходимые сроки.

В современной хирургии интраабдоминальной инфекции эти позиции определяют конкретные показания к выбору этапного метода лечения, а именно:

- разлитой фибринозно-гнойный или каловый перитонит;
- признаки анаэробного инфицирования брюшной полости;
- невозможность одномоментной ликвидации или надежной локализации источника перитонита;
- стадия перитонита, соответствующая сепсису или септическому шоку;
- состояние лапаротомной раны, не позволяющее закрыть дефект передней брюшной стенки;
- синдром интраабдоминальной гипертензии.

Правильное установление показаний к выбору режима этапного хирургического лечения интраабдоминальной инфекции, при условии соблюдения адекватной конкретной ситуации хирургической технологии ведения больного, позволяют существенно улучшить результаты лечения абдоминального сепсиса.

2.3.5. Хирургическая обработка с целью удаления инфицированных некротических тканей, а также имплантатов и инородных тел

Удаление поврежденных, некротических или инфицированных тканей — фундаментальный принцип санации очага. Нередко достоверная идентификация некротических тканей может представлять довольно сложную задачу, особенно в случае глубоких инфекций.

Хотя некроз тканей достаточно часто может быть выявлен рентгенологически по наличию газа, отсутствию контрастирования при проведении исследования с внутривенными контрастными методиками, не существует консервативного метода, который мог бы достоверно исключить наличие некротических тканей. Поэтому в ситуациях, когда развивается жизнеугрожающая инфекция, возникает необходимость верификации диагноза оперативным путем.

Инфицированный центральный венозный катетер может быть безопасно заменен по проводнику при условии отсутствия достоверной инфекции мягких тканей в зоне постановки катетера (уровень В).

Не существует доказательных данных о том, что рутинная (плановая) смена катетера снижает риск катетер-ассоциированной бактериемии. Венозный катетер должен быть сменен либо в том случае, когда имеются явные признаки локальной инфекции, либо когда катетер перестает функционировать. Это подтверждается доказательной градацией уровня Рекомендаций для центральных венозных катетеров, подтвержденных II уровнем доказательности исследованиями, и уровня Е Рекомендаций для периферических катетеров, подтвержденных V уровнем исследованиями.

2.3.6. Выполнение разгрузочных операций, полное отведение пассажа содержимого ЖКТ выше дефекта стенки (перфорации или повреждения) и выбор дифференцированной оперативной тактики

Анатомический дефект ЖКТ способствует продолжающейся контаминации стерильных тканей микроорганизмами из просвета поврежденного отдела. Отведение потока химуса приводит к минимизации такой контаминации. Независимо от уровня повреждения проксимальное отключение желудочно-кишечного тракта, если оно выполняется, должно включать два мероприятия — дренирование инфекционного очага, прилежащего к зоне перфорации, и наложение стомы или полное отведение потока.

В случае перфорации толстой кишки (в результате опухоли или дивертикула) этот принцип заключается в дренировании абсцесса и наложении проксимальной колостомы или илеостомы. Использование данного принципа привело к разработке традиционного в прошлом подхода к лечению перфорации дивертикула, известного как трехэтапный подход. Он включает последовательно: дренирование абсцесса и наложение трансверзостомы, в качестве второго этапа — резекция сигмовидной кишки с участком перфорации и третий этап — закрытие трансверзостомы.

В то время как принцип проксимального отведения потока остается широко распространенным как наиболее безопасный и консервативный, его универсальность подвергается

сомнению. Так, перфорация язвы желудка закрывается путем тампонады сальником с последующей возможной операцией по коррекции кислотопродуцирующей функции, а не сопровождается наложением эзофагостомы. Более того, публикуются ссылки на рандомизированные исследования, утверждающие, что неоперативное лечение может служить реальной альтернативой для большинства пациентов с перфоративными язвами. Также, несмотря на то что дренирование и проксимальная диверсия (отведение) являются технически наиболее простыми и безопасными, при этом вмешательстве остается зона перфорации в оставленном участке полого органа. Имеются публикации об исследованиях, обсуждающих результаты резекции пораженного участка кишки с наложением анастомоза в ходе первичной операции. Однако вопрос о показаниях и противопоказаниях к такого рода операции нельзя считать доказательно решенным: слишком многое зависит от привходящих факторов.

2.3.7. Диагностическая неопределенность

Интраабдоминальные инфекционные осложнения, требующие операции почти всегда, диагностируются с использованием современной диагностической техники. По-видимому, группа больных, у которых операция остается единственным средством исключить вероятность развития внутрибрюшного очага инфекционного процесса, чрезвычайно мала, если она вообще существует.

Заключение. Процесс принятия хирургического решения базируется на общих принципах, использующих современный арсенал диагностических методов, и в значительной мере на интуитивных элементах хирургического мышления, которое стремится приложить эти принципы для определения тактики лечения у конкретного больного. Это суждение всегда присутствует, даже если оно по существу субъективно и не поддается объективной оценке, модифицируя приложение группы факторов в качестве принципа для лечения конкретного пациента и интерпретируя суть проблемы достаточно неоднозначно.

Попытка найти ответы через использование принципов доказательной медицины для некоторых проблем оказывается не всегда состоятельной. Опытные клиницисты, способные инициировать новые подходы или модифицировать распространенные способы контроля за источниками хирургической инфекции, прекрасно знают, что клиническая интуиция иногда может настаивать на другом решении. В лечении конкретного пациента только положительная клиническая динамика является наиболее важным маркером эффективности избранного лечебного подхода.

Оценка адекватности хирургической санации очага инфекции может быть сложной. Как и с другими методами антиинфекционной терапии, итоговая оценка может основываться лишь на клиническом улучшении, которое выражается:

- в нивелировании клинических признаков сепсиса или СВР;
- бактериологической эрадикации возбудителя;
- регрессе метаболических нарушений, возникших вследствие инфекционного процесса;
- нормализации процесса раневого заживления, выражающейся в появлении грануляционной ткани и эпителизации;
- позитивных данных радиографического контроля заживления источника инфекции;
- регрессе полиорганной дисфункции;
- выживании.

Оценка адекватности санации очага может потребовать запланированной реоперации. Адекватность хирургической обработки при некротических инфекциях мягких тканей может быть оценена в ходе повторной ревизии под общим обезболиванием. Повторная запланированная ревизия также показана для пациентов с интестинальной ишемией или прогрессирующей ишемией иной локализации.

Клиническая динамика, в случае ухудшения, определяет необходимость повторной ревизии очага инфекции. Остаточная полость абсцесса может быть продемонстрирована в ходе КТ или УЗИ-обследования. Ретроперитонеальный некроз может быть выявлен в ходе КТ-исследования. Диагноз ин-

фекции инородного тела требует соответствующего анамнеза, транзиторной бактериемии. Продолжающаяся контаминация в результате дефекта стенки ЖКТ может быть выявлена в ходе рентгеноконтрастного исследования.

Таковыми представляются общие принципы хирургического контроля очага инфекции. Их практическая реализация, однако, значительно дифференцирована и, как правило, не может быть использована в виде простого алгоритма, пригодного во всех случаях. Более того, принципы доказательной медицины для этих методов слабо реализуемы. В завершающем анализе неуловимый процесс опытного хирургического суждения является неопределимым если не во всех, то в большинстве клинических проблем.

Литература

1. *Jimenez M.F., Marshall J.C.* Source control in the management of sepsis «Surviving Sepsis Campaign guidelines for management severe sepsis and septic shock» // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 49–62.
2. *Knochel J.Q., Koehler P.R., Lee T.G., Welch D.M.* Diagnosis of abdominal abscesses with computed tomography, ultrasound, and ¹¹¹In leukocyte scans // *Radiology.* — 1980. — Vol. 137. — P. 425–432.
3. *Korobkin M., Callen P.W., Filly R.A. et al.* Comparison of Computed tomography, ultrasonography, and gallium-67 scanning in the evaluation of suspected abdominal abscess // *Radiology.* — 1978. — Vol. 129. — P. 89–93.
4. *Machado M.C., Bacchella T., Monteiro da Cunha J.E.* Surgical treatment of pancreatic necrosis // *Dig. Dis. Sci.* — 1986. — Vol. 31. — P. 25.
5. *Majesci J.A., Alexander J.W.* Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis // *Am. J. Surg.* — 1983. — Vol. 145. — P. 784–787.
6. *Miller J.D.* The importance of early diagnosis and surgical treatment of necrotizing fasciitis // *Surg. Gynecol. Obstetr.* — 1983. — Vol. 157. — P. 197–200.

Глава 3. Антимикробная терапия сепсиса

*Р.С. Козлов, С.В. Яковлев, В.Б. Белобородов, Б.З. Белоцерковский,
Н.Н. Климко, Д.А. Попов, Т.В. Попов, С.В. Сидоренко*

Антимикробные средства являются важнейшим компонентом комплексной терапии сепсиса. В последние годы были получены убедительные данные, что ранняя адекватная эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса приводит к снижению летальности и частоты осложнений. Серия ретроспективных исследований позволяет также заключить, что адекватная антибактериальная терапия снижает летальность при сепсисе, вызванном грамотрицательными микроорганизмами, грамположительными микроорганизмами и грибами. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима антибактериальной терапии его коррекция в процессе лечения уже не может благоприятно повлиять на показатели летальности у пациентов с сепсисом или септическим шоком [10]. В исследовании *A. Kumar* и соавт. было показано, что с каждым часом задержки назначения адекватной антибактериальной терапии после развития гипотензии летальность увеличивается на 7,6% [1].

Учитывая данные об улучшении исходов заболевания при ранней адекватной антибактериальной терапии, антибиотики при сепсисе должны назначаться неотложно до получения результатов бактериологического исследования (эмпирическая терапия). После получения результатов бактериологического исследования режим антибактериальной терапии может быть скорректирован с учетом выделенной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам.

Применение принципов доказательной медицины при выборе антимикробных средств. Рекомендации по выбору антимикробных средств для лечения сепсиса основаны как на данных систематических обзоров и метаанализов рандомизированных контролируемых исследований, так и на мнении экспертов. Необходимо учесть, что крайне сложно корректно применить деление на уровни доказательности в отношении выбора антимикробных средств. Это связано с тем, что большинство рандомизированных клинических исследований антибиотиков проводят до начала их широкого применения, когда уровень резистентности к ним минимален. В то же время выбор препаратов должен проводиться с учетом современных данных о резистентности возбудителей, принимая во внимание региональные и локальные особенности. Также следует с осторожностью экстраполировать данные зарубежных клинических исследований в отечественную клиническую практику, учитывая возможные существенные региональные различия в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций.

Обоснование режимов эмпирической антимикробной терапии сепсиса. Рекомендации по выбору эмпирического режима терапии сепсиса должны базироваться на основе следующих основных факторов:

- спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага (табл. 3.1);
- условия возникновения сепсиса — внебольничный или нозокомиальный;
- уровень резистентности нозокомиальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга¹;
- при нозокомиальном сепсисе — наличие факторов риска полирезистентных возбудителей, прежде всего метициллинорезистентных стафилококков (MRSA), *P. aeruginosa*, грамотрицательных бактерий, продуцирующих бета-

¹ Все рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиального сепсиса будут иметь ориентировочный характер, так как не учитывают локальный уровень антибиотикорезистентности госпитальных штаммов микроорганизмов.

Таблица 3.1. Предположительная этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРПТ)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobacteriaceae (<i>Klebsiella spp.</i> , <i>E. coli</i> и др.)
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРПТ)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobacteriaceae <i>Acinetobacter spp.</i>
Брюшная полость	Enterobacteriaceae <i>Bacteroides spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i>
Кожа и мягкие ткани	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i> Enterobacteriaceae
Почки	Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>) <i>Enterococcus spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida spp.</i>
Ротоглотка	<i>Streptococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> Анаэробы (<i>Peptostreptococcus spp.</i>)
После спленэктомии	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Внутривенный катетер	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ; Реже – <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i>

лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы;

- тяжесть инфекции, оцененная по наличию полиорганной недостаточности или APACHE II.

К сожалению, при эмпирическом подходе мы вынуждены рекомендовать уже на первом этапе терапии антибиотики с достаточно широким спектром активности, иногда в комбинации, учитывая обширный перечень потенциальных возбудителей с различной чувствительностью. При локализации первичного очага в брюшной полости и ротоглотке следует также подразумевать участие в инфекционном процессе ана-

эробных микроорганизмов. Более определенное суждение об этиологии сепсиса возможно в случаях катетер-ассоциированной бактериемии.

Возбудителями сепсиса могут быть бактерии и грибы, причем на долю первых приходится > 95% случаев. В настоящее время в большинстве многопрофильных медицинских учреждений частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса приблизительно одинакова. Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (см. табл. 1.6).

Увеличение продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния, популярность схем комбинированной антибиотикотерапии и новые препараты широкого спектра обусловили появление в последние годы прежде редко встречавшихся микроорганизмов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium spp.* В отделениях трансплантологии и онкологии не является исключением сепсис, вызванный грибами (обычно *Candida spp.*). Возможную этиологическую роль грибов следует также учитывать в многопрофильных стационарах при наличии у пациента факторов риска инвазивного кандидоза.

Рациональный выбор режима антибактериальной терапии сепсиса определяется не только локализацией источника (очага) инфекции, но и условиями возникновения инфекции (внебольничная или нозокомиальная). Если есть основания предположить внебольничный характер инфекции, то риск полирезистентных возбудителей минимальный, и антибиотиками выбора могут быть цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолоны. Среди последних преимущество имеют препараты нового поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие более высокой активностью против грамположительных бактерий. Допустимо также использование защищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам). При высокой вероятности абдоминальных источников инфекции цефалоспорины и левофлоксацин целесообразно комбинировать с метронидазолом. В то же время

в последние годы среди внебольничных возбудителей, прежде всего энтеробактерий, получили распространение штаммы, характеризующиеся полирезистентностью в основном за счет продукции БЛРС. В этой связи среди внебольничных инфекций целесообразно выделять пациентов с риском полирезистентных возбудителей. У таких пациентов адекватная антибактериальная терапия может быть достигнута назначением на первом этапе лечения карбапенемов без антисинегнойной активности (эртапенем), тигециклина или ингибиторозащищенных пенициллинов или цефалоспоринов широкого спектра (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам).

При выборе адекватного режима терапии нозокомиального сепсиса следует планировать не только охват всех потенциальных возбудителей, но и возможность участия в инфекционном процессе полирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов. Необходимо учитывать широкое распространение в медицинских учреждениях нашей страны (особенно многопрофильных скоромощных стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии) метициллинорезистентных стафилококков, некоторых энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *E. coli*, *P. mirabilis*) — продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (что сопровождается снижением эффективности цефалоспоринов и часто аминогликозидов и фторхинолонов), синегнойной палочки, устойчивой к аминогликозидам, фторхинолонам.

К общим факторам риска полирезистентных возбудителей относятся:

- предшествующая антибактериальная терапия или профилактика антибиотиками широкого спектра;
- перевод пациента из другого стационара;
- госпитализация в течение двух и более дней в предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- гемодиализ.

Кроме того, целесообразно указать клинические ситуации, при которых повышается риск инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными (MRSA, ванкомицино-

резистентные энтерококки — VRE) и грамотрицательными (БЛРС-продуцирующие энтеробактерии, *P. aeruginosa*) микроорганизмами, а также факторы риска инвазивного кандидоза (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Дополнительные факторы риска инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

Микроорганизмы	Факторы риска
MRSA	Назальное носительство MRSA Черепно-мозговая травма Внутрисосудистые катетеры Антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения) Наличие трофических язв или пролежней Высокий уровень MRSA в отделении
VRE	Предшествующее применение ванкомицина Нейтропения Длительное нахождение в ОРИТ
БЛРС-продуцирующие энтеробактерии	Предшествующая (в течение 3 мес.) терапия цефалоспоридами III поколения или фторхинолонами Предшествующая (в течение 3 мес.) госпитализация ИВЛ > 4 сут Длительная госпитализация
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Длительное нахождение в ОРИТ ИВЛ > 4 сут Стернотомия Наличие бронхоэктазов, муковисцидоза Терапия глюкокортикоидами
Карбапенемазопродуцирующие энтеробактерии и ацинетобактерии	Предшествующее применение карбапенемов Высокий уровень карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении
Инвазивный кандидоз	1. Лихорадка длительностью более 4 сут у пациента, получающего адекватную антибактериальную терапию в стационаре в связи с нозокомиальной инфекцией 2. Распространенная (от 2 локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 3. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза: <ul style="list-style-type: none"> • в/в катетер • хирургическое вмешательство на органах брюшной полости • полное парентеральное питание • применение ГКС или иммуносупрессантов

В настоящее время мы должны признать, что наиболее оптимальным режимом эмпирической терапии нозокомиального сепсиса с ПОН при наличии факторов риска полирезистентных возбудителей являются карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) как препараты, обладающие наиболее широким спектром активности и к которым отмечается наименьший уровень резистентности среди внутрибольничных штаммов грамотрицательных бактерий, в сочетании с препаратами, активными в отношении MRSA (линезолид, ванкомицин, даптомицин, цефтаролин, телаванцин). В некоторых ситуациях достойной альтернативой карбапенемам являются ингибиторозащищенные антипсевдомонадные бета-лактамы (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам). В случае неэффективности указанных режимов терапии следует оценить целесообразность системных антифунгальных средств (флуконазол, вориконазол, амфотерицин В, каспофунгин).

Другим важным параметром, определяющим программу стартовой эмпирической терапии сепсиса, является тяжесть заболевания. Сепсис, характеризующийся наличием полиорганной недостаточности (ПОН), имеет более высокий процент летальности и чаще приводит к развитию терминального септического шока. Результаты антибактериальной терапии сепсиса с ПОН значительно хуже по сравнению с сепсисом без ПОН, поэтому применение максимального режима антибактериальной терапии у больных с сепсисом должно осуществляться на самом раннем этапе лечения с возможной последующей деэскалацией.

Так как максимально раннее применение адекватной антибактериальной терапии снижает риск летального исхода, следовательно, **фактор эффективности должен доминировать над фактором стоимости.**

В программах эмпирической антибактериальной терапии (табл. 3.3, 3.4) приведенные режимы ранжированы на два уровня — средства 1-й линии терапии (оптимальные) и альтернативные средства.

Средства 1-й линии — режимы антибактериальной терапии, применение которых, по мнению экспертов и с позиций

Таблица 3.3. Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии сепсиса с неустановленным первичным очагом

Условие возникновения	Средства 1-й линии	Альтернативные средства
Сепсис внебольничный без факторов риска БЛРС	Цефотаксим +/- метронидазол Цефтриаксон +/- метронидазол Левифлоксацин +/- метронидазол Моксифлоксацин	Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам Офлоксацин +/- метронидазол
Сепсис внебольничный с факторами риска БЛРС	Эртапенем Пиперациллин/тазобактам	Цефоперазон/сульбактам Тигециклин Левифлоксацин +/- метронидазол Моксифлоксацин
Сепсис нозокомиальный: • нет ПОН • нет факторов риска MRSA и <i>P. aeruginosa</i>	Эртапенем Пиперациллин/тазобактам	Ампициллин/сульбактам +/- амикацин Моксифлоксацин +/- амикацин Левифлоксацин +/- амикацин +/- метронидазол Цефоперазон/сульбактам Тигециклин
Сепсис нозокомиальный: • наличие ПОН и/или септического шока • факторы риска <i>P. aeruginosa</i>	Имипенем Меропенем Дорипенем • при наличии факторов риска MRSA добавить анти-MRSA антибиотик ¹ к любому режиму терапии • при наличии факторов риска инвазивного кандидоза добавить антифунгальный препарат ² к любому режиму терапии	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Ципрофлоксацин +/- метронидазол +/- амикацин Левифлоксацин +/- метронидазол +/- амикацин Тигециклин + цефтазидим или цефепим • при наличии факторов риска MRSA добавить анти-MRSA антибиотик ¹ к любому режиму терапии, кроме тигециклина • при наличии факторов риска инвазивного кандидоза добавить антифунгальный препарат ² к любому режиму терапии

¹ Линезолид, ванкомицин, дорипенем, цефтаролин, телаванцин.² У пациентов, не получавших азолы с профилактической или лечебной целью, — флуконазол, у пациентов, получавших азолы, — эхинокандин (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин).

доказательной медицины, позволяет с наиболее высокой вероятностью достичь клинического эффекта. При этом также учитывался принцип разумной достаточности, т.е. по возможности в качестве средств выбора рекомендовались антибиотикотерапии с более узким спектром антимикробной активности и меньшим риском развития сопутствующего ущерба на микро- и макроэкологическом уровне, в том числе антибиотик-

Таблица 3.4. Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии сепсиса с установленным первичным очагом

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-й линии	Альтернативные средства
Брюшная полость	Внебольничная без факторов риска БЛРС ¹	Ампициллин/сульбактам Цефотаксим + метронидазол Цефтриаксон + метронидазол	Моксифлоксацин Амоксициллин/сульбактам Амоксициллин/клавуланат
	Внебольничная с факторами риска БЛРС ¹	Эртапенем Пиперациллин/тазобактам	Левифлоксацин + метронидазол Тигециклин
	Нозокомиальная вне ОРИТ	Эртапенем Пиперациллин/тазобактам	Левифлоксацин + метронидазол Тигециклин Цефоперазон/сульбактам
	Нозокомиальная в ОРИТ — факторы риска ПРВ	Имипенем Меропенем Дорипенем Цефоперазон/сульбактам	Цефепим + метронидазол +/- амикацин Тигециклин + цефтазидим или цефепим Левифлоксацин + метронидазол +/- амикацин
	Риск MRSA	Добавить ванкомицин или линезолид к любому режиму терапии	
	Риск инвазивного кандидоза	Добавить антифунгальный препарат к любому режиму терапии: состояние пациента стабильное, не было предшествующего применения азолов — флуконазол; состояние пациента нестабильное и/или предшествующее применение азолов — каспофунгин (анидулафунгин, микафунгин)	

Продолжение ►

Таблица 3.4. Окончание

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-й линии	Альтернативные средства
Легкие	Внебольничная пневмония	Цефтаролин Цефотаксим Цефтриаксон (все +/- эритромицин или кларитромицин)	Левифлоксацин Моксифлоксацин
	Ранняя нозокомиальная пневмония (≤ 4 сут) без факторов риска ПРВ	Ампициллин/сульбактам Амоксициллин/сульбактам Цефтриаксон Цефотаксим	Эртапенем Левифлоксацин Моксифлоксацин
	Поздняя нозокомиальная пневмония (> 4 сут) или факторы риска ПРВ	Карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем) \pm тобрамицин ¹ , или амикацин ¹ , или колистиметат натрия ¹	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам \pm тобрамицин ¹ , или амикацин ¹ , или колистиметат натрия ¹
	Риск MRSA	Добавить линезолид, или ванкомицин, или телаванцин к любому режиму терапии	
Почки	Внебольничная без факторов риска БЛРС	Цефотаксим Цефтриаксон	Офлоксацин Левифлоксацин
	Внебольничная с факторами риска БЛРС	Эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Амикацин Левифлоксацин
	Нозокомиальная вне ОРИТ	Эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Амикацин Левифлоксацин
	Нозокомиальная в ОРИТ	Имипенем Меропенем Дорипенем	Пиперациллин/тазобактам Ципрофлоксацин

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-й линии	Альтернативные средства
Кожа, мягкие ткани	Внебольничная (кожа + подкожная клетчатка, мышцы)	Ампициллин/сульбактам Амоксициллин/клавуланат Цефазолин	Левифлоксацин Клиндамицин Моксифлоксацин
	Некротические (фасциит, мионекроз)	Цефтаролин + метронидазол Карбапенем	Бензилпенициллин + клиндамицин Цефепим + клиндамицин Левифлоксацин + клиндамицин Тигециклин
	Области хирургического вмешательства	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам	Карбапенем Тигециклин
	Риск MRSA	Линезолид, ванкомицин, даптомицин, цефтаролин или телаванцин к любому режиму терапии	
	Укусы	Амоксициллин/клавуланат	Левифлоксацин + метронидазол Моксифлоксацин
	На фоне трофических нарушений	Предложить однозначные рекомендации по лечению данной группы инфекций не представляется возможным в связи с крайним разнообразием клинических форм и этиологии. Для выбора антибактериальной терапии необходима консультация специалиста по антимикробной терапии	
ЦНС	Открытая ЧМТ, послеоперационный менингит	Цефепим + линезолид (ванкомицин) Цефтазидим + линезолид (ванкомицин)	Меропенем + линезолид (ванкомицин)
Ангиогенная, в т.ч. катетер-ассоциированная	Без риска MRSA	Оксациллин Цефазолин	Даптомицин Клиндамицин
	Риск MRSA	Ванкомицин Даптомицин	Телаванцин Цефтаролин

¹ Ингаляционно при помощи небулайзера в качестве комбинированной терапии на усмотрение лечащего врача или решения консилиума.

ассоциированной клостридиальной диарее и псевдомембранозного колита.

К альтернативным отнесены антибактериальные средства, эффективность которых при данной патологии также установлена, но рекомендуются они во вторую очередь по различным причинам (стоимость, переносимость, уровень устойчивости) и назначаются при недоступности или непереносимости средств 1-й линии.

В ряду рекомендуемых режимов терапии препараты указаны в алфавитном порядке при предполагаемой равнозначной эффективности, в противном случае это отмечается в комментариях.

Программы эмпирической антибактериальной терапии сепсиса существенно не отличаются от подходов терапии инфекций той локализации, где локализуется первичной очаг генерализованной инфекции (см. табл. 3.4). В то же время при сепсисе с ПОН под адекватной антибактериальной терапией мы понимаем использование максимально эффективного антибиотика уже на первом этапе эмпирической терапии, учитывая крайне плохой прогноз и возможность быстрого прогрессирования патологического процесса.

В случае ангиогенного и катетерного сепсиса, в этиологии которого преобладают стафилококки, наиболее надежным режимом терапии являются антибиотики, активные в отношении стафилококков, — оксациллин, цефазолин, ванкомицин, даптомицин, цефтаролин и линезолид.

Целенаправленная (этиотропная) терапия сепсиса. При выделении из крови или первичного очага инфекции клинически значимого микроорганизма появляется возможность проведения целенаправленной антимикробной терапии с учетом чувствительности, что существенно повышает вероятность достижения успеха лечения (табл. 3.5).

В настоящее время в этиологической структуре нозокомиального сепсиса наиболее значимая роль принадлежит стафилококкам. При планировании антибиотикотерапии стафилококкового сепсиса следует учитывать широкое распространение в стационарах MRSA, особенно в отделениях интенсивной терапии, травматологии и термических поражений.

Таблица 3.5. Рекомендации по этиотропной терапии сепсиса

Микроорганизмы	Средства 1-й линии ¹	Альтернативные средства ¹
<i>Грамположительные микроорганизмы</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Оксациллин ² Цефазолин ³	Клиндамицин Линкомицин Левифлоксацин Моксифлоксацин Даптомицин ⁴
MRSA MRCNS	Ванкомицин ⁵ Линезолид Даптомицин ⁴	Цефтаролин Телаванцин ⁶
<i>Streptococcus viridans</i>	Ампициллин Бензилпенициллин Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтаролин	Ампициллин Имипенем Левифлоксацин Моксифлоксацин Цефепим
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин	Ванкомицин Линезолид Левифлоксацин Моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecium</i>	Линезолид Ванкомицин +/- гентамицин	Даптомицин
VRE7	Линезолид	Даптомицин Тигециклин
<i>Грамотрицательные</i>		
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> (БЛРС-)	ЦС III–IV поколения Пиперациллин/тазо- бактам Цефоперазон/сульбак- там ФХ	Карбапенем
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , дру- гие энтеробактерии (БЛРС+)	Карбапенем	Цефоперазон/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Тигециклин ⁸
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> (Carb+)	Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бета-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина (более детально рекомендации приведены в табл. 3.6)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон/сульбактам	Карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем); ампициллин/сульбактам ± АГ; тигециклин ⁸ полимиксин В; тобрамицин ⁹ ; амикацин ⁹ ; коллистиметат натрия ⁹ ; ФХ ± АГ

Продолжение ►

Таблица 3.5. Окончание

Микроорганизмы	Средства 1-й линии ¹	Альтернативные средства ¹
<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазо-бактам Цефтазидим Цефепим (все +/- амикацин)	Карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем); ципрофлоксацин или левофлоксацин; цефоперазон/сульбактам; полимиксин В; тобрамицин ⁸ ; амикацин ⁹ ; колистиметат натрия ⁹
<i>Burkholderia cepacia</i>	Меропенем	Цефтазидим Ципрофлоксацин Ко-тримоксазол
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримоксазол ¹⁰	Тигециклин ⁸ ФХ
<i>Candida albicans</i>	Флуконазол	Вориконазол Анидулафунгин Каспофунгин Микафунгин
<i>Candida non-albicans</i>	Анидулафунгин Каспофунгин Микафунгин	Вориконазол Амфотерицин В

¹ При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя.

² Режим дозирования оксациллина: в/в 2 г 4–6 раз в сутки.

³ Режим дозирования цефазолина: в/в 2 г 3–4 раза в сутки.

⁴ Даптомицин не эффективен при пневмонии.

⁵ Эффективность ванкомицина документирована в случае MRSA с МПК ≤ 1 мкг/мл; при МПК 1,5 или 2 мкг/мл обосновано увеличение суточной дозы до 3–4,5 г (нагрузочная доза 25–30 мг/кг) или назначение других антибиотиков; при МПК > 2 мкг/мл необходимо применять другие анти-MRSA антибиотики.

⁶ Эффективен в случае MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл; противопоказан при НП, с явлениями острой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин).

⁷ Распространенность VRE в РФ не изучена.

⁸ Не показан при нозокомиальной пневмонии.

⁹ Только при нозокомиальной пневмонии ингаляционно на усмотрение лечащего врача или решения консилиума.

¹⁰ Эффективный режим дозирования не изучен; обосновано назначение в увеличенной дозе — 15 мг/кг по триметоприму.

В случае сепсиса, вызванного оксациллиночувствительным *S. aureus*, препаратом выбора является оксациллин, причем суточные дозы препарата должны составлять не менее 8–12 г. При выделении MRSA, а также оксациллинорезистентных коагулазонегативных стафилококков наиболее надежным режимом терапии являются линезолид, даптомицин или ванкомицин. Следует помнить, что линезолид высокоэффективен при MRSA сепсисе вследствие «тканевых» инфекций (пневмо-

ния, мягкие ткани), но не целесообразен в случае первичной ангиогенной инфекции. Эффективность ванкомицина зависит от чувствительности стафилококков и значений МПК: хороший эффект ванкомицина прогнозируется в случае MRSA с МПК ≤ 1 мкг/мл; при повышении МПК до 1,5 или 2 мкг/мл эффективность ванкомицина существенно снижается, для достижения эффекта следует или увеличить суточную дозу ванкомицина до 3–4 г, или применять другие антибиотики. Перспективным для лечения сепсиса, вызванного MRSA, является применение нового липогликопептидного антибиотика телаванцина и нового цефалоспорина с анти-MRSA активностью цефтаролина. При недоступности этих антибиотиков в качестве «терапии отчаяния» можно рассмотреть вопрос о назначении комбинированной терапии альтернативными антибиотиками (при сохранении к ним чувствительности) — ко-тримоксазолом, рифампином, фторхинолонами. Однако применение альтернативных антибиотиков недостаточно обосновано с позиций доказательной медицины, также следует учитывать возможность быстрого формирования к ним устойчивости MRSA в процессе лечения.

При пневмококковом сепсисе в качестве препаратов начальной терапии следует рассматривать цефалоспорины III поколения, учитывая возрастающую частоту штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину. В последние годы регистрируются также штаммы *S. pneumoniae*, устойчивые к цефалоспорином III поколения, поэтому при сепсисе с полиорганной недостаточностью и септическом шоке более надежными антибиотиками будут цефтаролин, антипневмококковые фторхинолоны или карбапенемы.

Среди грамотрицательных бактерий в этиологии внутрибольничного сепсиса преобладают энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*). Наибольшие проблемы возникают при выделении штаммов энтеробактерий, характеризующихся множественной резистентностью (главным образом в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра), причем частота таких штаммов в стационаре в последние годы существенно увеличилась, их доля обычно превышает 50%. БЛРС эффективно гидролизуют все незащищенные пе-

нициллины и цефалоспорины. Клинически важным является документированный факт снижения клинической эффективности фторхинолонов и аминогликозидов при выделении штаммов-продуцентов БЛРС. Наиболее надежным режимом терапии сепсиса, вызванного БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, в настоящее время следует признать назначение карбапенемов на раннем этапе лечения.

Другим важным механизмом резистентности грамотрицательных бактерий является индуцибельная гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз класса C, гидролизующие защищенные пенициллины и цефалоспорины I–III поколения. Данный механизм резистентности характерен для *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*. В отношении этих микроорганизмов сохраняют надежную активность цефепим и карбапенемы.

Большие сложности возникают при проведении антибактериальной терапии сепсиса, вызванного неферментирующими микроорганизмами — *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* Оба микроорганизма характеризуются множественными механизмами резистентности к антибактериальным средствам разных классов и быстрым формированием устойчивости в процессе терапии. Наиболее надежными препаратами в случае выделения *Acinetobacter spp.* являются цефоперазон/сульбактам, тигециклин и полимиксины, к карбапенемам в последние годы существенно увеличилась устойчивость за счет распространения штаммов, продуцирующих ОХА-карбапенемазы. Чувствительность этого микроорганизма к цефепиму и ципрофлоксацину плохо прогнозируема, к другим бета-лактамам антибиотикам обычно наблюдается устойчивость.

Общепринятым стартовым режимом терапии псевдомонадной инфекции являются цефтазидим, или цефепим в сочетании с амикацином, или пиперациллин/тазобактам. Однако планировать терапию псевдомонадных инфекций в стационаре сложно без учета локальных данных антибиотикорезистентности. В качестве потенциально эффективных препаратов для лечения псевдомонадных инфекций следует рассматривать также карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), цефоперазон/сульбактам, фторхинолоны (ле-

вофлоксацин, ципрофлоксацин). В отношении полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* могут сохранять активность полимиксин В и полимиксин Е (колистиметат натрия), однако клиническая эффективность этих антибиотиков при сепсисе недостаточно изучена в контролируемых исследованиях.

Кандидозный сепсис относится к наиболее тяжелым формам заболевания с высоким уровнем летальности (50% и выше). Следует учитывать современные тенденции увеличения устойчивости *Candida albicans* к флуконазолу и природную устойчивость *Candida krusei* к этому антимикотику. Применение амфотерицина В лимитируется высокой токсичностью препарата, а эхинокандинов — высокой стоимостью лечения.

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз. С 2011 г. в Российской Федерации при госпитальных инфекциях, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Acinetobacter spp.*, начали выделять изоляты, устойчивые к карбапенемным антибиотикам. Устойчивость оказалась связанной с продукцией глобально распространенных карбапенемаз: NDM-тип и VIM-тип (металло-бета-лактамазы, класс B), KPC-тип (сериновые бета-лактамазы, класс A) и OXA-48-тип (сериновые бета-лактамазы, класс D). Данные о распространении карбапенемазо-продуцирующих энтеробактерий (КПЭ) и ацинетобактеров на территории РФ крайне фрагментарны, имеются единичные публикации и достаточно многочисленные неопубликованные данные. В Санкт-Петербурге обнаружены представители всех четырех глобально распространенных групп, причем в некоторых стационарах отмечено формирование эндемичных очагов. Из Москвы и других регионов сообщают преимущественно о распространении карбапенемаз OXA-48-типа. Есть основания предполагать, что в обозримом будущем частота выделения КПЭ будет возрастать так же, как будет возрастать и количество охваченных регионов.

Обычно КПЭ характеризуются устойчивостью не только к карбапенемам и другим бета-лактамам, но и к большинству антибиотиков других классов (фторхинолонам, аминогликозидам), но часто сохраняют чувствительность к тигециклину,

полимиксином и фосфомицину [5]. В то же время необходимо отметить, что уровень устойчивости к карбапенемам, опосредуемый отдельными карбапенемазами, может существенно различаться. Так, для продуцентов карбапенемаз VIM- и OXA-типа характерны относительно невысокие значения МПК карбапенемов, наибольшие значения МПК отмечают у продуцентов карбапенемаз NDM-типа. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что меропенем (в максимальных дозах и при продленной инфузии) сохраняет клиническую эффективность при МПК в отношении возбудителей $\leq 8\text{--}16$ мкг/мл. Насколько данное наблюдение справедливо для других карбапенемов, в настоящее время не установлено [4].

Количественная оценка чувствительности КПЭ необходима к другим антибиотикам, поскольку практически всегда возникает вопрос о выборе нескольких препаратов для включения в режимы комбинированной терапии. Однако для обоснования адекватной антибактериальной терапии КПЭ инфекций необходимо не только количественно оценить антибиотико-чувствительность патогена, но и выявить тип карбапенемазы, поскольку сериновые и металло-бета-лактамазы различаются по чувствительности к ингибиторам. Так, наиболее перспективный ингибитор бета-лактамаз авибактам подавляет активность сериновых карбапенемаз (KPC-тип и OXA-тип), но не металло-бета-лактамаз (NDM-тип и VIM-тип).

В настоящее время для детекции КПЭ и типирования карбапенемаз предлагается ряд фенотипических и генетических методов. Выбор конкретных методических подходов и формирование алгоритма диагностики лежат в сфере ответственности руководства каждой лаборатории. Однако два метода достойны упоминания. Первый — это детекция генов карбапенемаз непосредственно в биологических образцах либо в культурах микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Реализация метода ПЦР возможна в нескольких вариантах: моно- и мультиплексные системы лабораторного изготовления с электрофоретической или гибридационно-флюоресцентной детекцией продуктов амплификации; аналогичные системы коммерческого изготовления,

допускающие использование разнообразных амплификаторов; «закрытые» коммерческие системы картриджного типа (система GeneXpert). Последний вариант предполагает минимальное участие оператора и основан на использовании автомата, осуществляющего все этапы исследования от выделения ДНК до учета результата, длительность исследования — менее одного часа, однако этот вариант финансово наиболее затратный. Второй метод — фенотипическая детекция карбапенемазной активности у бактериальных культур, основанная на изменении реакции среды (рН) при ферментативном гидролизе меропенема карбапенемазами исследуемой культуры (RAPIDEC® CARBA NP). Этот метод не позволяет дифференцировать карбапенемазы, однако отличается простотой и быстротой исполнения, к сожалению, он еще не зарегистрирован в Российской Федерации.

Режимы антибактериальной терапии инфекций, вызванных КПЭ, не отработаны, поскольку проспективные рандомизированные исследования практически отсутствуют. Таким образом, однозначные рекомендации по выбору оптимального антибиотика представить сложно. Результаты некоторых клинических исследований показали, что эффективность тигециклина и полимиксинов В и Е (антибиотиков, к которым КПЭ, как правило, сохраняют чувствительность) в монотерапии не превышает 50% [4–8]. Наряду с этим в большинстве ретроспективных исследований или исследованиях «случай-контроль» документирована более высокая эффективность комбинированного применения антибиотиков (два или три препарата) по сравнению с монотерапией. Показана эффективность различных комбинированных режимов антибактериальной терапии (карбапенем + колистиметат натрия или полимиксин В; карбапенем + тигециклин; тигециклин + колистиметат натрия или полимиксин В; карбапенем + тигециклин + колистиметат натрия; фосфомицин + тигециклин или колистиметат натрия) [4, 7, 9]. Важно отметить, что в большинстве исследований были включены пациенты с инфекциями, вызванными продуцентами карбапенемаз KPC-типа. Насколько полученные данные можно экстраполировать на инфекции, вызванные продуцентами других карбапенемаз, неизвестно.

Таким образом, на фоне существенного дефицита надежной информации наиболее обоснованы в настоящее время рекомендации о применении комбинированной антибактериальной терапии при выделении КПЭ или ацинетобактеров. Однако данные, которые позволили бы отдать предпочтение какой-либо конкретной схеме, отсутствуют.

Рекомендации по лечению инфекций, вызванных КПЭ, суммированы в табл. 3.6. Как уже отмечалось, существенную помощь при выборе терапии оказывает количественная оценка чувствительности к карбапенемам. При значении МПК меропенема или дорипенема 8,0 мкг/мл и меньше можно с достаточной уверенностью рекомендовать включение карбапенемов в схему лечения, в качестве второго компонента могут быть либо полимиксины, либо тигециклин. Необходимости включения в схему лечения третьего антибиотика, скорее всего, нет.

Таблица 3.6. Рекомендованные схемы антибактериальной терапии НП, вызванной карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями и ацинетобактериями

Микроорганизм	Схемы терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	При МПК меропенема или дорипенема \leq 8,0 мкг/мл Максимальные дозы меропенема ¹ или дорипенема ¹ (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя Меропенем ¹ или дорипенем ¹ + сульбактам (ампициллин/сульбактам или цефоперазон/сульбактам) +/- тигециклин Цефтазидим/авибактам ²
	При МПК меропенема > 8,0 мкг/мл Полимиксины + тигециклин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин Эртапенем + меропенем Цефтазидим/авибактам ²
	При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации 3 или 4 антибиотиков: карбапенем ¹ ; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид; цефтазидим/авибактам ²

¹ Рекомендованы максимальные суточные дозы (меропенем 4–6 г, дорипенем 3 г, имипенем 4 г).

² В РФ в процессе регистрации (по состоянию на март 2016 г.).

При значении МПК меропенема или дорипенема более 8,0 мкг/мл целесообразность назначения карбапенемов сомнительна, хотя следует указать на сообщения о проявлении *in vitro* синергизма между карбапенемами и полимиксинами или тигециклином даже при высоком уровне устойчивости к карбапенемам. Принципиально важным моментом в этом случае будет назначение двух активных антибиотиков, чаще всего это будут полимиксин и тигециклин. Возможно добавление в комбинацию третьего препарата в зависимости от результатов чувствительности (фосфомицина или аминогликозидов). Имеются сообщения об эффективности комбинации из двух карбапенемов, при этом одним из них должен быть эртапенем. Обоснованы также режимы комбинированной терапии, включающие карбапенем и ингибитор бета-лактамаз сульбактам (входящий в состав комбинированных антибиотиков ампициллин/сульбактам и цефоперазон/сульбактам), поскольку сериновые карбапенемазы класса А и D чувствительны к ингибиторам.

В будущем перспективным представляется применение цефтазидима/авибактама для лечения инфекций, вызванных продуцентами сериновых карбапенемаз (КРС-типа и ОХА-48-типа).

Оригинальные и генерические препараты. Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии сепсиса были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, ограничено. Более того, в последние годы регулярно появляются результаты исследований, показывающие более низкую антимикробную активность *in vitro*, а также эффективность в эксперименте и клинике некоторых генерических антибиотиков по сравнению с оригинальными даже при их фармацевтической эквивалентности.

В связи с этим при выборе антимикробных препаратов у пациентов с сепсисом/шоком следует применять ориги-

нальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности (терапевтической эквивалентности) генерических препаратов с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, при лечении жизнеугрожающих инфекций, к которым относится сепсис, фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

Путь введения и дозирование антимикробных средств.

При сепсисе предпочтительным является внутривенное введение антибактериальных средств. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции ЖКТ возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонами и линезолидом) — так называемая ступенчатая терапия.

Убедительных данных о преимуществе внутриартериального или эндолимфатического введения антибиотиков не имеется. Внутривенное введение антимикробных средств нецелесообразно.

При тяжелых бронхолегочных инфекциях, вызванных слабощувствительными штаммами *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, возможно системную антибиотикотерапию сочетать с ингаляционным введением антибиотиков в специальных лекарственных формах (тобрамицин, амикацин, цефтазидим, колистиметат натрия).

Следует также помнить, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (например, бета-лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) возбудителя, что требует частого их введения. Перспективным подходом также является назначение бета-лактамов методом длительной или постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением. На основании фармакодинамического моделирования и клинических исследований более

высокая вероятность достижения эффекта при длительной инфузии антибиотика (при той же дозе) показана при применении дорипенема, меропенема, цефепима, цефтазидима, пиперациллин/тазобактама. В настоящее время продленные инфузии разрешены в инструкции по медицинскому применению для двух карбапенемов — дорипенема (4-часовая инфузия) и меропенема (3-часовая инфузия).

Эффективность других антибактериальных препаратов (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от их концентрации в очаге инфекции, т.е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, для аминогликозидов было показано, что при однократном введении их правильно рассчитанной суточной дозы (с учетом должной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и безопасность.

Рекомендованные дозы антибактериальных средств при лечении сепсиса указаны в табл. 3.7.

Таблица 3.7. Дозы внутривенных антибиотиков при нормальной функции почек для эмпирической и целенаправленной терапии сепсиса

Пенициллины	
Ампициллин	2 г 4–6 раз в сутки
Оксациллин	2 г 4–6 раз в сутки
Цефалоспорины без антисептической активности	
Цефазолин	2 г 3–4 раза в сутки
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки ¹ (до 6 г при инфекциях ЦНС)
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки ¹
Цефтаролин	0,6 г 2 раза в сутки
Цефалоспорины III–IV поколения с антисептической активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки ²
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Карбапенемы	
Меропенем	1–2 г 3–4 раза в сутки (3-часовая инфузия) ³
Имипенем	1 г 3–4 раза в сутки ³
Дорипенем	0,5–1 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия) ³
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки

Таблица 3.7. Окончание

Ампициллин/сульбактам	3 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазо-бактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15 мг/кг 1 раз в сутки ⁴
Амикацин	500 мг 2 раза в сутки ¹⁰
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки ⁴
Тобрамицин	300 мг 2 раза в сутки ¹⁰
Линкозамиды	
Клиндамицин	600 мг 3–4 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3–4 раза в сутки
Фторхинолоны без антисептической активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Фторхинолоны с антисептической активностью	
Левифлоксацин ⁵	500 мг 1–2 раза в сутки или 1 г 1 раз в сутки
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 2–3 раза в сутки
Препараты, активные в отношении MRSA	
Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки ⁶
Даптомицин	4–6 мг/кг 1 раз в сутки ⁷
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Телаванцин	10 мг/кг 1 раз в сутки ⁸
Препараты других классов	
Тигециклин	100 мг в первый день, затем 50 мг 2 раза в сутки
Полимиксин В	1–1,25 мг/кг 2 раза в сутки или 10 000–12 500 МЕ/кг 2 раза в сутки ⁹
Колистиметат натрия (колистиметат натрия, полимиксин Е)	2–3 млн МЕ (160–240 мг) 2 раза в сутки ¹⁰
Фосфомицин	3–4 г 2–3 раза в сутки
Ко-тримоксазол	15 мг/кг в сутки по триметоприму в 2–3 введения
Метронидазол	500 мг 3–4 раза в сутки
Рифампицин	300–450 мг 2 раза в сутки
Противогрибковые препараты	
Вориконазол	Начинают с в/в введения по 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием. Внутрь насыщающая доза у пациентов с массой тела < 40 кг 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 г — 0,4 г 2 раза в сутки, поддерживающая доза у пациентов с массой тела < 40 кг 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 г — 0,2 г 2 раза в сутки

Каспофунгин	В первые сутки — 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки
Анидулафунгин	В первые сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки
Микафунгин	150 мг 1 раз в сутки
Флуконазол	400–800 мг 1 раз в сутки

¹ При стафилококковых инфекциях (MSSA) требуются максимальные дозы.

² На основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г.

³ В случае *Enterobacteriaceae* эффективен в дозе 1,5–3 г/сут, в случае неферментирующих микроорганизмов и продуцентов карбапенемаз доза должна быть выше — 4–6 г/сут (до-рипенема — 3 г/сут).

⁴ Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть, соответственно, < 1 мкг/мл и < 4–5 мкг/мл.

⁵ В случае *P. aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г.

⁶ Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15–20 мкг/мл; в случае MRSA с МПК > 1 мкг/мл для достижения целевых концентраций суточную дозу ванкомицина рекомендуют увеличить (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 ч).

⁷ При инфекциях мягких тканей эффективность документирована в дозе 4 мг/кг, при бактериемии и/или эндокардите — 6 мг/кг. Имеются клинические данные о более высокой эффективности даптомицина при увеличении суточной дозы до 8 или 10 мг/кг, однако такой режим дозирования не указан в инструкции по медицинскому применению.

⁸ Телаванцин не должен применяться при острой почечной недостаточности и клиренсе креатинина < 50 мл/мин.

⁹ 60–90-минутная инфузия.

¹⁰ Ингаляционно с помощью небулайзера; применяется только при инфекциях нижних дыхательных путей на усмотрение лечащего врача или по решению консилиума.

Комбинированное применение антибактериальных препаратов. До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости назначения комбинированной терапии при сепсисе.

С одной стороны, появление препаратов «ультраширокого» спектра (например, карбапенемов), обладающих природной активностью в отношении большинства возбудителей сепсиса, а также клинические данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации антибактериальных средств свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, снижение риска развития резистентности (в экспериментальных исследованиях), например, у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, при проведении комбинированной антибактериальной терапии, а также теоретическая возможность синергизма между некоторыми антибиотиками (например, бета-лактамами и аминогликозидами)

указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

В опубликованном метаанализе приводятся данные, что при сепсисе комбинация бета-лактамов с аминогликозидами не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией бета-лактамами как в плане клинической эффективности, так и по риску развития устойчивости в процессе лечения. Одинаковая клиническая эффективность монотерапии и комбинированной терапии показана для сепсиса, вызванного *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* [6]. В некоторых исследованиях показано отчетливое преимущество комбинированной антибактериальной терапии при сепсисе, вызванном полирезистентными грамотрицательными бактериями [2, 3]. Сходные данные приведены в мета-анализе [11].

В случае слабочувствительных или панрезистентных штаммов *P. aeruginosa* возможно комбинированное назначение антисинегнойного бета-лактама с аминогликозидом или антисинегнойным фторхинолоном.

При сепсисе комбинации антимикробных средств целесообразны в следующих ситуациях:

- при высокой вероятности анаэробной микрофлоры (инфекции брюшной полости и малого таза, головы и шеи) добавление к цефалоспорином, аминогликозидам или фторхинолонам метронидазола или линкозамида;
- при риске MRSA (см. табл. 3.2) добавление к любому антибактериальному препарату линезолида, ванкомицина, даптомицина, цефтаролина или телаванцина;
- при риске инвазивного кандидоза или выявления грибов из стерильных локусов добавление к любому режиму антибактериальной терапии системного антимикотика.

Оценка эффективности терапии. Клиническая оценка эффективности антимикробной терапии базируется на динамике лихорадки, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, оксигенации крови, оценки состояния других органов и систем, улучшении общего состояния. В качестве информативных показателей адекватности лечения могут быть использованы количественные значения прокальцитонина и С-реактивного белка в динамике.

Клиническое улучшение на фоне адекватной антибактериальной терапии обычно отмечается через 48–72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию сепсиса в течение этого периода времени в большинстве случаев менять не следует. Исключение составляют случаи прогрессирующего ухудшения состояния при сепсисе или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения антибактериальной терапии.

Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и/или положительной динамики лабораторных показателей, а также при выделении резистентного к проводимой терапии возбудителя (при отсутствии клинического улучшения) (см. табл. 3.5, 3.6).

Дезэскалация терапии. Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия может быть изменена на антибиотики более узкого спектра, если не выделены возбудители, против которых была направлена эмпирическая терапия (например, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, MRSA), или в том случае, если выделенный возбудитель оказался чувствителен к препаратам с более узким спектром активности (например, выделена *E. coli*, чувствительная к цефалоспорином III поколения, при эмпирическом назначении карбапенема).

Подобная тактика, получившая название дезэскалации терапии, в настоящее время является общепризнанной при лечении различного рода инфекций, в том числе при развитии сепсиса. Основным затруднением в данном случае является скорость получения результатов бактериологического исследования и оценка этиологической роли микроорганизмов, выделенных из нестерильных локусов (мокрота, эндотрахеальный аспират, отделяемое из дренажей или раны).

Проблемой проведения дезэскалации в России являются сложности с достоверным определением чувствительности к антибактериальным препаратам в микробиологических лабораториях и определением некоторых механизмов устойчивости к антибиотикам (например, устойчивость энтеробактерий к карбапенемам, устойчивость MRSA и *E. faecium* к ванкомицину). Возможность использования этого мето-

да оптимизации антибактериальной терапии определяется наличием в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Наиболее реальным примером проведения деэскалации на практике являются назначение при сепсисе вследствие поздней НПивл в эмпирическом режиме карбапенема и линезолида (ванкомицина) и коррекция терапии на следующий день по результатам микроскопии материала нижних дыхательных путей или выделенных микроорганизмов: при отсутствии грамположительных кокков возможна отмена линезолида (ванкомицина), при отсутствии грамотрицательных бактерий — отмена карбапенема. Другим примером деэскалации является назначение при катетер-ассоциированном ангиогенном сепсисе или эндокардите трикуспидального клапана в эмпирическом режиме антибиотика с анти-MRSA активностью (ванкомицин или даптомицин) с последующей его заменой на оксациллин или цефазолин в случае выделения из крови оксациллиночувствительных стафилококков.

Таким образом, при всех положительных моментах проведения деэскалации эмпирической антибактериальной терапии (клинических, микробиологических, экономических), ее возможная реализация на практике определяется соблюдением всех необходимых условий: наличие качественной микробиологической лаборатории, адекватного материала для исследования, полученного с помощью инвазивных методов, постоянного проведения микробиологического мониторинга в отделении.

Продолжительность антимикробной терапии. Антимикробная терапия сепсиса проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. В связи с отсутствием патогномичных признаков бактериальной инфекции абсолютные критерии прекращения антибактериальной терапии установить сложно. Обычно вопрос о прекращении антимикробной терапии решается индивидуально на основании комплексной оценки динамики состояния пациента. В общем виде критерии достаточности антимикробной терапии сепсиса могут быть представлены следующим образом:

- стойкая нормализация температуры тела (максимальная температура < 37,8 °С);
- положительная динамика основных симптомов инфекции;
- отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- нормализация функции желудочно-кишечного тракта;
- стойкое снижение лейкоцитов в крови и улучшение лейкоцитарной формулы;
- отрицательная гемокультура;
- нормальные концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина.

Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз) не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии. Изолированная субфебрильная лихорадка (максимальная дневная температура в пределах 37,8 °С) без ознобов и изменений в периферической крови не должна однозначно трактоваться как неуспех терапии и может быть проявлением постинфекционной астении или небактериального воспаления после оперативного вмешательства и не требует обязательного продолжения антибактериальной терапии. Также следует расценивать и сохранение умеренного лейкоцитоза ($9-12 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии сдвига влево и других признаков бактериальной инфекции. Изолированная лихорадка без других признаков системной воспалительной реакции и признаков несанированного очага инфекции может быть проявлением гиперчувствительности к антимикробным препаратам и обычно прекращается после отмены терапии.

В любых ситуациях выявление нормальных значений С-реактивного белка и прокальцитонина требует обсуждения вопроса о прекращении антибактериальной терапии.

Обычные сроки антибактериальной терапии сепсиса при различной локализации инфекционного очага (кожа и мягкие ткани, перитонит, НПивл) составляют от 7 до 10 дней. Более длительная антимикробная терапия нежелательна из-за развития возможных осложнений лечения, риска селекции резистентных штаммов и развития суперинфекции, в том

числе вызванной *C. difficile*. В двойном слепом исследовании показана одинаковая клиническая и бактериологическая эффективность 8- и 15-дневной терапии НПивл, при этом риск селекции резистентных штаммов был выше при более длительном курсе лечения [12].

При отсутствии стойкого клинико-лабораторного ответа на адекватную антимикробную терапию в течение 3–5 дней необходимо проведение дополнительного обследования (УЗИ, КТ и др.) для выявления гнойных осложнений или очага инфекции другой локализации.

В определенных клинических ситуациях требуются более длительные режимы антибактериальной терапии. Обычно это рекомендуется для инфекций, локализующихся в органах и тканях, в которых терапевтические концентрации антибиотиков труднодостижимы, следовательно, имеется более высокий риск персистенции возбудителей и рецидивов инфекции. Это относится, прежде всего, к остеомиелиту, инфекционному эндокардиту. Рекомендации по длительности терапии этих инфекций сформулировать сложно, но сроки обычно составляют от 4 до 6 нед. Кроме того, при сепсисе, вызванном *S. aureus* (MSSA или MRSA), обычно также рекомендуют более длительные курсы антибактериальной терапии (от 2 до 4 нед.).

Заключение. Разработанные рекомендации по антимикробной терапии сепсиса относятся к наиболее характерным и часто встречающимся в медицинской практике внебольничным и нозокомиальным бактериальным инфекциям. Вместе с тем некоторые сложные клинические ситуации не рассматриваются в настоящих рекомендациях, так как с трудом поддаются стандартизации. В этом случае вопрос о тактике лечения следует решать с учетом эпидемиологии и клинико-микробиологической ситуации.

Литература

1. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34 (6). — P. 1589–1596.
2. Kumar A., Zarychanski R., Light B. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 38. — P. 1773–1785.
3. Martinez J.A., Cobos-Trigueros N., Soriano A. et al. Influence of Empiric Therapy with a beta-Lactam Alone or Combined with an Aminoglycoside on Prognosis of Bacteremia Due to Gram-Negative Microorganisms // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2010. — Vol. 54 (9). — P. 3590–3596.
4. Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., La Plante K.L. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections // *Open Forum Infect. Dis.* 2014.
5. Nordmann P., Dortet I., Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! // *Trends Mol. Med.* — 2012. — Vol. 18. — P. 263–272.
6. Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K. et al. Beta-Lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials // *BMJ.* — 2004. — Vol. 328. — P. 668–672.
7. Qureshi Z.A., Paterson D.L., Potoski B.A. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56 (4). — P. 2108–2113.
8. Rodriguez-Bano J., Cisneros J.M., Cobos-Trigueros N. et al. Diagnosis and antimicrobial treatment on invasive infections due to multi-drug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2015. — Vol. 33 (5). — P. 337–337.
9. Tumbarello M., Viale P., Viscoli C. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 55 (7). — P. 943–950.
10. Weinstein M.P., Towns M.L., Quartey S.M. et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 24 (4). — P. 584–602.
11. Kumar A., Safdar N., Kethireddy S., Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 38 (8). — P. 1651–1664.
12. Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y. et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290 (19). — P. 2588–2598.

Глава 4. Оптимизация транспорта кислорода и гемодинамики при сепсисе

М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, И.Б. Заболотских,
К.М. Лебединский, В.В. Ломиворотов, Д.Н. Проценко,
А.А. Сметкин, А.В. Щеголев

4.1. Патогенез дизоксии при сепсисе

Морфология и патофизиология сепсиса и септического шока сложны, и нередко их рассматривают на клеточном уровне, в то время как любой локальный дефицит кислорода всегда влечет за собой и системные последствия. При шоке, к примеру, клеточный метаболизм переключается на анаэробный путь, что сопровождается развитием метаболического ацидоза вследствие накопления продуктов анаэробного гликолиза (лактат и пируват), ионов водорода и неорганических фосфатов. Отмечают повышение внутриклеточной концентрации ионизированного кальция и снижение активности калия. В результате сокращения синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) возникают критический дефицит энергии, повреждение митохондрий и рибосом, нарушение синтеза клеточных белков, активизация перекисного окисления липидов. Это в итоге ведет к апоптозу (программированной «доброкачественной» смерти) или некрозу клеток, запускающих и поддерживающих системный воспалительный ответ (СВО).

Даже кратковременный эпизод тканевой гипоперфузии предрасполагает к реперфузионному клеточному повреждению, которое развивается по мере восстановления кровотока. На фоне проводимой интенсивной терапии имеют место изменения сосудистого тонуса, активация свертывания крови и высвобождение свободно-радикальных соединений, а также феномен повышенной сосудистой проницаемости. Активация иммунной системы ведет к миграции в очаг гипоперфузии

нейтрофилов и макрофагов с лавинообразным увеличением выработки провоспалительных цитокинов и медиаторов, запускающих синдром СВО (systemic inflammatory response syndrome — SIRS). В связи с низкими специфичностью, прогностической и диагностической ценностью собственно концепцию СВО в последнее время активно критикуют. Это, впрочем, не помешало данному определению сохранить свое место в критериях диагностики такого жизнеугрожающего критического состояния, как септический шок (Surviving Sepsis Campaign 2012).

Предложенная С. Cordemans и соавт. патофизиологическая концепция шока основана на трехуровневом поражении («трех ударах») — первичном пусковом факторе, развертывании синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) и, наконец, формировании синдрома глобального усиления проницаемости (global increase penetration syndrome — GIPS) (рис. 4.1). Ранняя диагностика и скорейшее устранение гипоперфузии могут способствовать уменьшению выраженности как гипоксического, так и реперфузионного повреждения. Это, в свою очередь, препятствует развитию ареактивной (необратимой) фазы шока, при которой повреждение вследствие восстановления перфузии может превосходить последствия тканевой гипоксии.

Учитывая, что интенсивную терапию сепсиса и септического шока часто проводят, когда его этиология еще неизвестна или требует уточнения, особое значение имеют методы мониторинга, позволяющие максимально быстро, относительно точно и достаточно специфично («топически») диагностировать гемодинамические нарушения и отследить непосредственные эффекты лечебных мероприятий (см. рис. 4.1).

Общие признаки шока включают гипотензию, изменения в «диагностических окнах» (кожный покров, темп диуреза, состояние сознания), а также повышение концентрации лактата и изменения экстракции кислорода. Субъективная оценка этих параметров в процессе терапии крайне важна и коррелирует с тяжестью синдрома ПОН. При шоке «органоспецифические» расстройства носят острый характер и не должны полностью объясняться исходной дисфункцией

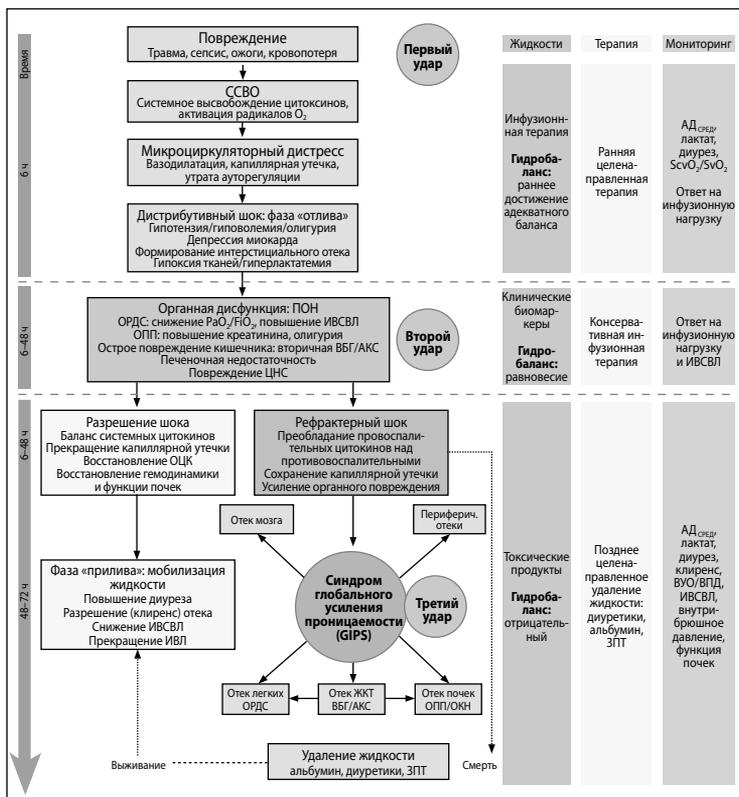


Рис. 4.1. Фазовое течение шока, концепция «трех ударов» и синдром глобального усиления проницаемости (Cordemans et al., 2012; Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2015)

органа. На ранней стадии септического шока (в пределах 6 ч от начала заболевания) может быть выявлена гиподинамия, проявляющаяся снижением сердечного выброса (СВ) на фоне относительной или абсолютной гиповолемии, уменьшением сатурации венозной крови (SvO₂), лактат-ацидозом и прочими метаболическими признаками неадекватной перфузии. По мере устранения гиповолемии быстро развивается гипердинамия кровообращения, проявляющаяся ростом СВ на фоне резкого снижения общего периферического сопротивления (ОПС). Этот типичный гемодинамический профиль, как пра-

вило, сохраняется вплоть до разрешения сепсиса или смерти пациента, являясь специфичным признаком, позволяющим отличить септический от других вариантов шока. В некоторых случаях инфекционного синдрома СВО на фоне исходной дисфункции миокарда и депрессии сократимости наблюдают гиподинамический профиль кровообращения. Гиподинамический вариант при септическом шоке встречаются реже, поэтому необходимо исключить сопутствующие сердечную недостаточность и гиповолемию тяжелой степени. При сепсисе часто развивается неишемическая систолическая дисфункция сердца, связанная с токсическим воздействием бактериальных продуктов и медиаторов воспаления (оксид азота, TNF-α и IL-1β) на фоне адекватной коронарной перфузии и метаболической активности миокардиоцитов. Миокардиальная депрессия проявляется снижением фракции изгнания левого желудочка и бивентрикулярной дилатацией, которые, как правило, разрешаются в течение 7–10 сут от начала заболевания. В исследовании A. Vieillard-Baron и соавт. (2008) убедительно показано, что частота глобальной гипокинезии левого желудочка (снижение фракции изгнания < 45%) наблюдали у 60% пациентов с гипердинамическим вариантом септического шока. Свой вклад в дисфункцию сердца также вносят внутриклеточные нарушения обмена кальция и отек миокарда.

Дистрибутивные нарушения, характерные для сепсиса, могут протекать параллельно с дисфункцией миокарда и гиповолемией, носящей относительный или абсолютный характер. Вероятные причины гиповолемии включают перераспределение жидкости в «третье пространство» (в частности, в интерстиций легких), а также внешние потери из различных источников (перспирация, рвота, диарея и т.д.). Как следствие, сепсис и септический шок нередко сопровождаются снижением волюметрических маркеров преднагрузки и давлений заполнения сердца. Вместе с тем использование вазопресорной терапии может «маскировать» чувствительность СВ к инфузионной нагрузке и повышать абсолютные значения ЦВД и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) на фоне правожелудочковой диастолической дисфункции. Снижение комплаенса правого желудочка может быть также

связано с эффектом симпатомиметиков, ростом легочного сосудистого сопротивления и проведением респираторной поддержки на фоне сепсис-индуцированного острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При ОРДС данного генеза в 70–90% случаев повышается индекс внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ), что указывает на некардиогенную природу отека легких. Таким образом, сепсис сопровождается повреждением капиллярного барьера и усилением утечки жидкости из сосудистого русла с формированием тканевого (интерстициального) отека. Считают, что весьма значимый вклад в этот процесс вносит разрушение слоя эндотелиального гликокаликса — пристеночной сети мембранно-связанных гликопротеинов и протеогликанов, высокочувствительной к оксидативному стрессу.

Инфузионная терапия и манипуляции с балансом жидкостей являются основополагающими инструментами целенаправленной терапии (ЦНТ) при септическом шоке и сепсисе. Привлекательной для практического воплощения является концепция, представленная в обзоре *E.A. Hoste* и соавт. (2014), с выделением основных стадий и приемов инфузионной терапии, — концепция ROSE{D} — Resuscitation (спасение), Optimization (оптимизация), Stabilization (стабилизация), Evacuation (эвакуация) {De-escalation (деэскалация)} (табл. 4.1, 4.2). Важно отметить, что выбор тактики введения, объема и типа инфузионной среды при сепсисе может оказывать влияние на частоту осложнений и исходы.

Сепсис отличается более или менее отчетливой фазовостью течения. Ранняя фаза септического шока, как правило, ограниченная 3–12 ч от начала заболевания, отличается снижением глобальной доставки кислорода (DO_2) на фоне уменьшения внутрисосудистого объема и содержания кислорода (CaO_2) в результате сепсис-индуцированного ОРДС. В позднюю, или отсроченную, стадию сепсиса (как правило, спустя 24–72 ч) на первый план выходит глобальное нарушение потребления кислорода (VO_2) в условиях его нормальной или даже супранормальной доставки. Это сопровождается нарушением утилизации кислорода на фоне нарушений микроциркуляции и тканевого отека. «Утечка» жидкости в интерстиций являет-

Таблица 4.1. Стадийность и приемы инфузионной терапии (Hoste E.A. et al.; ADQI, 2014; Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2015)

Стадия	Тактика	Комментарии/определения
Resuscitation — спасение	Введение жидкости для устранения угрожающего жизни состояния, сопровождающегося нарушениями перфузии	Болюс — быстрое введение 500 мл среды (15 мин), проба с инфузионной нагрузкой — введение 100–200 мл жидкости за 5–10 мин с последующей оценкой эффекта (оптимизация перфузии тканей)
Optimization — оптимизация	Осознанный и целенаправленный выбор типа инфузионной среды, объема и скорости введения. Цель — оптимизация перфузии тканей и поддержание ее в последующем	Продленная инфузия для замещения потерь и предупреждения повреждения органов (например, перед вмешательством или введением рентгеноконтрастного препарата)
Stabilization — стабилизация	Оптимизация перфузии тканей и поддержание ее в последующем	Введение жидкости для коррекции потерь, не восполняемых внутрь. Титруется по потребности и подразумевает замещение продолжающихся потерь (вероятно, не более 1–2 мл/кг/ч)
Evacuation (De-escalation) — эвакуация (деэскалация)	Свертывание (минимизация) инфузионной терапии. Оптимизация гидробаланса за счет мобилизации внесосудистой жидкости	Суточный гидробаланс — разность поступившей и выделенной за сутки жидкости. Кумулятивный гидробаланс — разность объема поступившей жидкости и потерь за ограниченный период времени (например, за 5 сут). Перегрузка жидкостью — соотношение кумулятивного гидробаланса к исходному весу тела > 10%. Сопровождается ухудшением исходов

Таблица 4.2. Характеристики стадий целенаправленной инфузионной терапии (Hoste E.A. et al.; ADQI, 2014; Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2015)

Характеристика	Стадия			
	R	O	S	E (D)
Принципы	Спасение жизни	Спасение органной функции	Поддержка органной функции	Восстановление органов
Цели	Коррекция шока	Оптимизация и поддержание перфузии	Нулевой или отр. гидробаланс	Мобилизация жидкости
Время (обычно)	Минуты	Часы	Дни	Дни и недели
Проявления	Тяжелый шок	Нестабильное состояние	Стабильное состояние	Восстановление
Инфузионная терапия	Быстро, болюсно	Титрование, функциональные тесты	Минимальное поддержание	Избегать в/в введения

ся неизбежной платой за восполнение емкости сосудистого русла в ходе агрессивной инфузионной терапии и представляет собой своеобразный «интерстициальный подпор» для сосудистого русла. В связи с вышесказанным принято говорить о ранней ЦНТ, целью которой является купирование острейших гемодинамических нарушений и предупреждение отсроченных осложнений с прерыванием патофизиологических «порочных кругов».

Если ранняя ЦНТ, как правило, преследует цель увеличения DO_2 и VO_2 , в позднем периоде септического процесса может быть целесообразным поддержание DO_2 , для чего используют инструменты противоположного действия, например контролируемое ограничение поступления жидкости или даже направленная дегидратация, а также агрессивное отлучение от фармакологической или механической поддержки кровообращения.

4.2. Устранение дизоксии при сепсисе

Исходя из патофизиологических механизмов сепсис-индуцированной дизоксии, можно выделить следующие стратегические направления терапии, направленной на оптимизацию транспорта и потребления кислорода при сепсисе.

1. Гемодинамическая поддержка — оптимизация DO_2 (нормализация его «макрогемодинамических» детерминант).
2. Метаболическая поддержка — устранение дефицита экстракции или повышение потребления кислорода:
 - 1) оптимизация микроциркуляции;
 - 2) устранение цитопатической дизоксии («митохондриальный дистресс»).

Формальная оптимизация «макрогемодинамических» детерминант DO_2 , как правило, не вызывает серьезных затруднений при гипердинамической форме септического шока. Однако не менее важной задачей является оптимизация VO_2 клетками. Эта задача может быть решена лишь путем внедрения комплексного подхода к терапии, реализующего одновременно оптимизацию доставки кислорода и нормализацию его потребления. Рассмотренные ниже подходы к оптимизации

DO_2 при сепсисе основаны на клинических исследованиях высокой степени доказательности, рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2012.

Оптимизация доставки кислорода. Целью оптимизации гемодинамики при сепсисе являются нормализация детерминант DO_2 и коррекция дисфункции миокарда, вазодилатации и нарушения кислородтранспортной емкости крови.

Как уже указано ранее, нарушения гемодинамики при сепсисе напрямую связаны с уменьшением постнагрузки на фоне патологической вазодилатации, угнетением сократимости миокарда и снижением венозного возврата (преднагрузки). В связи с этим одним из подходов к коррекции этих нарушений является нормализация преднагрузки, что может быть реализовано за счет инфузионной терапии. Введение препаратов с инотропным или вазопрессорным эффектами позволяет нормализовать соответственно сократимость миокарда и сосудистый тонус. Эти направления интенсивной терапии тесно взаимосвязаны. Так, согласно концепции А. Guyton, введение вазопрессоров ведет к росту среднего артериального давления (АДсред.) и повышению преднагрузки на сердце. Вместе с тем следует учитывать, что инфузионная терапия не только обеспечивает повышение венозного возврата, но и способствует нормализации микроциркуляции («рекрутмент микроциркуляции»). С учетом текущих рекомендаций представляется целесообразным разделить мероприятия первой группы, направленных на коррекцию сосудистого тонуса и устранение дисфункции миокарда, на этапы ранней и поддерживающей гемодинамической терапии (SSC-2012).

Начальная гемодинамическая терапия (первые 6 ч). Согласно международным рекомендациям Surviving Sepsis Campaign 2012, ключевым принципом интенсивной терапии ранней фазы септического шока является незамедлительное начало гемодинамической поддержки у пациентов с гипотензией или повышенной концентрацией лактата в сыворотке крови (> 4 ммоль·л⁻¹) {1С}. Отсроченное поступление в ОРИТ не должно служить причиной задержки лечебных мероприятий в так называемые золотые часы терапии сепсиса (в пределах первых 6 ч после начала заболевания или поступления).

Раннее начало терапии сепсиса и септического шока снижает риск летального исхода и развития органной дисфункции.

E.P. Rivers и соавт. были предложены целевые значения четырех физиологических показателей, к которым необходимо стремиться в рамках стартовой терапии септического шока {1С}:

- 1) центральное венозное давление 8–12 мм рт. ст.;
- 2) АДсред. \geq 65 мм рт. ст.;
- 3) скорость диуреза \geq 0,5 мл/кг/ч;
- 4) насыщение кислородом центральной (из верхней полой вены — ScvO₂) или смешанной (из легочной артерии — SvO₂) венозной крови соответственно \geq 65% или \geq 70%.

Если не удастся достигнуть целевых значений ScvO₂ или SvO₂, рекомендуют предпринять дальнейшие усилия, направленные на повышение доставки кислорода, а именно {2С}:

- продолжение инфузионной терапии;
- нормализация концентрации гемоглобина (переливание эритроцитарной массы);
- введение добутамина (до 20 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹).

Следует указать возможные ограничения этих рекомендаций. Так, показатель ЦВД обладает ограниченной диагностической ценностью для решения вопроса о проведении инфузионной терапии и должен использоваться лишь в совокупности с другими параметрами, отражающими волевический статус и перфузию тканей (Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2015). При использовании целевого интервала значений ЦВД следует учитывать, что этот показатель зависит не только от соотношения венозного возврата и производительности сердца, но и от таких факторов, как внутригрудное и внутрибрюшное давление, диастолическая податливость миокарда и т.д. Повышение внутригрудного давления (вентиляция на фоне ОРДС) или внутрибрюшного давления (внутрибрюшная гипертензия, абдоминальный компартмент-синдром), а также исходное снижение податливости и/или диастолическая дисфункция миокарда будут сопровождаться диспропорциональным повышением ЦВД, не отражающим истинное состояние венозного возврата и сократимости. В этой ситуации рекомендован повышенный диапазон целевых значений ЦВД (12–15 мм рт. ст.),

однако попытки достижения этих значений могут сопровождаться объемной перегрузкой малого круга кровообращения и отеком легких.

Предложенное целевое значение АДсред. (\geq 65 мм рт. ст.) основано на исследовании *M. Varpula* и соавт., в котором наряду с прочими физиологическими показателями снижение АДсред. менее рекомендованного значения сопровождалось ухудшением исхода у больных с сепсисом. Однако у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией для профилактики острого повреждения почек целесообразно поддержание АДсред. на уровне 75–85 мм рт. ст. (Leone M., 2015). В ряде ситуаций может иметь значение дискретная оценка значений систолического и диастолического АД. Следует учитывать и то обстоятельство, что пациенты с хронической сердечной недостаточностью могут иметь значения ScvO₂ менее 70% при отсутствии каких-либо признаков острой тканевой гипоксии или снижения органной перфузии.

Помимо значений давлений заполнения (ЦВД) или изгнания (АДсред.) терапия гемодинамики при сепсисе и септическом шоке может проводиться под контролем таких волюметрических параметров кровообращения, как индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК) и индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО). В ряде исследований было показано, что эти параметры характеризуются более тесной корреляцией со значением СВ, чем показатели ЦВД и ДЗЛА.

Важно отметить, что нормализация гемодинамики важна не только с точки зрения оптимизации преднагрузки и СВ, но и «гемодинамического рекрутмента» микроциркуляторного русла, в том числе на фоне исходно повышенного значения СВ. Проведение инфузионной терапии может сопровождаться «утечкой» жидкости в интерстиций на фоне патологического повышения проницаемости капиллярного русла, часто наблюдаемого при сепсисе. С учетом возможных нежелательных последствий активного возмещения дефицита внутрисосудистого объема крови представляется целесообразной количественная оценка содержания жидкости в легочном интерстиции путем измерения показателя ИВСВЛ. Важными дополнениями

к вышеперечисленным «ориентирам» гемодинамической терапии могут служить непрерывное измерение СВ (по форме пульсовой волны) и оценка показателей чувствительности к инфузионной нагрузке (SSC-2012).

Основным препятствием на пути «кислородного потока» при сепсисе является VO_2 тканями, что обусловлено развитием микроциркуляторно-митохондриального дистресса. В связи с этим особое значение имеет развитие методов так называемого метаболического мониторинга, позволяющего оценить конечный эффект мероприятий, направленных на оптимизацию DO_2 и на активность процесса окислительного фосфорилирования, протекающего в клетках. Показатели, используемые с этой целью, могут быть разделены на следующие две группы:

- 1) глобальные (универсальные) метаболические показатели — $ScvO_2$ и $S\bar{v}O_2$, градиент парциального давления CO_2 в артериальной и венозной крови, концентрация лактата, показатель ВЕ и т.д.
- 2) локальные (органоспецифические) метаболические показатели — парциальное давление (PtO_2) и насыщение (StO_2) ткани определенной области кислородом, локальные градиенты парциального давления CO_2 , тканевое значение рН (pHi) и т.д.

Кроме того, активность VO_2 при сепсисе может быть оценена за счет непосредственного мониторинга состояния микроциркуляции путем прижизненной микроскопии и прямой оценки митохондриальной активности (например, ближняя инфракрасная спектроскопия). Тем не менее пока отсутствуют данные, указывающие на способность этих методов улучшить клинический исход, и они не рекомендованы для рутинного клинического применения (Cecconi et al., 2014).

Использование в рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2012 показателей $ScvO_2$ и $S\bar{v}O_2$ основано на результатах широко известного исследования, которое уже упоминалось (Rivers E.P. и соавт.). Проведение ранней ЦНТ, направленной на оптимизацию DO_2 у пациентов с септическим шоком под контролем показателя $ScvO_2$ (непрерывный мониторинг), сопровождалось снижением летальности на 15%, укорочением

длительности нахождения в ОРИТ на 3,8 сут и снижением стоимости терапии (рис. 4.2). Вместе с тем следует подчеркнуть, что результаты этого исследования не раз подвергались критике. Так, часто уже на ранних стадиях сепсиса показатель $S\bar{v}O_2$ может превышать 70–75%, что обусловлено цитопатической дизоксией и системным шунтированием. Результаты исследования E.P. Rivers противоречат результатам схожего рандомизированного исследования L. Gattinoni и соавт. (1995), в котором оптимизацию гемодинамической терапии осуществляли под контролем $S\bar{v}O_2$. Более того, три недавних крупных рандомизированных исследования (ProCESS, ARISE и ProMISE) показали, что алгоритм ЦНТ, предложенный

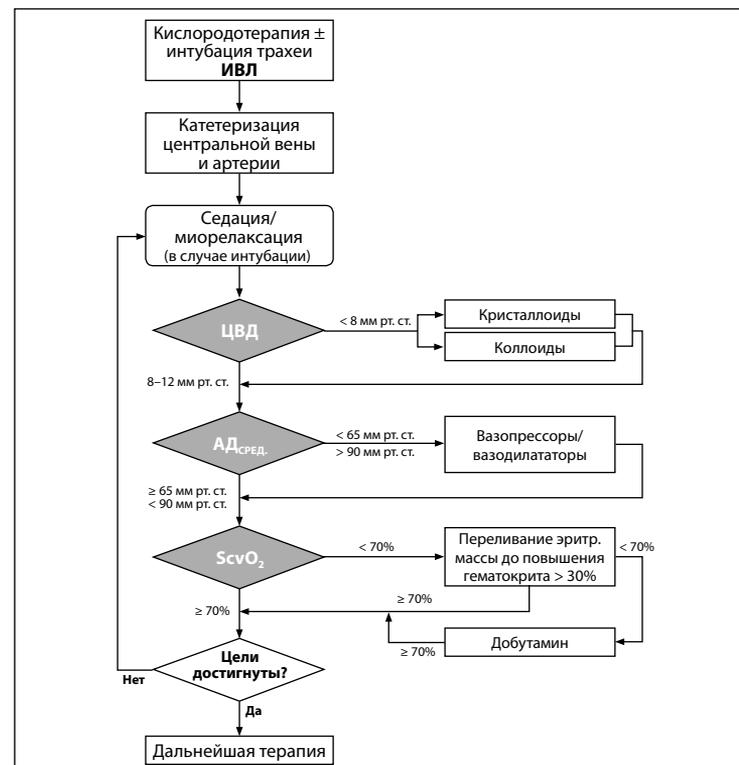


Рис. 4.2. Алгоритм ранней ЦНТ (Rivers E.P. et al., 2001)

E.P. Rivers, в современных условиях не обеспечивает улучшения клинического исхода (ARISE, ProCESS, Mouncey, 2015), что заставляет задуматься о целесообразности его включения в последующем.

В этом контексте вызывает интерес предложенная *P. Bauer* и соавт. (2008) концепция «коридора безопасности» для значения $ScvO_2$ в интервале между 65 и 75% ($70 \pm 5\%$). Представляется целесообразным дальнейшее изучение и дифференцирование подходов к оптимизации транспорта кислорода при снижении доставки (снижение $ScvO_2$ и $S\bar{v}O_2$) или потребления (повышение $S\bar{v}O_2$ и $ScvO_2$). В частности, повышение VO_2 при сепсис-индуцированной дисфункции микроциркуляции может быть достигнуто при помощи так называемых приемов микроциркуляторного рекрутмента, подразумевающих прямое устранение гетерогенности микроциркуляции за счет использования вазодилататоров (например, нитроглицерин) или инодилаторов (добутамин, левосимендан) на фоне восполнения емкости сосудистого русла и применения ингибиторов вазоконстрикции. Тем не менее этот подход требует дальнейшего клинического обоснования.

Поддерживающая гемодинамическая терапия (последующие 48 ч). После этапа начальной гемодинамической оптимизации продолжают мероприятия, направленные на дальнейшую стабилизацию гемодинамики и улучшение DO_2 (*поддерживающая или базовая гемодинамическая терапия*). В рамках этого этапа оптимизация DO_2 основана на продолжении инфузионной терапии, вазопрессорной и/или инотропной поддержки, а также повышении кислородтранспортной емкости крови. Лечебные мероприятия, предусмотренные SSC-2012, включают следующие направления:

- 1) инфузионная терапия;
- 2) вазопрессорная терапия;
- 3) инотропная терапия;
- 4) использование препаратов крови.

1. Инфузионная терапия

- Начальная инфузионная терапия с использованием кристаллоидных растворов {1B}. Дополнительное назначение альбумина пациентам, требующим массивной ин-

фузионной нагрузки кристаллоидами для поддержания адекватных показателей АДсред. {2C}.

- Избегать назначения гидроксипропилкрахмалов (ГЭК) {1C}.
- Начальная инфузионная нагрузка кристаллоидами в объеме $30 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$ у больных с сепсис-индуцированной тканевой гипоперфузией и предполагаемой гиповолемией {1C}.
- Тест с инфузионной нагрузкой, базирующийся на динамических или статических показателях преднагрузки, до улучшения гемодинамики (без градации).

Таким образом, в качестве первоначальной меры стабилизации гемодинамики рекомендуют инфузионную заместительную терапию. Препаратами первого ряда при начальной интенсивной терапии сепсиса или септического шока являются кристаллоиды. При назначении кристаллоидных растворов следует принимать во внимание следующие показатели состояния пациента: осмолярность и электролитный состав плазмы, кислотно-основное состояние, наличие нарушений углеводного обмена и функции печени. Гипонатриемия и гипохлоремия являются показанием для использования 0,9% раствора NaCl, во всех остальных случаях предпочтение следует отдавать сбалансированным полиионным растворам.

Использование ГЭК и других искусственных коллоидных растворов при инфузионной терапии пациентам с сепсисом и септическим шоком не рекомендуется. Это обусловлено тем, что при использовании ГЭК значительно чаще возникали коагулопатия, повышенная кровопотеря, потребность в гемотрансфузии, острое повреждение почек и необходимость в почечной заместительной терапии (Myburgh J.A, 2012; SSC-2012). При потребности в большом объеме кристаллоидов и на фоне гипопропротеинемии (общий белок $< 50 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$) и гипоальбуминемии (альбумин $< 20 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$) может быть использован раствор альбумина (Щеголев А.В. и соавт., 2015). В качестве инфузионных сред, которые могут рассматриваться в комплексе внутривенно вводимых препаратов, следует рассмотреть растворы желатины (без градации).

Несмотря на рекомендацию по начальной инфузионной нагрузке кристаллоидами в объеме минимум $30 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$, у некоторых пациентов может быть необходимо более быстрое

введение и большее количество жидкости (SSC-2012). В то же время пациентам с признаками дыхательной недостаточности и ОРДС следует ограничить гидробаланс, чтобы избежать прогрессирования отека легких. Стратегии ограничения гидробаланса при сепсис-индуцированном ОРДС следует придерживаться минимум в течение 2–3 сут (Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2015; Щеголев А.В. и соавт., 2015). Контроль за инфузионной терапией следует осуществлять в целенаправленном порядке, ориентируясь на показатели гемодинамики (вариации пульсового давления и ударного объема, динамика СВ, АД, ЧСС, диурез, лактат, ScvO₂, показатели эхокардиографии (Эхо-КГ), ГКДО, ИВСВЛ).

При отсутствии рекомендаций об однозначной необходимости мониторинга показателей центральной гемодинамики неинвазивные (Эхо-КГ) и инвазивные методы (PiCCO и др.) в значительной степени улучшают контроль за состоянием пациента, эффективностью и безопасностью инфузионной, инотропной и вазопрессорной терапии.

Если в результате инфузионной терапии не удастся восстановить адекватное АД и перфузию органов, следует незамедлительно начать введение вазопрессоров.

2. Вазопрессорная терапия

- Использование норэпинефрина (норадреналина) в качестве вазопрессора первой линии для поддержания АД_{сред.} ≥ 65 мм рт. ст. при септическом шоке {1С}.
- Использование эпинефрина (адреналина) в случае рефрактерной гипотензии {2В}.
- Допамин не рекомендован для применения за исключением ряда состояний (брадикардия) {2С}.

Рекомендуется назначение норэпинефрина как препарата первого выбора, эпинефрина — при неэффективности норэпинефрина. На фоне высокого СВ и артериальной гипотензии, несмотря на введение норэпинефрина и эпинефрина, может быть использован фенилэфрин (мезатон). Целевой задачей назначения вазопрессоров является достижение АД_{сред.} > 65 мм рт. ст. Есть данные о том, что адреналин оказывает негативное воздействие на перфузию желудочно-кишечного тракта. Использование допамина при септическом

шоке не рекомендуется в связи с повышением частоты аритмий и летальных исходов (Fawzy A., 2015). Согласно проведенному метаанализу (De Backer, 2012), допамин имеет следующие недостатки по сравнению с норэпинефрином: увеличение риска смерти (ОР = 1,12; $p = 0,035$) и нарушений ритма сердца (ОР = 2,34; $p = 0,001$). Не рекомендуется и использование низких доз допамина (до 5 мкг/кг/мин) для защиты почек, так как его положительные эффекты на функцию почек не установлены; кроме того, допамин показывает неблагоприятные эндокринологические и иммунологические побочные эффекты.

У пациентов с септическим шоком не следует использовать кортикостероиды, если инфузия и вазопрессоры позволяют эффективно достичь задач ранней целенаправленной терапии. В случае неудачи назначают гидрокортизон внутривенно 200–300 мг·сут⁻¹ в виде постоянной инфузии. Когда вазопрессоры больше не требуются, введение гидрокортизона постепенно заканчивают. Всем пациентам с септическим шоком, требующим вазопрессорной поддержки, и/или с ОРДС рекомендуется установить артериальный катетер для инвазивного мониторинга АД и газового состава крови и, желательнее, для мониторинга СВ и параметров преднагрузки (SSC-2012; Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2015; Щеголев А.В., 2015).

3. Инотропная терапия

- Инфузия добутамина на фоне септического шока рекомендована при дисфункции миокарда, проявляющейся повышением давлений наполнения сердца и снижением СВ, или при сохраняющихся, несмотря на достижение адекватных показателей объема преднагрузки и АД_{сред.}, признаках гипоперфузии {1С}.
- При этом нецелесообразно повышение СВ до супранормальных значений ($> 3,5$ л·мин⁻¹·м⁻²; {1В}). Несмотря на наличие у левосимендана ряда положительных эффектов (Zangrillo A., 2015), для доказательства целесообразности его рутинного применения в терапии септического шока требуются дальнейшие исследования.

4. Использование препаратов крови

В отсутствие признаков тканевой гипоперфузии, ишемической болезни сердца (ИБС) и кровотечения рекомендовано

поддержание гемоглобина (Hb) на уровне 70–90 г·л⁻¹ {1В}. Трансфузия эритроцитарной массы может быть назначена при снижении концентрации Hb менее 70 г·л⁻¹. В недавнем исследовании TRISS (32 центра в Скандинавии, 998 больных) 2014 г. не было обнаружено различий по исходам септического шока при Hb 70 и 90 г·л⁻¹, при этом в группе Hb 70 г·л⁻¹ — в 2 раза снижался расход гемотрансфузионных сред (Holst, 2014).

Последующий мониторинг и коррекция гемодинамики.

Целесообразно, чтобы дальнейшая стратегия терапии септического шока опиралась на принципы лечения шока по стадиям ROSE(D) (Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2015; Hoste E.A. et al., 2014; Malbrain M.L. et al., 2014).

При сохраняющемся шоке и развитии ОРДС на фоне сепсиса инвазивный мониторинг АД целесообразно дополнить мониторингом СВ и параметров преднагрузки и постнагрузки (Эхо-КГ, мониторинг PiCCO и др.).

При проведении инфузионной терапии, инотропной и вазопрессорной поддержки следует ориентироваться на поддержание АДср. > 65 мм рт. ст., СВ в нормальных пределах (не менее 2,5 л·мин⁻¹·м⁻², при этом избегая его супранормальных значений > 5 л·мин⁻¹·м⁻²), вариаций ударного объема и пульсового давления < 13%, ScvO₂ > 70%, лактата < 2 ммоль·л⁻¹. Препаратами выбора для вазопрессорной и инотропной поддержки и коррекции АД и СВ служат, соответственно, норэпинефрин и добутамин.

Для профилактики прогрессирования сепсис-индуцированного ОРДС после начальной терапии сепсиса рекомендовано ограничение гидробаланса минимум в течение 2–3 сут с поддержанием волюметрических показателей на уровне, достаточном для обеспечения нормальных показателей СВ и органной перфузии; при этом необходимо избегать повышения внесосудистой воды легких >10 мл·кг⁻¹.

Дополнительной мерой коррекции гемодинамики и органной дисфункции при септическом шоке, рефрактерном к начальной терапии, может быть проведение продленной вено-венозной гемофильтрации (SSC-2012; Щеголев А.В., 2015), см. главу 10.

Сравнительная оценка протоколов гемодинамической поддержки при септическом шоке представлена в табл. 4.3.

Таблица 4.3. Сравнительная оценка протоколов гемодинамической поддержки при септическом шоке

Ключевые понятия	Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)	Данные последующих исследований (SSC-2007)	Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)
Ранняя ЦНТ	Быстрое достижение (в первые 6 ч) целевых значений следующих параметров: <ul style="list-style-type: none"> ЦВД 8–12 мм рт. ст.; АДср. > 65 мм рт. ст.; темп диуреза — 0,5 мл·кг⁻¹·ч⁻¹; гематокрит — более 30%; ScvO₂ > 70%. Использование данного алгоритма повышает выживаемость при сепсисе и септическом шоке	Подчеркивалось, что ЦНТ у пациента с сепсисом и септическим шоком должна начаться, как только синдром был обозначен, не дожидаясь поступления в ОРИТ. Поддержание гематокрита > 30% не вошло в протокол ранней ЦНТ и оправдано на более поздних этапах лечения, при недостижении поставленных задач за 6 ч. Более высокие целевые показатели ЦВД (до 12–15 мм рт. ст.) могут иметь место у пациентов на ИВЛ, при увеличении внутрибрюшного давления, диастолической дисфункции. Повышение ЦВД также может наблюдаться при существующей клинически выраженной легочной гипертензии	Если не удастся достигнуть целевых значений ScvO ₂ или SvO ₂ , рекомендуют предпринять дальнейшие усилия, направленные на повышение доставки кислорода, а именно: <ul style="list-style-type: none"> • продолжение инфузионной терапии; • нормализация концентрации Hb (переливание эритроцитарной массы); • введение добутамина (до 20 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹). Для пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией для профилактики острого повреждения почек целесообразно поддержание АДср. на уровне 75–85 мм рт. ст.
Выбор инфузионных сред	Для инфузионной терапии в рамках целенаправленной ИТ сепсиса и септического шока практически с одинаковым результатом применяют как кристаллоидные, так и коллоидные инфузионные растворы	В рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2007 обозначено, что инфузионная нагрузка может состоять из натуральных или искусственных коллоидов и кристаллоидов. Нет доказательств превосходства одних над другими. При обосновании вышеперечисленных рекомендаций в протоколе ссылки ограничиваются метаанализами 1998–2001 гг. и исследованием SAFE (2004), в котором сравнивали 4% альбумин и 0,9% NaCl. Вышеупомянутые метаанализы, не демонстрирующие отличий между восстановлением объема кристаллоидами или коллоидами, выполнены преимущественно на хирургических пациентах без сепсиса, и довольно трудно экстраполировать эти данные на пациентов с вызванной сепсисом гиперперфузией	В качестве первоначальной меры стабилизации гемодинамики рекомендуют инфузионную заместительную терапию. Препаратами первого ряда при начальной интенсивной терапии сепсиса или септического шока являются кристаллоиды. При назначении кристаллоидных растворов следует принимать во внимание следующие показатели состояния пациента: осмолярность и электролитный состав плазмы, кислотно-основное состояние, наличие нарушений углеводного обмена и функции печени. Гипонатриемия и гипохлоремия являются показанием для использования 0,9% раствора NaCl, во всех остальных случаях предпочтение следует отдавать сбалансированным полиионным растворам. Использование ГЭК и других искусственных коллоидных растворов при инфузионной терапии у пациентов с сепсисом и септическим

Продолжение ►

Таблица 4.3. Продолжение

Ключевые понятия	Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)	Данные последующих исследований (SSC-2007)	Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)
			<p>шоком не рекомендуется — при использовании ГЭК значимо чаще возникали коагулопатия, повышенная кровопотеря, потребность в гемотрансфузии, острое повреждение почек и необходимость в почечной заместительной терапии.</p> <p>При потребности в большом объеме кристаллоидов и на фоне гипопротеинемии (общий белок < 50 г·л⁻¹) и гипоальбуминемии (альбумин < 20 г·л⁻¹), может быть использован раствор альбумина.</p> <p>Несмотря на рекомендацию по начальной инфузионной нагрузке кристаллоидами в объеме минимум 30 мл·кг⁻¹, у некоторых пациентов может быть необходимо более быстрое введение и большее количество жидкости. В то же время пациентам с признаками дыхательной недостаточности и ОРДС следует ограничить гидробаланс, чтобы избежать прогрессирования отека легких. Стратегии ограничения гидробаланса при сепсис-индуцированном ОРДС следует придерживаться минимум в течение 2–3 сут</p>
	Плазмозаменители (декстраны, препараты модифицированной желатины, гидроксипроксиэтилкрахмалы (ГЭК) показаны при выраженном дефиците ОЦК. ГЭК с молекулярной массой 200/0,5 и 130/0,4 имеют потенциальное преимущество перед декстранами в силу меньшего риска утечки через мембрану и отсутствия клинически	По рекомендациям French Intensive Care Societies (2006) компоненты крови, альбумин, декстраны и крахмалы с молекулярной массой более 150 кДа не должны быть использованы как растворы первой линии для восстановления объема. Когда кристаллоиды и коллоиды титруются с целью достижения одинакового гемодинамического эффекта, они одинаково эффективны, но кристаллоиды имеют меньше потенциальных побочных эффектов и не так дороги, как коллоиды, поэтому они рекомендуются как растворы выбора для восстановления объема в начальную фазу шока	

Ключевые понятия	Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)	Данные последующих исследований (SSC-2007)	Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)
	значимого воздействия на гемостаз. Переливание альбумина, возможно, будет полезным только при снижении уровня альбумина менее 20 г/л и отсутствии признаков его «утечки» в интерстиций	<p>Концепция сбалансированной инфузионной терапии. Обзор <i>J. Boldt</i> (2007) позволяет по-новому взглянуть на противостояние коллоидов и кристаллоидов. Ведь не секрет, что большие объемы несбалансированных кристаллоидов вызывают гиперхлоремический метаболический ацидоз, а инфузия высокомолекулярных ГЭК — нарушение коагуляции и ОПН.</p> <p>По мнению <i>J. Boldt</i>, будущее за сбалансированными кристаллоидами и низкомолекулярными сбалансированными ГЭК 130/0,4–0,42. Мультицентровое, рандомизированное исследование, сравнивающее применение 10% пентакрахмала (ГЭК — HES 200/0,5) и раствора Рингера лактата при восстановлении объема при сепсисе. Хотя группы и не отличались между собой в 28-дневной летальности, группа HES имела значительно большую частоту ОПН и большую потребность в заместительной почечной терапии. Утверждалось, что альбумин не влияет на летальность при сравнении 4% альбумина и 0,9% NaCl на 28-дневную летальность.</p> <p>Американское торакальное общество (2004) рекомендовало в условиях повышенной сосудистой проницаемости при необходимости использовать изотонические растворы альбумина (5%), так как они поддерживают или уменьшают сосудистую проницаемость, напротив, гиперонкотические растворы альбумина (20%; 25%) могут увеличить сосудистую проницаемость. Более того, вызванная эндотоксемией проницаемость капиллярного русла уменьшалась как введением альбумина, так и кристаллоидов (<i>Anning P.B., 2001</i>), что позволяет сделать вывод, что наибольшее значение имеет восстановление объема, а не коллоидно-осмотическое давление</p>	

Таблица 4.3. Продолжение

Ключевые понятия	Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)	Данные последующих исследований (SSC-2007)	Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)
		Нет четких рекомендаций по трансфузии альбумина. Гипоальбуминемия расценивается как снижение альбумина менее 34 г/л, что связано с 30-дневной летальностью — 24,6%, при снижении уровня альбумина до 20 г/л и ниже — 30-дневная летальность составляет 62%. В одном из исследований было показано, что у выживших пациентов, находящихся в ОРИТ более 7 сут, были более высокие средние значения альбумина, чем у умерших, однако КОД между этими двумя группами различий не имело (Blunt M.C., 1998)	
Мониторинг гемодинамики	Мониторинг гемодинамики с помощью катетера Swan-Ganz расширяет возможности контроля и оценки эффективности гемодинамической терапии, однако доказательств снижения летальности при его использовании не получено	Эти данные подтверждаются исследованием, которое не показало никаких преимуществ катетеризации легочной артерии перед катетеризацией центральной вены (Wheeler A.P., 2006)	Неинвазивные (Эхо-КГ) и инвазивные методы (PiCCO и др.) мониторинга показателей центральной гемодинамики улучшают контроль за состоянием пациента, эффективностью и безопасностью инфузионной, инотропной и вазопрессорной терапии. Всем пациентам с септическим шоком, требующим вазопрессорной поддержки, и/или с ОРДС рекомендуется установить артериальный катетер для инвазивного мониторинга АД и газового состава крови и, желательнее, для мониторинга СВ и параметров преднагрузки
Инфузионная нагрузка	—	Следует разделять инфузионную нагрузку и увеличение инфузионной терапии. Инфузионная нагрузка — термин, принятый для обозначения периода первоначального расширения объема, когда ответ пациента на инфузионную терапию тщательно оценивается. В течение этого процесса большое количество жидкости назначается за короткий промежуток времени под пристальным контролем ответа пациента и предотвращения развития отека легких. Степень дефицита внутрисосудистого объема у пациентов	При проведении инфузионной терапии (как и для инотропной и вазопрессорной поддержки) следует ориентироваться на поддержание АДсред. > 65 мм рт. ст., СВ в нормальных пределах (не менее 2,5 л·мин ⁻¹ ·м ⁻² , при этом избегая его супранормальных значений > 5 л·мин ⁻¹ ·м ⁻²), вариаций ударного объема и пульсового давления < 1 — 3%, ScvO ₂ > 70%, лактата < 2 ммоль·л ⁻¹ . Для профилактики прогрессирования сепсис-инду-

Ключевые понятия	Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)	Данные последующих исследований (SSC-2007)	Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)
		с сепсисом разнообразна. При венодилатации и продолжающейся капиллярной утечке большинство пациентов требуют продолжительного агрессивного восстановления объема в течение первых 24 ч лечения. Поступление жидкости при этом значительно превышает выделение, и отношение поступления/выделение бесполезно для определения потребности в инфузии в течение этого временного периода. У пациентов с подозрением на гиповолемию (подозрением на неадекватное артериальное кровообращение) скорость введения составляет 500–1000 мл для кристаллоидов или 300–500 мл для коллоидов каждые 30 мин до ответа на терапию (увеличение АД и диуреза) или толерантности (признаки внутрисосудистой перегрузки объемом)	цированного ОРДС после начальной терапии сепсиса рекомендовано ограничение гидробаланса минимум в течение 2–3 сут с поддержанием волюметрических показателей на уровне, достаточном для обеспечения нормальных показателей СВ и органной перфузии; при этом необходимо избегать повышения веносудостной воды легких > 10 мл·кг ⁻¹ . Дополнительной мерой коррекции гемодинамики и органной дисфункции при септическом шоке, рефрактерном к начальной терапии, может быть проведение продленной вено-венозной гемофильтрации
Вазопрессоры	Низкое перфузионное давление требует немедленного включения препаратов, повышающих сосудистый тонус и/или инотропную функцию сердца. Допамин и/или норадреналин являются препаратами выбора для коррекции гипотензии у больных с септическим шоком	Норадреналин применяется в дозе 2–20 мкг/мин, а допамин 5–20 мкг/кг/мин через центральный венозный катетер так скоро, как возможно для коррекции гипотензии при септическом шоке. Наряду с инфузионной нагрузкой для поддержания перфузии при жизнеугрожающей гипотензии, даже если инфузионная нагрузка продолжается и гиповолемия еще не скорригирована. АДсред. должно поддерживаться > 65 мм рт. ст. Рекомендовалось не использовать адреналин, мезатон и вазопрессин в качестве препаратов выбора при септическом шоке, но предлагалось использовать адреналин как альтернативный препарат выбора при плохом ответе на норадреналин и допамин у пациентов с септическим шоком. При рефрактерном шоке, несмотря на адекватное восполнение объема и высокие дозы обычных вазопрессоров, используется вазопрессин. Его также не рекомендовалось использовать вместо	Использование норэпинефрина в качестве вазопрессора первой линии для поддержания АДсред. ≥ 65 мм рт. ст. при септическом шоке, применение эпинефрина в случае рефрактерной гипотензии. Есть данные о том, что адреналин оказывает негативное воздействие на перфузию желудочно-кишечного тракта. Допамин не рекомендован для применения за исключением ряда состояний (брадикардия). На фоне высокого СВ и артериальной гипотензии, несмотря на введение норэпинефрина и эпинефрина, может быть использован фенилэфрин (мезатон). Не рекомендуется и использование низких доз допамина (до 5 мкг/кг/мин) для защиты почек, так как его положительные эффекты на функцию почек не установлены; кроме того, допамин показывает неблагоприятные

Таблица 4.3. Окончание

Ключевые понятия	Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)	Данные последующих исследований (SSC-2007)	Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)
		норадреналина или допамина как препарат первой линии. При использовании у взрослых скорость инфузии составляет 0,01–0,04 ЕД/мин. Может уменьшить минутный объем. Вазопрессин может использоваться совместно с норадреналином (0,03 ЕД/мин) с ожиданием эффекта, эквивалентного одному норадреналину. Низкие дозы допамина не должны использоваться для восстановления почечной функции как часть лечения сепсиса. Всем пациентам, требующим применения вазопрессоров, необходима постановка артериального катетера так быстро, как возможно, при наличии ресурсов	эндокринологические и иммунологические побочные эффекты. У пациентов с септическим шоком не следует использовать кортикостероиды, если инфузия и вазопрессоры позволяют эффективно достичь задач ранней целенаправленной терапии. В случае неудачи назначают гидрокортизон внутривенно 200–300 мг·сут ⁻¹ в виде постоянной инфузии. Когда вазопрессоры больше не требуются, введение гидрокортизона постепенно заканчивают
Инотропные препараты	Добутамин — препарат выбора для увеличения СВ и DO ₂ при нормальном и повышенном уровне преднагрузки	У пациентов с низким СВ, несмотря на адекватное восстановление объема, для повышения СВ может использоваться добутамин. При наличии низкого АД он должен комбинироваться с терапией вазопрессорами. Стратегия повышения сердечного индекса для достижения неоправданно высоких цифр не рекомендуется	Инфузия добутамина на фоне септического шока рекомендована при дисфункции миокарда, проявляющейся повышением давлений наполнения сердца и снижением СВ, или при сохраняющихся, несмотря на достижение адекватных показателей объема преднагрузки и АДсред., признаках гипоперфузии. При этом нецелесообразно повышение СВ до супранормальных значений (> 3,5 л·мин ⁻¹ ·м ⁻²). Несмотря на наличие у левосимендана ряда положительных эффектов для доказательства целесообразности его рутинного применения в терапии септического шока требуются дальнейшие исследования
Компоненты крови	По мнению большинства экспертов, минимальная концентрация Hb для больных с сепсисом должна быть в пределах 90–100 г/л	При разрешении тканевой гипоперфузии и отсутствии обширного поражения коронарных артерий, острого кровотечения, лактат-ацидоза, переливание эритроцитарной массы должно производиться только при падении Hb < 70 г/л для достижения уровня 70–90 г/л. Однако есть ситуации, при которых различные уровни Hb могут	В отсутствие признаков тканевой гипоперфузии, ишемической болезни сердца (ИБС) и кровотечения рекомендовано поддержание гемоглобина (Hb) на уровне 70–90 г·л ⁻¹ . Трансфузия эритроцитарной массы может быть назначена при снижении концентрации Hb менее 70 г·л ⁻¹ . В недавнем

Ключевые понятия	Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)	Данные последующих исследований (SSC-2007)	Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)
	Применение криоплазмы показано при коагулопатии потребления и снижении коагуляционного потенциала крови	быть допустимыми, в основном основанные на saturации в верхней полой вене (ScvO ₂) В отсутствие кровотечения или планируемых инвазивных процедур рутинное использование свежемороженой плазмы для коррекции нарушений коагуляции не рекомендуется	исследовании TRISS (32 центра в Скандинавии, 998 больных) 2014 г. не было обнаружено различий по исходам септического шока при Hb 70 и 90 г·л ⁻¹ , при этом в группе Hb 70 г·л ⁻¹ в 2 раза снижался расход гемотрансфузионных сред (Holst, 2014)

Литература

1. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. — Архангельск: «Правда Севера», 2008.
2. Плоткин Л.Л. Использование вазопрессина для коррекции гемодинамических нарушений у пациентов с абдоминальным сепсисом // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 2. — С. 47–49.
3. Annane D., Vignon P., Renault A. et al. CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 676–684.
4. Antonelli M., Levy M., Andrews P.J. et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006 // Intensive Care Med. — 2007. — Vol. 33. — P. 575–590.
5. Bauer P., Reinhart K., Bauer M. Significance of venous oximetry in the critically ill // Med. Intensiva. — 2008. — Vol. 32. — P. 134–142.
6. Boldt J., Brosch C., Ducke M. et al. Influence of volume therapy with a modern hydroxyethylstarch preparation on kidney function in cardiac surgery patients with compromised renal function: a comparison with human albumin // Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 35. — P. 2740–2746.
7. Bunn F., Lefebvre C., Li Wan Po A. et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. The Albu-

- min Reviewers // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — Vol. 2. — CD001208.
8. *De Luca L., Colucci W.C., Nieminen M.S. et al.* Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1908–1920.
 9. *Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008 // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36. — P. 296–327.
 10. *Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P. et al.* A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1025–1032.
 11. *Kirov M.Y., Kuzkov V.V., Bjertnaes L.J.* Extravascular lung water in sepsis // In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2005* / ed. J.-L. Vincent — Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 2005. — P. 449–461.
 12. *Kumar A., Haery C., Parrillo J.E.* Myocardial dysfunction in septic shock // *Crit. Care Clin.* — 2000. — Vol. 16. — P. 251–287.
 13. *Kuzkov V.V., Kirov M.Y., Sovershaev M.A. et al.* Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34. — P. 1647–1653.
 14. *Morelli A., De Castro S., Teboul J.L. et al.* Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression // *Intensive Care Med.* — 2005. — Vol. 31. — P. 638–644.
 15. *Morelli A., Ertmer C., Lange M. et al.* Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study // *Br. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 100. — P. 494–503.
 16. *Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R. et al.* Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 1901–1911.
 17. *Perner A., Haase N., Guttormsen A.B. et al.* Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 124–134.
 18. *Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al.* Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1368–1377.
 19. *Russell J.A., Walley K.R., Singer J. et al.* VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 877–887.

20. *Singer M.* How to monitor the adequacy of tissue perfusion and function in shock? // 8th International Consensus Conference: Hemodynamic monitoring in shock and implications for measurements. April 27–28, 2006, Paris, France.
21. *Spronk P.E., Ince C., Gardien M.J. et al.* Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 1395–1396.
22. *Story D.A., Morimatsu H., Bellomo R.* Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses? // *Anesth. Analg.* — 2006. — Vol. 103. — P. 144–148.
23. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 639–660.
24. *Tremblay M., Lessard M.R., Trépanier C.A. et al.* Stability of norepinephrine infusions prepared in dextrose and normal saline solutions // *Can. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 55. — P. 163–167.
25. *Trzeciak S., Cinel I., Dellinger R.P. et al.* Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) Investigators. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials // *Acad. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 15. — P. 399–413.
26. *Trzeciak S., Dellinger R.P., Parrillo J.E. et al.* Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival // *Ann. Emerg. Med.* — 2007. — Vol. 49. — P. 88–98.
27. *Vallet B., Tavernier B., Lund N.* Assessment of tissue oxygenation in the critically ill // *Eur. J. Anaesth.* — 2000. — Vol. 17. — P. 221–229.
28. *Van Beest P.A., Hofstra J.J., Schultz M.J. et al.* The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 12. — P. R33.
29. *Varpula M., Tallgren M., Saukkonen K. et al.* Hemodynamic variables related to outcome in septic shock // *Intensive Care Med.* — 2005. — Vol. 31. — P. 1066–1071.
30. *Viellard-Baron A., Caille V., Charron C. et al.* Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36. — P. 1701–1706.
31. *Vincent J.-L., Weil M.H.* Fluid challenge revisited // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34. — P. 1333–1337.

32. *Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R. et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2564–2575.
33. *Zager R.A., Johnson A.C., Lund S. et al.* Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — P. 1453–1462.

Глава 5. Респираторная терапия при сепсисе

*А.И. Ярошецкий, А.В. Власенко, А.И. Грицан, О.В. Игнатенко,
М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, В.А. Мазурок,
Э.М. Николаенко, К.Н. Храпов*

5.1. Причины острой дыхательной недостаточности при сепсисе

Легкие, как правило, становятся одним из первых органов-мишеней, вовлекаемых в патологический процесс при сепсисе, уступая первое место лишь септическому шоку. Острая дыхательная недостаточность (ОДН) — один из ведущих компонентов полиорганной дисфункции. Клинико-лабораторные проявления ОДН при сепсисе чаще соответствуют острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС).

Острый респираторный дистресс-синдром — остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы аэрированной легочной ткани.

При сепсисе возможны и другие причины острой дыхательной недостаточности (кроме ОРДС), а также комбинация этих причин — базальные ателектазы, морбидное ожирение, избыток жидкости в средостении и забрюшинном пространстве, внутрибрюшная гипертензия, отек легких, тромбоэмболия легочной артерии, нозокомиальная пневмония, обострение хронической обструктивной болезни легких и т.д.

Критерии диагностики ОРДС основываются на так называемом Берлинском определении — результатах согласительной конференции в Берлине 2011 г. [1] (*табл. 5.1*).

Таблица 5.1. Основные диагностические критерии ОРДС (Берлинское определение ОРДС)

Время возникновения	Острое начало: появление или нарастание степени острой дыхательной недостаточности в течение 1 нед. по известной клинической причине или появление новых причин
Рентгенография	Билатеральные инфильтраты на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки
Причина отека	Дыхательная недостаточность не полностью объясняется сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Необходима объективная оценка (например, эхокардиография), чтобы исключить гидростатический отек, если нет факторов риска
<i>Оксигенация</i>	
Легкий	200 мм рт. ст. < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 мм рт. ст. при PEEP или CPAP ≥ 5 см H ₂ O
Среднетяжелый	100 мм рт. ст. < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 мм рт. ст. при PEEP ≥ 5 см H ₂ O
Тяжелый	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 мм рт. ст. при PEEP ≥ 5 см H ₂ O

Острый респираторный дистресс-синдром является полиэтиологическим заболеванием. Основные факторы риска развития ОРДС могут быть разделены на две группы [2]:

- *прямые повреждающие факторы* (аспирационный синдром, утопления, вдыхание токсических веществ, легочная инфекция, тупая травма груди и др.);
- *непрямые повреждающие факторы* (шок, сепсис, травма, кровопотеря, гемотрансфузии, отравления, искусственное кровообращение и т.д.).

Основные причины ОРДС представлены в *табл. 5.2*.

Среди перечисленных в таблице наиболее частой причиной ОРДС является сепсис (40% всех случаев ОРДС) [2].

При развитии ОРДС наблюдаются разные морфологические изменения (в зависимости от стадии и причины). Между морфологическими изменениями в легких (разновидностью ОРДС), их функциональными нарушениями и клиническими проявлениями существует взаимосвязь. Это приводит к различной клинической эффективности ряда респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения ОРДС, в зависимости от причин его развития и стадии ОРДС [2, 4].

Таблица 5.2. Причины острого респираторного дистресс-синдрома (модифицировано)

Оказывающие прямое воздействие на легкие (легочные)	Не оказывающие прямого воздействия на легкие (внелегочные)
<p>Более частые</p> <ul style="list-style-type: none"> • Легочная инфекция (пневмония неаспирационного генеза, цитомегаловирусная инфекция) • Аспириционная пневмония вследствие аспирации жидкостей (желудочный сок, жидкие углеводороды) 	<p>Более частые</p> <ul style="list-style-type: none"> • Шок любой этиологии • Инфекция (сепсис, перитонит и т.п.) • Тяжелая травма • Острый панкреатит • Массивные гемотрансфузии
<p>Менее частые</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ингаляция токсических веществ (высокие концентрации кислорода, дым, едкие химикалии — двуокись азота, соединения аммония, кадмия, хлора, фосген) • Ушиб легкого • Жировая эмболия • Радиационный пневмонит • Эмболия легочной артерии • Утопление • Реперфузионное повреждение легких 	<p>Менее частые</p> <ul style="list-style-type: none"> • Искусственное кровообращение • Острые отравления • Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) • Ожоги • Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) • Уремия • Лимфатический карциноматоз • Эклампсия • Состояние после кардиоверсии • Инфаркт кишечника • Внутриутробная гибель плода • Тепловой удар • Гипотермические повреждения • Обширные хирургические вмешательства • Сердечно-легочная реанимация

При ОРДС, развившемся вследствие воздействия *прямых* повреждающих факторов (например, пневмонии), происходит повреждение бронхиального и альвеолярного эпителия, что ведет к обтурации бронхов, появлению ателектазов, развитию альвеолярного и интерстициального отека. У этих больных преобладает альвеолярный отек, фибрин в альвеолах, на поздних стадиях отмечается большое количество волокон коллагена и апоптотических нейтрофилов. *При воздействии прямых повреждающих факторов поражение легких преимущественно представлено в виде очаговых уплотнений, которые часто локализируются в «зависимых» областях легких.*

При ОРДС, развившемся вследствие воздействия **непрямых** повреждающих факторов («внелегочный» сепсис), происходит прежде всего повреждение эндотелия легочных капилляров, в результате чего возникают метаболические и структурные изменения, ведущие к повышению его проницаемости с последующим выходом плазмы и форменных элементов крови в интерстиций легких, что ведет к значительному утолщению межальвеолярных перегородок. Патологические изменения сначала локализуются преимущественно паравазально с последующим развитием инфильтрации и интерстициального отека, а затем и вовлечением в патологический процесс интраальвеолярного пространства. Параллельно развиваются нарушения в системе легочной микроциркуляции в виде стаза и агрегации эритроцитов в паралитически расширенных капиллярах с нарушением дренажа лимфы, что ведет к накоплению жидкости в интерстиции и альвеолах, нарушению проходимости бронхиол, вследствие чего в легких наряду с жидкостью выявляется большое количество белка и форменных элементов крови, развивается диффузное воспаление, происходит коллапс альвеол. **При воздействии непрямых повреждающих факторов патологические изменения легких в большей степени диффузны и однородны, распространен коллапс альвеол.**

Эффективность некоторых приемов современной респираторной терапии при ОРДС вследствие прямого поражения может не соответствовать эффективности тех же маневров при прямом повреждении легких. Однако у пациентов с сепсисом может наблюдаться сочетание этиологических факторов в различных комбинациях. Например, тяжелая политравма с ушибом легких и сепсисом, аспирационная пневмония и сепсис или внебольничная пневмония и сепсис. Иначе говоря, этиология ОРДС при сепсисе часто носит смешанный характер.

Существует ряд факторов, которые ухудшают течение ОРДС или способствуют его развитию: избыточное накопление внесосудистой воды легких, патология грудной стенки (в том числе повышенное давление в средостении и плевральных

полостях), интраабдоминальная гипертензия, избыточная масса тела.

Внесосудистая вода легких. При ОРДС повышено содержание внесосудистой воды легких (ВСВЛ) [5]. Увеличение ВСВЛ более характерно для прямого повреждения легких. Увеличение ВСВЛ ухудшает прогноз вне зависимости от причин развития и стадии ОРДС. Легочная гипергидратация уменьшает клиническую эффективность применения РЕЕР, маневра рекрутирования альвеол, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в про-позиции, терапии сурфактантом.

Грудная стенка. Патология грудной стенки вносит свой отрицательный вклад в течение ОРДС или является одной из непосредственных причин его развития. Уменьшение податливости грудной стенки вследствие отека клетчатки средостения, ригидности ребер и межреберных мышц, ожирения, увеличения внутрибрюшного давления приводит к сдавлению альвеол извне (отрицательному транспульмональному давлению на выдохе), ограничивает эффект от применения положительного давления конца выдоха (РЕЕР) и маневров рекрутирования альвеол [6, 7].

Синдром интраабдоминальной гипертензии. Интраабдоминальная гипертензия (ИАГ) является частым спутником критического состояния, составляя от 15 до 70% [7, 8]. Наиболее частыми причинами интраабдоминальной гипертензии являются панкреатит, перитонит, ишемия ветвей брюшной аорты, кишечная непроходимость. При развитии синдрома ИАГ уменьшается растяжимость грудной стенки, что приводит к коллапсу альвеол [6–8].

Масса тела. Избыточная масса тела вносит свой вклад в коллапс альвеол при ОРДС — чем выше индекс массы тела, тем выше давление на альвеолу снаружи (ниже транспульмональное давление) и тем больше подвержены коллапсу альвеолы, расположенные в дорсальных и нижнебазальных отделах легких. Индекс массы тела следует учитывать при настройке РЕЕР.

Для оценки тяжести повреждения легких при ОРДС используют шкалу повреждения легких (Lung Injury Score — LIS) (табл. 5.3) [9].

Таблица 5.3. Шкала повреждения легких (Lung Injury Score — LIS)

Консолидация на рентгенограмме легких	Баллы	Гипоксемия	Баллы
Инфильтратов нет	0	$PaO_2/FIO_2 > 300$	0
Инфильтраты в 1 квадранте	1	$PaO_2/FIO_2 225-299$	1
Инфильтраты в 2 квадрантах	2	$PaO_2/FIO_2 175-224$	2
Инфильтраты в 3 квадрантах	3	$PaO_2/FIO_2 100-174$	3
Инфильтраты в 4 квадрантах	4	$PaO_2/FIO_2 < 100$	4
PEEP	Баллы	Податливость респираторной системы	Баллы
PEEP 0–5 см вод. ст.	0	> 80 мл/см вод. ст.	0
PEEP 6–8 см вод. ст.	1	60–79 мл/см вод. ст.	1
PEEP 9–11 см вод. ст.	2	40–59 мл/см вод. ст.	2
PEEP 12–15 см вод. ст.	3	20–39 мл/см вод. ст.	3
PEEP > 15 см вод. ст.	4	< 19 мл/см вод. ст.	4

Сумма баллов по шкале делится на 4. Оценка в ноль баллов — отсутствие признаков повреждения легких, 0,1–2,5 — поражение легких средней степени тяжести, более 2,5 баллов — тяжелое течение ОРДС.

Диагноз ОРДС может считаться достоверным при оценке по шкале LIS более 2,5 баллов.

Клинико-лабораторные признаки паренхиматозной дыхательной недостаточности выявляют не менее чем у половины больных с сепсисом, а при тщательном рассмотрении эта статистика близка к 100%.

5.2. Патогенез повреждения легких при сепсисе [2]

Ведущим механизмом ОРДС служит воздействие этиологического фактора на клетки-мишени и модуляция процесса транскрипции генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления. Ключевым звеном в этом процессе является активация транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF-κB). Это ведет к повышению выработки медиаторов воспаления (цитокины, оксид азота (NO), свободные радикалы, молекулы адгезии, эйкозаноиды, протеазы, эндотелин и др.), секвестрации нейтрофилов в легких и образованию микротромбов.

Перечисленные патофизиологические изменения ведут к повреждению легочной ткани, развитию умеренно выраженной легочной гипертензии, увеличению проницаемости сосудов, накоплению внесосудистой жидкости и экссудации белков с формированием отека легких. Важную роль при этом играют вторичное повреждение сурфактанта, эластина и других компонентов легочной ткани и возникновение ателектазов. Повреждение легких приводит к артериальной гипоксемии, в развитии которой большое значение имеют нарушение соотношения между вентиляцией и перфузией легких, нарастание внутрилегочного шунтирования крови, а также угнетение защитного механизма гипоксической легочной вазоконстрикции. Гипоксемия, увеличение физиологического мертвого пространства, снижение податливости легких и усиление сопротивления дыхательных путей ведут к увеличению работы дыхания и возникновению клинической картины дыхательной недостаточности (рис. 5.1).

Более подробно основные этапы патогенеза ОРДС при сепсисе представлены на рис. 5.2–5.5 [10]. Так, на рис. 5.2 на примере сепсис-индуцированного ОРДС показано, что возбудители (грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, грибы, простейшие), попавшие в организм, выделяют большое число разнообразных патогенных факторов — экзотоксины (липопротеины, пептидогликан, тейхоевая кислота), эндотоксины (LPS — липополисахарид), компонент ресничек бактерий флагеллин, ДНК, РНК и др. Эти активные высокомолекулярные соединения активируют семейство Толл-подобных рецепторов (TLR — Toll-like receptors). Данный механизм наиболее подробно исследован на примере воздействия эндотоксина грамотрицательных бактерий, который после соединения с рядом белков (рецепторами CD14, LBP — липополисахарид-связывающим протеином и белком MD2) активирует TLR4, что ведет к фосфорилированию неактивного комплекса ингибиторного белка IκBκ и NF-κB и его распаду с высвобождением активного NF-κB. На уровне ядра клетки это взаимодействие проявляется изменением транскрипции генов, отвечающих за клеточные и гуморальные компоненты ССВР.

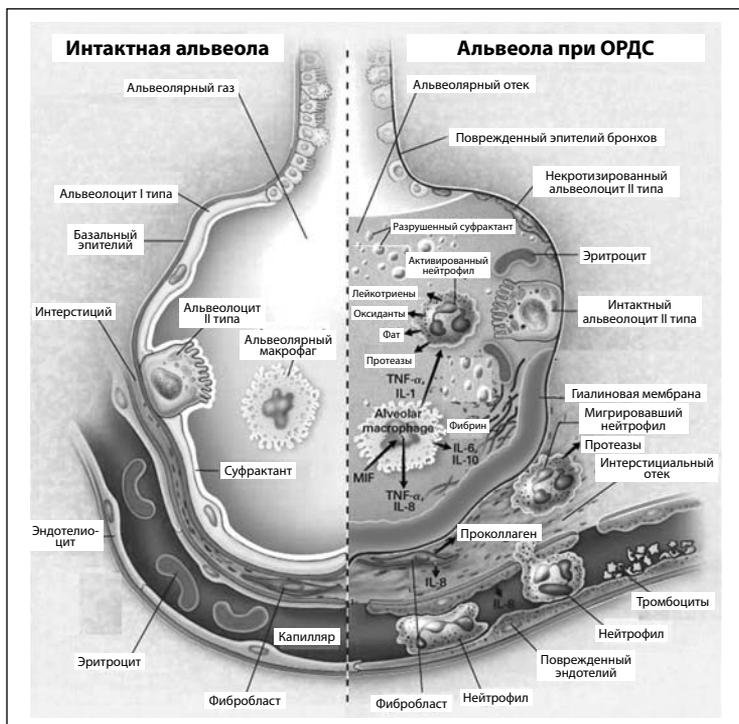


Рис. 5.1. Механизмы повреждения паренхимы легких при ОРДС

Клеточный компонент реакции иммунной системы на повреждающий фактор обусловлен активацией нейтрофилов, макрофагов, моноцитов и лимфоцитов и проявляется адгезией, хемотаксисом и хемокинезом этих клеток. Гуморальный компонент характеризуется нарушениями, происходящими в плазме крови (активация систем комплемента, коагуляции и фибринолиза, а также кининовой системы), и появлением высвобождающихся из различных клеток провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, которые, наряду с процессом нейтрализации чужеродного агента, могут повреждать собственные ткани и вести к развитию ПОН (см. рис. 5.3–5.6).

Клеточный и гуморальный компоненты ОРДС тесно взаимосвязаны. Так, выделение макрофагами цитокинов (фактор некроза опухолей- α — TNF- α , интерлейкины (IL-1 и IL-6),

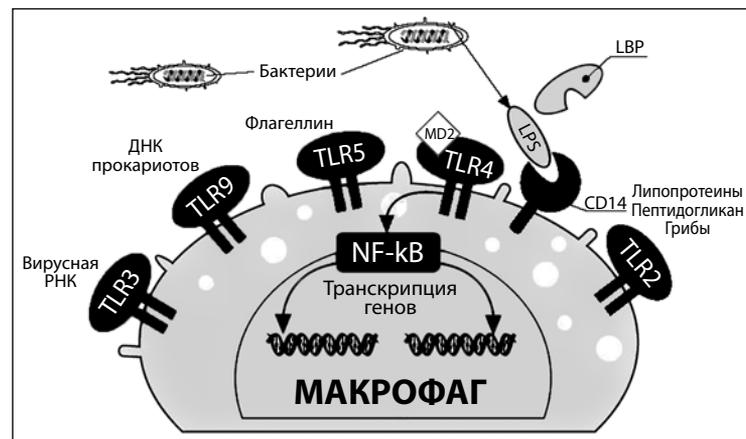


Рис. 5.2. Повреждение легких при сепсисе: модуляция транскрипции генов [2, 10]: TLR — Toll-like receptors (Толл-подобные рецепторы); LPS — lipopolysaccharide (липолисахарид); LBP — lipopolysaccharide binding protein (липолисахарид-связывающий белок); NF- κ B — nuclear factor- κ B (ядерный фактор каппа В)

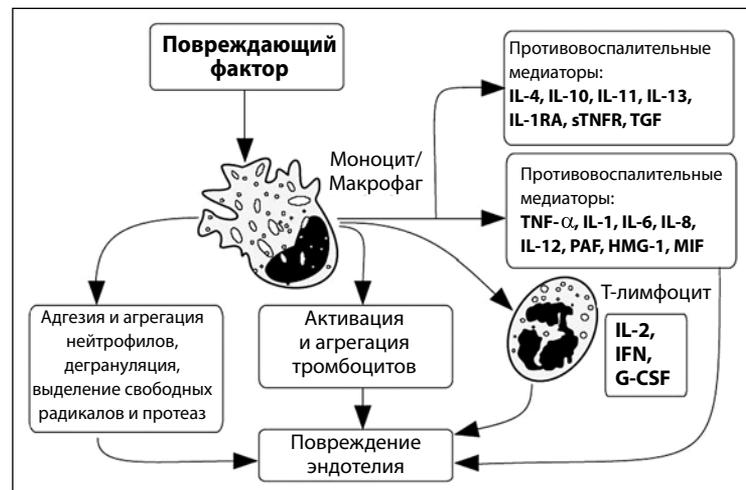


Рис. 5.3. Легочное воспаление при ОРДС:

IL — interleukin (интерлейкин); R — receptor (рецептор); TNF- α — tumor necrosis factor- α (фактор некроза опухолей альфа); TGF — tissue growth factor (тканевый фактор роста); PAF — platelet activating factor (фактор активации тромбоцитов); HMG — high motility group of proteins (группа белков высокой подвижности); MIF — macrophage inhibitory factor (фактор угнетения макрофагов); IFN — interferon (интерферон); G-CSF — granulocyte colony stimulating factor (колониестимулирующий фактор гранулоцитов)

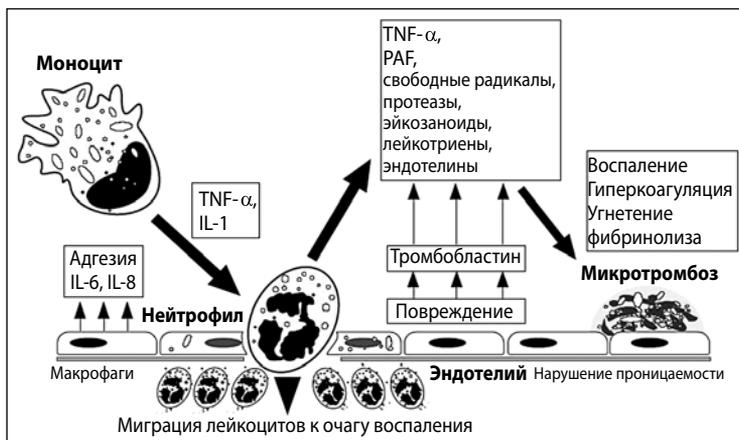


Рис. 5.4. Роль нейтрофилов при ОРДС

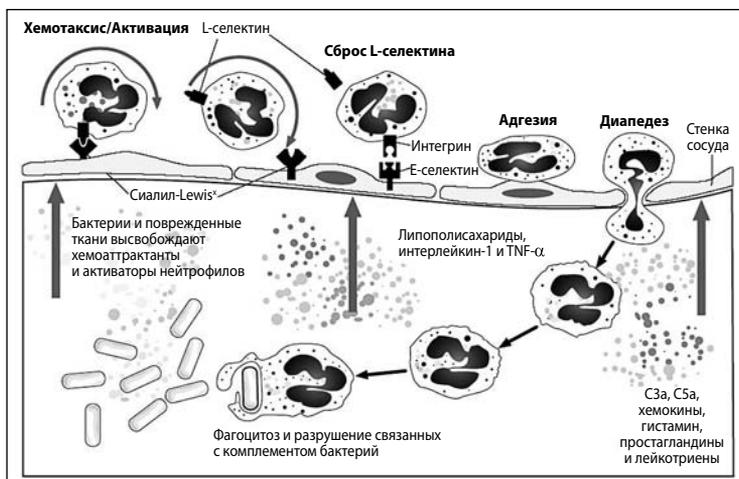


Рис. 5.5. Роль нейтрофилов в процессе повреждения эндотелия

интерфероны (IFN)) приводит к повреждению эндотелия, что еще более усиливает синтез медиаторов воспаления. Благодаря механизму обратной связи TNF- α активирует нейтрофилы и потенцирует синтез других цитокинов. Интерлейкин-1 не только потенцирует пирогенный эффект цитокинов, но и вместе с TNF- α стимулирует выход из активированных клеток

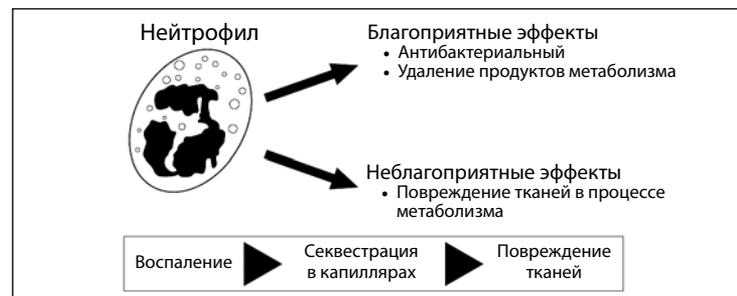


Рис. 5.6. Благоприятные и неблагоприятные эффекты нейтрофилов

токсичных свободных радикалов и протеолитических ферментов. Фосфолипаза A₂, в свою очередь, воздействует на клеточные мембраны нейтрофилов и эндотелиальных клеток, что ведет к высвобождению эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов (PAF). Эйкозаноиды представляют собой производные арахидоновой кислоты и включают в себя продукты ее метаболизма, протекающего по циклооксигеназному (тромбоксан A₂ (TxA₂) и простагландины) и липооксигеназному (лейкотриены) путям. TxA₂ вызывает агрегацию тромбоцитов, индуцирует бронхоконстрикцию и вместе с лейкотриенами приводит к легочной гипертензии и увеличению сосудистой проницаемости. Более поздняя фаза повышения легочного сосудистого сопротивления и проницаемости эндотелия обусловлена, как полагают ряд исследователей, выбросом в кровь мощного вазоконстрикторного белка — эндотелина.

В настоящее время в патогенезе ОРДС при сепсисе большое значение придается хемоаттрактантам (веществам, отвечающим за мобилизацию нейтрофилов и инфильтрацию ими пораженной легочной ткани). К ним относятся, в частности, цитокин-индуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов (CINC) и группа матриксных металлопротеиназ (ММР-9, ММР-2). Кроме того, на фоне ОРДС резко повышается концентрация гормона роста (соматотропин), который, согласно экспериментальным данным, может усиливать активацию нейтрофилов и утяжеляет поражение эндотелия капиллярного русла легких.

Прямое и опосредованное воздействие цитокинов на генетический аппарат клетки ведет не только к цепной реакции выс-

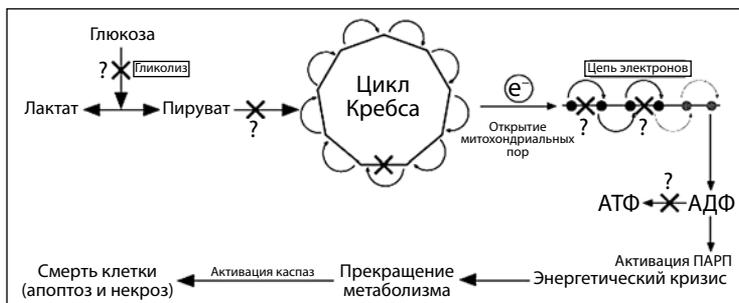


Рис. 5.7. Механизмы гибели клетки:
 PARP – поли(АДФ-рибоза)полимераза

вобождения медиаторов, но и к развитию тканевой гипоксии. Переход клетки на анаэробный метаболизм запускает процесс программированной клеточной смерти, или апоптоз (рис. 5.7). Данный вариант распада клетки опосредуется активацией генов, ответственных за экспрессию внутриклеточных энзимов (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) и каспаз (биохимических маркеров апоптоза), что сопровождается фрагментацией ДНК, нарушением функции митохондрий, энергетическим кризисом и гибелью клеток. В отличие от некроза апоптоз сопровождается выработкой противовоспалительных медиаторов [11].

Механизм повреждения легких на фоне ССВР обусловлен гетерогенными нарушениями перфузии и альвеолярной вентиляции, которые обусловлены лейкосеквестрацией в малом круге кровообращения, облитерацией и вазоконстрикцией легочных сосудов, коллабированием альвеол, отеком и воспалением легочной ткани. Данные патологические изменения приводят к повышению объема внесосудистой воды легких, возникновению некардиогенного отека, легочной гипертензии, снижению податливости легочной ткани и прогрессирующей гипоксемии вследствие нарастающего внутрилегочного шунта. Легочная гипертензия, в свою очередь, еще более повышает фильтрационное давление, увеличивает нагрузку на правый желудочек и усиливает отек легких. Считается, что ОРДС сопровождается некардиогенным интерстициальным отеком легких и нарушением проницаемости легочных сосудов; при ОРДС к этим изменениям присоединяется повреждение альвеол.

5.3. Легочная и системная воспалительная реакция

Как известно, развивающийся при сепсисе ССВР характеризуется выбросом большого количества медиаторов воспаления, вызывающих отек и повреждение эндотелия, «капиллярную утечку», нарушения коагуляции и фибринолиза с микротромбированием сосудов и формированием органной дисфункции.

При ССВР одной из первых мишеней становится паренхима легких, что приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений, воспалительному процессу в легочной ткани, нарушению синтеза сурфактанта, коллабирование альвеол и нарушению газообмена.

Однако и сами легкие при ОРДС участвуют в выработке цитокинов и выделяют эти вещества в системный кровоток, приводя к усилению ССВР и прогрессированию ПОН. Происходит выделение паренхимой легких в кровоток фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-10, гамма-интерферона, простагландинов, лейкотриенов, кининов, каскада комплемента, лактата и других биологически активных веществ, усиливающих системную воспалительную реакцию, активацию нейтрофилов, выделение ими протеолитических ферментов и свободных радикалов с системным повреждением эндотелия. Таким образом, кроме системной воспалительной реакции при сепсисе возникает и локальная органная воспалительная реакция, усиливающая системную. В случае острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома это легочная воспалительная реакция [12–14].

Применяемая при ОРДС респираторная поддержка может приводить к усилению легочной воспалительной реакции (вентилятор-индуцированному повреждению легких) за счет баротравмы, волюмотравмы, ателектатического повреждения и биотравмы, прогрессированию ССВР и синдрома полиорганной недостаточности («вентилятор-индуцированная ПОН»). В конечном итоге неправильно подобранные параметры респираторной поддержки при сепсисе приводят к увеличению летальности («вентилятор-индуцированная смерть») [15].

5.4. Респираторная поддержка

Респираторная поддержка в различных режимах является методом временного протезирования функции внешнего дыхания, обеспечивает поддержание газообмена в легких, снижает работу дыхания и предоставляет время для восстановления функций легких. У некоторых больных сепсисом и ОДН возможно поддерживать адекватный газообмен в легких при спонтанном дыхании с ингаляцией кислорода и положительным давлением в конце выдоха либо посредством использования различных неинвазивных методов респираторной поддержки. Однако практический опыт показывает, что большинство больных с ОДН вследствие сепсиса нуждаются в инвазивной вспомогательной или полностью управляемой искусственной вентиляции легких.

Роль оксигенотерапии при сепсисе дискуссионна, так как ингаляция кислорода без создания положительного давления в дыхательных путях может приводить к усилению повреждения легких за счет разрушения сурфактанта и развития резорбционных ателектазов.

Выделяют следующие показания для начала респираторной поддержки:

- 1) абсолютные (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ):
 - апноэ;
 - кома;
 - остановка кровообращения;
- 2) относительные:
 - нарушения сознания (возбуждение, делирий, оглушение, сопор, кома) — только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ;
 - нарушение глоточных рефлексов, кашлевого толчка, парез голосовых связок (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ);
 - сохраняющаяся гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст. или SpO_2 менее 90%);
 - сохраняющаяся (или появившаяся) гиперкапния;
 - участие вспомогательных дыхательных мышц;

- частота дыхания более 35 в минуту;
- шок, нестабильная гемодинамика (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ).

Как можно более раннее начало инвазивной вентиляции легких улучшает прогноз, а отсрочка интубации трахеи при наличии показаний — ухудшает прогноз у пациентов с ОРДС вследствие сепсиса.

Целями респираторной поддержки являются следующие направления [2, 16]:

- **обеспечение минимально достаточной оксигенации** (целевые значения: PaO_2 55–80 мм рт. ст., SpO_2 88–95%), для пациентов с патологией головного мозга целевые значения могут быть выше;
- **удаление углекислого газа** (целевые значения: 35–45 мм рт. ст., кроме случаев методологии «допустимой гиперкапнии» и пациентов с хронической гиперкапнией), при тяжелом течении ОРДС и отсутствии патологии головного мозга, когда или не удастся достичь целевого уровня $PaCO_2$, или для этого требуется выход за рамки протокола «протективной» вентиляции легких, возможно использовать методологию «допустимой гиперкапнии» с поддержанием уровня $PaCO_2$ не более 80 мм рт. ст., для поддержания целевого значения $PaCO_2$ можно использовать экстракорпоральное удаление углекислоты (ECCO₂R — Extracorporeal CO₂ removal);
- **уменьшение работы дыхания;**
- **недопущение дальнейшего повреждения легких, в том числе аппаратом ИВЛ** (концепция «безопасной» ИВЛ): предотвращение гипероксии (FiO_2 не более 0,6, PaO_2 не более 100 мм рт. ст., для пациентов с патологией головного мозга целевые значения могут быть выше), предотвращение волюмотравмы (дыхательный объем, по возможности не более 8 мл/кг идеальной массы тела), предотвращение ателектатического повреждения (предотвращение коллапса альвеол на выдохе и открытия их на вдохе за счет настройки минимально достаточного РЕЕР для поддержания открытыми максимально количества альвеол), предотвращение баротравмы

(за счет уменьшения давления в альвеолах, по возможности следует уменьшать давление плато ниже 30 см вод. ст., если исключена патология грудной стенки, уменьшать транспульмональное давление на вдохе менее 25 см вод. ст., уменьшать разницу между инспираторным давлением (давлением плато) и РЕЕР до 15 см вод. ст.).

Также необходимо в процессе выбора вариантов респираторной поддержки ориентироваться на тяжесть ОРДС согласно следующей схеме (схема 5.1).

В процессе проведения респираторной поддержки следует использовать следующие основные положения.

1. Дыхательный объем (ДО, V_t) — не более 6–8 мл/кг идеальной массы тела («протективная» ИВЛ) (В) [22].
2. Разница между инспираторным давлением (давлением плато) и РЕЕР не более 15 см вод. ст., величина транспульмонального давления плато менее 25 см вод. ст. (при наличии мониторинга пищевода давления).
3. Частота дыхания и минутный объем вентиляции (MVE) — минимально необходимые для поддержания

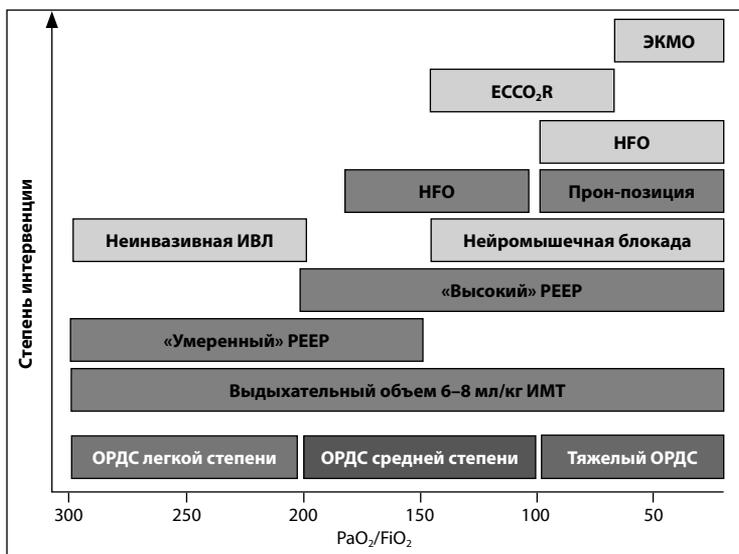


Схема 5.1. Степень интервенции в зависимости от тяжести ОРДС

$PaCO_2$ на уровне 35–45 мм рт. ст. (кроме методологии «допустимой гиперкапнии») (С).

4. Фракция кислорода в дыхательной смеси (FiO_2) — минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови (С).
5. Выбор РЕЕР — минимально достаточный для обеспечения максимального рекрутирования альвеол и минимального перераздувания альвеол и угнетения гемодинамики («протективная» ИВЛ).
6. Скорость пикового инспираторного потока — в диапазоне от 30 до 80 л/мин (D).
7. Профиль инспираторного потока — нисходящий (рампообразный) (D).
8. Соотношение вдох/выдох (I/E) — неинвертированное (менее 1:1,2) (С).
9. Применение вентиляции в положении лежа на животе («прон-позиции») пациентам с тяжелым ОРДС, морбидным ожирением и пациентам, которым противопоказано применение протокола настройки РЕЕР (А).
10. Синхронизация больного с респиратором — использование седативной терапии (в соответствии с протоколом седации) и при тяжелом течении ОРДС непродолжительной (обычно менее 48 ч) миоплегии, а не гипервентиляции ($PaCO_2 < 35$ мм рт. ст.) (С).
11. Поддержание поднятого положения головного конца на уровне между 30° и 45° для снижения риска аспирации и предотвращения развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) (В);
12. Большинству пациентов с ОРДС показана интубация трахеи и проведение инвазивной ИВЛ; проведение неинвазивной вентиляции при помощи маски (НВЛ) при ОРДС показано определенным группам пациентов (см. ниже) после тщательного рассмотрения преимуществ и рисков применения данного метода (В).
13. При выборе режима респираторной поддержки следует отдать предпочтение вспомогательным режимам вентиляции, в которых нет полностью аппаратных вдохов (D).

14. Соблюдение протокола отлучения пациента от аппарата ИВЛ — ежедневно необходимо оценивать критерии прекращения ИВЛ (С).

Режимы респираторной поддержки. Проведение «безопасной» ИВЛ возможно как в режимах с управляемым давлением (РС), так и в режимах с управляемым объемом (VC) [17]. При этом в режимах с управляемым объемом желателно использовать нисходящую форму инспираторного потока, так как она обеспечивает лучшее распределение газа в разных отделах легких и меньшее давление в дыхательных путях [4, 14]. Режимы вспомогательной вентиляции (вентиляция с поддержкой инспираторного давления — Pressure Support Ventilation (PSV), вентиляция с двухфазным давлением в дыхательных путях — biphasic positive airway pressure (BIPAP, BiLevel, Biphasic), адаптивная поддерживающая вентиляция — adaptive support ventilation (ASV), пропорциональная вспомогательная вентиляция — proportional assist ventilation (PAV, PAV+) имеют преимущества перед любыми режимами, где параметры аппаратного вдоха полностью заданы врачом (A/CMV, PCV, SIMV) за счет лучшей вентиляции базальных отделов легких, предотвращения атрофии респираторных мышц, более равномерного распределения газа, сокращения длительности респираторной поддержки и частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о преимуществе какого-либо из вспомогательных режимов респираторной поддержки. При применении управляемых режимов респираторной поддержки следует как можно быстрее перейти к режимам вспомогательной вентиляции.

Возможно начало респираторной поддержки у пациентов с ОРДС вследствие сепсиса при помощи неинвазивной вентиляции при сохранении сознания, контакта с пациентом, индексе $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ более 175 мм рт. ст., стабильной гемодинамики. У пациентов с иммуносупрессией (в том числе с пневмоцистной пневмонией), онкогематологических пациентов, ХОБЛ неинвазивная вентиляция является методом выбора [18–23].

При неэффективности неинвазивной вентиляции — гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ в течение 2 ч, высокой работе дыхания

(десинхронизация с респиратором, участие вспомогательных мышц, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой «давление–время») показана интубация трахеи.

При развитии ОРДС следует установить дыхательный объем не более 8 мл/кг идеальной массы тела (желательно 6 мл/кг идеальной массы тела) (категория доказательств 1В) [24].

Начальный выбор параметров респираторной поддержки (модифицировано из 25). При *начальной установке параметров респираторной поддержки* следует придерживаться следующего алгоритма.

1. Определите идеальную массу тела (ИМТ) для расчета дыхательного объема:
 - для мужчин ИМТ (кг) = $50 + 0,91 (\text{рост [см]} - 152,4)$;
 - для женщин ИМТ (кг) = $45,5 + 0,91 (\text{рост [см]} - 152,4)$.
2. Выберите режим вентиляции с заданным объемом.
3. Установите V_t 8 мл/кг ИМТ, РЕЕР 5 см вод. ст., FiO_2 40–100% для достижения SpO_2 88–95%.
4. Установите частоту дыханий (ЧД, RR) для обеспечения минимально необходимого минутного объема дыхания (MVE) для достижения целевого значения PaCO_2 (но не более 35/мин для предотвращения высокого аутоРЕЕР).
5. Отрегулируйте скорость инспираторного потока (Flow) (обычный предел 40–80 л/мин) или инспираторное время (T_{insp}) (обычный предел 0,8–1,3 с) для предотвращения инверсного соотношения вдоха к выдоху (более 1 к 1,2).
6. Уменьшайте V_t на 1 мл/кг каждые 2 ч до достижения $V_t = 6$ мл/кг ИМТ.
7. Настройте РЕЕР в соответствии с рекомендациями раздела «Настройка РЕЕР» (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний) и/или примените маневр рекрутирования альвеол (перед настройкой РЕЕР).
8. У пациентов с потенциально высокой рекрутабельностью альвеол и относительно низким риском угнетения гемодинамики можно использовать маневры рекрутирования альвеол до применения протокола настройки РЕЕР (в соответствии с рекомендациями раздела «Маневры рекрутирования альвеол»).

9. При наличии противопоказаний к настройке РЕЕР, а также тяжелом ОРДС можно использовать положение лежа на животе (прон-позицию).
10. По возможности перейдите на вспомогательный режим вентиляции (в большинстве ситуаций — режим PSV).

Настройка РЕЕР. Основным методом открытия коллабированных альвеол (а следовательно, улучшения артериальной оксигенации) и предотвращения их коллапса является настройка РЕЕР.

В идеале величина РЕЕР является оптимальной при максимальном раскрытии коллабированных альвеол (максимальной функциональной остаточной емкости — ФОЕ), минимальном перераздувании уже открытых альвеол и минимальном влиянии на гемодинамику. Для этого при выборе величины РЕЕР следует учитывать потенциальную рекрутабельность альвеол [26–27] и факторы, способствующие коллапсу альвеол извне — давление органов средостения, внутрибрюшное давление, внесосудистую воду легких, индекс массы тела [28–32]. Величину оптимального РЕЕР следует настраивать индивидуально у каждого пациента с ОРДС и оптимизировать ее в процессе проведения респираторной поддержки.

Не существует единого метода настройки РЕЕР. Наиболее часто применим эмпирический метод настройки РЕЕР или настройка РЕЕР по таблице FiO₂/РЕЕР.

Выбор метода также может определяться доступностью дополнительных методов оценки физиологии дыхания — мониторинга конечно-экспираторного объема легких (end-expiratory lung volume — EELV), транспульмонального давления, статической петли «давление–объем». Величина нижней точки перегиба на статической петле «давление–объем» часто отсутствует и не соответствует величине «оптимального» РЕЕР [33–35].

Перед началом настройки РЕЕР следует оценить потенциальную рекрутабельность альвеол. Для оценки потенциальной рекрутабельности легких перед началом настройки РЕЕР следует ориентироваться на следующие факторы [36]:

- механизм повреждения легких — прямой или непрямой;
- срок от начала развития ОРДС;
- компьютерная томография легких;

- **статическая** петля «давление–объем»;
- измерение объема легких в конце выдоха (EELV) методом разведения азота или при помощи оценки статической петли «давление–объем» при разных уровнях РЕЕР;
- измерение внесосудистой воды легких (например, мониторинг PiCCO);
- оценка транспульмонального давления при помощи мониторинга пищевода давления.

Основой оценки рекрутабельности альвеол являются механизм повреждения и время от начала развития ОРДС. Пациенты с непрямым повреждением легких (например, при перитоните, панкреонекрозе) в ранней стадии ОРДС (1–7-й дни) чаще всего имеют хороший потенциал для рекрутирования альвеол. При прямом повреждении легких величина оптимального РЕЕР выше, чем при прямом повреждении [35, 37].

Основным дополнительным методом оценки рекрутабельности альвеол является компьютерная томография легких, которую следует выполнять всем пациентам с критериями ОРДС (при доступности метода и транспортабельности пациента). При преобладании гомогенного повреждения по типу «матового стекла», по данным КТ, потенциал рекрутирования чаще высокий [27, 38]. Диагностика гомогенного повреждения альвеол возможна без компьютерной томографии — увеличение давление плато выше 25 мбар или снижение податливости респираторной системы менее 30 мл/мбар, наличие выраженной точки перегиба на статической петле «давление–объем» (более 10 мбар) [34].

Также критериями рекрутабельности альвеол являются повышенное внутрибрюшное давление (более 15 мм рт. ст.) и индекс массы тела более 27 кг/м² [28, 39].

Дополнительными критериями рекрутабельности являются следующие факторы:

- увеличение объема легких более чем на 500 мл при построении статической петли «давление–объем» с удержанием заданного давления (около 40 см вод. ст.) в течение 10–40 с [34];

- увеличение EELV при увеличении РЕЕР выше ожидаемого прироста объема [40–42];
- индекс внесосудистой воды легких менее 10 мл/кг [5, 43];
- нормальная податливость грудной стенки [44];
- высокое давление в пищеводе (отрицательное транспульмональное давление на выдохе) [28–30].

Пациентам с высокой рекрутабельностью (например, не прямое повреждение легких, ранняя стадия ОРДС) эффективен деэскалационный **эмпирический метод** настройки РЕЕР: от высокого (16–20 см вод. ст.) к более низкому с учетом гемодинамических показателей. У этих пациентов отрицательные гемодинамические эффекты обычно проявляются при РЕЕР выше 16 см вод. ст. **Величина эффективного и относительно безопасного РЕЕР у пациентов с высокой рекрутабельностью обычно составляет 12–16 мбар** [36].

При внутрибрюшной гипертензии (давление в мочевом пузыре более 15 мм рт. ст.) величина РЕЕР должна быть не ниже 10 мбар [45].

При индексе массы тела выше 30 кг/м² величина РЕЕР должна быть не ниже 10–12 мбар [28, 31]. **При сочетании высокой рекрутабельности и ожирения величина РЕЕР может составлять до 24 мбар** [36].

Для пациентов с высоким потенциалом рекрутирования простым и достаточно точным методом настройки РЕЕР является таблица FiO₂/РЕЕР. В соответствии с ней установите соотношение между инспираторной фракцией кислорода (FiO₂) и РЕЕР для достижения целевых значений PaO₂, используйте минимально достаточную комбинацию [46, 47] (табл. 5.4).

Низкий потенциал рекрутирования характерен для следующих состояний:

- прямое повреждения легких;
- локальное или неомогенное повреждение легочной ткани (ателектазы, пневмония) по данным КТ легких;

Таблица 5.4. Комбинации FiO₂/РЕЕР в соответствии с рекрутабельностью альвеол

FiO ₂	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6–0,7	0,8	0,9	1,0
РЕЕР	5	8	10	10	12	14	16	18	18	20	20	20–22	22	22–24

- гомогенное повреждение по данным компьютерной томографии легких с преобладанием затемнений по типу «консолидации» с симптомом воздушной бронхограммы (бактериальная пневмония, вирусная пневмония);
- ОРДС в стадии фибропролиферации и фиброза.

Дополнительные критерии неэффективности и потенциальной опасности применения РЕЕР:

- отсутствие нижней точки перегиба на статической петле «давление–объем» или ее значение менее 10 мбар [34];
- отсутствие увеличения EELV при увеличении РЕЕР выше ожидаемого прироста объема [40–42];
- индекс внесосудистой воды легких более 10 мл/кг [5, 48];
- невысокое давление в пищеводе на выдохе (транспульмональное давление на выдохе больше нуля) [29, 30];
- сниженная податливость грудной стенки [44].

При низком потенциале рекрутирования (например, прямом повреждении легких — пневмонии, ушибе легких) пациентам достаточно эмпирического пошагового применения минимального установочного РЕЕР в эскалационном режиме: 5–8–10 мбар [35, 49].

Противопоказания к применению РЕЕР при ОРДС в большинстве случаев носят относительный характер, так как в большинстве ситуаций польза от применения РЕЕР превышает вред. К абсолютным противопоказаниям можно отнести следующие состояния [2, 36]:

- недренированный пневмоторакс;
- буллезная эмфизема;
- бронхоплевральный свищ;
- трахеопищеводный свищ;
- нестабильная гемодинамика:
 - рефрактерная артериальная гипотензия или снижение АД при применении РЕЕР на 20 мм рт. ст. и более;
 - жизнеугрожающие аритмии;
 - выраженная гиповолемия.

Положительный эффект от применения РЕЕР следует оценивать по следующим критериям [2, 36]:

- 1) увеличение SpO₂;

- 2) изменение аускультативной картины легких: равномерное проведение дыхательных шумов, появление дыхания над дорсальными отделами легких, исчезновение феномена инспираторного открытия легких, слышимого как задержка дыхательных шумов, исчезновение крепитирующих или влажных хрипов;
- 3) увеличение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$;
- 4) уменьшение PaCO_2 ;
- 5) уменьшение площади и интенсивности инфильтративных теней на рентгенограмме органов грудной клетки;
- 6) уменьшение площади зон «матового стекла» и уменьшение рентгенологической плотности на компьютерной томограмме легких;
- 7) увеличение статической податливости респираторной системы;
- 8) увеличение податливости легких;
- 9) увеличение EELV выше ожидаемого;
- 10) отсутствие негативного эффекта на гемодинамические показатели;
- 11) увеличение зон аэрации легких по данным электроимпедансной томографии.

В процессе проведения респираторной поддержки пациенту с ОРДС при улучшении клинической картины и/или уменьшении рекрутабельности (фибропролиферативная или фибротическая стадии ОРДС) следует постепенно снижать величину РЕЕР. Снижать уровень РЕЕР следует в соответствии с таблицей $\text{FiO}_2/\text{РЕЕР}$, при этом в первую очередь следует уменьшать инспираторную фракцию кислорода, затем инспираторное давление и в последнюю очередь — РЕЕР.

Маневры рекрутирования альвеол. Маневр рекрутирования альвеол — это кратковременное повышение давления и объема в респираторной системе для открытия коллабированных альвеол. Показания и противопоказания к рекрутированию альвеол соответствуют таковым для настройки РЕЕР — их можно применять только у пациентов с высоким потенциалом рекрутирования и низким риском угнетения гемодинамики. Показаниями к проведению маневра рекрути-

рования альвеол могут быть: настройка РЕЕР, разгерметизация контура, критическая гипоксемия. Рутинное применение нецелесообразно [36].

Вентиляция легких в положении лежа на животе («прон-позиции»). Применение прон-позиции приводит к улучшению оксигенации, уменьшению летальности у пациентов только в случае использования в ранние сроки тяжелого ОРДС при длительности не менее 16 ч в сутки (как продемонстрировано в рандомизированном исследовании и двух метаанализах, категория доказательств 1А) [50–53].

Показания к применению прон-позиции [36]:

- тяжелый ОРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 100 мм рт. ст. с FiO_2 более 60% и РЕЕР более 5 мбар);
- высокий риск отрицательного влияния РЕЕР на гемодинамику и/или противопоказания к настройке РЕЕР (например, прямое повреждение легких);
- морбидное ожирение (необходимо, чтобы живот не оказывал давления на диафрагму, например, за счет подкладывания под грудь и таз пациента валиков).

Длительность применения прон-позиции для достижения эффекта: не менее 16 ч в сутки.

При неэффективности предлагаемого алгоритма респираторной поддержки [36] (невозможно достичь целевых значений газообмена и критериев безопасной ИВЛ) следует рассмотреть альтернативные методы коррекции нарушений газообмена (**методы резерва**) — APRV (Airway Pressure Release Ventilation), высокочастотную осцилляторную вентиляцию (HFO — High Frequency Oscillation), вентиляцию супермалыми дыхательными объемами (3 мл/кг идеальной массы тела) в сочетании с экстракорпоральным удалением углекислого газа (ECCO₂R), ингаляцию оксида азота и экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

Для принятия решения о начале использования методов резерва обязательно применять для настройки РЕЕР хотя бы один из специальных физиологических методов — установку РЕЕР по нулевому транспульмональному давлению на выдохе и/или в соответствии с максимальным объемом легких в конце выдоха (EELV). Отсутствие эффекта

от применения этих методов может служить поводом для использования методов резерва.

Прекращение респираторной поддержки. Вопрос о прекращении ИВЛ может быть поставлен только в условиях регресса ОРДС. Перед началом отлучения от ИВЛ необходима оценка общего состояния пациента. Принципиальными моментами готовности являются [16, 36]:

- отсутствие неврологических признаков отека головного мозга (например, можно отучать больных в вегетативном состоянии) и патологических ритмов дыхания;
- полное прекращение действия миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание;
- стабильность гемодинамики и отсутствие жизнеопасных нарушений ритма при скорости введения дофамина (добутамина) менее 5 мкг/кг/мин, мезатона в любых дозировках;
- отсутствие признаков сердечной недостаточности (увеличение сердечного выброса в процессе снижения респираторной поддержки — показатель успешности отлучения);
- отсутствие гиповолемии и выраженных нарушений метаболизма;
- отсутствие нарушений кислотно-основного состояния;
- $PvO_2 > 35$ мм рт. ст.;
- отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома (клинически значимой кровоточивости или гиперкоагуляции);
- полноценная нутритивная поддержка пациента перед и во время процесса отлучения от респиратора, компенсированные электролитные расстройства;
- температура менее 38 °С;
- PaO_2/FiO_2 более 300 мм рт. ст.;
- уменьшение инфильтрации на рентгенограмме (и/или КТ) грудной клетки;
- увеличивающаяся в динамике статическая податливость;
- сопротивление дыхательных путей менее 10 мбар/л/с;
- индекс Тобина (f/Vt) менее 105;
- жизненная емкость легких более 15 мл/кг;
- восстановление кашлевого рефлекса и кашлевого толчка.

При отсутствии возможности детально обследовать пациента и получить многочисленные данные, приведенные выше, следует использовать упрощенный протокол. В нем следует учитывать только два параметра: индекс PaO_2/FiO_2 , который должен быть выше 300 мм рт. ст. при РЕЕР выше 5 мбар, и отношение частоты вентиляции к дыхательному объему в литрах (f/Vt), которое должно быть меньше 105. Прогностическая ценность других параметров значительно ниже. При достижении критериев готовности к отлучению и сохранении их в течение нескольких часов следует попробовать тест самостоятельного дыхания. Следует регулярно проводить проверку способности дышать самостоятельно.

Литература

1. *Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition // *JAMA*. — 2012. — Vol. 307 (23). — P. 2526–2533.
2. Острый респираторный дистресс-синдром. Практическое руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. — М.: Литтерра, 2007. — 232 с.
3. *Atabai K., Matthay M.A. et al.* The pulmonary physician in critical care: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology // *Thorax*. — 2002. — Vol. 57. — P. 452–458.
4. *Власенко А.В., Голубев А.М., Мороз В.В. и др.* Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами // *Общая реаниматология*. — 2011. — Т. 7 (3). — С. 5–13.
5. *Кузьков В.В., Сметкин А.А., Суборов Е. В., Бьертнес Л.Я., Киров М.Ю.* Внесосудистая вода легких и рекрутмент альвеол у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2012. — № 2. — С. 15–21.
6. *Mutoh T. et al.* Volume infusion produces abdominal distension, lung compression and chest wall stiffening in pigs // *J. Appl. Physiol.* — 1992. — Vol. 72 (2). — P. 575–582.
7. *Malbrain M.L. et al.* Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33. — P. 315–323.

8. *Malbrain M.L. et al.* Prevalence of IAH in critically ill patients: a multicentre epidemiological study // *Intensive Care Med.* — 2004. — Vol. 30 (5). — P. 822–829.
9. *Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M. et al.* An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 138. — P. 720–723 [Erratum: 1989. — Vol. 139. — P. 1065].
10. *Ware L.B., Matthay M.A.* The Acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1301–1308.
11. *Matute-Bello G., Liles W.C., Radella F. II et al.* Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 156. — P. 1969–1977.
12. *Pugin J., Verghese G., Widmer M.-C., Matthay M.A.* The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 304–312.
13. *Prescott S.M., McIntyre T.M., Zimmerman G.* Two of the usual suspects, platelet-activating factor and its receptor, implicated in acute lung injury // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 1019–1020.
14. *Pugin J., Ricou B., Steinberg K.P., Suter P.M., Martin T.R.* Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 153. — P. 1850–1856.
15. *Slutsky A.S., Tremblay L.N.* Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157. — P. 1721–1725.
16. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Т. 1 / Под ред. Б.П. Гельфанда, А.И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
17. *Chatburn R.L.* Fundamentals of mechanical ventilation. — Cleveland Ohio: Mandu Press Ltd, 2003.
18. *Antonelli M. et al.* Predictors of failure of a noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hyperemic respiratory failure: a multicenter study // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27 (11). — P. 1718–1728.
19. *Antonelli M. et al.* A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35 (1). — P. 18–25. *Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1301–1308.
20. *Demoule A. et al.* Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation // *Intensive Care Med.* — 2006. — Vol. 2 (11). — P. 1756–1765.

21. *Confalonieri M. et al.* NIV for treating acute respiratory failure in AIDS patients with pneumocystis carinii pneumonia // *Intensive Care Med.* — 2002. — Vol. 28. — P. 1233–1238.
22. *Squadron V. et al.* Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy // *Intensive Care Med.* — 2010. — Vol. 36 (10). — P. 1666–1674.
23. *Gristina G. et al.* Noninvasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey // *Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 39 (10). — P. 2232–2239.
24. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1301–1308.
25. www.aradsnet.org/system/files/6mlcardsmall_2008update_final_JULY2008.pdf.
26. *Gattinoni L. et al.* Lung recruitment in patients with ARDS // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1775–1786.
27. *Gattinoni L. et al.* ARDS caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 3–11.
28. *Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Резенов Н.А., Гельфанд Б.П.* Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной ОДН: статическая петля «давление–объем» или транспульмональное давление? // *Анестезиология и реаниматология.* — 2014. — № 4. — С. 53–59.
29. *Николаенко Э.М.* Управление функцией легких в ранний период после протезирования клапанов сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989.
30. *Loring S.H. et al.* Esophageal pressures in acute lung injury: do they represent artifact or useful information about transpulmonary pressure, chest wall mechanics and lung stress? // *J. Appl. Physiol.* — 2010. — Vol. 108. — P. 515–522.
31. *Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Горобец Е.С. и др.* Периоперационное ведение больных с сопутствующим ожирением // *Клинические рекомендации ФАР.* — 2014. far.org.ru.
32. *Talmor R. et al.* Mechanical Ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2095–2104.
33. *Храпов К.Н.* Респираторная поддержка при тяжелой пневмонии: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2011.

34. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Ларин Е.С., Гельфанд Б.Р. Роль оценки статической петли «давление–объем» в дифференциальной диагностике и оптимизации параметров респираторной поддержки при паренхиматозной дыхательной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. — 2014. — № 2. — С. 21–26.
35. Viera S. et al. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury: significance of the lower inflection point detected on the pressure-volume curve // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 1612–1623.
36. Грицан А.И., Ярошецкий А.И., Власенко А.В. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома // Клинические рекомендации ФАР. — 2015. far.org.ru.
37. Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, развившимся вследствие воздействия прямых и непрямых повреждающих факторов // Общая реаниматология. — 2012. — Т. 8 (1). — С. 13–21.
38. Goodman et al. ARDS due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical and functional correlations // Radiology. — 1999. — Vol. 213. — P. 545–552.
39. Райбужис Е.Н., Сметкин А.А., Гайдуков К.М., Киров М.Ю. Внутривентрикулярная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром: современные представления о диагностике и лечении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2010. — Т. 7 (4). — С. 14–21.
40. Jonson B. et al. PV curves and compliance in ALI: evidence of recruitment above LIP // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 1172–1178.
41. Dellamonica J. et al. PEEP-induced changes in lung volume in ARDS. Two methods to estimate alveolar recruitment // Intensive Care Med. — 2011. — Vol. 37. — P. 1595–1604.
42. Ручина Е.В., Шарнин А.В., Лебединский К.М., Мазурок В.А. Оценка функциональной остаточной емкости легких и показателя потребления кислорода во время настройки ПДКВ // Анестезиология и реаниматология. — 2013. — № 3. — С. 51–54.
43. Smetkin A.A., Kuzkov V.V., Suborov E.V., Bjertnaes L.J., Kirov M.Y. Increased extravascular lung water reduces the efficacy of alveolar recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome // Crit. Care Research Practice. — 2012. — № 2012. — 606528.
44. Grasso S. et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with ARDS ventilated with protective ventilatory strategy // Anesthesiology. — 2002. — Vol. 96. — P. 795–802.

45. Regli A. et al. Commonly applied PEEP do not prevent FRC decline in the setting of IAH: a pig model // Crit. Care. — 2010. — Vol. 14. — R128.
46. Meade M.O. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // JAMA. — 2008. — Vol. 299 (6). — P. 637–645.
47. Chiumello D. et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate and severe acute respiratory distress syndrome // Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 42 (2). — P. 252–264.
48. Smetkin A.A., Kuzkov V.V., Suborov E.V., Bjertnaes L.J., Kirov M.Y. Increased extravascular lung water reduces the efficacy of alveolar recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome // Crit. Care Research Practice. — 2012. — № 2012. — 606528. — P. 37.
49. Lapinsky S.E. et al. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure // Intensive Care Med. — 1999. — Vol. 25. — P. 1297–1301.
50. Guerin C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 368 (23). — P. 2159–2168.
51. Sud S. et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis // Intensive Care Med. — 2010. — Vol. 36. — P. 585–599.
52. Gattinoni L. et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis // Minerva Anesthesiol. — 2010. — Vol. 76. — P. 448–454.
53. Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A. et al. The Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 568–573.

Глава 6. Нутритивно-метаболическая терапия сепсиса. Основные принципы и технологии

В.М. Луфт, А.Е. Шестопалов, И.Н. Лейдерман, С.В. Свиридов,
Т.С. Попова, А.И. Салтанов, А.А. Звягин

Нутритивно-метаболическая терапия (НМТ) больных с сепсисом, направленная на обеспечение организма всеми необходимыми питательными веществами, оптимизацию их усвоения и коррекцию метаболических нарушений, является одним из приоритетных методов лечения сепсиса и входит в комплекс **обязательных** лечебных мероприятий у данной категории больных (категория В, С). Все случаи, когда пациенты с сепсисом лишены возможности адекватного естественного питания (не хотят, не должны или не могут получать адекватное диетическое пероральное питание), есть абсолютное показание для назначения им должного субстратного обеспечения методами сипинга, зондового или/и парентерального питания. НМТ рассматривается как один из основных методов разрешения патофизиологических проявлений системной воспалительной реакции инфекционного происхождения — синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, модуляции иммунной функции, поддержания и восстановления барьерной функции слизистой оболочки кишечника [55].

6.1. Особенности нарушения обмена веществ при сепсисе

В 90-х гг. XX в. были сформированы новые представления о комплексных изменениях в обмене липидов, белков, углеводов, возникающих при синдроме системного воспалительного

ответа инфекционного генеза. Метаболические последствия системной воспалительной реакции сегодня объединяют в единый синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, который представляет собой неспецифическую системную ответную реакцию организма на повреждение различного происхождения, в основе которой лежит дезорганизация обменных процессов, характеризующаяся увеличением потребности организма в энергии и нутриентах при одновременно имеющейся толерантности к ним клеток и тканей организма, что сопровождается большими потерями азота.

Последствиями формирования синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма является развитие транзиторной резистентности организма к стандартной НМТ, что сопровождается явлениями аутофагии на фоне катаболической направленности обмена веществ [2–4].

Реальная потребность в энергии и суточные потери азота при сепсисе и при простом голодании на *рис. 6.1*.

Основными задачами НМТ при сепсисе являются [5]:

- 1) оптимальное субстратное обеспечение организма с учетом особенностей клинического проявления сепсиса и имеющихся потерь азота;
- 2) контроль адекватности метаболического ответа организма на вводимые питательные субстраты;

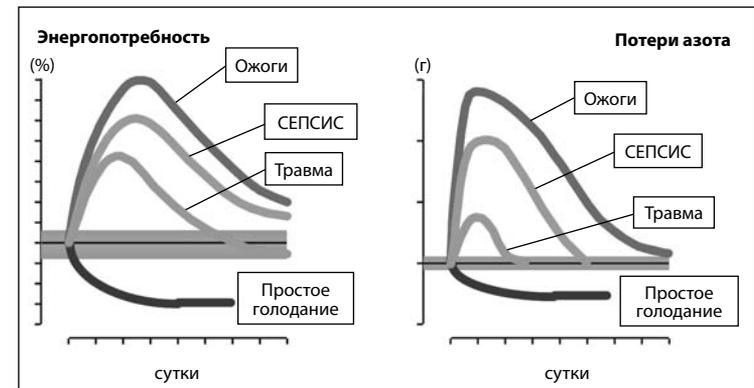


Рис. 6.1. Реальная потребность в энергии и суточные потери азота при сепсисе и при простом голодании

- 3) коррекция метаболических нарушений;
- 4) раннее купирование катаболической и перевод организма в анаболическую фазу обмена веществ;
- 5) повышение компенсаторных возможностей организма.

6.2. Потребности больных с сепсисом в субстратном обеспечении

Варианты определения фактической потребности пациентов в энергии и белке.

1. Эмпирический (табл. 6.1).

2. Расчетный метод:

$$\text{ДРЭ} = \text{ОО} \times \text{ФМТ} \times \text{КМП},$$

где ДРЭ — действительный расход энергии;

ОО — основной обмен (муж. — 25 ккал/сут, жен. — 20 ккал/сут);

ФМТ — фактическая масса тела, кг;

КМП — коэффициент метаболической поправки с учетом состояния пациента:

- нестабильный (тяжелый сепсис) — 1;
- стабильный с умеренным гиперкатаболизмом (сепсис) — 1,3;
- стабильный с высоким гиперкатаболизмом (тяжелый сепсис) — 1,5.

Таблица 6.1. Ориентировочная субстратная потребность больных сепсисом в энергии и белке

Проявления септического процесса	Макронутриенты, г/кг/сут			Энергия, ккал/кг/сут
	белок	жиры	углеводы	
Сепсис	1,2–1,4	1–1,5	4–6	25–35
Тяжелый сепсис	1,5–2,0	1,5–2	3–4	25–30
Септический шок	Субстратное обеспечение противопоказано, проводится только энтеральная терапия			

Примечание: расчет потребностей в макросубстратах у больных с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) осуществляется на рекомендуемую (идеальную) массу тела (белок 2–2,5 г/кг, энергия 25–30 ккал/кг в сутки); при наличии выраженной гипотрофии (ИМТ < 16 кг/м²) — на фактическую МТ + 20%); учитывать — после 30 лет за каждое последующее 10-летие величина основного обмена уменьшается на 5%.

Более точно основной обмен может быть рассчитан по формулам Харриса–Бенедикта:

$$\text{ОО муж.} = 66,5 + (13,7 \times \text{МТ}) + (5 \times \text{Р}) - (6,8 \times \text{В}),$$

$$\text{ОО жен.} = 655 + (9,5 \times \text{МТ}) + (1,8 \times \text{Р}) - (4,7 \times \text{В}),$$

где МТ — масса тела, кг; Р — рост, см; В — возраст, годы.

3. Проведение метаболического мониторинга (непрямая калориметрия).

Непрямая калориметрия (метаболический мониторинг) — метод оценки реальной энергопотребности больного, основанный на одновременном измерении показателей потребления кислорода и экскреции углекислоты в условиях спонтанного или аппаратного дыхания.

Показания к проведению метаболического мониторинга (непрямой калориметрии) у больных при проведении ИВЛ.

Респираторные:

- неудачное отлучение от ИВЛ;
- ОРДС;
- глубокая (длительная) седация и анальгезия;
- миоплегия;
- ХОБЛ как причина острой дыхательной недостаточности;
- необходимость оценки потребления кислорода;
- оценка причины гипервентиляции.

Нереспираторные:

- острая церебральная недостаточность как причина критического состояния;
- тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью;
- стойкая гипоальбуминемия (гипопротеинемия) на фоне эмпирически проводимой нутритивной поддержки;
- отсутствие эффекта от эмпирически проводимой нутритивной поддержки;
- тяжелый некротизирующий панкреатит;
- ожирение тяжелой степени;
- пациент с ампутированной конечностью.

Факторы, ограничивающие проведение метаболического мониторинга:

- негерметичный дыхательный контур;
- концентрация кислорода на входе 60% и более;

Таблица 6.2. Интерпретация результатов непрямой калориметрии

RQ	Заключение
1,00–0,85	Преобладает окисление углеводов
0,84–0,71	Преобладает окисление липидов
0,85	Смешанное потребление углеводов и липидов
< 0,65	Нестабильность/гипервентиляция/кетоз
> 1,25	Нестабильность/гипервентиляция

- РЕЕР более 12 см вод. ст.;
- менее 90 мин после смены режима ИВЛ;
- процедура ЗПТ (гемодиализ, перитонеальный диализ) законченная менее чем за 3–4 ч до измерений;
- тяжелая артериальная гипоксемия;
- брадикардия.

Особенности проведения процедуры непрямой калориметрии у больного в условиях продленной ИВЛ

- Steady state — период метаболического равновесия, при котором изменения VO_2 и VCO_2 в течение 5 мин не превышают 10% или коэффициент вариации для обеих величин не превышает 5%.
- Проведение измерений (теста) в течение определенного временного периода (не менее 25 мин) с оценкой интегрального показателя (А).
- Проведение измерений в утренние часы и повторно через 8–12 ч повышает точность измерений и корректность интерпретации результатов (С).
- Величина респираторного коэффициента (RQ) более 1,3 и менее 0,67 является мерой корректности измерений (С).

Интерпретация результатов непрямой калориметрии в условиях критического состояния представлена в табл. 6.2.

Витамины и микроэлементы — среднесуточная потребность. Обсуждается применение более высоких дозировок таких микронутриентов, как витамины В₁, В₆, В₉, С, Е и микроэлементов — селен, цинк. Однако до настоящего времени в клинической практике пока не получено убедительных доказательств эффективности подобных подходов (категория В) [4, 5].

Противопоказания к проведению нутритивной поддержки при сепсисе:

- 1) рефрактерный шок (доза дофамина более 15 мкг/кг/мин и систолическое АД менее 90 мм рт. ст.);
- 2) тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия (pO_2 менее 60 мм рт. ст.);
- 3) гиперкапния — pCO_2 более 80 мм рт. ст.;
- 4) гиперлактатемия — 4 ммоль/л и более;
- 5) нескорректированная гиповолемия;
- 6) декомпенсированный метаболический ацидоз ($pH < 7,2$);
- 7) непереносимость смесей для питания.

Алгоритмический стандарт реализации НП

- Если больной нуждается в проведении нутритивной поддержки, первым шагом является назначение энтерального питания.
- При невозможности планируемого субстратного обеспечения больных через ЖКТ в течение 3 дней следует дополнительно назначить парентеральное введение питательных субстратов в соответствующих недостающих количествах.
- При изначальной невозможности реализации энтерального питания следует в первые 48–72 ч назначить полное парентеральное питание (ESPEN 2009).

Энтеральное питание — процесс субстратного обеспечения организма через желудочно-кишечный тракт необходимыми питательными веществами путем перорального потребления маленькими глотками (Sip feeding — сипинг) или введения через зонд (Tube feeding — зондовое питание) специальных искусственно созданных питательных смесей (ПС).

Раннее энтеральное питание больных с сепсисом является наиболее предпочтительным методом выбора их субстратного обеспечения, поскольку оно обладает такими важными для критического состояния преимуществами, как малая инвазивность доступа, физиологичность, относительная дешевизна, отсутствие опасных для жизни осложнений [7].

Основным показанием для назначения пациентам с сепсисом зондового питания (ЗП) является невозможность оптимального питания естественным пероральным путем, в том числе с использованием современных ПС методом сипинга,

на протяжении 3 дней при сохраненной функциональной способности пищеварительной системы.

В настоящее время существует достаточно большое количество питательных смесей, предназначенных как для перорального, так и зондового питания больных. Они различаются по своему химическому составу, физическим свойствам, а также содержанию энергии и белка. Классификация энтеральных ПС представлена в *табл. 6.3*.

Полисубстратные энтеральные питательные смеси. Базисными универсальными и широко применяемыми при сепсисе являются стандартные сбалансированные полисуб-

стратные энтеральные ПС, которые выпускаются в виде готовых жидких форм или готовятся из порошка (категория В).

У больных с сепсисом наиболее показано применение энтеральных смесей, обогащенных пищевыми волокнами, обладающими пребиотическим (бифидо- и лактогенным) действием. В двойном слепом, проспективном, рандомизированном, контролируемом исследовании у больных с тяжелым сепсисом на продленной ИВЛ было доказано, что подобная модификация энтеральных смесей существенно снижает частоту диареи (с 32 до 8%, $p < 0,001$) (категория В).

Олигомерные (полуэлементные) питательные смеси. Содержат гидролизат белка в виде олигопептидов с различной длиной аминокислотной цепи и небольшое количество свободных аминокислот, легко усваивающиеся среднецепочечные триглицериды (50–70%), глубокогидролизный мальтодекстрин, а также все незаменимые микронутриенты, соответствующие суточной потребности человека в 1500 ккал. Показаны к применению при непереносимости полисубстратных энтеральных смесей, выраженных явлениях мальдигестии и мальабсорбции, синдроме короткой кишки, после длительного периода голодания.

Специальные метаболически направленные питательные смеси. Имеют адаптированный химический состав с учетом наиболее значимых метаболических нарушений, которые обусловлены той или иной органной недостаточностью (дыхательной, печеночной, почечной). Применение этих смесей способствует целенаправленной коррекции имеющейся метаболической дисфункции.

Иммунокорректирующие питательные смеси, содержащие такие фармаконутриенты, как глутамин, аргинин, нуклеотиды, омега-3 жирные кислоты, могут быть включены в программу энтерального питания больных с сепсисом при АРАСНЕ < 15 баллов (категория В). Указанные ПС не рекомендованы для применения у больных с сепсисом при АРАСНЕ > 25 баллов в связи с выявленным повышением летальности (с 8,9 до 25%, $p = 0,021$) (категория В) (ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition // Clinical Nutrition. — 2006. — Vol. 25 (2). — P. 218–219).

Таблица 6.3. Классификация современных ПС для энтерального питания больных

По химическому составу	<p>1. Полимерные:</p> <ul style="list-style-type: none"> – без пищевых волокон; – содержащие пищевые волокна <p>2. Олигомерные</p> <p>3. Метаболически направленные:</p> <ul style="list-style-type: none"> – при сахарном диабете и стрессорной гипергликемии; – при печеночной недостаточности; – при почечной недостаточности; – при дыхательной недостаточности; – при иммунодефицитах <p>4. Модульные</p>
По содержанию энергии	<p>Изокалорические (1 мл — 1 ккал)</p> <p>Гипокалорические (1 мл < 1 ккал)</p> <p>Гиперкалорические (1 мл > 1 ккал)</p>
По содержанию белка	<p>Изонитрогенные (35–50 г/л)</p> <p>Гипонитрогенные (менее 35 г/л)</p> <p>Гипернитрогенные (более 50 г/л)</p>
По физическим свойствам	<p>Порошкообразные</p> <p>Жидкие, готовые к употреблению</p>
По осмолярности	<p>Изоосмолярные (280–310 мосм/л)</p> <p>Гипоосмолярные (менее 280 мосм/л)</p> <p>Гиперосмолярные (более 310 мосм/л)</p>
По форме упаковки	<p>Жидкие в гравитационной самоспадающейся упаковке</p> <p>Жидкие в бутылках или пластиковых контейнерах, требующие воздушного замещения или переливания в мешок</p> <p>Порошкообразные в банках или пачках для последующего разведения</p>

Методика и варианты проведения зондового питания.

Выбор методики проведения и средств ЗП определяется конкретной клинической ситуацией и состоянием моторно-эвакуаторной, переваривающей и всасывающей функций ЖКТ. Кроме того, имеет значение не только предшествующая началу ЗП выраженность нарушений питания пациентов, но и метаболический ответ организма на вводимые субстраты, что определяет скорость введения ПС и их суточный объем.

При реализации ЗП необходимо помнить, что ни одна из питательных смесей не обеспечивает достаточное поступление в организм свободной воды. Потребность в последней составляет 1 мл/ккал (при отсутствии заболеваний сердца, печени и почек). Большинство смесей с энергетической плотностью 1 ккал/мл содержит около 75% необходимой воды. Поэтому при отсутствии противопоказаний к ограничению жидкости количество дополнительно вводимой в зонд свободной воды должно составлять не менее 25% от общего объема питательной смеси.

Объем и скорость вводимых ПС определяются индивидуально. Различают несколько вариантов зондового питания.

1. Непрерывное питание с нарастающей или постоянной скоростью. Назначается в начальный (адаптивный) период ЗП, а также при наличии сомнений относительно сохранности пищеварительной и всасывательной функций ЖКТ. Быстрое начало кормления (особенно через тощую кишку) может спровоцировать диарею и судороги. При этом при введении ПС необходимо соблюдать рекомендации по частоте перерывов в зависимости от состояния больных (стабильное, нестабильное).

2. Периодическое (сеансовое) питание. Проводится по 4–5 ч с перерывами на 2–3 ч. Может назначаться при хорошей переносимости круглосуточного питания (отсутствие явлений кишечной диспепсии).

3. Болюсное питание. Осуществляется 4–6 раз в день. Более приближено к естественному ритму приема пищи. Обычно проводится через гастростому (через тощую кишку нельзя). Смесь вводят капельно или шприцем со скоростью не более 300 мл за 10–15 мин. Первоначальный болюс не должен пре-

вышать 50 мл. При хорошей переносимости его ежедневно увеличивают на 50–100 мл. Учитывая, что на фоне болюсного кормления чаще наблюдается диарея, объем и состав вводимой питательной смеси подбирается индивидуально. Следует помнить, что после введения болюса в течение 1–1,5 ч имеется риск регургитации (контроль возвышенного положения больных).

В большинстве случаев на начальных этапах ЗП, особенно у больных с высоким риском развития острой кишечной недостаточности (ОКН), лучше начинать с непрерывного капельного введения ПС с нарастающей скоростью и контролем их усвоения с последующим переходом к сеансовому макроболюсному (прерывистому) их введению каждые 3–4 ч.

Главным фактором, лимитирующим быструю реализацию необходимого объема ЗП, может являться синдром острой кишечной недостаточности, наиболее часто наблюдаемый при абдоминальном сепсисе. В настоящее время кишечник рассматривается не только как орган переваривания и всасывания питательных веществ, но и как орган, который сам по себе нуждается в соответствующей **энтеральной поддержке (терапии)** с целью более ранней метаболической реабилитации ЖКТ [66, 67].

Энтеральная поддержка (терапия) — комплекс мероприятий, направленных на обеспечение структурной целостности и оптимизацию полифункциональной деятельности ЖКТ, и прежде всего тонкой кишки как центрального гомеостазизирующего органа.

Основная цель ранней энтеральной терапии — профилактика и минимизация последствий развивающихся структурно-функциональных нарушений ЖКТ в ранний пост-агрессивный период, и прежде всего ОКН и сопряженным с ней высоким риском развития энтерогенно обусловленных инфекционных осложнений, системной воспалительной реакции и ПОН.

Основные задачи энтеральной поддержки (терапии):

- сохранение моторно-эвакуаторной активности ЖКТ;
- обеспечение регенераторных процессов слизистой оболочки и барьерной функции кишечника;

- предупреждение восходящей контаминации условно-патогенной микрофлоры в проксимальные отделы тонкой кишки;
- раннее обеспечение стабильности облигатной микрофлоры кишечника;
- предупреждение и минимизация транслокации условно патогенной кишечной микрофлоры и ее токсинов в кровь;
- обеспечение сохранности гомеостазирующей функции тонкой кишки;
- сохранение и поддержка процессов пищеварения.

Противопоказания к проведению энтерального питания:

- кишечная непроходимость;
- синдром нарушенного пищеварения (выраженные явления мальдигестии и мальабсорбции, тяжелая диарея);
- ишемия кишечника;
- перфорация кишечника;
- продолжающееся острое ЖКТ кровотечение;
- общие противопоказания для назначения искусственного питания.

Парентеральное питание (ПП) — метод нутриционной поддержки, при котором все необходимые для обеспечения оптимального трофического гомеостаза питательные вещества вводятся в организм, минуя пищеварительный тракт.

Основным показанием для назначения ПП является невозможность должного субстратного обеспечения больных через ЖКТ.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у 30–50% больных с сепсисом возникают проблемы с реализацией энтерального питания в необходимом объеме вследствие имеющихся морфофункциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (гастродуоденостаз, ОКН, ассоциированная с антибиотиками диарея, наличие свищей, необходимость повторных санирующих операций по поводу перитонита и др.) [56–62].

Выбор того или иного вида ПП (центральное, периферическое, полное дополнительное, частичное) в значительной

мере предопределяется конкретной клинической ситуацией и имеющимися показаниями.

При реализации ПП в интересах обеспечения максимальной его эффективности и во избежание различных осложнений следует соблюдать определенные принципы его проведения:

- обязательная одновременность введения пластического и энергетического субстратов — на 1 г азота должно вводиться не менее 90–100 небелковых килокалорий;
- строгое соблюдение соответствующей скорости введения питательных субстратов аминокислоты (АК) — не более 0,1 г/кг/ч, жиры — не более 0,15 г/кг/ч, глюкоза — не более 0,5 г/кг/ч);
- инфузия высокоосмолярных растворов (более 850 ммоль/л) должна производиться только в центральные вены;
- при реализации полного ПП следует достигать максимально приближенного к потребностям пациентов субстратного обеспечения по всем направлениям, включая микроэлементы (водо- и жирорастворимые витамины и микроэлементы).

Характеристика современных питательных субстратов

1. Источники азота. В качестве парентерально вводимых источников синтеза белка в настоящее время используются только растворы синтетических аминокислот различной концентрации, которые подразделяются на **стандартные** (общего назначения) и **специальные** (метаболически направленные), предназначенные для больных с почечной или печеночной недостаточностью, а также для детей.

Применение растворов аминокислот при парентеральном питании у больных с сепсисом имеет ряд особенностей. При сепсисе вследствие выраженных явлений гиперметаболизма гиперкатаболизма и компенсаторной активации глюконеогенеза, характерных для данной категории больных, скорость окисления аминокислот на 70% выше, чем после планового оперативного вмешательства [24]. Поэтому понятия «незаменимые», «условно заменимые» и «заменимые» аминокислоты вследствие высокой скорости их катаболизма у этих пациентов

становятся достаточно условными и часто сопровождаются грубым дисбалансом аминокислотного состава крови. Именно в этой связи у больных с сепсисом предпочтительнее применение растворов аминокислот, содержащих в своем составе наибольшее количество аминокислот с коэффициентом биологической ценности не менее 2,5 [32].

Необходимый для инфузии объем выбранного раствора АК с учетом реальной потребности конкретного пациента может быть рассчитан по формуле:

$$V \text{ мл/сут} = \frac{MT \times Пср}{A \times 6,25} \times 100,$$

где V — необходимый объем раствора АК, мл; MT — масса тела, кг; $Пср$ — средняя суточная потребность больного в условном белке, г/кг; A — количество общего азота в 100 мл раствора, г.

Количество и скорость инфузии растворов АК в каждом конкретном случае определяется не только расчетной потребностью больных в белке, но и возможностями их ассимиляции организмом. Лабораторным показателем, в определенной степени отражающим усвоение АК, является содержание в крови мочевины. **При показателях последней более 10 ммоль/л скорость введения АК следует уменьшить. При этом следует помнить, что минимальная потребность организма в белке, составляющая 0,35 г/кг в сутки, должна быть обязательно обеспечена.**

В программу ПП больных с сепсисом, развившимся вследствие тяжелой травмы, ожогов или панкреатита, возможно дополнительное введение аминокислоты глутамин в количестве 0,3–0,6 г/кг/сут в виде дипептида аланил-глутамин, так как показано улучшение исходов у этих категорий пациентов (категория В). У этих пациентов внутривенное введение глутамин при парентеральном питании снижает уровень бактериальной транслокации за счет предотвращения атрофии слизистой оболочки и стимулирующего влияния на иммунную функцию желудочно-кишечного тракта, уменьшает риск и степень полиорганной недостаточности, вызванной транслокацией бактерий и токсинов в кровь. Применение дипептида глутамин при сепсисе без определения четких

показаний может приводить к ухудшению прогноза. Самое крупное рандомизированное контролируемое исследование, посвященное применению парентерального глутамин у пациентов в критических состояниях ($n = 1223$), — исследование REDOX (2013) [67] — продемонстрировало, что комбинированное введение парентерального глутамин 0,35 г/кг и энтерального глутамин 30 г/сут приводит к увеличению летальности у пациентов с полиорганной недостаточностью, что нашло отражение в рекомендациях Канадского общества клинического питания: «...Следует с осторожностью использовать глутамин у пациентов в состоянии шока и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) ввиду возможного вреда, как продемонстрировано по результатам исследования REDOX», а в 2015 г. Канадское общество клинического питания полностью отказалось от применения парентерального глутамин при критических состояниях [81].

Тем не менее более взвешенной может быть следующая позиция: «Внутривенное введение растворов глутамин в программе парентерального питания у пациентов показано пациентам с сепсисом вследствие ожогов, травмы или панкреатита при отсутствии явлений шока и полиорганной недостаточности (В)» [75–77].

Энергетические субстраты. Рекомендуемый объем энергетического обеспечения больных с сепсисом представлен в табл. 6.1.

В качестве основного углеводного компонента ПП в настоящее время **используются только концентрированные растворы моносахарида глюкозы**, при окислении в организме 1 г которой образуется 4,1 ккал. Долевое участие глюкозы в энергетическом обеспечении организма в зависимости от клинической ситуации должно составлять от 40 до 60%.

Следует помнить, что в обычных условиях в организме человека в условиях достаточного кислородного обеспечения (аэробный гликолиз) скорость окисления глюкозы составляет в среднем 4 г/кг в час. При сепсисе в условиях присоединяющейся инсулинорезистентности и нередко имеющейся гипоксемии скорость окисления экзогенно поступающей глюкозы может существенно снижаться до 2 г/кг/ч, что сопровождается

гипергликемией и активацией процессов анаэробного окисления, одним из конечных продуктов которого является лактат (развитие метаболического лактат-ацидоза).

В этой связи изначально рекомендуется вводить глюкозу со скоростью 0,3 г/кг/ч под контролем уровня гликемии (обеспечивается максимальное ее окисление с подавлением глюконеогенеза на 80% процессов). При адекватном ее окислении и уровне гликемии в пределах 4,1–8,3 ммоль/л скорость ее ведения может быть постепенно увеличена до 0,5 г/кг/ч (ESPEN 2008, ASPEN 2002, AKE 2008).

Наличие у больных гиперлактатемии более 4 ммоль/л (маркер преобладающих в организме анаэробных процессов) является противопоказанием не только к назначению глюкозы, но и проведению искусственного питания.

Стрессовая гипергликемия и парентеральное питание. Клиническая значимость проблемы стрессовой гипергликемии при критических состояниях активно обсуждается начиная с 1999–2001 гг. Проведение интенсивной инсулинотерапии при повышении глюкозы в сыворотке крови более 8,3 ммоль/л было внесено в рекомендации и стандарты интенсивной терапии сепсиса в международном проекте Surviving Sepsis Campaign 2004. Необходимость строгого контроля за уровнем глюкозы крови при проведении парентерального питания обусловлена доказанной высокой прогностической ценностью феномена стрессовой гипергликемии, а также открытыми в последние годы разносторонними механизмами повреждающего воздействия гипергликемии при СВР.

Жировые эмульсии. Представлены в виде 10 и 20% растворов. У больных с сепсисом липиды являются наиболее расходуемым источником энергии. Для сепсиса характерен феномен предпочтительного окисления липидов, что сопровождается усилением процессов липолиза, увеличением оборота жирных кислот и торможением липогенеза. При этом скорость окисления глюкозы снижается. В качестве примера в табл. 6.4 представлена структура окисления нутриентов у больных с абдоминальным сепсисом [34].

При ПП у больных с сепсисом на долю жиров должно приходиться около 30% от общей энергетической потреб-

Таблица 6.4. Структура окисления нутриентов у больных с абдоминальным сепсисом

Энергопотребность покоя	1824 ккал/сут
Окисление глюкозы	28% (512 ккал/сут)
Окисление липидов	46% (840 ккал/сут)
Окисление белков	26% (470 ккал/сут)
Азотистый баланс	18–19 г/сут

ности организма. При сепсисе, когда имеют место выраженные явления гиперметаболизма-гиперкатаболизма, а нередко и дыхательная недостаточность, энергетическую квоту жиров следует увеличивать до 40–50% от общей энергетической компоненты ПП, так как дыхательный коэффициент жиров (0,7) существенно ниже, чем у глюкозы (1,0).

Классификация жировых эмульсий [66]. I поколение жировых эмульсий представлено эмульсиями, приготовленными на основе соевого или сафлорового масла. Основной характеристикой первого поколения являлось высокое содержание ПНЖК и наличие только длинноцепочечных триглицеридов (LCT) (интралипид, липовенон, липозин и др.).

II поколение — было разработано с целью нивелировать недостатки первых жировых эмульсий. Жировые эмульсии II поколения представлены «физическими» (липофундин МСТ/LCT, Medialipid и др.) и «химическими» (Structolipid) смесями длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов, а также жировыми эмульсиями на основе оливкового масла.

III поколение было создано с целью включения в состав жировой эмульсии специфических омега-3 жирных кислот, полученных из рыбьего жира. Первоначально в 1998 г. была представлена жировая эмульсия из чистого рыбьего жира (омегавен), предназначенная для добавления в традиционно применяемые эмульсии. В 2001–2003 гг. началось клиническое внедрение уже готовых сбалансированных жировых эмульсий третьего поколения, содержащих в своем составе МСТ, ЛСТ фракции, а также существенно увеличенную долю омега-3 жирных кислот (липоплюс, СМОФ липид).

Несмотря на сходные преимущества жировых эмульсий (высокая энергетическая ценность (1 г жира — 9,3 ккал); изотоничность этих растворов, что позволяет осуществлять их

введение в периферические вены; снижение нагрузки на инсулярный аппарат поджелудочной железы и инсулиновые рецепторы клеток, что весьма важно в условиях постагрессивной инсулинорезистентности; являются донаторами эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот, фосфора и холина; способствуют более быстрому купированию у больных явлений гиперметаболизма-гиперкатаболизма и истощения), **они, в зависимости от входящих в их состав различных масел, отличаются по воздействию на иммунную систему, а также по провоспалительному и противовоспалительному эффекту, который в определенной мере предопределяется соотношением омега-3 и омега-6 жирных кислот (чем меньше это соотношение, тем более выражен противовоспалительный ответ).**

Влияние омега-3 и омега-6 жирных кислот на воспаление представлено на рис. 6.2.

Тем самым, с помощью жировых эмульсий, обогащенных омега-3 жирными кислотами, по-видимому, возможно вмеша-

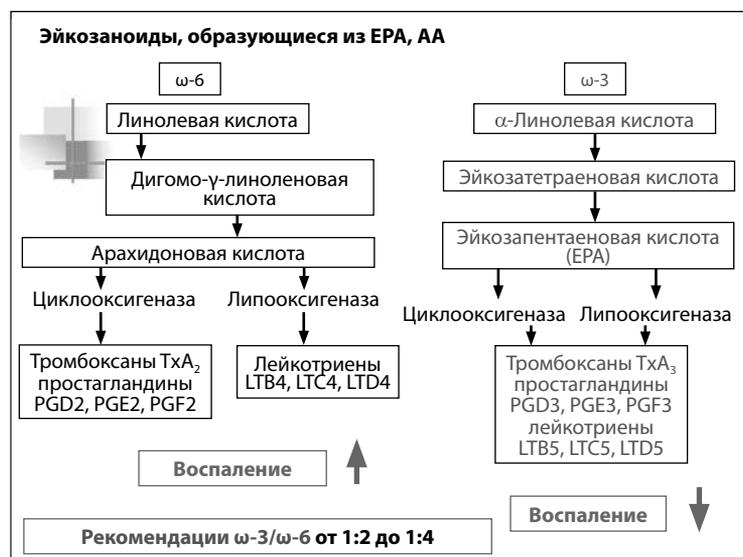


Рис. 6.2. Влияние омега-3 и омега-6 жирных кислот на воспаление

ваться в процессы системного воспаления и способствовать поддержанию так называемого воспалительного гомеостаза (см. рис. 6.2).

Применение жировых эмульсий (ЖЭ) на основе рыбьего жира, содержащих омега-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК)), позволяет рассматривать их не только и даже не столько с позиций донаторов энергии, а как фармакологические препараты. Омега-3 жирные кислоты, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов, обладают противовоспалительным действием. ЭПК и ДГК после их введения способны в течение одного часа встраиваться в мембранные фосфолипиды, включая клетки, участвующие в формировании воспалительного ответа. Повышение доли омега-3 жирных кислот в структуре мембранных фосфолипидов лейкоцитов и тромбоцитов снижает их воспалительный потенциал и создает условия для контроля СВР [46].

Наряду с этим омега-3 жирные кислоты оказывают цитопротективный эффект, улучшают микроциркуляцию, снижают легочную гипертензию, предупреждают повреждение сосудов и легочной ткани, оказывают кардиопротективный эффект и обладают антиаритмогенным действием.

По данным рандомизированного исследования X. Wang и соавт. (2008), применение у больных с тяжелым панкреатитом в составе ПП жировых эмульсий на основе рыбьего жира приводило к снижению выраженности воспалительной реакции, улучшению функции дыхания и длительности госпитализации больных (17,2 по сравнению с 21,9 сут, $p = 0,006$).

При проведении рандомизированного контролируемого исследования у больных ОРИТ с сепсисом V.M. Barbosa (2010) применение сбалансированной ЖЭ (МСТ/ЛСТ/омега-3) по сравнению с эмульсией II поколения в составе тотального парентерального питания в течение 5 сут приводило к снижению провоспалительных цитокинов в плазме крови, улучшению оксигенирующей функции легких и уменьшению длительности лечения в ОРИТ [78].

В мультицентровом проспективном рандомизированном исследовании ICU LIPIDS (Grau-Carmona et al., 2015) показано, что применение сбалансированной ЖЭ (МСТ/ЛСТ/омега-3)

по сравнению с эмульсией II поколения в составе тотального парентерального питания в течение 9 сут у пациентов поливалентного отделения реанимации и интенсивной терапии привело к значительному (почти в 2 раза — 21 и 37% соответственно) снижению частоты нозокомиальных инфекций [79].

В проспективном рандомизированном исследовании (Малкова О.Г и соавт., 2014) по оценке эффективности жировой эмульсии III поколения (МСТ/ЛСТ/омега-3) по сравнению с эмульсией II поколения у 75 больных с тяжелым абдоминальным сепсисом при проведении полного парентерального питания к 7-м сут интенсивной терапии в группе МСТ/ЛСТ/омега-3 достоверно снижалась степень органной дисфункции и уровень провоспалительных медиаторов воспаления (NO, IL-8), отмечена тенденция к увеличению выживаемости в группе пациентов с инфицированным панкреатитом (панкреонекрозом) в группе МСТ/ЛСТ/омега-3 [80].

В то же время следует помнить, что до настоящего времени проблемным остается вопрос определения «избыточности» СВР, а чрезмерно активная противовоспалительная терапия с применением больших доз омега-3 жирных кислот (более 4 г/сут) может сопровождаться иммуносупрессивным действием, уменьшая пролиферацию Т-лимфоцитов и моноцитов, способствовать апоптозу Т-хелперов, а также уменьшать хемотаксис, адгезию и миграцию лейкоцитов, усиливать проокислительные процессы (Крейман Г., 2014).

Тем самым с помощью жировых эмульсий, обогащенных омега-3 жирными кислотами, по-видимому, возможно управлять процессами системного воспаления и способствовать поддержанию так называемого воспалительного гомеостаза. Необходимы дальнейшие исследования, основанные на принципах доказательной медицины, позволяющие определить роль и значимость жировых эмульсий, содержащих рыбий жир, в популяции пациентов с сепсисом.

Омега-3 жирные кислоты целесообразно применять в программе ПП у больных с сепсисом, осложненным развитием ОРДС, а также при абдоминальном сепсисе с локализацией очага инфекции в поджелудочной железе (панкреонекроз) (В).

Наряду с этим следует помнить, что ЖЭ способствуют улучшению реституции легочных сурфактантов при ОРДС и оказывают антитоксическое действие при бактериальной эндотоксемии.

В **рекомендациях ESPEN 2009** отмечено, что жировые эмульсии являются обязательным компонентом парентерального питания (категория С).

Многокамерные контейнеры. Преимуществами «однокамерного» варианта ПП, основанного на принципе «три в одном», перед традиционным «многофлаконным» являются:

- высокая технологичность, удобство и простота его применения;
- исходная сбалансированность пластического и энергетического субстратов;
- обеспечение предписанной стабильной скорости их введения;
- минимизация манипуляций с емкостями, содержащими питательные среды;
- снижение риска инфекционных и метаболических осложнений;
- экономия времени персонала, сокращение количества расходных материалов и оборудования.

Контейнеры «три в одном» подразделяются на две категории:

- а) предназначенные для ПП через центральные вены — имеют высокое содержание в 1 л энергии и азота и повышенную в этой связи осмолярность более 1000 мосм/л;
- б) предназначенные для ПП через периферические вены с меньшим содержанием энергии и азота и осмолярностью менее 850 мосм/л.

При использовании контейнеров «три в одном» незапланированное прерывание или прекращение инфузии питательных растворов наблюдается на 50–60% реже, чем при флаконной методике. ПП следует лучше проводить с использованием указанных контейнеров (категория В).

Микронутриенты. Являются эссенциальными питательными веществами-катализаторами практически всех метаболических процессов, происходящих в организме. Реализация

полного ПП должна в обязательном порядке включать все эссенциальные витамины + микроэлементы (категория С).

К перспективным направлениям можно отнести концепцию «малообъемной» **нутритивной поддержки**, предназначенной для больных, которые по разным причинам плохо переносят любую внутривенную нагрузку жидкостью (абдоминальный сепсис с прогрессирующим СПОН, ОРДС и феноменом «капиллярной утечки»). Применение «малообъемной» нутритивной поддержки у больных абдоминальным сепсисом и высокими показателями внесосудистой воды в легких (мониторинг PiccoPlus) основывается на включении в программу парентерального питания 500 мл 15% аминокислот, 400 мл 40% глюкозы и 250 мл 20% жировой эмульсии 2–3-го типа. При этом длительность введения парентерального питания составляет около 20 ч в сутки. Концепция «малообъемной» нутритивной поддержки может быть реализована и при помощи концентрированных формул «все в одном».

Режимы проведения и противопоказания. В зависимости от конкретной клинической ситуации полное ПП может иметь следующие режимы:

- круглосуточный — отмечается наилучшая переносимость и ассимиляция вводимых субстратов, оптимален для стационарных больных;
- продленный — введение субстратов осуществляется на протяжении 16–20 ч (как правило, хорошо переносится).

Правила перехода от полного парентерального питания:

- ПП необходимо продолжать до тех пор, когда больной сможет получать не менее 50–75% необходимого субстратного обеспечения через ЖКТ;
- ПП следует уменьшать постепенно опережающими темпами, чтобы низкая калорийность пищи стимулировала аппетит. В первую очередь следует отменить введение жира, так как он сильнее угнетает аппетит и эвакуаторную способность желудка, чем глюкоза и аминокислоты.

Противопоказания для проведения парентерального питания:

- рефрактерный септический шок;
- острая кровопотеря;

- гипоксемия;
- дегидратация или гипергидратация;
- сердечная декомпенсация;
- острая почечная недостаточность;
- выраженные нарушения КЩС, ионного баланса и осмолярности крови.

Литература

1. Hawker W.H. How to feed patients with sepsis // *Curr. Opin. Crit. Care*. — 2000. — Vol. 6 (4). — P. 247–252.
2. Cerra F. Hypermetabolism — organ failure syndrome : metabolic response to injury // *Surgery*. — 1991. — Vol. 185. — P. 47–55.
3. Revhaug A. Acute catabolic states. — Berlin: Springer Verlag, 1996. — 299 p.
4. Cheng C.H., Chen C.H., Wong Y., Kan M.N., Huang Y.C. Measured versus estimated energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients // *Clin. Nutrition*. — 2002. — V. 21 (2). — P. 165–172.
5. Лейдерман И.Н. Современная нутритивная поддержка в коррекции комплекса метаболических расстройств при синдроме системного воспалительного ответа у больных в критических состояниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Екатеринбург: Уральская государственная медицинская академия, 2003. — 31 с.
6. McClave S., Lowen C., Kleber M. et al. Are patients fed appropriately according to their caloric requirements? // *JPEN*. — 1998. — Vol. 22. — P. 375–381.
7. Nitenberg G. Nutritional support in sepsis: still skeptical? // *Curr. Opin. Crit. Care*. — 2000. — Vol. 6. — P. 253–266.
8. Petersen S., Jeevanandam M., Harrington T. Is the metabolic response to injury different with or without severe head injury? Significance of plasma glutamine levels // *JPEN*. — 1993. — Vol. 34. — P. 653–661.
9. AKE Recommendations: Enteral and Parenteral Support in Adults. — German-Austria, 2000. — P. 84.
10. Thorell A., Nygren J., Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 1999. — Vol. 21. — P. 69–78.
11. McCowen K.C., Malhotra A., Bistrian B.R. Stress-induced hyperglycaemia // *Crit. Care Clin*. — 2001. — Vol. 17. — P. 107–124.
12. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients

- with and without diabetes: a systematic overview // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 773–778.
13. *Losser M.-R., Bernard C., Beaudeau J.-L., Pison C., Payen D.* Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits // *J. Appl. Physiol.* — 1997. — Vol. 83. — P. 1566–1574.
 14. *Ling P.R., Lydon E., Frederich R.C., Bistrian B.R.* Metabolic effects of insulin and insulin-like growth factor-1 in endotoxemic rats during total parenteral nutrition feeding // *Metabolism*. — 2000. — Vol. 49. — P. 611–615.
 15. *Ljungqvist O., Nygren J., Thorell A.* Insulin resistance and elective surgery // *Surgery*. — 2000. — Vol. 128. — P. 757–760.
 16. *Gore D.C., Chinkes D., Heggors J. et al.* Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury // *J. Trauma*. — 2001. — Vol. 51. — P. 540–544.
 17. *Wolfe R.R., Durkot M.J., Allsop J.R., Burke J.F.* Glucose metabolism in severely burned patients // *Metabolism*. — 1979. — Vol. 28. — P. 210–220.
 18. *Wolfe R.R., Herndon D.N., Jahoor F., Miyoshi H., Wolfe M.* Effects of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317. — P. 403–408.
 19. *Mizock B.A.* Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98. — P. 75–84.
 20. *Van den Berghe G. et al.* Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1311–1323.
 21. *Van den Berghe G. et al.* A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 183–192.
 22. *Grimble R.F.* Inflammatory status and insulin resistance // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 2002. — Vol. 5. — P. 551–559.
 23. *Fink M.P., Evans T.W.* Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a round table conference held in Brussels // *Intensive Care Med*. — 2002. — Vol. 28. — P. 369–375.
 24. *Lin B., Ginsberg M.D., Busto R., Li L.* Hyperglycemia triggers massive neutrophil deposition in brain following transient ischemia in rats // *Neurosci. Lett.* — 2000. — Vol. 278. — P. 1–4.
 25. *Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L. et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage // *Nature*. — 2000. — Vol. 404. — P. 787–790.

26. *D'Amico M., Marfella R., Nappo F. et al.* High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44. — P. 464–470.
27. *Aulak K.S., Koeck T., Crabb J.W., Stuehr D.J.* Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. 30–38.
28. *Van den Berghe G. et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1359–1367.
29. *Van den Berghe G.* How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114 (9). — P. 1187–1195.
30. *Townsend S., Dellinger R.P., Levy M.M., Ramsay G.* Surviving Sepsis Campaign. Implementing The Surviving Sepsis Campaign. The Society of Critical Care Medicine, the European Society of Intensive Care Medicine, the International Sepsis Forum. — 2005.
31. *Fiaccadori E. et al.* Effects of different energy intakes on nitrogen balance in critically ill patients with acute renal failure on total parenteral nutrition and renal replacement therapy // *Clinical Nutrition*. — 2004. — Vol. 23. — Is. 4. — P. 848–849.
32. *Energy intake and nitrogen balance in ARF // Clinical Nutrition Assistant. Literature Service.* — 2006. — P. 62.
33. *Druml W. et al.* Amino acid kinetics in patients with sepsis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73. — P. 908–913.
34. *Plank L., Connolly A., Hill G.* Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 228. — P. 146–158.
35. *Chambrier C., Laville M., Rhzioual Berrada K. et al.* Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2000. — Vol. 99 (4). — P. 321–328.
36. *Adolph M.* Lipid emulsions in total parenteral nutrition — state of the art and future perspectives // *Clinical Nutrition*. — 2001. — Vol. 20. — Suppl. 4. — P. 11–14.
37. *Garnacho-Montero J. et al.* Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients // *Nutrition*. — 2002. — Vol. 18 (2). — P. 134–138.
38. *Venus B., Prager R., Patel C.B. et al.* Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients // *Crit. Care Med.* — 1988. — Vol. 16 (6). — P. 587–590.
39. *Venus B., Smith R.A., Patel C., Sandoval E.* Hemodynamic and gas exchange alterations during Intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome // *Chest*. — 1989. — Vol. 95. — P. 1278–1281.

40. Smirniotis V., Kostopanagiotou G. et al. Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange // *Intensive Care Med.* — 1998. — Vol. 24 (10). — P. 1029–1033.
41. Faucher M., Bregeon F., Gannier M. Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P. 285–291.
42. Lekka M., Liokatis S., Nathanall C. The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169. — P. 638–644.
43. Driscoll D. et al. *Clinical Nutrition* // In: *Parenteral Nutrition* / eds. Rombeau, Rolandelli. — 2001. — P. 35–39.
44. Calder P.C. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2003. — Vol. 36. — P. 433–446.
45. Pscheidl E., Schywalsky M., Tschakowsky K., Böke-Pröls T. Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 1489–1496.
46. Köller M., Senkal M., Kemen M. et al. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery // *Clinical Nutrition.* — 2003. — Vol. 22. — P. 59–64.
47. Wichmann M.W., Thul P., Czarnetzki H.-D. et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF 541): Data from a prospective, randomized, multicenter trial // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35. — P. 700–706.
48. Zikiria B.A. et al. Reperfusion injury and clinical capillary leak syndrome. — Future publishing, 1994.
49. Physicochemical stability of highly concentrated total nutrient admixtures for fluid-restricted patients // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* — 2006. — Vol. 63 (1).
50. Вретлинд А., Суджян А. Клиническое питание. — М., 1990.
51. Mayer K., Schaefer M., Seeger W. Fish oil in the critically ill: from experimental to clinical data // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2006. — Vol. 9. — P. 140–148.
52. The ASPEN Nutrition Support Core Curriculum: A Case-Based Approach — *The Adult Patient.* — ASPEN, 2007. — P. 440–455.
53. Лейдерман И.Н., Гириш А.О. Жировые эмульсии в парентеральном и энтеральном питании. — СПб., 2008. — 95 с.
54. Zaloga G.P., Roberts P.R., Marik P. Feeding the hemodynamically unstable patient: a critical evaluation of the evidence // *Nutr. Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 18. — P. 285–293.

55. Clemmesen O., Ott P., Larsen S. Splanchnic metabolism in acute liver failure and sepsis // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2004. — Vol. 10. — P. 152–155.
56. McClave S.A., Chang W.K. Feeding the hypotensive patient: does enteral feeding precipitate or protect against ischemic bowel? // *Nutr. Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 18. — P. 279–284.
57. Moore-Olufemi S.D., Kozar R.A., Moore F.A. et al. Ischemic preconditioning protects against gut dysfunction and mucosal injury after ischemia/reperfusion injury // *Shock.* — 2005. — Vol. 23. — P. 258–263.
58. Barr J., Hecht M., Flavin K.E. et al. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol // *Chest.* — 2004. — Vol. 125. — P. 1446–1457.
59. Kozar R.A., McQuiggan M.M., Moore E.E. et al. Postinjury enteral tolerance is reliably achieved by a standardized protocol // *J. Surg. Res.* — 2002. — Vol. 104. — P. 70–75.
60. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. — М.: М-Вести, 2002.
61. De-Souza D.A., Greene L.J. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33 (5). — P. 1125–1135.
62. Griffiths R.D., Allen K.D., Andrews F.J. et al. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: Influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection // *Nutrition.* — 2002. — Vol. 18. — P. 546–552.
63. АКЕ (Austrian Society of Clinical Nutrition). Recommendations for parenteral and enteral nutrition in adults. — Version, 2008–2010. — 143 p.
64. Ермолов А.С., Попова Т.С., Похомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии. — М.: МедЭкспертПресс, 2005. — 460 с.
65. Крейман Г. Какую жировую эмульсию выбрать для пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии? // *Анестезиология и реаниматология.* — 2014. — № 3. — С.46–49.
66. Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 800 с.
67. Heyland D.K. et al. A RCT of glutamine and antioxidants in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 1489–1497.
68. van Zanten A.R.H. et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections // *JAMA.* — 2014. — Vol. 312. — P. 514–524.

69. *Maratea D. et al.* Glutamine in critically ill patients: trial-sequential analysis // *Clin. Nutr.* — 2014. — Vol. 33. — P. 735–736.
70. Руководство по клиническому питанию / под ред. В.М. Луфта, С.Ф. Багненко. — СПб.: ART-XPRESS, 2013. — 449 с.
71. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients // *JPEN.* — 2002. — Vol. 26 (1). — P. 82SA–85SA.
72. *Mayer K., Gokorsch S., Fegbeutel C. et al.* Parenteral nutrition with fish oil modulate cytokine response in patients with sepsis // *Am. R. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167. — P. 1321–1328.
73. *Peng X., Yan H., You Z. et al.* Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients // *Burns.* — 2004. — Vol. 30. — P. 135–139.
74. *Sobotka L., Soeters P.B., Raguso C.A. et al.* Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in critically ill and septic patients // *ESPEN the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* — 2010. — Vol. 5. — P. 97–99.
75. *Rousseau A.-F. et al.* ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns // *Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 32. — P. 497–502.
76. *Singer P. et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care // *Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 28. — P. 387–400.
77. *Gianotti L. et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas // *Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 28. — P. 428–435.
78. *Barbosa V.M., Miles E.A., Cainau C., Lafuente E., Calder P.* Effects of fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14. — R5.
79. *Grau-Carmona T. et al.* Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical outcomes in critically ill patients: ICU lipids study // *Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 43. — P. 31–39.
80. *Malkova O.G., Lederman I.N., Levit A.L.* Omega 3 enriched lipid emulsion decreases APACHE II and SOFA scores values in abdominal sepsis patients // *Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 5 (2) (Suppl. 1). — P30.
81. criticalcarenutrition.com.

Глава 7. Адьювантная терапия сепсиса

В.В. Кулабухов, К.Н. Золотухин, В.А. Руднов, Е.А. Евдокимов,
А.О. Мамонтова, Е.П. Родионов, М.А. Магомедов

Адьювантная терапия — это методы лечения и/или препараты, используемые в качестве дополнения к этиологической или поддерживающей терапии сепсиса. Современные диагностические критерии сепсиса и его подразделение по тяжести зачастую не позволяют аргументировать включение адьювантов или дополнительных методов в комплекс лечения и индивидуализировать терапию. В этой связи существующая гетерогенность пациентов с сепсисом служит основанием для поиска подходов, аргументирующих дифференцированный выбор терапии как в исходном состоянии, так и на различных фазах патологического процесса у конкретного больного. Эксперты Surviving Sepsis Campaign не посчитали возможным рекомендовать внутривенные иммуноглобулины, антитромбин III, селен в качестве дополнительной терапии сепсиса в общей популяции больных в силу отсутствия убедительных доказательств эффективности.

Нам представляется, что одним из возможных перспективных путей не только в будущем, но уже в определенной степени и сейчас может служить использование основополагающих принципов терагностики.

Терагностика является стратегией ведения больных, в основу которой положена максимально тесная взаимосвязь терапии с диагностикой (*Diagnostic + Therapy = Theragnostic*). Ее краеугольным камнем является диагностический тест, помогающий идентифицировать среди пациентов с конкретной нозологией субпопуляцию лиц, в наибольшей степени подвер-

женных проявлению позитивного или негативного эффекта от фармакологического средства, что в результате обеспечивает возможность проведения целенаправленной лекарственной терапии. Одной из задач терагностики является контроль реакции на лечение с целью повышения эффективности и безопасности применения лекарственного средства. Более того, терагностика позволяет избежать проведения ненужного лечения пациентов, для которых терапия не подходит, приводя, помимо снижения потенциального вреда, к значительной экономии денежных средств. В настоящее время все большее значение справедливо придается геномному анализу в качестве диагностического аппарата терагностики.

Отмечая перспективность подходов терагностики в отношении адьювантной терапии сепсиса, должны констатировать, что на настоящий момент мы вынуждены ограничиться лишь доступными для практики настоящего времени диагностическими молекулярными тестами, а в выборе терапии — зарегистрированным в Российской Федерации лекарственными средствами. В этих условиях решение о включении/невключении дополнительной терапии отдается на выбор врача, который должен располагать соответствующей объективной информацией в отношении эффективности конкретного препарата в данной клинической ситуации. В повседневной практике целесообразно ориентироваться не только на присутствие определенных молекулярных маркеров, но и на тестирующие воздействия или количественные значения некоторых гомеостатических параметров.

Глюкокортикостероиды

Рекомендация

- Использование гидрокортизона со схемой дозирования в 200–300 мг/сут внутривенно инфузионно у больных с септическим шоком, которые не отвечают на адекватную инфузионную и вазопрессорную терапию (2A).
- Применение глюкокортикостероидов (ГКС) в больших дозах не рекомендуется при лечении пациентов с сепсисом или септическим шоком (2D).

Эксперты придерживаются разной точки зрения в отношении скорости введения норадреналина (НА), при превы-

шении которой следует прибегать к использованию гидрокортизона. Предлагаемая скорость инфузии катехоламина варьирует от 0,1 до 0,5 мкг/кг/мин. Оценка эффекта от подключения норадреналина выполняется через 48 ч: при снижении дозы норадреналина на 50% от исходного уровня продолжение введения гидрокортизона еще в течение 3–5 дней, в случае отсутствия снижения дозировок НА — его отмена [1, 2].

Комментарий. Предыдущие рекомендации по применению гидрокортизона были в значительной степени основаны на результатах рандомизированного, мультицентрового плацебо-контролируемого исследования 7-дневного применения внутривенного гидрокортизона в дозе 50 мг каждые 6 ч в комбинации с пероральным приемом 50 мг флудрокортизона каждые 24 ч, или плацебо. До терапии тест стимуляции АКТГ был выполнен с 250 µg адренортикотропного гормона, чтобы идентифицировать пациентов с «относительной надпочечной недостаточностью» («не отвечающие [на тест] пациенты»: повышение уровня кортизола в плазме пациентов $\leq 9 \mu\text{g/dl}$ после 30 или 60 мин от момента введения). В данном исследовании сообщалось о снижении 28-дневной летальности от 63 до 53% именно в группе «неотвечающих пациентов». Однако это было установлено только после введения сложных регуляторов для шести переменных в регрессионном Сох-анализе ($p = 0,04$). У пациентов, ответивших на стимуляции АКТГ, наблюдали противоположный эффект применения глюкокортикостероидов (повышение 28-дневной летальности до 61 против 53%), но это было признано недостоверным из-за небольшого количества наблюдений. Кроме того, найденные отличия были недостоверными в отношении всей группы включенных пациентов.

В европейском многоцентровом исследовании CORTICUS, которое включало 499 пациентов, положительные эффекты применения гидрокортизона в отношении 28-дневной летальности не были зарегистрированы ни у «неотвечающих пациентов», ни во всей группе пациентов (уровень летальности 39,2 против 36,1%). Отмечено, что гидрокортизон привел к увеличению количества гипергликемий и случаев гипернатриемии

в дополнение к увеличенному уровню суперинфекций. Авторы данного исследования не рекомендуют дальнейшее применение гидрокортизона в стандартной терапии пациентов с септическим шоком.

Нет никакой доступной информации относительно эффективности терапии глюкокортикостероидами, продолжающейся больше чем 7 дней. Известны возможные побочные эффекты такой терапии: гипергликемия (требующая увеличения доз инсулина) и гипернатриемия (из-за минералокортикоидных эффектов гидрокортизона).

Взаимосвязь плазменных уровней кортизола с началом терапии гидрокортизоном в настоящее время не рекомендуется к рассмотрению клиницистами, потому что остаются неясными плазменные пороговые значения кортизола, действительно отражающие наличие относительной надпочечниковой недостаточности у больных с септическим шоком. Отсутствие увеличения плазменного уровня кортизола $\geq 9,0 \mu\text{g/dl}$ после теста стимуляции кортизола с $250 \mu\text{g}$ адренкортикотропным гормоном не имеет никакого практического значения [4]. Разброс значений полученных результатов, наблюдаемых у больных (в ходе теста с АКГТ) является значительным [5]. Кроме того, необходимо помнить, что биологической активностью обладают только свободные части кортизола (до 10% от общего уровня плазменного кортизола) [6]. Однако доступные в настоящее время тесты измеряют только кортизол, связанный с глобулинами и белком, что означает, что у больных с низкими уровнями белка результаты уровня кортизола могут быть ошибочными [7]. Доза гидрокортизона 200–300 мг ежедневно может применяться в качестве болюсного введения 3–4 раза в день или как суточная инфузия, но для предотвращения гипергликемических реакций предпочтительно постоянное внутривенное введение. После назначения терапии гидрокортизоном возможны негативные гемодинамические и иммунологические реакции [8]. Отмеченные эффекты ГКС на клеточном уровне имели и клиническую значимость, которая выражалась в более быстром регрессе синдрома ПОН в целом и таких его составляющих, как шок, ОДН, почечная и печеночная дисфункция [10–13]. Нет необходимости в по-

степенной отмене терапии глюкокортикостероидами, в согласии с клиническими данными [9].

Контроль уровня глюкозы

Рекомендация

- Проводить внутривенное инфузионное введение инсулина с целью снижения повышенных уровней глюкозы крови в случае, когда в двух последовательных анализах крови получено значение $> 10,1 \text{ ммоль/л}$ (1А).
- Уровень глюкозы следует контролировать каждые 1–2 ч, до тех пор пока уровень глюкозы и скорость инфузии инсулина не стабилизируются, затем каждые 4 ч (1С).
- Анализ глюкозы, полученный из капиллярной крови, следует интерпретировать с осторожностью, так как его значение не всегда коррелирует с уровнем глюкозы в плазме или артериальной крови (UG).

Комментарий. Многоцентровое рандомизированное исследование VISEP продемонстрировало недостаточность положительных эффектов интенсивной инсулинотерапии относительно прогрессирования осложнений и уровня летальности у больных с сепсисом или септическим шоком. Кроме того, в данном исследовании было показано шестикратное увеличение количества тяжелых гипогликемических событий на фоне использования интенсивной инсулинотерапии [14].

После того как было достигнуто соглашение с рабочей группой исследования NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation), иницированного Surviving Sepsis Campaign, был принят пороговый уровень глюкозы более $10,0 \text{ ммоль/л}$ для начала внутривенной инсулинотерапии с целью снижения повышенных уровней глюкозы крови.

Если имеется повышение уровня сахара в крови, вероятно, вначале необходимо уменьшить парентеральное поступление глюкозы и переоценить показания для применения кортикостероидов, если последние применяются. Пациенты с диагностированным сепсисом или септическим шоком, пожилые пациенты (возраст > 60), пациенты с тяжелой терапевтической патологией и вообще больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями имеют высокую степень риска развития ги-

погликемии в ходе применения инсулинотерапии при интенсивной терапии. Ограничение в использовании внутривенной инсулинотерапии снижает риск тяжелых гипогликемических событий у этой категории больных. Однако неизвестно, имеет ли преимущества смягчение гликемического контроля у этих пациентов. В этом случае прикроватный контроль гликемии, выполняемый в интервалах 1–2 ч, имеет жизненно важное значение. Определение концентраций глюкозы в цельной крови — одно из самых сложных лабораторных исследований у пациентов блока интенсивной терапии, потому что значения зависят, среди прочего, например, от текущей концентрации гематокрита. Из-за нехватки точности (коэффициент вариабельности > 20%) и низкой чувствительности в диапазоне низких уровней сахара в крови доступных измерительных приборов должны использоваться только те устройства, которые учитывают безопасное и раннее обнаружение гипогликемии. Данные современных исследований указывают, что степень индивидуальных колебаний концентраций глюкозы крови пациентов в критическом состоянии оказалась более важным прогностическим признаком, чем значение среднего арифметического показателя гликемии за 24 ч наблюдения [14]. Потребность своевременного и прикроватного метода контроля за уровнем гликемии показывает важность непрерывных методов контроля гликемии.

Антитромбин III

Рекомендация

- Внутривенное введение препаратов антитромбина III в дозе 30 тыс. ЕД в течение 4 сут подряд у пациентов с ДВС-синдромом (подтвержденным по критериям ISTH), не получавших гепарина (2A).

Комментарий. Эксперты Surviving Sepsis Campaign не рекомендуют использование антитромбина III в терапии сепсиса. Лечение большими дозами антитромбина не приводило к снижению 28-дневной смертности в ходе исследования KYBERSEPT у больных с сепсисом или септическим шоком [15]. Недостаточная эффективность антитромбина у больных с сепсисом может быть связана с сопутствующим применением гепарина [15]. В связи с тем, что противовоспалитель-

ное действие АТ III нейтрализуется при его совместном использовании с гепарином, результаты пересмотрели, выделив из группы леченных АТ III и плацебо больных, не получавших гепарин. В итоге анализа установили, что 90-дневная летальность была ниже при лечении АТ III, чем плацебо — 44,9 против 52,5% ($p = 0,03$), тогда как у больных, получавших гепарин, не установлено влияния АТ III на исход [15, 16]. Кроме того, оказалось, что имела значение и структура органно-системной дисфункции пациентов с сепсисом. Среди 229 больных с сепсисом и ДВС-синдромом, согласно критериям ISTH, в терапии которых использовали АТ III и не получавших гепарин, 28-дневная летальность составила 25,4%, в то время как в группе плацебо — 40% ($p = 0,024$) [17]. Таким образом, именно эта популяция больных с сепсисом должна рассматриваться для таргетной терапии АТ III.

Иммуноглобулины

Рекомендация

- Использовать IgG + IgA + IgM (обогащенные иммуноглобулины) в терапии взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком независимо от уровня Ig пациента (2B).
- Необходимо применять продленные инфузии препаратов (72 ч) в адекватной дозе (2B).
- Не задерживать назначение препаратов Ig, поскольку позднее применение значимо снижает эффективность (2A).
- Применение препаратов небогатых иммуноглобулинов в качестве заместительной терапии при выявленном их дефиците у пациентов (2A).

Комментарий. Предварительные комментарии: новый метаанализ [18] включал 27 исследований использования иммуноглобулинов. Это был единственный анализ, в котором выполнены оценки исследований, проводимых у взрослых и новорожденных пациентов отдельно. В данном анализе были оценены и дополнительные подгруппы исследований, включающих как применение обогащенных IgM (IgG + A + M), так и небогатых иммуноглобулинов (имеются в виду IgG, применяемые внутривенно). В отношении взрослых пациен-

тов восемь исследований, проводимых с IgG + A + M у 60 пациентов, показали, что относительный риск смерти составил 0,64 (95% CI; 0,54–0,84). Для сравнения был приведен объединенный эффект от семи исследований с использованием IgG на 932 пациентах. Относительный риск смерти составил 0,85 (95% CI; 0,73–0,99).

Комментарий. Эксперты рутинной клинической практики не соглашаются с этой рекомендацией. Рекомендация основывается на метаанализе 2007 [18]. Однако следующий метаанализ, изданный в 2007 г. в том же самом томе Crit. Care Med. [19], который использовал отличную от предыдущего по качеству исследовательскую методологию оценки данных, рекомендует, чтобы было проведено высококачественное, адекватно спланированное и очевидно представленное исследование для определения значения внутривенных иммуноглобулинов в лечении сепсиса.

Вышеупомянутый метаанализ показал более низкую эффективность IgG как у взрослых пациентов, так и у новорожденных по сравнению с IgG + A + M, хотя у взрослых пациентов эти показатели едва достигли порога значимости. Исследование SBITS [20], проведенное у 624 пациентов, не показало повышения выживаемости, вместе с тем дизайн исследования ограничил качество полученных данных.

С позиций выделения популяции больных с вероятным ответом на терапию целесообразно определение в крови липополисахарида (ЛПС) у пациентов с септическим шоком с помощью люмулюс-теста.

Известно, что у пациентов с тяжелым грамотрицательным сепсисом и шоком эндотоксин в крови выявляется не во всех случаях. I. Shedel, скринировав по этому признаку пациентов для назначения IgG + A + M (пентаглобина), продемонстрировал впечатляющее различие в летальности в основной и контрольной группах — 4 и 32% [35]. Более современный подход определения уровня активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay — EAA) был предложен канадской компанией Spectral Diagnostics. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что повышение уровня активности эндотоксина *in vitro* соответствует уве-

личению концентрации ЛПС в крови. Так, при значении EAA до 0,39 концентрация эндотоксина достаточно низкая и составляет около 100 пг/мл, тогда как при EAA в интервале 0,6–1,0 концентрация эндотоксина возрастает до 8000 пг/мл [25]. Появление новой технологии определения активности эндотоксина создает предпосылки апробации и этого пути для принятия решения о проведении заместительной иммунотерапии.

Селен

Рекомендация

- Не использовать препараты селена для лечения пациентов с сепсисом или септическим шоком (2C).

Комментарий. Десять исследований с небольшим количеством случаев наблюдения и различными исследуемыми критериями изучали применение селена (одного или в комбинации с другими антиоксидантами).

Метаанализ, который включал девять из этих исследований, показал значительные различия в летальности при использовании селена [21]. Однако рандомизированное исследование с небольшим количеством наблюдений применения высоких стартовых доз селена не показало различий в летальности [22]. Исследования последних лет также не показали преимуществ в применении этого препарата. Необходимо крупное многоцентровое рандомизированное исследование для четкого определения эффективности селена.

Другие терапевтические подходы

- Ибупрофен [23], соматотропный гормон [24], простагландины [25–28], пентоксифиллин [29–31], N-ацетилцистеин в больших дозах [32], гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [33–37], не рекомендуются для лечения пациентов с сепсисом или септическим шоком.

Профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Рекомендация

- Пациенты с сепсисом должны ежедневно получать фармакологическую тромбопрофилактику (1B). Она должна проводиться с использованием однократного (либо двукратного) подкожного введения низкомолекулярных

гепаринов (1B). Допустимо с этой целью применение нефракционированного гепарина.

- У пожилых пациентов либо при клиренсе креатинина < 30 мл/мин следует использовать НМГ с низким почечным метаболизмом (далтепарин) (1A).
- У пациентов с сепсисом следует использовать комбинацию фармакотерапии с перемежающейся пневматической компрессией (при возможности) (2C).
- Пациенты, имеющие противопоказания к гепарину (например, тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, продолжающееся кровотечение, недавнее внутримозговое кровоизлияние), не получают фармакологическую тромбопрофилактику (1B), но у них следует использовать механические средства профилактики, такие как компрессионные чулки или устройства для перемежающейся пневматической компрессии (2C), если к ним нет противопоказаний. При снижении риска следует начать фармакологическую тромбопрофилактику (2C).

Комментарий. Пациенты с сепсисом имеют высокий риск развития тромбозов глубоких вен нижних конечностей [38–40], но его уровень может быть значительно уменьшен с использованием фармакологической профилактики [38, 41, 42]. Если у пациента имеется декомпенсированная почечная недостаточность, доза препарата должна быть соответствующим образом откорректирована [43].

Профилактика развития стрессовых язв

Рекомендация

- Показано проведение профилактики стрессовых язв у больных с сепсисом и септическим шоком (1A).
- Для профилактики рецидивов кровотечения следует использовать ингибиторы протонной помпы (1A).
- Раннее энтеральное питание способствует снижению риска развития стресс-язв (B).

Комментарий. Эффективность фармакологической профилактики стрессовых язв ЖКТ для предотвращения желудочно-кишечного кровотечения была доказана у различных категорий пациентов в отделениях интенсивной терапии [44–47].

Рекомендована профилактика стрессовых язв с использованием гистаминовых H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы (PPIs) [46–48], однако при использовании стратегии раннего энтерального питания, которое уменьшает риск развития стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта, влияние ингибиторов желудочной секреции на профилактику стресс-язв может быть незначительным. Более того, применение ингибиторов протонной помпы связано с повышением риска развития госпитальных инфекций *Clostridium difficile* и должно быть критически оценено, особенно в комбинации с антибактериальной терапией [49–51], так как исследования по применению ингибиторов желудочной секреции были проведены до начала «эры раннего энтерального питания». Раннее энтеральное питание является основой профилактики стресс-язв [52].

Литература

1. Bone R.C., Fisher C.J.Jr., Clemmer T.P. et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317 (11). — P. 653–658.
2. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317 (11). — P. 659–665.
3. Sprung C.L., Annane D., Keh D. et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock / CORTICUS Study Group // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358 (2). — P. 111–124. DOI: 10.1056/NEJMoa071366.
4. Marik P.E., Zaloga G.P. Adrenal insufficiency during septic shock // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31 (1). — P. 141–145. DOI: 10.1097/00003246-200301000-00022.
5. Zaloga G.P., Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency // Crit. Care Clin. — 2001. — Vol. 17 (1). — P. 25–41. DOI: 10.1016/S0749-0704(05)70150-0.
6. Dunn J.F., Nisula B.C., Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 53 (1). — P. 58–68. DOI: 10.1210/jcem-53-1-58.

7. *Beishuizen A., Thijs L.G., Vermes I.* Patterns of corticosteroidbinding globulin and the free cortisol index during septic shock and multi-trauma // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27 (10). — P. 1584–1591. DOI: 10.1007/s001340101073.
8. *Keh D., Boehnke T., Weber-Cartens S. et al.* Immunologic and hemodynamic effects of «low-dose» hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167 (4). — P. 512–520. DOI: 10.1164/rccm.200205-446OC.
9. *Dellinger R.P., Levy M., Rhodes A. et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41 (Suppl. 2). — P. 580–637.
10. *Anname D., Bellissant E., Bollaert P.-E. et al.* Corticosteroids in treatment severe sepsis and septic shock in adults. A systematic review // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301 (22). — P. 2362–2375.
11. *Anname D.* Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians // *Ann. Intensive Care.* — 2011. — Vol. 1. — P. 7–13.
12. *Marik P.* Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction // *Crit. Care.* — 2011. — Vol. 15. — P. 158.
13. *Sligl W., Miner D.A., Sundurr S. et al.* Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis // *CID.* — 2009. — Vol. 49. — P. 93–101.
14. *Ali N.A., O'Brien J.M.Jr., Dungan K. et al.* Glucose variability and mortality in patients with sepsis // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36 (8). — P. 2316–2321. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181810378.
15. *Warren B.L., Eid A., Singer P. et al.* Caring for the critically ill patient: High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286 (15). — P. 1869–1878. DOI: 10.1001/jama.286.15.1869.
16. *Hoffmann J., Wiedermann C., Juers M.* Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin // *Thromb and Haemost.* — 2006. — Vol. 95. — P. 850–856.
17. *Kienast J., Juers M., Wiedermann C.* Treatment effects of high dose antithrombin without concomitant heparin with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation // *J. Thromb Haemost.* — 2006. — Vol. 4. — P. 90–97.
18. *Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A., Kluge S.* Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35 (12). — P. 2677–2685. DOI: 10.1097/01.CCM.0000295263.12774.97.
19. *Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A.* Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock

- in critically ill adults: a systematic review and metaanalysis // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35 (12). — P. 2686–2692. DOI:10.1097/01.CCM.0000295312.13466.1C.
20. *Werdan K., Pilz G., Bujdosó O. et al.* Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35 (12). — P. 2693–7701. DOI: 10.1097/01.CCM.0000295426.37471.79.
21. *Heyland D.K.* Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? // *Crit. Care.* — 2007. — Vol. 11 (4). — P. 153. DOI: 10.1186/cc5975.
22. *Forceville X., Laviolle B., Annane D. et al.* Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study // *Crit. Care.* — 2007. — Vol. 11 (4). — P. R73. DOI: 10.1186/cc5960.
23. *Bernard G.R., Wheeler A.P., Russell J.A. et al.* The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336 (13). — P. 912–918. DOI: 10.1056/NEJM199703273361303.
24. *Takala J., Ruokonen E., Webster N.R. et al.* Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341 (11). — P. 785–792. DOI: 10.1056/NEJM199909093411102.
25. *Holcroft J.W., Vassar M.J., Weber C.J.* Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospective trial // *Ann. Surg.* — 1986. — Vol. 203 (4). — P. 371–378. DOI: 10.1097/0000658-198604000-00006.
26. *Bone R.C., Slotman G., Maunder R. et al.* Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome // *Chest.* — 1989. — Vol. 96 (1). — P. 114–119. DOI: 10.1378/chest.96.1.114.
27. *Silverman H.J., Slotman G., Bone R.C. et al.* Effects of prostaglandin E1 on oxygen delivery and consumption in patients with the adult respiratory distress syndrome: Results from the prostaglandin E1 multicenter trial // *Chest.* — 1990. — Vol. 98 (2). — P. 405–10. DOI: 10.1378/chest.98.2.405.
28. *Abraham E., Baughman R., Fletcher E. et al.* Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27 (8). — P. 1478–1485. DOI: 10.1097/00003246-199908000-00013.
29. *Yang S., Zhou M., Koo D.J. et al.* Pentoxifylline prevents the transition from the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277 (3 Pt. 2). — P. H1036–1044.

30. *Staubach K.H., Schroder J., Stuber F. et al.* Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133 (1). — P. 94–100. DOI: 10.1001/archsurg.133.1.94.
31. *Lauterbach R., Pawlik D., Kowalczyk D. et al.* Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27 (4). — P. 807–814. DOI: 10.1097/00003246-199904000-00042.
32. *Molnar Z., Shearer E., Lowe D.* N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27 (6). — P. 1100–1104. DOI: 10.1097/00003246-199906000-00028.
33. *Zhang P., Bagby G.J., Stoltz D.A., Sumner W.R., Nelson S.* Enhancement of peritoneal leukocyte function by granulocyte colony-stimulating factor in rats with abdominal sepsis // *Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 26 (2). — P. 315–321. DOI: 10.1097/00003246-199802000-00035.
34. *Lundblad R., Nesland J.M., Giercksky K.E.* Granulocyte colony-stimulating factor improves survival rate and reduces concentrations of bacteria, endotoxin, tumor necrosis factor, and endothelin-1 in fulminant intra-abdominal sepsis in rats // *Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 24 (5). — P. 820–826. DOI: 10.1097/00003246-199605000-00016.
35. *Schedel I. et al.* Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective, randomized clinical trial // *Crit. Care Med.* — 1991. — Vol. 19. — P. 1104–1113.
36. *Heard S.O., Fink M.P., Gamelli R.L. et al.* Effect of prophylactic administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on the frequency of nosocomial infections in patients with acute traumatic brain injury or cerebral hemorrhage // *Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 26 (4). — P. 748–754. DOI: 10.1097/00003246-199804000-00027.
37. *Root R.K., Lodato R.F., Patrick W. et al.* Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31 (2). — P. 367–373. DOI: 10.1097/01.CCM.0000048629.32625.5D.
38. *Schmid P., Fischer A., Wuillemin W.* Low-molecular weight heparin in patients with renal insufficiency // *Swiss. Med. Wkly.* — 2009. — Vol. 139. — P. 438–452.
39. *Pérez J., Dellinger R.P.* Other supportive therapies in sepsis // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27 (Suppl. 1). — S116–127.

40. *Cade J.F.* High risk of the critically ill for venous thromboembolism // *Crit. Care Med.* — 1982. — Vol. 10 (7). — P. 448–450. DOI: 10.1097/00003246-198207000-00006.
41. *Belch J.J., Lowe G.D., Ward A.G., Forbes C.D., Prentice C.R.* Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin // *Scott. Med. J.* — 1981. — Vol. 26 (2). — P. 115–117.
42. *Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341 (11). — P. 793–800. DOI: 10.1056/NEJM199909093411103.
43. *Cestac P., Bagheri H., Lapeyre-Mestre M. et al.* Utilisation and safety of low molecular weight heparins: prospective observational study in medical inpatients // *Drug. Saf.* — 2003. — Vol. 26 (3). — P. 197–207. DOI: 10.2165/00002018-200326030-00005.
44. *Cook D.J., Reeve B.K., Guyatt G.H. et al.* Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Resolving discordant meta-analyses // *JAMA.* — 1996. — P. 275 (4). — P. 308–314.
45. *Basso N., Bagarani M., Materia A. et al.* Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients: Controlled, randomized trial // *Am. J. Surg.* — 1981. — Vol. 141 (3). — P. 339–341. DOI: 10.1016/0002-9610(81)90191-4.
46. *Cook D., Guyatt G., Marshall J. et al.* A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338 (12). — P. 791–797. DOI: 10.1056/NEJM199803193381203.
47. *Conrad S.A., Gabrielli A., Margolis B. et al.* Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33 (4). — P. 760–765. DOI: 10.1097/01.CCM.0000157751.92249.32.
48. *Levy M.J., Seelig C.B., Robinson N.J., Ranney J.E.* Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42 (6). — P. 1255–1259. DOI: 10.1023/A:1018810325370.
49. *Dial S., Alrasadi K., Manoukian C., Huang A., Menzies D.* Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies // *CMAJ.* — 2004. — Vol. 171 (1). — P. 33–38. DOI: 10.1503/cmaj.1040876.
50. *Dial S., Delaney J.A., Barkun A.N., Suissa S.* Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294 (23). — P. 2989–2995. DOI: 10.1001/jama.294.23.2989.

51. *Lau J.Y., Sung J.J., Lee K.K. et al.* Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343 (5). — P. 310–316. DOI: 10.1056/NEJM200008033430501.
52. *MacLaren R., Jarvis C.L., Fish D.N.* Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis // *Ann. Pharmacother.* — 2001. — Vol. 35 (12). — P. 1614–1623. DOI: 10.1345/aph.1A083.

Глава 8. Иммунокорригирующая терапия при сепсисе

И.В. Нехаев, Е.Б. Гельфанд, Е.М. Кон

Модуляция функций иммунной системы и восстановление противоинфекционной защиты макроорганизма являются важной терапевтической задачей при сепсисе. Сложнейший патофизиологический процесс — сепсис — развивается, как правило, на фоне какого-либо критического состояния и усугубляет его течение. Поэтому и дисбаланс в иммунной системе столь выражен и разнообразен, а попытки воздействия на иммунную систему при сепсисе не устраивают ни многочисленных исследователей, ни клиницистов. До сих пор не удалось серьезно повлиять на летальность септических больных, используя иммунотерапию в составе комплекса мер по лечению сепсиса.

Несомненно, что иммунная система играет ведущую роль как в защите организма от инфекции, так и в патогенезе септического процесса, а воспаление — центральный аспект защиты организма и необходимое условие для выздоровления.

У пациента, находящегося в критическом состоянии, развивается вторичный (приобретенный) иммунодефицит. Основные варианты критических состояний, сопровождаемые развитием вторичного иммунодефицита:

- тканевая травма (в том числе хирургическая);
- шок;
- сопутствующая инфекция;
- ожог;
- злокачественная опухоль;
- охлаждение;

- голодание;
- нарушения обмена веществ (сахарный диабет);
- пожилой возраст.

Комбинированный вторичный иммунодефицит при сепсисе характеризуется:

- снижением концентрации иммуноглобулинов G, M, A ниже нормальных значений;
- уменьшением фагоцитарной активности нейтрофилов (особенно его ранних этапов);
- подавлением процессов презентации антигена (снижение экспрессии HLA-DR антигенов на макрофагах);
- развитием выраженного цитокинового дисбаланса (с преобладанием про- или противовоспалительной активности).

Развитие сепсиса само по себе является доказательством наличия этого иммунодефицита и, по сути, не требует дополнительных подтверждений в рутинной практике.

Состояние вторичного иммунодефицита является серьезной разбалансировкой иммунной системы. Возникновение, развитие инфекционного процесса и его генерализация приводят к дальнейшим нарушениям, повреждению органов и тканей. Воспалительный ответ организма на инфекцию становится дискоординированным, лавинообразным и неуправляемым. Основным моментом является системное, дистантное от очага инфекции, повреждающее действие про- и противовоспалительных цитокинов на эндотелий, с увеличением сосудистой проницаемости. Активируются система коагуляции и процессы апоптоза, резко возрастает миграция лейкоцитов в интерстициальное пространство. Иммунная система находится в состоянии гиперактивации системного воспаления, которое сочетается с анергией по отношению к инфекционным агентам. При этом наблюдается разнонаправленное и меняющееся в ходе септического процесса влияние друг на друга различных звеньев иммунитета.

В очередной раз хочется подчеркнуть, что назначение любого препарата при сепсисе, когда пациент получает целый ряд мощных лекарственных средств, должно иметь под собой четко аргументированные показания и свидетельства

о его эффективности. Основным требованием является отсутствие серьезных побочных эффектов. Иммунокорригирующий препарат не может действовать сразу на все звенья иммунитета; его эффективность достигается за счет целенаправленного (термин, пришедший из онкологии — таргетного) действия на конкретную мишень в патогенезе септического процесса. Быстрота действия и дозозависимость эффекта — универсальные требования, предъявляемые к препаратам, применяемым в интенсивной терапии. Ожидаемый эффект от лечения должен проявляться через несколько суток. Показателем эффективности проводимой терапии, кроме общеклинической оценки тяжести состояния (шкалы APACHE, SOFA и др.), служат изменения именно в том патогенетическом звене сепсиса, на которое направлено основное действие иммунокоррекции. При необходимости эти изменения должны выявляться при помощи доступных лабораторных методов исследований. В связи с этим важно вновь повторить сформулированный нами ранее ряд критериев, которым должны отвечать препараты, используемые для иммунокоррекции:

- 1) доказанная эффективность;
- 2) безопасность;
- 3) целенаправленное действие;
- 4) быстрота действия;
- 5) дозозависимый эффект;
- 6) четкие параметры контроля.

Области приложения иммунокорригирующей терапии:

- гуморальный иммунитет;
- клеточный иммунитет;
- неспецифический иммунитет;
- цитокиновая сеть;
- система коагуляции.

В области гуморального иммунитета приоритетными являются повышение титра иммуноглобулинов классов M и G (эти иммуноглобулины играют главную роль в процессах опсонизации и киллинга возбудителей инфекции, активации фагоцитоза и нейтрализации комплемента), а также стимуляция В-лимфоцитов в целом.

Для клеточного иммунитета наиболее важно восстановить нормальное соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами (характерно преобладание супрессоров) и активировать НК-клетки.

Неспецифический иммунитет является первым барьером, стоящим на пути инфекции. Его функции при сепсисе нарушаются по определению. Главные задачи — восстановление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов; снижение гиперпродукции макрофагами провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли — TNF и интерлейкина — IL-1); нейтрализация активированных мембраноразрушающих компонентов комплемента (C5–9).

В системе коагуляции необходимо добиться подавления тромбообразования и активировать фибринолиз. Параллельно уменьшаются процессы апоптоза в эндотелиальных клетках.

Для цитокинов характерны следующие особенности:

- небольшая роль в нормальном гомеостазе;
- продуцируются в ответ на экзогенные стимулы;
- синтезируются многими типами клеток (лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, эндотелиоциты и др.);
- повреждают иммунорегуляторную и метаболическую функции организма;
- необходима супрессия излишнего выброса цитокинов, но не более.

Если говорить о возможности некоторых воздействий на иммунную систему с целью коррекции разнообразных нарушений, происходящих при сепсисе, то принципиально необходимо выделить следующие функциональные дефекты:

- 1) нарушение барьерной функции эпителиальных клеток;
- 2) повреждение эндотелия с развитием синдрома капиллярной утечки;
- 3) нарушение клеточного метаболизма;
- 4) апоптоз лимфоцитов и развитие сепсис-индуцированной иммуносупрессии.

В этих направлениях может быть реализована стратегия иммунотерапии при сепсисе на современном этапе.

1. Препараты, направленные на защиту и восстановление эпителиальных барьеров (табл. 8.1). Препятствие проникно-

Таблица 8.1. Препараты, направленные на защиту и восстановление эпителиальных барьеров

Препарат	Механизм действия	Фаза исследований
Интерлейкин-22 (IL-22)	Эпителиальный ростовой фактор, предотвращающий повышенную проницаемость и апоптоз эпителия	Преคลินิกеская
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	Ростовой фактор для эпителиальных и миелоидных клеток	Преคลินิกеская, пилотное исследование на людях
Интерлейкин-11 (IL-11)	Эпителиальный ростовой фактор с цитопротективным эффектом для кишечного эпителия	Пре Klinikеская, пилотное исследование на людях
Инсулинподобный ростовой фактор 1	Редуцирует сепсис-индуцированную проницаемость кишечной стенки, уменьшает транслокацию бактериальных продуктов	Пре Klinikеская
TNF-α индуцированный протеин 3 (TNFAIP-3)	Предотвращает повышенную проницаемость эпителия	Пре Klinikеская
Анти-НМГВ-1 моноклональные антитела	Снижают повышенную кишечную проницаемость и редуцируют цитокиновый ответ после ишемических реперфузионных повреждений	Пре Klinikеская

Примечание: НМГВ-1 — белок высокоподвижной группы 1.

вению патогена в организм человека, вызванного снижением защитных механизмов под влиянием критических состояний (по Cohen J., Vincent J.-L., Adhikari N., Machado F., Angus D. et al., 2015)

2. Препараты, защищающие сосудистый эндотелий (табл. 8.2). Уменьшение выраженности полиорганной недостаточности, развивающейся при септическом процессе и являющейся одной из главных его составляющих. Коррекция последствий воздействия патогена и повреждений, вызванных самой иммунной системой (По Cohen J., Vincent J.-L., Adhikari N., Machado F., Angus D. et al. 2015).

3. Препараты, влияющие на сепсис-индуцированную иммуносупрессию или снижающие гиперактивацию иммунной системы (табл. 8.3). Иммунокоррекция в чистом виде: терапия, действующая на иммунопатогенез сепсиса. Восстановление

Таблица 8.2. Препараты, защищающие сосудистый эндотелий

Препарат	Механизм действия	Фаза исследований
Ингибитор C5a компонента комплекса	Предотвращает проявления повышенной сосудистой проницаемости и апоптоза эндотелиоцитов	Преคลินิกеская, ранняя клиническая
Анти-НМГВ-1 моноклональные антитела	Предотвращает вызванное НМГВ-1 повреждение барьерной функции эндотелия, снижает выработку цитокинов	Пре Klinikеская
Фибринопептид Вβ15-42	Продукты деградации фибрина связываются с VE-кадгерином (сосудистого эндотелия) и стабилизируют эндотелиальное взаимодействие	2-я фаза клинических исследований
Моноклональные антитела к рецептору сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF)	Предотвращают потери VE-кадгерина из эндотелиального взаимодействия	Ранние клинические исследования
Рекомбинантный человеческий тромбомодулин	Предотвращает апоптоз эндотелия, снижает активацию нейтрофилов	Доступен в Японии. 3-я фаза клинических исследований
Селепрессин	Вазоконстриктор, связывающийся с рецептором вазопрессина V1A и снижающий сосудистую проницаемость	2-я фаза клинических исследований по септическому шоку

Примечание: НМГВ-1 — белок высокоподвижной группы 1.

нормальной функции специфического и неспецифического иммунитета, нарушенной в результате развития сепсиса (по Cohen J., Vincent J.-L., Adhikari N., Machado F., Angus D. et al., 2015)

4. Препараты, потенциально эффективные в качестве иммунотерапии сепсиса (табл. 8.4) (по Cohen J., Vincent J.-L., Adhikari N., Machado F., Angus D. et al., 2015)

Как видно из представленных выше таблиц, в настоящее время проводится большое количество исследований по иммунокоррекции сепсиса. Это связано как с неэффективностью предшествующих испытаний или препаратов (например, препарата «зигрис»), так и с появлением все новых сведений о патогенезе сепсиса и возможностях воздействия на тот или иной патогенетический механизм. Имеет значение и широко проявляющаяся во всем мире тенденция к распространению

Таблица 8.3. Препараты, влияющие на сепсис-индуцированную иммуносупрессию или снижающие гиперактивацию иммунной системы

Препарат	Механизм действия	Фаза исследований
Интерлейкин-7 (IL-7)	Способствует росту Т- и В-лимфоцитов и их дифференцировке, ингибирует апоптоз, поддерживает многообразие Т-клеточных рецепторов (TCR)	Пре Klinikеская; ранние клинические исследования в онкологии
Интерлейкин-15 (IL-15)	Способствует росту Т-лимфоцитов, ингибирует апоптоз лимфоцитов	Пре Klinikеские исследования при сепсисе; ранние клинические исследования в онкологии
Моноклональные антитела к PD1 или к PD лиганду	Ингибируют ко-ингибиторный сигнал на уровне Т-лимфоцит — антигенпрезентирующая клетка (T cell-APC), поддерживают функцию Т-лимфоцитов и являются анти-апоптозным агентом	Пре Klinikеские исследования при сепсисе; ранние клинические исследования в онкологии
IMT 504 и другие иммуностимулирующие олигодеоксинуклеотиды	Активируют Т- и В-лимфоциты, способствуют генерации мезенхимальных стволовых клеток	Пре Klinikеская
Эпигенетические регуляторы, малые ингибиторы РНК (RNAsi), микроРНК (miRNA) регуляторы	Вносят изменения в транскрипцию и трансляцию провоспалительных цитокинов	Пре Klinikеские исследования при сепсисе; ранние клинические исследования в онкологии
Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1)	Блокирует IL-1-зависимый синдром активации макрофагов	2-я фаза клинических исследований
Моноклональные антитела к аттенуатору В- и Т-лимфоцитов	Ингибируют ко-ингибиторный сигнал на уровне Т-лимфоцит — антигенпрезентирующая клетка (T cell-APC), поддерживают функцию Т- и В-лимфоцитов и являются анти-апоптозным агентом	Пре Klinikеские исследования при сепсисе
AB 103 пептид	Лимитирует активацию Т-лимфоцитов суперантигенами бактерий	Ранние исследования при некротизирующих инфекциях мягких тканей

Таблица 8.4. Препараты, потенциально эффективные в качестве иммунотерапии сепсиса

Препарат	Механизм действия	Фаза исследований
Вакцина против бактериального липополисахарида	Предотвращает вызванную эндотоксином активацию иммунной системы	Преคลินิกеская
Вакцина против суперантигена стрептококков и стафилококков	Снижает степень активации CD4+ T-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток, вызванную суперантигеном	Пре Klinikеская
Моноклональные антитела к факторам вирулентности бактерий и патогенам мультирезистентности	Блокируют вирулентные факторы, облегчают клиренс бактерий иммунной системой	Ранние клинические исследования
Моноклональные антитела к HMGB-1	Предотвращает HMGB-1-опосредованный воспалительный ответ и повреждение барьерной функции эндотелия	Пре Klinikеская
Копия растворимого TREM-1	Блокирует TREM-1 опосредованный сигнальный путь на неспецифический иммунитет, уменьшает активацию лейкоцитов при сепсисе	Пре Klinikеская
Моноклональные антитела к PCSK9	Блокируют пропротеин-конвертазу	Ранние клинические исследования
Новые формы внутривенных иммуноглобулинов	Концентрат IgM обеспечивает иммуномодулирующий эффект, элиминацию бактерий, клиренс компонентов комплемента	Ранние клинические исследования при пневмонии и сепсисе
Малые дозы кортикостероидов	Обладают противовоспалительным эффектом, снижают синтез белков острой фазы	Большое исследование 3-й фазы
Тимозин- α 1	Оказывает иммуностимулирующее действие при сепсис-индуцированной иммуносупрессии	Клинические исследования 2-й фазы
Мезенхимальные стволовые клетки	Оказывают противовоспалительное действие. Восстанавливают ткани, поврежденные в результате секреции лейкоцитарных ферментов	Пилотные исследования у пациентов с сепсисом и ОРДС

Примечание: HMGB-1 — белок высокоподвижной группы 1; TREM-1 — триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках; PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин/кксин типа 9; регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности.

поли- и панрезистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов, в особенности грамотрицательных бактерий.

HMGB-1 — одна из ключевых молекул, участвующих в развитии сепсиса у человека, поскольку она влияет на множество клеток и тканей макроорганизма в течение длительного периода системного воспаления, характеризующего сепсис. HMGB-1 нарушает эндотелиальные барьеры, повреждает актиновые филаменты клеточного цитоскелета, способствует высвобождению большого количества интерлейкина-1 α и целого ряда других цитокинов и хемокинов. Гиперпродукция TNF- α и IL-1 приводит к повышению сосудистой проницаемости, гиперактивации лимфоцитов, формированию гиперкатаболизма. IL-8 способствует миграции гранулоцитов из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Увеличение концентраций противовоспалительных цитокинов (IL-4, -10, растворимый рецептор к TNF, антагонист рецептора IL-1) приводит к развитию анергии по отношению к инфекции, или так называемого иммунного паралича. Восстановление оптимального баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, а также предотвращение персистенции высоких концентраций TNF- α и IL-6 являются той трудновыполнимой целью, которая должна быть достигнута в области коррекции цитокиновой сети. HMGB-1 стимулирует экспрессию молекул клеточной адгезии — ICAM-1 и комплементарной молекулы — VCAM-1 на эндотелии. HMGB-1 индуцирует серьезное снижение барьерной функции кишечного эпителия и вызывает развитие гиперпроницаемости слизистых барьеров при шоке. Моноклональные антитела к HMGB-1 — одно из главных направлений в экспериментах по иммунотерапии сепсиса. Исследуют также возможности блокады HMGB-1 за счет растворимого рецептора к нему либо за счет снижения его синтеза.

Сывороточные концентрации иммуноглобулинов существенно снижены при тяжелых инфекциях. У больных септическим шоком более низкие концентрации IgM и IgG сопровождаются повышенным уровнем летальности. Иммуноглобулины выполняют одну из ключевых функций в процессах воспаления, нейтрализуя возбудителей инфекции и являясь связующим звеном между различными типами клеток. Имму-

ноглобулины (в первую очередь класса М) осуществляют опсонизацию инфекционных агентов и облегчают их фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами. Повышают бактерицидную активность фагоцитов и способствуют комплемент-опосредованному лизису возбудителей. Увеличивают клиренс бактериальных экзо- и эндотоксинов. Снижают гиперсекрецию провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6), нейтрализуют активированные компоненты комплемента C3b и C4b.

Поливалентные внутривенные иммуноглобулины в составе интенсивной терапии сепсиса используются давно, в клинической практике препарат пентаглобин (компании «Биотест», Германия) известен с 1985 г. Обогащенный иммуноглобулин (пентаглобин) содержит: IgG — 76%, IgM — 12%, IgA — 12%. Его более высокая, по сравнению с обычным иммуноглобулином, активность связана прежде всего с наличием IgM. IgM имеет пентамерную структуру и по своим способностям к опсонизации, нейтрализации токсинов, активации и регуляции системы комплемента в тысячи раз превосходит IgG.

В предшествующих рекомендациях РАСХИ терапия препаратами обогащенного иммуноглобулина (IgM + IgA) была рекомендована как снижающая летальность. Основаниями для рекомендаций являлись результаты метаанализа клинических исследований, проведенного Кохрейновской группой [2]. Эти исследования показали, что использование внутривенного иммуноглобулина (содержит только IgG) в качестве иммунозаместительной терапии сепсиса и септического шока снижает летальность. Еще более эффективным является применение обогащенного иммуноглобулина — препарата пентаглобин, содержащего все важнейшие классы иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA. Относительный риск снижается до 0,48 — уровень доказательности I. Этот факт свидетельствует о том, что обогащенный иммуноглобулин вдвое уменьшает летальность больных сепсисом. Наилучшие результаты были получены у пациентов с сепсисом (APACHE II — 20–25 баллов) и в раннюю фазу септического шока («теплый шок») — уровень доказательности III. Обычный режим дозирования пентаглобина: 5 мл/кг массы тела в течение трех дней подряд со скоростью 28 мл/ч.

В ряде клинических исследований была доказана эффективность обогащенного иммуноглобулина при нейтропении, иммунологической анергии, неонатальном сепсисе, в предотвращении полинейропатии критических состояний (Kress H.G.; Poynton C.H.; Hellwege H.H.; Mohr M.; Tugrul S.).

В 2007 г. опубликованы результаты метаанализа, основанного на результатах 20 испытаний с включением 2621 пациента [34]. По его результатам подтверждено, что внутривенный иммуноглобулин достоверно снижает летальность септических больных. Важно, что снижение летальности получено только у больных сепсисом и септическим шоком, а у больных с минимальными проявлениями сепсиса назначение внутривенного иммуноглобулина не влияет на летальность. Следует подчеркнуть, что наилучшая выживаемость больных была достигнута в тех случаях, когда дозы внутривенного иммуноглобулина превышали 1 г/кг веса тела больного, при дозе менее 1 г/кг веса эффективность иммуноглобулина была ниже. Имеет значение также длительность применения внутривенного иммуноглобулина: курс лечения более двух суток эффективен, использование иммуноглобулина в течение 1–2 сут не влияет на выживаемость.

Позже опубликованы еще два метаанализа [3, 22]. В последнем из них на основании семи исследований с включением 528 пациентов показано значительное снижение смертности в группе больных, получавших IgM (RR = 0,66; 95% CI 0,51–0,85). Все эти данные послужили клиническим обоснованием для применения препаратов обогащенного иммуноглобулина в терапии сепсиса.

Тем не менее в рекомендациях Surviving Sepsis Campaign (SSC) использование IgM в терапии сепсиса у взрослых пациентов не рекомендовано. В противоположность SSC в немецких национальных рекомендациях по лечению сепсиса рекомендовано применение препаратов обогащенного иммуноглобулина (но не IgG) в терапии сепсиса и септического шока (уровень доказательности C).

В настоящее время становится ясно, что возможности внутривенного обогащенного иммуноглобулина при сепсисе достаточно велики. В дальнейших исследованиях необходимо выяснить его оптимальные курсовые дозы и эффективность

Таблица 8.5. Клинические критерии для назначения обогащенного иммуноглобулина в терапии сепсиса и септического шока

Критерии	Концепции
Тяжесть состояния	Сепсис с дисфункцией более двух органов или септический шок
Временной интервал	Наилучшие результаты получены, если лечение начато в первые 8 ч от развития сепсиса Позднее начало лечения (более 48 ч от развития сепсиса) не рекомендуется
Группы больных с наилучшим клиническим эффектом	Абдоминальные инфекции у хирургических больных (перитонит), предположительно грамотрицательная флора Менингококковый сепсис Постспленэктомические инфекции Некротизирующий фасциит
Дозировки/метод введения	50 мл/ч в течение первых 6 ч (15 г), далее 15 мл/ч в течение 72 ч (54 г), ежедневная оценка состояния

на фоне нейтропении. Перспективным направлением может оказаться использование концентрата IgM, исследования по которому проводятся.

В связи с этим считаем обоснованным рекомендовать использование препаратов обогащенного иммуноглобулина в терапии сепсиса и септического шока. В качестве клинических ориентиров целесообразно использовать следующую таблицу (табл. 8.5) (по Molnar Z., Nierhaus A., Esen F., 2013).

Причины многолетних и не всегда эффективных поисков эффективной иммунокорригирующей терапии сепсиса:

- выраженный генетический полиморфизм, определяющий разнообразие патогенетических особенностей септического процесса у людей;
- трудности в выборе момента проведения, вида и продолжительности иммунокорригирующей терапии ввиду большого количества разнонаправленных и одновременно происходящих изменений в иммунной системе;
- высокая стабильность каждого из звеньев иммунитета по отношению к внешним воздействиям и коррекции;
- наличие большого количества «обратных связей» в иммунной системе;
- непосредственное и совместное участие в патогенезе сепсиса иммунной, нейроэндокринной систем и системы коагуляции;

- существенные различия между моделями сепсиса у животных и проводимыми клиническими испытаниями.

Резюме

1. С целью иммунокоррекции сепсиса обоснованным является применение препаратов внутривенного обогащенного иммуноглобулина, в дозе 5–7 мл/кг массы тела, 3–5 дней подряд:

- для получения наилучшего клинического эффекта необходимо использовать полные рекомендуемые дозы обогащенного иммуноглобулина;
- следует помнить, что позднее начало применения иммуноглобулина (в том числе пациентам с высоким риском летального исхода в ближайшие 24–48 ч) и недостаточная курсовая доза являются основными причинами его клинической неэффективности.

2. В настоящее время использование других иммунокорригирующих препаратов не имеет доказательств об эффективности и не должно осуществляться в рутинной практике.

3. Рассматривая вопрос об иммунокоррекции сепсиса, необходимо придерживаться вышеизложенных критериев, которым должен соответствовать назначаемый препарат.

4. Научные исследования в области иммунокоррекции сепсиса многочисленны и далеки от завершения. Их основными задачами являются: целесообразность назначения, время, доза и режим назначения иммунокорригирующих препаратов.

5. Терапия такого патогенетически сложного процесса, как сепсис, должна включать в себя индивидуализированную иммуномодулирующую терапию. В расчете на подобный подход построены все современные исследования по иммунотерапии сепсиса.

Литература

1. Adhikari N.K., Fowler R.A., Bhagwanjee S. et al. Critical care and the global burden of critical illness in adults // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 1339–1346.
2. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F. et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane review) // The Cochrane Library. — Oxford: Update Software, 2002. — Issue 4.

3. *Alejandria M.M., Lansang M.A.D, Dans L.F. et al.* Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock (update 2010) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 2. — CD 001090.
4. *Arndt P, Abraham E.* Immunological therapy of sepsis: experimental therapies // *Int. Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — S. 104–115.
5. *Blaser M.J.* The microbiome revolution // *J. Clin. Invest.* — 2014. — Vol. 124. — P. 4162–4165.
6. *Bochud P.Y., Calandra T.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment // *BMJ.* — 2003. — Vol. 326. — P. 262–266.
7. *Boomer J.S., Green J.M., Hotchkiss R.S.* The changing immune system in sepsis: is individualized immune-modulatory therapy is answer? // *Virulence.* — 2014. — Vol. 5. — P. 45–56.
8. *Carle J.* Immunological therapy in sepsis: currently available // *Int. Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — S. 93–103.
9. *Carvalho P.R.A., Trotta E.A.* Advances in sepsis diagnosis and treatment // *J. de Pediatria.* — 2003. — Vol. 79 (Suppl. 2). — S. 195–204.
10. *Cohen J, Vincent J.-L., Adhikari N.K.J. et al.* Sepsis: a roadmap for future research // *The Lancet. Infection Dis.* — 2015. — P. 581–614.
11. *Deutschman C.S., Tracey K.J.* Sepsis: current dogma and new perspectives // *Immunity.* — 2014. — Vol. 40. — P. 463–475.
12. *Fink M.P., Warren H.S.* Strategies to improve drug development for sepsis // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2014. — Vol. 13. — P. 741–758.
13. *Friedrich I., Silber R.E., Bauman B. et al.* IgM-enriched immunoglobulin preparation for immunoprophylaxis in cardiac surgery // *Eur. J. Med. Res.* — 2002. — Vol. 7 (12). — P. 544–549.
14. *Fujiwara T. et al.* Effect of immunoglobulin therapy on polymorphonuclear leucocytes in whole blood of neonates // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997. — Vol. 107. — P. 435–439.
15. *Glauser M.P.* Pathophysiology basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 4–8.
16. *Haque K.N. et al.* Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis // *Clin. Exp. Immunol.* — 1995. — Vol. 101. — P. 328–333.
17. *Hentrich M., Fehnle K., Ostermann H. et al.* IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-centre trial // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34. — P. 1319–1325.
18. *Hotchkiss R.S., Karl I.E.* The pathophysiology and treatment of sepsis // *N. Eng. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 138–150.

19. *Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D.* Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunction to immunotherapy // *Nat. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 862–874.
20. *Huang W, Liu Y, Li L. et al.* HMGB1 increases permeability of the endothelial cell monolayer via RAGE and Src family tyrosine kinase pathways // *Inflammation.* — 2012. — Vol. 35. — P. 350–362.
21. *Hutchins N.A., Unsinger J., Hotchkiss R.S. et al.* The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression // *Trnds. Mol. Med.* — 2014. — Vol. 20. — P. 224–233.
22. *Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A.* Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35. — P. 2686–2692.
23. *Levi M., Van der Poll T.* Endothelial injury in sepsis // *Int. Care Med.* — 2013. — Vol. 39. — P. 1839–1842.
24. *Lord J.M., Midwinter M.J., Chen Y.-F. et al.* The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment // *The Lancet.* — 2014. — Vol. 384 (9952). — P. 1455–1465.
25. *Melero J. et al.* Human polyreactive IgM monoclonal antibodies with bloking activity against self-reactive IgG // *Scand. J. Immunol.* — 1997. — Vol. 45. — P. 393–400.
26. *Mohr M. et al.* Effect of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following MOF and gram-negative sepsis // *Int. Care Med.* — 1997. — Vol. 23. — P. 1144–1149.
27. *Molnar Z., Nierhaus A., Esen F.* Immunoglobulins in sepsis: Which patients will benefit the most? // *Ann. Update in Int. Care Emergency. Med.* — 2013. — P. 145–152.
28. *Poynton C.H. et al.* Use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin (Pentaglobin®) in bone marrow transplantation // *Bone Marrow. Transpl.* — 1992. — Vol. 9. — P. 451–457.
29. *Reinhart K., Brunkhorst F.M., Bone H.-G. et al.* Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society and the German Interdisciplinary Assotiation of Intensive Care and Emergency Medicine // *German. Medical Science.* — 2010. — Vol. 8. — P. 1612–3174.
30. *Rinaldi M. et al.* Effectiveness of immunoglobulins for the prevention of systemic infections // *Clin. Drug. Invest.* — 1995. — Vol. 10. — P. 328–336.
31. *Rodriguez A., Rello J., Neira J. et al.* Effects of high dose intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery // *Shock.* — 2005. — Vol. 23. — P. 298–304.

32. *Shankar-Hari M., Spencer J., Sewell W. et al.* Bench-to-bedside review: immunoglobulin therapy for sepsis — biological plausibility from a critical care prospective // *Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 16. — P. 1–14.
33. *Tugrul S., Ozcan P.E., Akinci O. et al.* The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparation in patients with severe sepsis // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 6. — P. 357–362.
34. *Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al.* Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146. — P. 193–203.
35. *Venet F., Lukaszewicz A.C., Payen D. et al.* Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies // *Curr. Opin. Immunol.* — 2013. — Vol. 25. — P. 477–483.
36. *Vincent J.L., Abraham E., Annane D. et al.* Reducing mortality in sepsis: new directions // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 6 (Suppl. 3). — P. 1–18.
37. *Vincent J.-L.* We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 38. — S. 534–538.
38. *Wolf H.M., Eibl M.M.* Immunomodulatory effect of immunoglobulins // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 14 (Suppl. 15). — S. 17–25.

Глава 9. Современные методы экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении сепсиса

*М.Б. Ярустовский, С.И. Рей, А.Н. Белых, М.В. Захаров,
В.В. Кулабухов, С.Е. Хорошилов, И.И. Яковлева*

Несмотря на последние достижения в хирургии, интенсивной терапии, микробиологии, иммунологии, понимание генетических и патофизиологических аспектов развития септического процесса, результаты лечения больных сепсисом остаются неудовлетворительными, со стабильно высокой летальностью, достигающей 50%. Анализ структуры летальных исходов обнаруживает прямую зависимость между частотой гнойно-септических осложнений, тяжестью органной дисфункции и показателями летальности. Становится очевидным, что улучшение результатов лечения больных во многом определяется возможностью предотвращения и устранения органной дисфункции. Для этого необходимо проведение целенаправленной интенсивной терапии, в арсенал которой сегодня входит целый ряд новых методов экстракорпорального очищения крови (ЭОК).

За последние десятилетия накопилось значительное количество экспериментальных и клинических исследований по использованию методов ЭОК в лечении сепсиса. Произошло переосмысление тактики применения методов ЭОК у пациентов с сепсисом. Это прежде всего касается методов постоянной заместительной почечной терапии (ПЗПТ), использования высокообъемной гемофильтрации, применения сверхпроницаемых (до 100 kDa) мембран. Ренессанс сорбционных технологий связан в основном с селективной сорбцией эндотоксина, применением спаренной плазмофильтрации и плазмосорбции, разработкой методов селективной сорбции цитокинов. Кроме того, в комплексную терапию сепсиса нередко включают плазмаферез или высокообъемную плазмофильтрацию.

Одним из наиболее грозных осложнений у пациентов с сепсисом, требующим применения методов экстракорпорального очищения крови, является острое почечное повреждение (ОПП) [21, 33]. В крупном мультицентровом исследовании [4], проведенном в Австралии, выявлено, что за пять лет с 2000 по 2005 г. среди 120 123 пациентов ОРИТ сепсис был диагностирован у 27,8% больных, острое почечное повреждение — у 36,1%, а ОПП связанное с сепсисом, — у 11,7%. Таким образом, более чем в 40% случаев у пациентов с сепсисом развивается острое почечное повреждение. При сравнении результатов лечения выявлены достоверные отличия у больных с сепсисом и ОПП по сравнению с группой пациентов, у которых ОПП развилось вследствие других причин. Летальность в ОРИТ, госпитальная летальность была достоверно выше в группе септического ОПП (19,8 и 13,4%; 29,7 и 21,6%; $p < 0,001$ соответственно). Обнадешивающие результаты лечения пациентов с сепсисом получены еще в одном австралийском исследовании [25], проведенном в 171 ОРИТ Австралии и Новой Зеландии, с 2000 по 2012 г. Абсолютная смертность при сепсисе снизилась с 35,0 до 18,4%. Острое почечное повреждение в этом исследовании встречалось у 15% больных без сопутствующих заболеваний и у 20% при их наличии.

В патогенезе ОПП у пациентов с сепсисом важную роль играют гиповолемия, гипотензия и шок, приводящие к изменениям внутривисцеральной гемодинамики с развитием ишемии коркового слоя и прогрессированием ишемического и/или реперфузионного повреждения за счет оксидантного тканевого повреждения. Происходит повреждение тубулогломерулярного регуляторного механизма. Медиаторы воспаления, молекулы DAMP/PAMP, воздействуя через TOLL-, NOD- и RIGIY-подобные рецепторы, повреждают клетки почечных канальцев, инициируют эндотелиальную дисфункцию. Происходят апоптоз и некроз клеток, в конечном счете приводящие к канальцевому повреждению и обструкции. Кроме этого к развитию септического ОПП приводит дисрегуляция сосудистого тонуса в афферентных и эфферентных артериолах [18, 33]. У пациентов с сепсисом факторами риска развития ОПП являются применение нефротоксичных препа-

ратов, таких как рентгеноконтрастные вещества, антибиотики, противогрибковые и противовирусные препараты.

В рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2012 обращено внимание только на выбор модальности и дозы заместительной почечной терапии у больных с сепсисом и ОПП. В то же время, учитывая согласительные рекомендации международного комитета по улучшения глобальных результатов лечения заболеваний почек Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 г. [26], последующие работы, необходимо отметить следующее.

Одним из основных направлений конференции KDIGO являлась разработка тактики профилактики и лечения пациентов в зависимости от стадии острого повреждения, проведения диагностических и лечебных мероприятий в группе высокого риска (рис. 9.1). Это связано с тем, что на сегодняшний день нет специфических препаратов, позволяющих останавливать развитие ОПП. Выявление пациентов высокого риска, раннее начало целенаправленной терапии, возможно, будет способствовать улучшению результатов лечения. Необходимо учитывать суммирование рисков, например назначение нефротоксичных препаратов пациенту пожилого возраста с гиповолемией и сепсисом. В рекомендациях KDIGO указано на важность контроля уровня гликемии, нутрици-

Повышение риска	1	2	3
Прекращение действия всех возможных нефротоксических агентов			
Обеспечение объемного статуса и перфузионного давления			
Обеспечение функционального и гемодинамического мониторинга			
Контроль креатинина плазмы крови и объема мочи			
Избегать гипергликемии			
Рассмотрение возможности применения альтернативных (рентгеноконтрастных) методов диагностики			
Неинвазивные методы обследования			
Решение вопроса об инвазивных методах обследования			
Изменение дозы лекарственных препаратов			
Решение вопроса о начале ЗПТ			
Решение вопроса о переводе больного в ОИТ			
Избегать подключичных катетеров (по возможности)			

Рис. 9.1. Тактика ведения больных в зависимости от стадии острого повреждения

онного статуса, потребности в белках, особенно во время проведения постоянной заместительной почечной терапии (максимально до 1,7 г/кг/сут). Исходя из данных рандомизированных, контролируемых исследований, в настоящий момент нет убедительных данных о возможности медикаментозной профилактики и лечения ОПП. В то же время становится ясно, что только адекватная, целенаправленная, контролируемая инфузионная терапия позволяет минимизировать риск развития почечного повреждения, а у пациентов с ОПП улучшить результаты лечения [43]. По данным ряда исследований [39, 45], либеральная стратегия инфузионной терапии с положительным жидкостным балансом сопровождается большим количеством послеоперационных осложнений, увеличением частоты развития ОПП, чем более консервативная стратегия. В выборе состава замещающих жидкостей в последние годы преимущество остается за сбалансированными электролитными растворами. По данным крупных исследований, использование растворов гидроксипроксиэтилкрахмала сопровождается двукратным увеличением частоты развития ОПП и является независимым фактором риска потребности в ЗПТ [42, 59]. Не принесли успеха попытки использования для профилактики и лечения ОПП петлевых диуретиков, маннитола, низких доз дофамина (≤ 5 мкг/кг/мин), фенолдопама, предсердного натрийуретического пептида, рекомбинантного человеческого инсулиноподобного фактора роста 1 (табл. 9.1).

Пути оптимизации заместительной почечной терапии.

Предметом научных дискуссий до сих пор остаются вопросы

Таблица 9.1. Рекомендации по предотвращению и лечению ОПП

Рекомендации	Уровень доказательности
3.1.1. При отсутствии геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском развития ОПП в качестве начальной терапии для поддержания внутрисосудистого объема предлагается использовать главным образом изотонические растворы кристаллоидов, а не растворы коллоидов (альбумин или крахмал)	(2B)
3.1.2. У пациентов с сосудистым шоком при наличии ОПП или риска развития ОПП рекомендуется использовать вазопрессоры в комбинации с растворами	(1C)

Рекомендации	Уровень доказательности
3.3.1. У пациентов в критическом состоянии предлагается проводить инсулинотерапию, направленную на поддержание целевого уровня глюкозы плазмы крови: 110–149 мг/дл (6,1–8,3 ммоль/л)	(2C)
3.3.2. У больных с любой стадией ОПП предлагается обеспечить общее поступление калорий на уровне 20–30 ккал/кг/сут	(2C)
3.3.4. Предлагается назначать 0,8–1,0 г/кг/сут белка пациентам с ОПП, не нуждающимся в диализе и без признаков гиперкатаболизма; 1,0–1,5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ЗПТ; и вплоть до 1,7 г/кг/сут максимально — пациентам, получающим продленную заместительную почечную терапию и больным с гиперкатаболизмом	(2D)
3.4.1. Рекомендуется не использовать диуретики для предотвращения развития ОПП	(1B)
3.4.2. Предлагается не использовать диуретики для лечения ОПП, за исключением случаев перегрузки объемом	(2C)
3.5.1. Рекомендуется не использовать низкие дозы дофамина для предотвращения или лечения ОПП	(1A)
3.5.2. Предлагается не использовать фенолдопам для предотвращения или лечения ОПП	(2C)
3.5.3. Предлагается не использовать предсердный натрийуретический пептид для предотвращения или лечения ОПП	(2C) (2B)
3.6.1. Рекомендуется не использовать рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста 1 для предотвращения или лечения ОПП	(1B)
3.8.1. Предлагается не использовать аминокликозиды для лечения инфекций, за исключением ситуаций, когда не доступны альтернативные менее нефротоксичные препараты	(2A)
3.8.6. Предлагается использовать амфотерицин В в виде липидного комплекса, а не стандартную форму этого препарата	(2A)
3.9.2. Предлагается не использовать N-ацетилцистеин (N-АЦ) для предотвращения развития ОПП у пациентов в критическом состоянии с гипотонией	(2D)
3.9.3. Рекомендуется не использовать N-АЦ перорально или внутривенно для предотвращения развития послеоперационного ОПП	(1A)
4.4.1. У пациентов с риском развития контраст-индуцированного ОПП рекомендуется внутривенное восполнение объема физиологическим раствором натрия хлорида или растворами натрия бикарбоната, проведение инфузионной терапии предпочтительней, чем отказ от нее	(1A)

оптимизации тактики применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) у больных с септическим ОПП. Это прежде всего выработка четких критериев начала и окончания процедур ЗПТ, использование интермиттирующих, постоянных или гибридных методик ЗПТ, режимов и дозы ЗПТ, выбор режима антикоагуляции.

Критерии начала заместительной почечной терапии.

Существуют общепринятые показания к немедленному началу заместительной почечной терапии у больных с ОПП (табл. 9.2). К ним относятся: острая гиперкалиемия (особенно при наличии изменений на ЭКГ), выраженная гипергидратация (отек легких, мозга), метаболический ацидоз, необструктивная олигоанурия или анурия, уремические осложнения (перикардит, энцефалопатия) [3]. В последнее время предметом обсуждения становятся показания к более раннему началу ЗПТ для предотвращения органных нарушений, коррекции

Относительные показания к началу ЗПТ	
Критерии RIFLE J или 2-я стадия ОПП (AKIN, KDIGO) у больных в критическом состоянии с полиорганной дисфункцией	
«Внепочечные» показания к началу ЗПТ	
Нозологии	Эффективность
Сепсис, тяжелый острый панкреатит, тяжелые ожоги, острый респираторный дистресс-синдром, кардиохирургические вмешательства, тяжелая сочетанная травма, гепаторенальный синдром	Коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия Коррекция системного воспаления, гиперкатаболизма, тяжелых нарушений терморегуляции
Рабдомиолиз	Элиминация миоглобина, фосфатов, пуринов

водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, системной воспалительной реакции, гиперкатаболизма, при сепсисе, синдроме острого легочного повреждения. Принимая решение о начале ЗПТ, необходимо ориентироваться не только на показатели мочевины и креатинина плазмы крови, но и индивидуально оценить степень нарушения почечной функции, динамику лабораторных показателей, тяжесть состояния пациента и органный дисфункциональный фон, сопутствующие заболевания, оценить пользу и риск проведения метода (гипотония, кровотечение, нарушение ритма). Возможно использовать критерии ОПП (RIFLE, AKIN, KDIGO) для определения показаний к ЗПТ.

Предметом исследований остаются показания и сроки начала ЗПТ у больных ОПП. Так, в метаанализе *C.J. Karvellas* и соавт. [24] было проанализировано 15 исследований с 1985 по 2010 г., из них только два рандомизированных. Общее методологическое качество исследования было низким в связи со значительной гетерогенностью ($I^2 = 78\%$). И если среди всех пациентов отмечалось достоверное снижение 28-дневной летальности ($OR = 0,45$), то при анализе подгрупп достоверного снижения летальности не наблюдалось. Среди пациентов с ранним началом ЗПТ отмечалось лучшее восстановление почечной функции, снижение длительности пребывания в ОРИТ. Средний уровень сывороточного креатинина

Таблица 9.2. Показания к началу заместительной почечной терапии

Рекомендации	
5.1.1. ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия (нет степени)	
5.1.2. Решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но в большей мере на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом (нет степени)	
Абсолютные показания к началу ЗПТ [4]	
Категория	Характеристика
Азотемия	Уровень мочевины в плазме ≥ 36 ммоль/л
Уремические осложнения	Энцефалопатия, перикардит
Гиперкалиемия	≥ 6 ммоль/л и/или изменения на ЭКГ
Гипермагниемия	≥ 4 ммоль/л и/или анурия/отсутствие глубоких сухожильных рефлексов
Ацидоз	$pH \leq 7,15$
Олигоанурия	Диурез < 200 мл/12 ч или анурия
Перегрузка объемом	Резистентные отеки (особенно отек легких, мозга) у больных ОПП
Экзогенные отравления	Элиминация диализируемого яда
Тяжелое и/или быстро прогрессирующее ОПП	Критерии RIFLE F или 3-я стадия ОПП (AKIN, KDIGO)

у пациентов в группе раннего начала ЗПТ исходно составлял 294,0 + 117,1 мкмоль/л, позднего — 387,9 + 105,6 мкмоль/л. В 2013 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в 191 ОРИТ США, с 2001 по 2006 г. [55]. Из 324 999 пациентов, включенных в анализ, ОПП развилось у 21,9% больных, а ЗПТ потребовалась 0,8%. Позднее начало ЗПТ (2-я и 3-я стадия ОПП, через 39,5 и 67,4 ч от момента определения максимального уровня креатинина соответственно) сопровождалось достоверным увеличением летальности. Относительный риск смерти у больных со стартом ЗПТ на 2-й стадии ОПП составил 1,76 (1,40–2,22), 3-й стадии — 2,20 (1,79–2,71). Таким образом, результаты анализа представленных работ позволяют предположить необходимость более раннего начала ЗПТ, особенно при развитии полиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Затягивание с принятием решений у критически больных пациентов может сопровождаться увеличением летальности.

Выбор метода заместительной почечной терапии. В работах 1990-х гг. [6] сообщалось о лучшем контроле азотемии, водно-электролитного баланса, большей гемодинамической стабильности и лучшей выживаемости у больных, получающих ПЗПТ по сравнению с интермиттирующим гемодиализом. По результатам исследования BEST, проведенного в 2000–2001 гг. [53], основным методом ЗПТ у 80% пациентов в ОРИТ были постоянная гемофильтрация/гемодиализация (ПВВГФ/ПВВГДФ), у 16,9% — интермиттирующий гемодиализ на аппаратах «искусственная почка» (ИГД), в 3,1% — перитонеальный диализ, гибридные технологии (SLED) или высокообъемная гемофильтрация. Но в 2005–2006 гг. были опубликованы результаты двух рандомизированных, контролируемых исследований. Одно, проведенное *D.E. Uehlinger* и соавт. [57], не выявило достоверных различий по клиренсу низкомолекулярных веществ, влиянию на гемодинамику, длительности ЗПТ и выживаемости в группах больных, получавших ежедневный ИГД и ПЗПТ. Другое исследование — *Hemodiafe* [58] — не показало достоверных отличий в выживаемости как во всей группе больных (32,6% для ПВВГДФ, 31,5% для ИГД), так и для подгруппы с сепсисом (23,5% для ПВВГДФ, 28,6% для ИГД, $p = 0,23$).

Три метаанализа [2, 17, 44] не выявили достоверных отличий в выживаемости, частоте развития гипотонии, длительности госпитализации при сравнении ПЗПТ и ИГД. Преимуществом ПЗПТ является большая гемодинамическая стабильность у больных с гипотонией, меньшее влияние на внутричерепное давление, большая мобильность аппаратов (нет необходимости в системе водоподготовки). Недостатками ПЗПТ являются высокая стоимость расходных материалов, более низкий клиренс токсинов, применение больших доз антикоагулянтов по сравнению с ИГД. Поэтому до недавнего времени казалось, что у пациентов с ОПП можно использовать ИГД и ПЗПТ в качестве взаимодополняющих методов. Рекомендовалось отдавать предпочтение ПЗПТ у больных с нестабильной гемодинамикой (2В) и повышением внутричерепного давления или генерализованным отеком головного мозга (2В). Но в 2013 г. появился метаанализ [52], оценивающий отдаленные результаты лечения ОПП при сравнении ПЗПТ и ИГД. Выявлено, что у больных, получавших ИГД в качестве заместительной почечной терапии, чаще развивается терминальная хроническая почечная недостаточность, требующая проведения программного гемодиализа (RR 1,99 [95% CI 1,53–2,59]). В недавно опубликованной работе американских авторов [29] отмечено лучшее восстановление почечной функции на 90-й день при применении ПЗПТ (66,6% ИГД и 75,4% ПЗПТ; $p = 0,02$) и отсутствие достоверных отличий между методами на 365-й день (54,1% ИГД и 59,6% ПЗПТ; $p = 0,17$). Таким образом, на сегодняшний день, до получения результатов РКИ методом выбора лечения ОПП в ОРИТ является ПЗПТ, ИГД может применяться у стабильных больных [49].

В последние годы появились публикации об использовании гибридных технологий ЗПТ, в том числе SLED (Sustained low-efficiency dialysis — продолженный низкоэффективный диализ). Эти технологии концептуально и технически совмещают преимущества ПЗПТ и ИГД. Использование методов с низкой скоростью кровотока (150–250 мл/мин), низким потоком диализирующего раствора (200–300 мл/мин) на протяжении 8–12 ч дают следующие преимущества: в связи со снижением скорости ультрафильтрации достигается большая гемодинамическая стабильность, низкая скорость удаления

растворенных веществ препятствует развитию дисэквилибриум-синдрома, продолженная процедура способствует увеличению диализной дозы и сопровождается такой же гемодинамической стабильностью, как ПЗПТ [16].

Выбор дозы заместительной почечной терапии. До середины 2000-х гг. небольшие контролируемые и неконтролируемые исследования отмечали лучшие результаты лечения при использовании более интенсивной стратегии ЗПТ: преимущество ПБВГФ перед ПБВГФ [50], ежедневного ИГД перед стандартным режимом (через день) [51], лучшей выживаемости при использовании диализной дозы 35 мл/кг/ч, а у пациентов с септическим ОПП 45 мл/кг/ч, по сравнению с 20 мл/кг/ч [47]. Кроме того, в 90-х гг. XX в. и в начале 2000-х ученые предполагали возможность значительной элиминации при проведении процедур гемофильтрации среднемолекулярных субстанций, и прежде всего медиаторов воспаления, таких как TNF, IL-1, IL-6, фактора активации тромбоцитов, активированных фракций комплемента, инсулиноподобного фактора роста 1 у пациентов с сепсисом. Позднее было выявлено, что основным путем элиминации среднемолекулярных веществ является не их удаление через мембрану гемофильтра, а их адсорбция на мембране. Величина адсорбции зависит от материала, строения и площади мембраны, от концентрации белков, pH, электролитного состава плазмы, наличия белкового поляризующего слоя. Незначительная интенсивность обмена во время ПЗПТ, малые сорбционная емкость и размеры пор мембран — это факторы, ограничивающие использование ПЗПТ в качестве детоксикационных методик при комплексном лечении сепсиса.

Пожалуй, неожиданными для всех стали результаты двух крупных рандомизированных исследований, проведенных в США и Австралии, которые не выявили достоверных различий в летальности при использовании различных доз ЗПТ у больных с ОПП. Так, в исследовании *P.M. Palevsky* и соавт. [38] летальность в группе более интенсивной стратегии (ежедневный ИГД или SLED, ПЗПТ с предписанной дозой 36,2 мл/кг/ч) составила 53,6%, а в менее интенсивной группе (ИГД или SLED через день, доза ПЗПТ — 21,5 мл/кг/ч) — 51,5%.

Не было достоверных отличий в летальности и в австралийском исследовании RENAL [5] при использовании доз 40 мл/кг/ч и 25 мл/кг/ч. Госпитальная летальность составила 44,7% в обеих группах. Хотя в подгруппе больных сепсисом при применении более высокой дозы ЗПТ летальность была несколько ниже (46,8 против 51,2%), чем при использовании низких доз, но эти различия были недостоверными.

На сегодняшний день рекомендации для ИГД или гибридных технологий таковы: достигнутая доза должна соответствовать $Kt/V = 3,9$ в неделю (1A). При использовании ПЗПТ достигнутая суточная доза составляет 20–25 мл/кг/ч (1A), что соответствует предписанной дозе 25–30 мл/кг/ч для 24-часовой процедуры. При уменьшении времени процедуры (выполнение манипуляций, инструментальных исследований, оперативных вмешательств) доза должна быть пересчитана. Доза ЗПТ также может быть увеличена при необходимости коррекции метаболизма, кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного баланса, которая будет отвечать потребностям пациентов.

Применение высокообъемной гемофильтрации. В начале 2000-х гг. значительное количество небольших контролируемых и неконтролируемых работ показывали улучшение газообмена, гемодинамики и элиминацию цитокинов при применении высокообъемной гемофильтрации (ВОГФ) [28]. Проводились исследования по оценке эффективности использования ПБВГФ с большими объемами замещающих растворов (6–10 л/ч) у больных с сепсисом и септическим шоком — так называемая высокообъемная гемофильтрация (*high-volume haemofiltration — HVHF*). Авторы отмечали достоверное улучшение доставки кислорода, лучшее выведение цитокинов, иммуномодулирующий эффект процедур, увеличение лимфооттока, снижение тяжести органной недостаточности и, в конечном итоге, снижение летальности. Так, в работе *P.M. Honore* и соавт. [22] при проведении 4-часовых процедур с ультрафильтрацией 35 л на фоне конвекционной ПБВГФ у 20 больных с рефрактерным септическим шоком отмечались следующие результаты. У 55% больных выявлено улучшение ряда показателей: на 50% и более повышался сер-

дечный индекс, на 25% повышалась сатурация в смешанной венозной крови, рН в артериальной крови становился больше 7,3, на 50% снижались дозы вазопрессорной поддержки. Летальность в группе ответивших на терапию равнялась 18% (двое из одиннадцати больных). В группе не ответивших на терапию летальность была 100% (девять из девяти больных). Казалось, что ВОГФ является методом ЭОК, значительно снижающим концентрацию в плазме большинства медиаторов воспаления, обеспечивая тем самым возможность для управления воспалительным ответом.

Но в 2012 г. были опубликованы результаты рандомизированного китайского исследования [63], в котором у больных с сепсисом и ОПП применяли дозы 50 и 85 мл/кг/ч. Авторы не отметили различий в 28-дневной летальности (57,4 и 58,3% соответственно), 60-дневной летальности (59,6 и 62,6% соответственно). Авторы не обнаружили достоверных различий между группами в длительности нахождения в ОРИТ и стационаре, дозах вазопрессорной поддержки, тяжести органной дисфункции. Затем в 2013 г. были опубликованы данные мультицентрового исследования IVOIRE, проводившегося во Франции, Бельгии и Голландии с 2005 по 2010 г. Авторы не выявили достоверных различий в 28-дневной летальности, тяжести органной дисфункции, улучшении гемодинамики при сравнении групп пациентов с септическим шоком и ОПП, которым проводилась ПЗПТ в дозе 70 и 35 мл/кг/ч. Летальность составила 37,9 и 40,8% соответственно [23]. И наконец, в 2014 г. опубликованы данные метаанализа, которые показали, что применение ВОГФ не улучшало достоверно выживаемость больных с сепсисом и ОПП, не было достоверных отличий в восстановлении почечной функции, в части исследований не было достоверного влияния на гемодинамику [12].

Таким образом, применение ВОГФ у пациентов с сепсисом и ОПП при применении стандартных гемофильтров нецелесообразно. Увеличение объема замещающего раствора при ПЗПТ резко увеличивает стоимость процедуры и может сопровождаться нарушением терморегуляции.

Использование высокопроницаемых мембран и мембран с высокой сорбционной емкостью. Перспективным

направлением дальнейшего применения постоянных методик ЗПТ у пациентов с сепсисом служат мембраны — высокопроницаемые для средних молекул, так называемые НСО (High Cut-Off) мембраны с высоким коэффициентом отсеки. В опубликованном обзоре при анализе четырех РКИ у 70 больных с сепсисом авторы отмечают достоверное снижение уровня цитокинов, улучшение гемодинамических показателей [19]. Так, в работе *T. Madelaine* и соавт. [31] при использовании мембраны EMiC2 (Fresenius Medical Care) с коэффициентом отсеки 40 кДа отмечался достоверно больший клиренс свободных легких цепей иммуноглобулина — каппа (κ-FLC) с молекулярным весом 23 кДа и альбумина (68 кДа) по сравнению с мембраной из полисульфона (коэффициент отсеки 30 кДа). Необходимо отметить, что клиренс альбумина при применении высокопроницаемой мембраны резко снижается уже в первые часы процедуры. Так, через 4 ч он снизился с 0,2 до 0,05 мл/мин. Клиренсы по креатинину (113 Да) и β₂-микроглобулину (11,8 кДа) достоверно не различались между группами. Однако нельзя забывать, что применение гемофильтров с повышенной пористостью сопряжено с риском потери необходимых субстанций (лекарственные препараты, гормоны, питательные и противовоспалительные компоненты).

Следующим направлением исследований для лечения пациентов с сепсисом является разработка мембран для гемофильтров с расширенными сорбционными свойствами. Так, в Японии разработаны мембраны для гемодиафильтрации из полиметилметакрилата (ПММА), с высокой сорбционной емкостью для цитокинов. У 55 пациентов с сепсисом и септическим шоком применение ПММА в режиме SLED способствовало улучшению гемодинамики и газообмена, снижению уровня IL-6, нормализации уровня HLA-DR [36]. В экспериментальной работе на свиньях [46] использовалась мембрана из полиакрилонитрила, модифицированная покрытием из полиэтиленimina. Мембрана имела положительный заряд, связывающий отрицательно заряженный эндотоксин, и, как показали результаты эксперимента *in vitro*, за 60 мин циркуляции было сорбировано 66% введенного эндотоксина (40 УЕ/мл *E. coli* O55:B5 Biowhittaker). Кроме элиминации

эндотоксина, в эксперименте *in vivo* выявлено достоверное снижение уровня IL-1 β .

Применение сорбционных технологий. В патогенезе сепсиса значимая роль принадлежит бактериальному эндотоксину, представляющему собой липополисахарид (LPS), который составляет до 75% внешней мембраны грамотрицательных бактерий. В кровотоке он связывается с острофазным липополисахарид-связывающим белком (LBP) и образует комплекс (LPS-LBP), который взаимодействует с CD14 рецептором макрофагов и циркулирующих моноцитов, с участием фактора миелоидной дифференцировки 2-го типа (MD2). При этом активируется Толл-подобный рецептор (TLR4), что ведет к фосфорилированию неактивного комплекса ингибиторного белка κB , и другие факторы транскрипции, запускающие ядерный фактор каппа бета (NF- κB). Гены цитокинов, хемокинов, факторов свертывания, комплемента, острофазных белков и синтетазы оксида азота содержат участки связывания NF- κB в своих промоторных зонах [56]. В результате происходит изменение транскрипции генов, отвечающих за клеточный и гуморальный компоненты системной воспалительной реакции, запускаются механизмы выработки цитокинов и других факторов воспаления. Липополисахарид, изменяя экспрессию более 300 генов, активирует эндотелиоциты и лейкоциты, которые продуцируют провоспалительные медиаторы (особенно TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), запускает процесс активации комплемента и свертывания крови [32]. Провоспалительные цитокины, медиаторы воспаления приводят к высвобождению активных метаболитов кислорода, в том числе окиси азота, оказывающих повреждающее действие как на эндотелий, так и на клетки органов и тканей, что, в конечном итоге, приводит к органной недостаточности. К сожалению, попытки модулировать иммунологический ответ при сепсисе с использованием ряда лекарственных препаратов: моноклональных антител к липополисахариду (HA-1A, E5), антагониста MD2-TLR4 рецептора, активированного протеина C, статинов, антагонистов к TNF (цитофаб) не показали улучшения выживаемости в рандомизированных контролируемых исследованиях. В связи с этим возможность

элиминации LPS с помощью селективной сорбции представляет значительный интерес.

В ряде исследований отмечается эффективность использования гемоперфузии с полимиксином В, адсорбированным на полистироловой мембране (PMX-F) для элиминации эндотоксина грамотрицательных бактерий и медиаторов воспалительного каскада. В Японии с 1994 г. выполнено более 100 000 процедур PMX-F. В систематическом обзоре [14] при анализе 28 публикаций выявили, при применении PMX-F достоверно снижался уровень эндотоксина с 8,8 до 2,1 pg/ml, что сопровождалось повышением отношения PaO₂/FiO₂ на 32 мм рт. ст., увеличением среднего артериального давления (АДср.) на 19 мм рт. ст., позволяло снизить дозы вазопрессорных препаратов (допамин/добутамин) на 1,8 мкг/кг/мин. Использование PMX-F у больных сепсисом приводило к снижению летальности, относительный риск смерти (RR) составил 0,53. В группе крайне тяжелых больных (APACHE II > 25 баллов) снижение летальности было более выраженным, RR = 0,45. В то же время авторы отмечают значительную разнородность в исследованиях. В 2009 г. были опубликованы результаты РКИ EUPHAS, в котором PMX-F применялся у больных с абдоминальным сепсисом [13]. Авторы отметили достоверное снижение тяжести органной дисфункции в группе с PMX-F в основном за счет улучшения показателей гемодинамики и почечной функции, снижение 28-дневной летальности (32% в исследуемой группе по сравнению с 53% в контрольной группе). Опубликовано небольшое количество работ, оценивающих влияние PMX-F на показатели системного воспаления. Так, в работе T. Nakamura и соавт. [35] применение PMX-F достоверно снижало уровень матричной металлопротеиназы (MMP-9) и ее ингибитора (TIMP-1), играющих важную роль в патогенезе острого легочного повреждения. В экспериментальном исследовании [10] отмечалось снижение апоптоза эпителиальных клеток почечной ткани за счет снижения экспрессии FAS лиганда, активности каспаз 3, 8, 9 после проведения PMX-F, что, в конечном итоге, способствовало снижению выраженности повреждения почек у больных с сепсисом.

В то же время в 2015 г. опубликованы результаты французского исследования ABDO-MIX [40], которое не показало улучшение выживаемости больных с абдоминальным сепсисом при использовании PMX-F. Летальность в группе PMX-F составила 27,7% по сравнению с 19,5% в контрольной группе. Однако к этому исследованию возникло значительное количество вопросов в связи с проблемами при проведении процедур у 30,2% пациентов (тромбоз контура и другие технические проблемы, гемодинамическая нестабильность). Поэтому так интересны результаты исследования EUPHRATES, проводящегося в настоящее время в США и Канаде.

В Швеции разработан селективный гемосорбент, в котором сорбция LPS осуществляется посредством связывания его с синтетическим пептидом HAE 27 с высокой аффинностью к эндотоксину: ЛПС адсорбер (Alteco® LPS Adsorber) (ЛПС-А). Экспериментальные и клинические работы, оценивающие влияние ЛПС-А на показатели органной дисфункции, динамику эндотоксина и цитокинов в плазме крови, показали снижение концентрации в крови ЛПС, медиаторов воспаления и улучшение показателей гемодинамики, и прежде всего сердечного выброса [1, 27, 62].

Также разработаны новые неселективные сорбционные технологии, позволяющие связывать растворенные вещества за счет гидрофобных ионных взаимодействий, водородных связей и силы Ван-дер-Ваальса. Новые сорбенты обладают высокой биосовместимостью и лишены того широкого спектра побочных реакций, присущего угольным сорбентам. В США разработан сорбент CytoSorb™ (CytoSorbents Corporation, Monmouth Junction, NJ, USA). Так, в экспериментальном исследовании [41] применение гемосорбционных колонок CytoSorb у крыс после болюсного введения эндотоксина способствовало достоверному снижению уровня цитокинов: TNF, интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и IL-10. По сравнению с контрольной группой отмечались лучшие гемодинамические параметры и достоверное увеличение выживаемости. Следующая экспериментальная работа этой группы авторов оценивала эффективность CytoSorb у крыс на смоделированном абдоминальном сепсисе путем перевязки и пункции слепой кишки.

И хотя исследователи не обнаружили достоверного снижения уровня про- и противовоспалительных цитокинов, улучшения гемодинамики после применения гемосорбционных колонок по сравнению с контрольной группой, но наблюдали, как и в предыдущем исследовании, достоверное улучшение выживаемости в основной группе.

Кроме того, были разработаны и внедрены в практическое здравоохранение комбинированные методики очищения крови, среди которых наиболее известная coupled plasma filtration adsorption (CPFA) — комбинированная плазмифльтрация и адсорбция. Аппарат Lynda фирмы «Bellco» позволяет в едином экстракорпоральном контуре проводить две процедуры. Во-первых, это плазмсорбция на гидрофобной стирольной смоле с высокой аффинностью и сорбционной емкостью к цитокинам и другим медиаторам воспаления, параллельно проводится постоянная вено-венозная гемофильтрация [48]. Эффективность и безопасность данной методики экстракорпорального очищения крови оценивалась в значительном количестве экспериментальных и клинических работ [54], получены противоречивые результаты по влиянию CPFA на элиминацию цитокинов, влиянию процедур на центральную гемодинамику, реполяризацию миокарда. В то же время результаты многоцентрового итальянского исследования не доказали улучшения выживаемости при применении CPFA у больных септическим шоком [30]. Наконец, в 2015 г. опубликован метаанализ по применению CPFA у больных с сепсисом. Отмечено, что, несмотря на недостатки исследований, применение процедуры CPFA сопровождается улучшением выживаемости [20]. Перспективная область применения CPFA — лечение печеночной недостаточности. Ряд авторов описывают значительное снижение уровня общего билирубина при использовании данной методики [11].

Плазмотехнологии в лечении сепсиса. В начале 2000-х гг. были получены обнадеживающие результаты по использованию плазмообмена у больных сепсисом. Так, в 2002 г. были опубликованы результаты исследования [9], показывающие достоверное снижение 28-дневной летальности при применении плазмообмена у больных сепсисом (33,3% по сравнению

с 53,8% в контрольной группе). В ряде публикаций отмечались положительное влияние процедур плазмообмена на системную гемодинамику, тенденция к снижению тяжести органной дисфункции у больных с сепсисом. В то же время ряд авторов при использовании плазмообмена не получили значимых отличий в гемодинамических показателях, концентрации провоспалительных цитокинов и достоверного снижения летальности. Необходимо отметить, что для эффективной элиминации факторов патогенности необходимо удалить не менее одного объема циркулирующей плазмы, что в свою очередь приводит к значительной потере факторов свертывания крови, альбумина, иммуноглобулинов и требует адекватного замещения свежезамороженной плазмой и растворами альбумина. Возрастает риск инфицирования вирусами и другие посттрансфузионные осложнения.

Комбинация методик экстракорпорального очищения крови. Молекулярной основой сложного патогенеза сепсиса является образование и поступление в кровоток широкого спектра воспалительных медиаторов в ответ на инфекцию, что и обуславливает полиорганное повреждение, развитие септического шока. Современное лечение данной патологии заключается в контроле очага инфекции, своевременной и адекватной антибактериальной терапии, поддержке жизненно важных органов. Экстракорпоральное очищение крови рассматривается как выгодная стратегия, позволяющая элиминировать медиаторы воспаления и микробные токсины, однако рандомизированные контролируемые исследования показали, что соотношение риск/выгода для большинства методик остается неопределенным, за исключением процедур селективной ЛПС-адсорбции с применением колонок с иммобилизованным полимиксином В и терапевтического плазмообмена. Поиск новых подходов к экстракорпоральной терапии сепсиса представляется важной и актуальной задачей для клиницистов всего мира [64].

Современные методы молекулярной гемокоррекции позволяют проводить этиопатогенетическую терапию сепсиса, с одной стороны, элиминируя этиотропный агент — молекулы эндотоксина (за счет селективной ЛПС-адсорбции), с другой —

удаляя эффекторные субстанции системного воспаления, замещая функции пораженных органов и систем, восстанавливая гомеостаз организма (процедура комбинированной плазмодифльтрации и адсорбции (CPFA), конвекционно-фильтрационные методики с применением сверхвысокопроницаемых мембран).

Сочетанное применение разнонаправленных сорбционных и фильтрационных комбинаций методик: ЛПС-адсорбция + CPFA либо ЛПС-адсорбция + гемодиализация/гемодиализ с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров являются патогенетически обоснованными методами лечения, которые позволяют увеличить спектр удаляемых молекул и приводят к взаимному усилению лечебного воздействия входящих в нее процедур. Наличие в составе сочетанной терапии фильтрационных методик (CPFA, гемодиализация с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров) также оправдано благодаря их способности корректировать водно-электролитные, метаболические нарушения, уремию, нередко сопровождающие сепсис-ассоциированную полиорганную дисфункцию [60]. ЛПС-адсорбция с применением картриджей с иммобилизованным полимиксином В показала свою эффективность, воздействуя одновременно на бактериальный эндотоксин, молекулы — посредники развития системной воспалительной реакции и на активированные клетки иммунной системы посредством сорбции и афереза [37]. Наряду с вышеописанным, для гемоперфузии с использованием колонок с иммобилизованным полимиксином В характерно плейотропное иммуномодулирующее действие, являющееся ценным терапевтическим эффектом, учитывая, что сепсис характеризуется трансформацией гипервоспаления в иммуносупрессию или их параллельным сосуществованием [15].

Методика CPFA нацелена на неселективное удаление растворимых медиаторов воспаления (IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-16, IL-18, MIP-x, MIP- β , TNF- α , CRP, VEGF, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1, ENA-78, ангиогенин и др.), что обеспечивается комплексом различных механизмов массопереноса, таких как диффузия, конвекция, адсорбция, комплекс которых выполняет иммуномодули-

рующую роль [7]. К преимуществам СРФА относится прохождение плазмы (а не крови) через сорбционную колонку, что позволяет увеличить время контакта с сорбционной поверхностью, тем самым улучшая эффективность процедуры. Объем обработанной плазмы за сессию является важной детерминантой, статистически значимо влияющей на летальность пациентов [8].

Методика гемодиализации с применением сверхвысокопроницаемых фильтров (например ЕМiС2) такая же, как и при стандартной гемофильтрации или диализе, — изменен только размер пор мембраны (40 kDa), что и обеспечивает увеличение клиренса субстанций со средней молекулярной массой, не приводя к потерям альбумина и факторов свертывания [34]. Эти фильтры аналогичны по проницаемости порам базальной гломерулярной мембраны почек, что позволяет сделать предположение о физиологическом характере его терапевтического воздействия.

К критериям инициации сочетанной экстракорпоральной терапии относятся: клиничко-лабораторные признаки сепсиса, концентрация прокальцитонина более 2 нг/мл, уровень активности эндотоксина (ЕАА) выше 0,6. Модальность сочетанной терапии — в условиях «единого» экстракорпорального контура или последовательный вариант проведения — определяют конкретную клиническую ситуацию. Оценка эффективности сочетанной экстракорпоральной терапии осуществляется по изменению параметров гемодинамики, оксигенации, степени снижения вазопрессорной поддержки, маркеров микробной нагрузки, концентрации прокальцитонина.

В НИЦССХ им. А.Н. Бакулева в период с 2009 по 2014 г. было проведено исследование по применению сочетанной экстракорпоральной терапии в составе комплексного лечения у кардиохирургических пациентов с граммотрицательным сепсисом. Пациентам, вошедшим в исследование, проводили комбинации процедур: ЛПС-сорбция + СРФА либо ЛПС-сорбция + ЕМiС2. Было показано, что применение сочетанной терапии безопасно и эффективно у кардиохирургических пациентов, позволяет оптимизировать результаты интенсивной терапии и увеличить показатель 28-дневной выживаемости [61].

Таким образом, следует сказать, что к настоящему времени, безусловно, методы экстракорпорального очищения крови прочно вошли в арсенал комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений. Эти методы позволяют воздействовать на патогенетические механизмы развития и прогрессирования синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса, а также предупреждать возникновение тяжелых, а порой и фатальных осложнений синдрома полиорганной недостаточности.

Литература

1. *Ala-Kokko T.I., Laurila J., Koskenkari J.* A new endotoxin adsorber in septic shock: observational case series // *Blood Purif.* — 2011. — Vol. 32 (4). — P. 303–309.
2. *Bagshaw S.M., Berthiaume L.R., Delaney A. et al.* Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36. — P. 610–617.
3. *Bagshaw S.M., Cruz D.N., Gibney R.T. et al.* A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients // *Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 13. — P. 317.
4. *Bagshaw S.M., George C., Bellomo R.* Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 12 (2). — P. 47.
5. *Bellomo R., Cass A., Cole L. et al.* Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 1627–1638.
6. *Bellomo R., Farmer M., Bhonagiri S. et al.* Changing acute renal failure treatment from intermittent hemodialysis to continuous hemofiltration: impact on azotemic control // *Int. J. Artif. Organs.* — 1999. — Vol. 22. — P. 145–150.
7. *Berlot G. et al.* Coupled plasma filtration-adsorption. // In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* / Ed. J.-L. Vincent. — 2012. — P. 653–657.
8. *Berlot G., Agbedjro A., Tomasini A. et al.* Effects of the volume of processed plasma on the outcome, arterial pressure and blood procalcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treated with coupled plasma filtration and adsorption // *Blood Purif.* — 2014. — Vol. 37 (2). — P. 146–151.

9. *Busund R., Koukline V., Utrobin U. et al.* Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial // *Intensive Care Med.* — 2002. — Vol. 28 (10). — P. 1434–1439.
10. *Cantaluppi V., Assenzio B., Pasero D. et al.* Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors // *Intensive Care Med.* — 2008. — Vol. 34 (9). — P. 1638–1645.
11. *Caroleo S., Rubino A.S., Tropea F. et al.* Coupled plasma filtration adsorption reduces serum bilirubine in a case of acute hypoxic hepatitis secondary to cardiogenic shock // *Int. J. Artif. Organs.* — 2010. — Vol. 33 (10). — P. 749–752.
12. *Clark E., Molnar A.O., Joannes-Boyau O. et al.* High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 18. — P. 7.
13. *Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R. et al.* Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: The EUPHAS Randomized Controlled Trial // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301 (23). — P. 2445–2452.
14. *Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R. et al.* Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 11 (2). — P. 47.
15. *Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D. et al.* Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35. — P. 1284–1289.
16. *Fieghen H.E., Friedrich J.O., Burns K.E. et al.* The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury // *BMC. Nephrol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 32.
17. *Ghahramani N., Shadrou S., Hollenbeak C.* A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure // *Nephrol (Carlton).* — 2008. — Vol. 13. — P. 570–578.
18. *Gomez H., Ince C., De Backer D. et al.* A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury // *Shock.* — 2014. — Vol. 41 (1). — P. 3–11.
19. *Haase M., Bellomo R., Morgera S. et al.* High cut-off point membranes in septic acute renal failure: a systematic review // *Int. J. Artif. Organs.* — 2007. — Vol. 30 (12). — P. 1031–1041.
20. *Hazzard I., Jones S., Quinn T.* Coupled plasma haemofiltration filtration in severe sepsis: systematic review and meta-analysis // *J. R. Army Med. Corps.* — 2015. — Vol. 161 (Suppl. 1). — P. i17–i22.
21. *Honore P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O. et al.* Septic AKI in ICU patients: diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and

- timing: a comprehensive review of recent and future developments // *Ann. Int. Care.* — 2011. — Vol. 1. — P. 32.
22. *Honore P.M., Joannes-Boyau O., Gressen B.* Blood and plasma treatments: The rationale of high-volume hemofiltration // *Contrib. Nephrol.* — 2007. — Vol. 156. — P. 387–389.
23. *Joannes-Boyau O., Honore P.M., Perez P. et al.* High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial // *Intensive Care Med.* — 2013. — Vol. 39 (9). — P. 1535–1546.
24. *Karvellas C.J., Farhat M.R., Sajjad I. et al.* A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 15. — P. 72.
25. *Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S. et al.* Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000–2012 // *JAMA.* — 2014. — Vol. 311 (13). — P. 1308–1316.
26. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.* KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int. Suppl.* — 2012. — Vol. 2. — P. 1–126.
27. *Kulabukhov V.V.* Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2008. — Vol. 52 (7). — P. 1024–1025.
28. *Laurent I., Adrie C., Vinsonneau C. et al.* High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: A randomized study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46. — P. 432–437.
29. *Liang K.V., Sileanu F.E., Clermont G. et al.* Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — Dec. 17. — pii:CJN.01290215.
30. *Livigni S., Bertolini G., Rossi G. et al.* Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: A multicenter randomised controlled clinical trial // *BMJ.* — 2014. — Vol. 4 (1).
31. *Madelaine T., Page M., Prothet J. et al.* Super high-flux continuous hemodialysis in septic shock: a case report // *Nephrol. Ther.* — 2013. — Vol. 9 (7). — P. 497–500.
32. *Marshall J.C., Foster D., Vincent J.L. et al.* Diagnostic and Prognostic Implications of Endotoxemia in Critical Illness: Results of the MEDIC Study // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 190. — P. 527–534.
33. *Mårtensson J., Bellomo R.* Sepsis-Induced Acute Kidney Injury // *Crit. Care Clin.* — 2015. — Vol. 31 (4). — P. 649–660.

34. *Naka T., Haase M., Bellomo R.* Super high-flux or high cut-off hemofiltration and hemodialysis // *Contrib. Nephrol.* — 2010. — Vol. 166. — P. 181–189.
35. *Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T. et al.* Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients // *Blood Purif.* — 2004. — Vol. 22 (3). — P. 256–260.
36. *Nishida O., Nakamura T., Kuriyama N.* Sustained High-Efficiency Daily Diafiltration Using a Mediator-Adsorbing Membrane (SHEDD-fA) in the Treatment of Patients with Severe Sepsis // *Contrib. Nephrol. Basel, Karger.* — 2011. — Vol. 173. — P. 172–181.
37. *Ono S., Kimura A., Hiraki S. et al.* Removal of increased circulating CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers // *Surgery.* — 2013. — Vol. 153 (2). — P. 262–271.
38. *Palevsky P.M., Zhang J.H., O'Connor T.Z. et al.* Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 7–20.
39. *Payen D., De Pont A.C., Sakr Y. et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 12. — P. R74.
40. *Payen D.M., Guilhot J., Launey Y. et al.* Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial // *Intensive Care Med.* — 2015. — Vol. 41 (6). — P. 975–984.
41. *Peng Z.Y., Carter M.J., Kellum J.A.* Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36 (5). — P. 1573–1577.
42. *Prowle J.R., Bellomo R.* Fluid administration and the kidney // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2013. — Vol. 19. — P. 308–314.
43. *Prowle J.R., Chua H.R., Bagshaw S.M. et al.* Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury — a systematic review // *Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 16. — P. 230.
44. *Rabindranath K., Adams J., Macleod A.M. et al.* Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 18. — CD003773.
45. *Rahbari N.N., Zimmermann J.B., Schmidt T. et al.* Metaanalysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96. — P. 331–341.
46. *Rimmelé T., Assadi A., Cattenoz M. et al.* High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption

- properties in septic pigs // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24 (2). — P. 421–427.
47. *Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 26–30.
48. *Ronco C., Brendolan A., Lonnemann G. et al.* A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30 (6). — P. 1250–1255.
49. *Ronco C., Ricci Z., De Backer D. et al.* Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus // *Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 19 (1). — P. 146.
50. *Saudan P., Niederberger M., De Seigneux S. et al.* Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1312–1317.
51. *Schiff H.* Daily haemodialysis in acute renal failure. Old wine in a new bottle? // *Minerva Urol. Nefrol.* — 2004. — Vol. 56. — P. 265–277.
52. *Schneider A.G., Bellomo R., Bagshaw S.M. et al.* Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med.* — 2013. — Vol. 39 (6). — P. 987–997.
53. *Swartz R.D., Bustami R.T., Daley J.M. et al.* Estimating the impact of renal replacement therapy choice on outcome in severe acute renal failure // *Clin. Nephrol.* — 2005. — Vol. 63. — P. 335–345.
54. *Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A. et al.* Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock // *Shock.* — 2009. — Vol. 31 (5). — P. 473–480.
55. *Thakar C.V., Christianson A., Almenoff P. et al.* Degree of Acute Kidney Injury before Dialysis Initiation and Hospital Mortality in Critically Ill Patients // *Int. J. Nephrol.* — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 827459.
56. *Triantafilou M., Triantafilou K.* Sepsis: molecular mechanisms underlying lipopolysaccharide recognition // *Expert. Rev. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 6 (4). — P. 1–18.
57. *Uehlinger D.E., Jakob S.M., Ferrari P. et al.* Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1630–1637.
58. *Vinsonneau C., Camus C., Combes A. et al.* Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial // *Lancet.* — 2006. — Vol. 368. — P. 379–385.
59. *Wiedermann C.J., Dunzendorfer S., Gaioni L.U. et al.* Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 14. — P. 191.

60. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N. et al. A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis // *Blood Purif.* — 2015. — Vol. 39. — P. 210–217.
61. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N. et al. Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery // *Blood Purif.* — 2014. — Vol. 37 (1). — P. 39–46.
62. Yaroustovsky M., Abramyan M., Popok Z. et al. Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay // *Blood Purif.* — 2009. — Vol. 28 (3). — P. 227–233.
63. Zhang P, Yang Y, Liv R. et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — Vol. 27. — P. 967–973.
64. Zhou F, Peng Z, Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41 (9). — P. 2209–2220.

Глава 10. Особенности диагностики и интенсивной терапии сепсиса у детей

А.У. Лекманов, П.И. Миронов

Эпидемиология. Сепсис является одной из ведущих причин госпитальной летальности у детей. В США ежегодно госпитализируются 75 000 детей, и почти 50% всех госпитализированных в мире детей умирают от сепсиса [1]. Хотя смертность от сепсиса среди педиатрических пациентов существенно ниже в сравнении с взрослыми, эпидемиологические исследования показали, что имеется двухфазная модель возрастных отличий частоты развития и летальности при сепсисе. Частота неонатального сепсиса составляет от 1 до 8/1000 живорожденных, смертность — 16%. В период детства частота снижается до 0,2/1000, смертность — до 10%. У взрослых старше 85 лет частота увеличивается до 26,2/1000 и смертность до 38,4% [2, 3].

В большом исследовании, обозначенном как тренд эпидемиологии педиатрического сепсиса с 1995 по 2005 г. [4], среди 17 542 детей, госпитализированных по поводу сепсиса в клиники семи штатов США, было выявлено существенное увеличение, почти на 60%, случаев сепсиса прежде всего за счет новорожденных, особенно с очень низкой массой тела (менее 1800 г). Авторы связывают такое увеличение случаев сепсиса среди новорожденных с расширением неонатальной национальной программы. Вместе с тем смертность детской популяции от сепсиса снизилась с 1995 по 2000 г. с 13,9 до 8,9% и оставалась стабильной до 2005 г.

При исследовании распространенности сепсиса с 2004 по 2012 г. у детей до 18 лет в 44 госпиталях США по различным

кодам МКБ-9 [5] было обнаружено, что его распространенность выросла с параллельным снижением смертности. При этом было выявлено, что оценки распространенности, использования ресурсов и смертности педиатрических пациентов с сепсисом в детских больницах сильно варьируют в зависимости от используемого метода эпидемиологического анализа.

Долгое время отсутствовали многоцентровые исследования при сепсисе у детей в различных странах с применением проспективной методологии. Такое исследование Sepsis PRevalence OUtcomes and Therapies (SPROUT) [6] среди 7 тыс. детей (средний возраст 3 года) в 128 педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии (ПОРИТ) 26 различных стран показало, что педиатрический сепсис в соответствии с консенсусными критериями выявлен у 569 детей (8,2%) пациентов, что фактически соответствовало пропорциям у взрослых критических пациентов [7]. Это означает, что в типичном ПОРИТ на 16 коек в среднем должен находиться хотя бы один ребенок с сепсисом!

Между тем в реальности распространенность педиатрического сепсиса и связанная с ним смертность существенно занижена, как и ассоциированная с сепсисом последующая заболеваемость нейродегенеративными и когнитивными расстройствами [8, 9].

Хотя у детей смертность ниже, чем у взрослых, дети также имеют высокий риск смертельного исхода [10, 11]. Так, у пациентов ПОРИТ Японии, по данным национального регистра [12], смертность при сепсисе и септическом шоке составила 19%.

В ПОРИТ Колумбии [13] среди более чем 1000 детей септический шок выявлен у 48%, тяжелый сепсис — у 25% и сепсис — у 27%. Смертность по всем группам в среднем составляла 18%. Отмечено, что летальность в значительной мере связана с социально-экономическим развитием регионов и, соответственно, уровнем оказания медицинской помощи.

В Италии смертность от сепсиса и септического шока у детей составила соответственно 17 и 58% [14]. Летальность при септическом шоке у детей Франции с октября 2009 по сентябрь 2011 г. составила 42% [15].

Бактериальный сепсис в США входит в число 10 ведущих причин смерти у детей от 0 до 14 лет [16]. А.С. Czaja и соавт. [17] выявили раннюю смертность 6,8% при сепсисе среди 7183 пациентов между 1990 и 2003 г. Смертность варьировала в зависимости от географического региона: она существенно не отличалась в Северной Америке (21%), Европе (29%), Австралии и Новой Зеландии (32%), в то время как в Азии и Африке она достигала 40% [3], причем госпитальная смертность составляла 25%, что контрастирует с несколькими большими эпидемиологическими исследованиями и смертностью от 4 до 10% [18–20]. Однако эти исследования использовали коды МКБ-9, которая занижает тяжесть заболеваний и тем самым недооценивает смертность [6, 21]. В недавнем исследовании при использовании расширения кодов МКБ-9 смертность в ПОРИТ составляла 26,4% [22], а при проспективном изучении выявили краткосрочную смертность до 24% [13, 23, 24]. При этом смертность была связана с мультиорганной дисфункцией (МОД). Ранее указывались цифры от 19 до 57% смертей для детей в связи с сепсис-связанной МОД [25–27]. Существенно, что среди выживших у пятой части детей была выявлена умеренная функциональная инвалидность.

Все это послужило основанием к более детальному обсуждению доказательных подходов к проблеме диагностики и интенсивной терапии сепсиса у детей.

Терминология и диагностика педиатрического сепсиса.

В связи с предстоящим пересмотром определения сепсиса у взрослых пациентов в педиатрии в новой редакции Российского консенсуса следует остановиться на определениях сепсиса и септического шока.

Прежде всего необходимо отметить, что определения сепсиса, согласно современным дефинициям [28], в нашей стране придерживаются в основном анестезиологи-реаниматологи. Это вносит существенные разногласия как при постановке диагноза и организации интенсивной терапии, особенно когда это нехирургические пациенты, так и в случае патологоанатомического исследования.

Диагностические критерии сепсиса и септического шока у детей подобны, но не идентичны таковым у взрослых, и они

основываются на решениях Международной согласительной конференции по дефиниции педиатрического сепсиса (Сан-Антонио, 2002) [29], что подтверждено гайдлайном Surviving Sepsis Campaign 2012 [30]. Приемлемость данной терминологии для отечественных педиатрических отделений интенсивной терапии была подтверждена в мультицентровом исследовании [31].

С учетом особенностей течения сепсиса необходимо выделять шесть клинически и физиологически значимых возрастных групп детей (табл. 10.1).

В табл. 10.2, 10.3 и 10.4 представлены специфические определения ССВР, инфекции, сепсиса, тяжелого сепсиса и шока, критериев органной недостаточности и система оценки тяжести состояния при сепсисе у детей (специфические педиатрические особенности выделены жирным шрифтом).

Конечно, представляется привлекательным по аналогии со взрослыми термин «сепсис» идентифицировать с тяжелым сепсисом. Однако отсутствие полномасштабных контролируемых испытаний в педиатрической популяции не позволяет в настоящее время осуществить это. Пока для более точного выявления риска гибели ребенка с инфекционно-воспалительным заболеванием рекомендуется учет как септического статуса, так и оценки по PELOD (табл. 10.5).

$$\begin{aligned} \text{Оценка возможности гибели пациента} &= \\ &= 1 \div (1 + \exp[7,64 - 0,30 \times \text{PELOD}]). \end{aligned}$$

Выявлено, что, если проводить оценку по шкале PELOD и знать наихудший уровень септического состояния ребенка (ССВР, сепсис, тяжелый сепсис, шок) за время нахождения

Таблица 10.1. Возрастные группы детей применительно к определению сепсиса

Новорожденные	0–7 дней
Новорожденные	1 нед. — 1 мес.
Младенцы	1 мес. — 1 год
Дошкольники	2–5 лет
Школьники	6–12 лет
Подростки	13 лет — менее чем 18 лет

Таблица 10.2. Определения системной воспалительной реакции, инфекции, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у детей

<p>ССВР Присутствие, по меньшей мере, двух из следующих четырех критериев, один из которых обязательно аномальная температура или число лейкоцитов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – центральная температура > 38,5 °С; – тахикардия, определяемая как средняя частота сердечных сокращений, превышающая 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы в отсутствие внешних стимулов, длительного приема лекарств, болевого стимула или иной необъяснимый персистирующий подъем в течение более чем 0,5–4 ч, или для детей менее 1 года брадикардия определяемая как средняя частота сердечных сокращений менее 10 возрастного перцентилля в отсутствие внешнего вагусного стимула, назначения β-блокаторов или врожденных пороков сердца или необъяснимой персистирующей депрессии длительностью более 0,5 ч; – средняя частота дыханий, превышающая 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы, или необходимость в искусственной вентиляции легких при остром процессе не связанной с нейромышечными заболеваниями или воздействием общей анестезии; – число лейкоцитов увеличено или снижено по сравнению с возрастной нормой (только не вторичная индуцированная химиотерапией лейкопения) или > 10% незрелых нейтрофилов
<p>Инфекция Предполагаемая или доказанная (высев возбудителя, гистологическое подтверждение инфекции или положительные данные полимеразной цепной реакции), вызванная любым патогеном, или клинические синдромы, ассоциированные с высокой вероятностью инфекции. Доказательство инфекции включает в себя позитивные находки, или клиническое объяснение методов визуализации, или лабораторных тестов (таких как лейкоциты в стерильных жидкостях организма, перфорация внутреннего органа, рентгенографические данные, подтверждающие наличие пневмонии, петехиальная, или пурпурная сыпь, или острая пурпура)</p>
<p>Сепсис ССВР в присутствии или как результат предполагаемой или доказанной инфекции</p>
<p>Тяжелый сепсис Сепсис плюс одно из нижеперечисленного: кардиоваскулярная органная дисфункция, или острый респираторный дистресс-синдром, или две и более дисфункции других органов и систем (см. табл. 10.5)</p>
<p>Септический шок Сепсис и кардиоваскулярная органная дисфункция</p>

ребенка в ПОРИТ, можно увеличить способность шкалы предсказывать риск гибели больного. Отношение рисков для риска развития летального исхода составляет 7,43 при сепсисе, 27,40 — при тяжелом сепсисе и 61,40 — при септическом шоке. Если мы принимаем во внимание отношение

Таблица 10.3. Возраст-специфические пороговые диагностические значения ССВР

Возрастные группы	ЧСС в мин		Число дыханий в минуту	Число лейкоцитов 10^3 мм^3	Систолическое АД мм рт. ст.
	Тахикардия	Брадикардия			
0–7 дней	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
1 нед. — 1 мес.	> 180	< 100	> 40	> 19,5 < 5	< 75
1 мес. — 1 год	> 180	< 90	> 34	> 17,7 < 5	< 100
2–5 лет	> 140	—	> 22	> 15,5 < 6	< 94
6–12 лет	> 130	—	> 18	> 13,5 < 4,5	< 105
От 13 до 18 лет	> 110	—	> 14	> 11 < 4,5	< 117

Таблица 10.4. Критерии органной дисфункции у детей

<p>Кардиоваскулярная дисфункция Несмотря на назначение изотонической жидкости внутривенно болюсно > 40 мл/кг:</p> <ul style="list-style-type: none"> – падение артериального давления (гипотензия) менее 5 возрастного перцентиля, или систолическое давление снижено на 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы; – или необходимость в вазопрессорах для поддержания артериального давления в пределах нормы (допамин > 5 мкг/кг/мин или добутамин, адреналин или норадреналин в любой дозировке); – или два из пяти ниже перечисленных симптомов. <ol style="list-style-type: none"> 1. Необъяснимый метаболический ацидоз, дефицит оснований > 5,0 mEq/L 2. Увеличение содержания лактата в артериальной крови более чем в 2 раза от нормального 3. Олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/ч) 4. Удлинение времени капиллярного наполнения более чем на 5 с 5. Разница между центральной и периферической температурой > 3 °C
<p>Респираторная дисфункция</p> <ul style="list-style-type: none"> – $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ в отсутствие порока сердца синего типа или наличия сопутствующей патологии легких; – или $\text{PaCO}_2 > 65 \text{ torr}$ или 20 мм рт. ст. сверх обычного содержания PaCO_2; – или доказанная необходимость в кислороде или > на 50% FiO_2 для поддержания сатурации > 92%; – или необходимость в неэлектрической инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких
<p>Неврологическая дисфункция</p> <ul style="list-style-type: none"> – оценка по шкале комы Глазго < 11 баллов – острое изменение ментального статуса с уменьшением оценки по шкале комы Глазго < 3 баллов от исходного
<p>Гематологическая дисфункция</p> <ul style="list-style-type: none"> – число тромбоцитов < 80 000 мм^3 или их снижение на 50% от наивысшего уровня, наблюдаемого за последние 3 дня (для хронических онкогематологических больных)
<p>Почечная дисфункция</p> <ul style="list-style-type: none"> – креатинин плазмы крови более чем в 2 раза выше возрастной нормы или его двукратное увеличение от базового уровня

<p>Печеночная дисфункция</p> <ul style="list-style-type: none"> – уровень общего билирубина > 4мг/дл (за исключением новорожденных) – АЛТ в два раза превышает возрастной лимит

Таблица 10.5. Шкала оценки тяжести состояния PELOD

Оцениваемые органы системы	Балльная оценка тяжести поражения			
	0	1	10	20
<p>Респираторная система PaO_2 мм рт. ст./FiO_2 (кПа/%) PaCO_2 мм рт. ст. (кПа) ИВЛ</p>	> 70 (9,3) и ≥ 90 (11,7) нет	— — есть	< 70 (9,3) или > 90 (11,7) —	— — —
<p>Кардиоваскулярная система Число сердечных сокращений в минуту</p>				
< 12 лет	≤ 195	—	> 195	—
> 12 лет	≤ 150	—	> 150	—
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	и		или	
< 1 мес.	> 65	—	35–65	< 35
1 мес. — 1 год	> 75	—	35–75	< 35
1–12 лет	> 85	—	45–85	< 45
≥ 12 лет	> 95	—	55–95	< 55
<p>Неврологическая система Оценка по шкале комы Глазго (баллы) Реакция зрачков</p>	12–15 и есть	7–11	4–6 или зрачки фиксированы	3 —
<p>Печеночная система АЛТ или SGOT, ЕД/л Протромбиновое время (% от нормы)</p>	< 950 и > 60 или < 1,4	≥ 950 или ≤ 60 или 1,4	— —	— —
<p>Почечная система: креатинин, мкмоль/л (мг/дл)</p>				
< 7 дней	< 140 (1,59)	—	≥ 140 (1,59)	—
7 дней — год	< 55 (0,62)	—	≥ 55 (0,62)	—
1–12 лет	< 100 (1,13)	—	≥ 100 (1,13)	—
≥ 12 лет	< 140 (1,59)	—	≥ 140 (1,59)	—
<p>Гематологическая система Число лейкоцитов ($10^9/\text{л}$) Число тромбоцитов ($10^9/\text{л}$)</p>	> 4,5 и > 35	1,5–4,4 или < 35	< 1,5 —	— —

рисков для шкалы PELOD ($1,096^{\text{PELODpoint}}$), то согласованное отношение риска составляло 9,04 для сепсиса, 18,8 — для тяжелого сепсиса и 32,6 — для шока. Комбинированное отношение риска подсчитывается по формуле ($\text{ОР}^{\text{PELODpoint}} \times \text{ОР}$ септический статус).

Физиологический ответ у детей на инфекцию отличается от взрослых вследствие различных механизмов компенсации, так что при инфекции чаще наблюдаются температура и тахикардия при отсутствии артериальной гипотензии [26].

В педиатрической практике **тяжелый сепсис** — это сепсис плюс одно из следующих осложнений: кардиоваскулярная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром или дисфункция двух и более других систем (респираторной, ренальной, неврологической, гематологической, гепатобилиарной). Критерии органной дисфункции у детей приведены в табл. 10.4.

Септический шок идентифицирован как сепсис в присутствии кардиоваскулярной недостаточности (т.е. шок — это один из вариантов течения тяжелого сепсиса) с изменениями кислородного транспорта и клеточного метаболизма. Следует отметить, что у детей септический шок обычно связан с критической гиповолемией, что обуславливает агрессивную объемную терапию. У детей невозможно установить наличие септического шока на основе системной гипотензии, как это принято у взрослых, потому что артериальное давление у них зачастую поддерживается на нормальном уровне, до состояния декомпенсации. Поэтому шок у ребенка может наступить задолго до гипотензии. Ранее *J.A. Carcillo* и соавт. [32] определили септический шок в педиатрии как тахикардию (которая может отсутствовать у пациентов с гипотермией) с признаками пониженной перфузии. У детей гипотензия является признаком позднего, декомпенсированного шока. Она хоть и не имеет значения в определении, но подтверждает состояние шока, если присутствует у ребенка с подозреваемой или доказанной инфекцией. Поэтому рекомендуется раннее определение состояния септического шока у детей на основании клинических признаков даже без лабораторного подтверждения [33]. Уже до наступления гипотензии к ним относятся такие признаки, как гипо- или гипертермия, изменения ментального статуса (беспокойство, немотивированный крик, сонливость, плохой контакт с родителями и др.), периферическая вазодилатация (теплый шок) или вазоконстрикция с капиллярным наполнением более 2 с (холодный шок), снижение темпа диуреза < 1 мл/кг/ч. Еще раз необходимо подчеркнуть, что на-

личие гипотензии не является необходимым для постановки клинического диагноза септического шока у детей. У грудных детей ЧСС > 160/мин или < 90/мин, а у более старших детей ЧСС > 150/мин или < 70/мин сопровождается увеличением летальности [33].

При исследовании [34] изменений периферической перфузии, ЧСС, АД у детей с различными видами шока было установлено, что изменения в системе циркуляции зависели от возраста: артериальная гипотензия проявляется у детей старшего возраста и подростков. Для детей младшего возраста характерна компенсаторная реакция в виде увеличения сердечного выброса с увеличением периферического сосудистого сопротивления.

Одной из наиболее значимых проблем остается идентификация педиатрического сепсиса по клиническим признакам. *M. Thompson* и соавт. [35] обнаружили, что клиницисты продолжают полагаться на клинические признаки для выявления детей с сепсисом и тяжелым сепсисом. Для идентификации чаще всего используются изменения витальных признаков, ментального статуса и перфузионные нарушения. Эти результаты находятся в соответствии с действующими рекомендациями Американского сообщества критической медицины (АССМ) по диагностике сепсиса, который включает в себя подозрение на инфекцию (температурные аномалии) и признаки неадекватной перфузии тканей [36]. Дети с одним или несколькими изменениями витальных признаков (температура > 39 °С, тахикардия, SpO₂ ≤ 94%) или увеличенным временем наполнения капилляров значимо чаще имеют среднюю или серьезную инфекцию, чем дети с ее отсутствием [33]. Однако тахикардия может быть связана совсем с другими факторами (страх, боль, лихорадка). Поэтому в соответствии с текущими рекомендациями АССМ необходимо для раннего распознавания сепсиса использовать вместе с клиническими признаками биохимические тесты [34].

Общепризнанно, что необходима ранняя идентификация педиатрического сепсиса [37]. При этом отмечается нежелание использовать некоторые агрессивные методы у детей, в частности установка центрального сосудистого доступа, инвазивный мониторинг гемодинамики. Тем не менее краеугольными

камнями терапии педиатрического сепсиса остаются такие, как его раннее распознавание, агрессивное введение жидкости, раннее введение антибиотиков и перевод ребенка в специализированное ЛПУ. Внедрение методов скрининга и клинических протоколов в педиатрических отделениях показало улучшение результатов, хотя необходимы дальнейшие исследования [38, 39].

Стандартные дефиниции сепсиса зачастую трудно использовать в клинической практике. Например, многие стабильные грудные дети с бронхиолитом имеют критерии сепсиса [40]. Чувствительность и специфичность для классической клинической триады (термодисрегуляция, нарушения перфузии и изменения психического статуса) формально не установлены [41]. В дополнение к этому лабораторные тесты (маркеры инфекции, воспаления, перфузии) до сих пор недостаточно определены у детей [29, 42].

Существенный интерес представляет собой использование биомаркеров сепсиса для диагностики и терапии, особенно прокальцитонинового (ПКТ) теста, исследование которого стало популярным у нас в стране.

В педиатрии в России еще в 2006 г. было сделано заключение об обоснованности мониторинга ПКТ у детей с подозрением на тяжелую бактериальную инфекцию и/или сепсис [43, 44].

В гайдлайне SSC-2012 предлагается использовать ПКТ таким образом, чтобы его низкий уровень помогал клиницисту в остановке эмпирической антибиотикотерапии у пациентов с сепсисом. При этом ПКТ не следует использовать для доказательства наличия инфекции [30].

Рандомизированные исследования свидетельствуют об эффективности проведения антимикробной терапии на основании ПКТ-алгоритма у детей с респираторными инфекциями [45, 46].

Рекомендации руководств о применении ПКТ-теста для диагностики бактериальной инфекции и сепсиса отрицательны. Тем не менее имеется несколько рандомизированных исследований, которые считают полезным исследование ПКТ при подозрении на бактериальную инфекцию и сепсис.

R. Pierce и соавт. [47] на основании проведенных исследований у детей обнаружили, что ПКТ является надежным маркером наличия или отсутствия бактериальной инфекции.

Д.А. Попов [48] при исследовании у более 1000 кардиохирургических пациентов (детей и взрослых) обнаружил, что ПКТ-тест является эффективным инструментом объективизации подхода к назначению антибиотиков. В соответствии с разработанным алгоритмом нормальный результат ПКТ ($< 0,1$ нг/мл) позволяет отказаться от форсирования антибиотикотерапии, несмотря на наличие клинических признаков инфекционного процесса. Уровень ПКТ ≥ 10 нг/мл является основанием для выбора в пользу применения препаратов ультраширокого спектра активности.

В метаанализе, включающем в себя 30 высококвалифицированных работ и 3244 пациента по использованию ПКТ, выявлена эффективная разница между истинным сепсисом и ССВР неинфекционной природы у детей и взрослых [49]. В отличие от лактата и С-реактивного белка определение ПКТ в ПОРИТ при поступлении служило хорошим предиктором смертности у детей с тяжелым сепсисом и септическим шоком [50].

При исследовании роли ПКТ у детей с тяжелой термической травмой [51] было выявлено, что глубина проникновения микроорганизмов в ткани ожоговых ран достаточно точно соответствовала изменению уровня ПКТ: при уровне ПКТ менее 0,5 нг/мл обнаружена лишь контаминация микробов, более 0,5 нг/мл — микробы были выявлены в сальной железе разрушающегося волосяного фолликула, более 2 нг/мл — в просвете сосудов кожи и более 10 нг/мл — колонии микроорганизмов в глубоких слоях дермы. Эти данные подтверждают диагностическую ценность применения ПКТ для определения наличия инфекционного процесса у пострадавших с термической травмой.

В другом исследовании [52] проведена оценка возможностей ПКТ для диагноза тяжелой бактериальной инфекции в ПОРИТ. Авторы заключают, что ПКТ помогает идентифицировать пациентов без тяжелой бактериальной инфекции и ограничивать применение антимикробных средств.

Mathew Bin и соавт. [53] у 150 детей, поступивших в ОРИТ для детей и новорожденных, исследовали ПКТ при поступлении, через 24 и 96 ч и пришли к выводам, что использование ПКТ доказывает его полезность для мониторинга инфекций:

во всех случаях с инфекцией бактериальной этиологии отмечено снижение ПКТ в ответ на применение антибиотиков. Следовательно, это подтверждает полезность ПКТ в ранней диагностике сепсиса у детей и может быть использовано в качестве руководства антибиотикотерапии тяжелобольных детей с подозрением сепсиса.

Очень важной является возможность оценки на основании уровня ПКТ эффективности проводимой противомикробной терапии. У детей с тяжелой инфицированной ожоговой травмой [4] ПКТ позволил оптимизировать антибиотикотерапию с выделением групп для проведения стандартной антибиотикотерапии (ПКТ < 1,3 нг/мл), старта режима деэскалации (ПКТ 5,3 нг/мл) и при концентрации ПКТ более 10 нг/мл расширение терапии с использованием обогащенных иммуноглобулинов. Это позволило сократить не только длительность антибиотикотерапии, но и длительность пребывания в ПОРИТ и сроки восстановления кожных покровов. Об использовании динамического мониторинга уровня ПКТ у взрослых при проведении антибиотикотерапии для изменения ее тактики говорят и другие авторы [55–57].

Отдельное место необходимо уделить исследованию ПКТ у новорожденных. Проблемы неонатального сепсиса связаны с тем, что даже по данным аутопсии у 60% умерших сепсис не был диагностирован, что связано, в частности, с малым образцом крови, необходимым для микробиологического анализа [58]. Существенно, что для проведения ПКТ можно использовать пуповинную кровь [59, 60], а полученная информация позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз раннего или позднего неонатального сепсиса [61–63]. При этом ряд авторов [62, 64] определили порог и чувствительность ПКТ для постановки или исключения диагноза сепсиса у новорожденных и недоношенных детей.

В большом метаанализе по вопросам неонатального сепсиса *Е.К. Vouloumanou* и соавт. [64] было сделано заключение, что уровень ПКТ имеет очень хорошую диагностическую точность (AUC = 0,87) для диагностики неонатального сепсиса, хотя интерпретацию этих результатов следует делать с соответствующей осторожностью. При этом подчеркивается, что оценка

кинетики ПКТ может быть инструментом в оценке развития и прогноза сепсиса и септического шока у новорожденных.

Таким образом, помимо того что ПКТ-контроль позволяет существенно сократить длительность антибиотикотерапии, во многих клинических ситуациях ПКТ добавляет существенную информацию для диагностики инфекции, хотя главное — это клинические признаки. Оценка динамики ПКТ может быть инструментом в оценке развития и прогноза сепсиса и септического шока, причем прогностическая оценка на основе динамики ПКТ может быть существенно лучше, чем оценка исходного уровня. Можно считать обоснованным использование мониторинга уровня ПКТ у новорожденных и детей с подозрением на тяжелую бактериальную инфекцию и сепсис. Это может позволить сократить время постановки диагноза, способствовать своевременному выявлению бактериальной инфекции и определению тяжести инфекционного процесса, в соответствии с этим определить адекватную тактику комплексного лечения. В ситуациях клинической неопределенности большое значение имеет не однократное определение ПКТ, а динамика его последующих изменений.

В связи с этим ПКТ следует шире включать в локальные протоколы ПОРИТ.

Есть ли польза от использования протоколов в клинической практике у детей?

При скрининге тяжелого сепсиса у детей в 26 странах (SPROUT) [3] было установлено, что во всем мире при установке диагноза тяжелого сепсиса у критических детей не используют критерии консенсуса. Аналогичные данные были получены в одноцентровом исследовании в США [21]: только у 42,6% пациентов врачебный диагноз совпадал с консенсусными критериями, у 31% пациентов с врачебным диагнозом «тяжелый сепсис», который не соответствовал критериям консенсуса, была ниже смертность в ПОРИТ, чем у пациентов с совпадением диагноза. Следовательно, почти у трети пациентов диагноз не соответствовал современным принятым критериям сепсиса.

В работе *R. Paul* и соавт. [65] проведена оценка соблюдения правил руководства у детей с тяжелым сепсисом и септиче-

ским шоком: повсеместное соблюдение руководства было низким, в частности в отношении скорости инфузии оно соблюдалось у 35% и введения инотропных препаратов у 37% пациентов. При этом авторы подчеркивают, что соблюдение принципов рекомендаций приводило к снижению длительности госпитализации более чем в два раза.

В другой работе [66] проведена оценка в 12 ПОРИТ из пяти франкоязычных стран. По начальному менеджменту тяжелого сепсиса и соблюдению принципов SSC-08 было обнаружено, что только два элемента имели низкий уровень соблюдения рекомендаций: поддержание адекватного ЦВД и контроль гликемии. Проведенный анализ рекомендаций SSC-2012 позволил авторам прийти к выводу, что соблюдение основных элементов диагностики и лечения сепсиса способно повысить эффективность интенсивной терапии и воздействовать на выживаемость детей с сепсисом.

В США соблюдение принципов протоколов ACCM для детей с септическим шоком привело к снижению смертности на 30% [65]. А. Cruz и соавт. [68] и G. Larsen и соавт. [69] выявили улучшение результатов лечения детей с сепсисом после реализации на местном уровне гайдлайнов по сепсису. N. Kisson [70] в статье, посвященной внедрению гайдлайнов по сепсису у детей, отмечает, что они полезны в улучшении качества медицинской помощи и результатов лечения, однако принятие и соблюдение гайдлайнов вызывает трудности как в развитых странах, так и в странах с ограниченными ресурсами. Главные среди них — это сам характер процесса подготовки гайдлайнов (экспертное сообщество), скептицизм клиницистов, культуральное неприятие самих гайдлайнов, ресурсные недостатки, которые ограничивают их выполнение.

Таким образом, распространенность тяжелого сепсиса и септического шока у детей в последние годы растет, хотя можно отметить тенденцию к снижению летальности. Существенную роль в этом играет внедрение различных протоколов диагностики и лечения в клиническую практику.

Особенности интенсивной терапии сепсиса у детей. Конечные цели при лечении септического шока у детей не отличаются от таковых у взрослых пациентов. Они заключаются

в восстановлении и поддержании проходимости дыхательных путей, адекватной оксигенации, вентиляции и гемодинамики (нормальная перфузия, АД и ЧСС). Среди клинико-лабораторных признаков выделяют: капиллярное наполнение < 2 с, поддержание нормального АД и ЧСС согласно возрасту, $PvO_2 > 70\%$, сердечный индекс (СИ) $> 3,3$ и $< 6,0$ л/мин/м², диурез > 1 мл/кг/ч, нормальный ментальный статус, нормальная концентрация глюкозы и ионизированного кальция. Таким образом, концепция ранней целенаправленной терапии вполне обоснована и в педиатрической практике.

Гайдлайн SSC-2012 у детей с тяжелым сепсисом рекомендует после предварительной оксигенотерапии восстановление в виде болюса жидкости, введение вазоактивных препаратов и соответствующих антибиотиков в течение первого часа [30].

Известно, что принципиальное значение в исходе сепсиса имеет контроль над очагом инфекции и своевременная адекватная антибактериальная терапия. В настоящее время подтверждено, что значимость ранней антибактериальной терапии для детей с тяжелым сепсисом такая же, как и у взрослых. Рекомендуется назначение антибиотиков в течение 1 ч после идентификации тяжелого сепсиса. Стратегия раннего введения антибиотиков и ранней целенаправленной терапии становится стандартной практикой у детей [22, 67, 68, 71].

Задержка введения антибиотиков более 1 ч у детей при стартовой терапии сепсиса независимо связана с увеличением смертности [23, 72]. Также раннее введение антибиотиков было независимо связано со снижением длительности пребывания в ПОРИТ, длительностью ИВЛ и снижением по шкале PELOD.

При ретроспективном исследовании у детей ПОРИТ каждый час задержки с введением антибиотиков от начала гипотензии был связан с увеличением смертности, начиная с 4-го часа от старта [73]. Это предполагает парадигму септического шока, где бактериальная нагрузка должна быть снижена в начале и быстро, чтобы не допустить осложнений неконтролируемой инфекции [74].

Также считается, что принципы протективной искусственной вентиляции легких, используемые у взрослых, применимы

и у детей. К сожалению, не упоминается значимость высокочастотной ИВЛ у детей первых месяцев жизни, хотя имеются работы с высокой степенью доказательности, свидетельствующие о ее эффективности при остром повреждении легких у новорожденных и младенцев [75].

Из-за низкого функционального остаточного объема легких детям первых месяцев жизни может потребоваться более ранняя интубация трахеи [76]. При выборе лекарственного средства для интубации трахеи рекомендуется обращать внимание на его побочные эффекты, в частности нежелательность применения с данной целью у детей с менингококковой инфекцией этомидаата из-за его адреналосупрессорного эффекта [77]. Перед интубацией трахеи и/или для катетеризации центральной вены могут использоваться атропин и кетамин, а для дальнейшей седации бензодиазепины.

Существенно увеличилось количество обоснованных рекомендаций в плане респираторной поддержки пациентов с тяжелым сепсисом и шоком. Целевой объем вдоха составляет 6 мл/кг должнствующей массы тела. Плато давления должно быть < 30 см H₂O. Положительное конечное экспираторное давление (РЕЕР) применяется, чтобы избежать альвеолярного коллапса (ателектазирования). Как правило, используется стратегия, базируемая на предпочтении повышения РЕЕР, чем на его понижении, для пациентов с умеренным или тяжелым ОРДС. Рекрутмент-маневр может применяться при рефрактерной гипоксемии. Прон-позиция показана при наличии опыта его применения ранее. При ИВЛ головной конец кровати повышается на 35–40% для предупреждения аспирации и вентилятор-ассоциированной пневмонии. При неинвазивной масочной вентиляции (НМВ) необходимо индивидуально взвесить соотношение риск/польза. Вопрос о прекращении ИВЛ базируется на следующих критериях:

- а) пробуждение,
- б) гемодинамическая стабильность (без использования вазопрессоров),
- в) отсутствие новых потенциальных угроз здоровью,
- г) потребность в низком вентиляторном и конечном экспираторном давлении,

д) низкая FiO₂, которая может быть безопасно достигнута лицевой маской или назальной канюлей.

Рекомендации выступают против рутинного использования катетеризации легочной артерии. В отсутствие доказательств тканевой гипоперфузии отдается предпочтение ограничительной, а не либеральной стратегии введения жидкости. В отсутствие таких специфических симптомов, как бронхоспазм, не используются бета-2 агонисты [78].

В 2015 г. были опубликованы данные результатов консенсусной конференции по ОРДС в педиатрии [79]. Как считают привлеченные эксперты, Берлинские дефиниции, предложенные для ОРДС у взрослых, не совсем подходят для педиатрии. В частности, у детей обычно ПДКВ (РЕЕР) используется в пределах 5–7 см H₂O, следовательно, данные для взрослых по управлению РЕЕР не могут быть применены для педиатрии. Кроме того, у детей достаточно часто используется высокочастотная осцилляторная вентиляция, когда измерить ПДКВ невозможно. В связи с этим консенсус считает необходимым для детей при проведении ИВЛ вместо респираторного индекса (PaO₂/FiO₂) использовать индекс оксигенации. Для его определения в расчетную формулу добавлено среднее давление в дыхательных путях: $IO = (FiO_2 \times \text{mean airway pressure}) / PaO_2$. При этом показатели IO 5,3 свидетельствуют о легкой степени ОРДС; 6,7 — умеренной и 8,1 и более — тяжелой степени. Отметим также, что для детей, которые находятся на НМВ, вентиляции через лицевую маску (CPAP или двухуровневая вентиляция [BiPAP]), необходимо пользоваться респираторным индексом.

Особое внимание обращается на скорейший доступ к сосудистому руслу. При септическом шоке у детей можно начинать с периферического венозного или внутрикостного доступа. При отсутствии центрального венозного доступа возможно применение перфузии в периферическую вену или внутрикостно в низких дозах разведенных инотропов (допамин или эпинефрин). У новорожденных предпочтительна катетеризация пупочной артерии или вены.

Общепризнанно, что агрессивная тактика волемического возмещения кристаллоидами и/или коллоидами имеет фунда-

ментальное значение для выживаемости детей с септическим шоком [67, 80–84].

При проведении волевической терапии важнейшим ее компонентом является тщательный мониторинг. *J. Renner* и соавт. [85] при исследовании на педиатрической модели животных показали, что ни центральное венозное давление, ни давление заклинивания, а только глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО) соответствует жидкостной нагрузке. При обследовании детей с различными видами шока, в том числе септического, *Fisher* и соавт. [34] установили, что изменения в системе циркуляции зависели от возраста, так что артериальная гипотензия проявлялась лишь у детей старшего возраста и подростков. Для детей младшего возраста характерна компенсаторная реакция в виде увеличения сердечного выброса с увеличением периферического сосудистого сопротивления. Поэтому у детей артериальная гипотензия — последний признак гиповолемии: при потере 20% и более ОЦК может сохраняться нормальное АД. Наиболее значимым признаком гиповолемии у детей является существенное снижение пульсового АД, а не снижение систолического АД. В свою очередь *A.J. Gil* и соавт. [86] у детей в критическом состоянии при жидкостной нагрузке выявили корреляцию между увеличением сердечного индекса, индексом внутригрудного объема и ударного объема и отсутствие корреляции с ЦВД. Данные при исследовании показателей гемодинамики методом транспульмональной термодилуции у детей в критическом состоянии с шоком показали, что адекватный анализ жидкостного восстановления может быть проведен на основании комплекса показателей, включающих в себя динамическую оценку сердечного выброса, ГКДО и периферического сосудистого сопротивления [87].

У детей с септическим шоком, согласно рекомендациям АССМ, лечение включает раннюю ресусцитацию кристаллоидами, последующее введение вазоактивных препаратов (первая линия — допамин или эпинефрин, вторая линия — эпинефрин для холодного шока и норэпинефрин для теплового шока) и гидрокортизон при риске развития адреналовой недостаточности [36]. Большинство исследований сообщают

о стартовой ресусцитации с помощью изотонического раствора хлористого натрия. Некоторые используют Рингер-лактат или альбумин. Вазоактивная терапия и стероиды используют с некоторыми вариациями. Это связано с ограниченным числом исследований сравнения вазоактивных препаратов и стероидов при педиатрическом сепсисе [88–90].

В рандомизированных контролируемых испытаниях, сравнивающих коллоиды с кристаллоидами у детей с сепсисом [80, 83, 84], ни одно из них не показало преимуществ той или иной инфузионной среды. В этой связи рекомендуется стартовую инфузионную терапию проводить болюсным введением кристаллоидов 20 мл/кг в течение 5–10 мин с последующим титрованием темпов введения жидкости путем мониторинга сердечного выброса на основании общеклинических данных, включающих частоту сердечных сокращений, темп диуреза, капиллярное кровенаполнение, ментальный статус, но не уровень артериального давления. При этом следует тщательно следить за появлением признаков жидкостной перегрузки: увеличение работы дыхания, появление хрипов, галопирующего ритма, гепатомегалии. Особо тщательный мониторинг волевической нагрузки необходимо проводить у детей с пневмонией.

D.N. Medeiros и соавт. [91] подвергли анализу 12 статей, посвященных клиническим проспективным исследованиям применения кристаллоидов и коллоидов или только коллоидов для стартовой терапии тяжелого сепсиса или септического шока у детей и подростков. Общее число пациентов составило 4375 детей от 2 мес. до 15 лет (большинство от 5 до 15 лет). Проведенный анализ не выявил преимуществ коллоидов перед кристаллоидами. В некоторых исследованиях объем жидкости для получения начальной стабилизации был меньше в группе коллоидов. Авторы считают, что кристаллоиды предпочтительнее из-за их достаточной эффективности, низкой стоимости и доступности. Коллоиды могут быть препаратами первой линии при малярии, когда имеется повреждение ЦНС.

Быстрое восстановление циркуляции, тканевой перфузии и доставки кислорода посредством агрессивной объемозамещающей терапии является наиболее важным при лечении

септического шока у детей [69], причем жидкостная ресусцитация кристаллоидами и коллоидами должна быть начата немедленно [92]. Если циркуляция не восстанавливается после трех болюсов по 20 мл/кг, должна последовать вазопрессорная поддержка.

В последние годы очень остро встал вопрос о начальном темпе инфузии у детей, так как доказательства агрессивной болюсной терапии спорны. В детском разделе SSC-2012 указано, что инфузионная терапия у детей носит более агрессивный характер, нежели у взрослых: стартовое волевическое возмещение начинают с инфузии изотонических растворов кристаллоидов или альбумина путем болюсного введения 20 мл/кг в течение 5–10 мин, а потом в течение часа еще 40–60 мл/кг и более [81].

Между тем *D.T. Selewski* и соавт. выявили, что в общей популяции ПОРИТ сверхнагрузка жидкостью напрямую связана с летальностью [93]. *A.A. Arikian* и соавт. обнаружили, что жидкостная перегрузка была связана с ухудшением оксигенации, увеличением сроков ИВЛ и длительности нахождения в ПОРИТ. Так, 15% перегрузка приводила к значимому нарушению индекса оксигенации [94].

Среди детей с септическим шоком объем инфузии в первые 6 ч терапии был значимо выше у погибших в сравнении с выжившими [95]. Высокие болюсные объемы жидкости у детей с септическим шоком независимо связаны с удлинением пребывания в ПОРИТ, большей длительностью ИВЛ [65].

Наконец, в 2011 г. в журнале *New England Journal of Medicine* было опубликовано знаменитое исследование, которое затем массово тиражировалось в медицинской научной печати [96]. В этом исследовании, проведенном совместно специалистами Великобритании и африканских стран в шести госпиталях в Кении, Танзании и Уганде, наблюдали более 3000 детей (средний возраст около 2 лет), поступивших с тяжелой инфекцией, фебрильной лихорадкой, нарушениями перфузии и сознания. Все дети были разбиты на три равномерные группы в зависимости от инфузии в течение первого часа после поступления: 1-я группа — болюс альбумина 20 мл·кг⁻¹·ч⁻²; 2-я группа — болюс солевого раствора 20 мл·кг⁻¹·ч⁻²; 3-я груп-

па (контроль) — медленное введение 2,5 мл·кг⁻¹·ч⁻² солевого раствора. Оказалось, что болюсная ресусцитация солевым раствором или альбумином, в сравнении с контрольной группой, существенно увеличивала абсолютный риск смертности в первые 48 ч на 3,3% и 28 дней — на 4%. Авторы пришли к заключению, что, хотя болюсная ресусцитация — золотой стандарт в лечении шока у детей в развитых странах, болюс жидкости у детей с нарушенной перфузией приводит к увеличению 28-дневной смертности в условиях ограничения ресурсов в Африке.

Надо отметить, что доказательства полезности болюсной терапии при септическом шоке очень низкого качества [97, 98]. У детей с септическим шоком они основаны на двух исследованиях [67, 81], причем эти дети были зависимы от введения инотропов и терапия проводилась под контролем катетеров Свана—Ганса. Другие, несравнительные исследования полагают, что такая терапия может уменьшить смертность и длительность нахождения детей в госпитале [99, 100]. Однако роль болюсной ресусцитации для большинства этих исследований остается неясной [101, 102]. Два систематических обзора обнаружили вредное влияние такой терапии у детей [103, 104]. *van Paridon Bregje M.* и соавт. [73] выявили, что у детей с септическим шоком высокий объем болюса жидкости в первые 2 ч был независимо связан с удлинением длительности пребывания в ПОРИТ и продолжительностью ИВЛ. Авторы приходят к заключению, что болюсное введение жидкости у детей с тяжелым сепсисом и септическим шоком приводит к удлинению лечения в ПОРИТ, продолжительности ИВЛ. При этом в первые 3 сут не отмечено улучшения состояния у детей с септическим шоком при оценке по объективным шкалам.

Выделяют некоторые механизмы вредного влияния болюса жидкости: быстрое сокращение компенсаторных механизмов, индуцированный гиперхлоремический метаболический ацидоз, ишемически-реперфузионные нарушения, перегрузка жидкостью и деградация эндотелиального гликокаликса [104–107]. В качестве альтернативы предлагается медленная объемная инфузия или раннее применение вазоактивных препаратов.

Существенно в последние годы увеличилась доказательность рекомендаций по терапии вазопрессорами. Допамин рекомендуется в качестве препарата выбора для детей с гипотензией, рефрактерной к инфузионной терапии. При допамин-резистентном шоке показано назначение адреналина или норадреналина. Пациентам с низким сердечным выбросом и высокой сосудистой резистентностью (после проведенной инфузионной терапии на фоне нормального артериального давления — холодные конечности, замедленное капиллярное наполнение, сниженный диурез) должен быть назначен добутамин. Кроме того, в начальной стадии волемического возмещения терапия вазопрессорами может потребоваться для поддержания перфузионного давления, даже при некупируемой гиповолемии. Для ребенка с персистентно низким сердечным выбросом и высоким сосудистым сопротивлением, несмотря на волемическое возмещение и инотропную поддержку, реверсия шока может наступить при терапии вазодилататорами (нитраты с коротким периодом полувыведения). Если после применения адреналина или норадреналина дети сохраняют нормотензивный низкий сердечный выброс и высокую сосудистую резистентность, может быть показано назначение ингибиторов фосфодиэстеразы. В случае экстремально низкой сосудистой резистентности, не купируемой норадреналином, можно использовать вазопрессин, хотя до настоящего времени отсутствуют обоснованные доказательства эффективности его использования у детей [108].

Однако если у взрослых исследования по применению вазоактивных препаратов свидетельствуют об улучшении выживаемости, если их используют в первые 6 ч после начала септического шока [11, 110], то у детей эти доказательства довольно слабы. Канадский гайдлайн [111] по применению вазопрессоров и инотропов у взрослых критических пациентов с септическим шоком рекомендует с высокой степенью доказательности: норэпинефрин — препарат выбора среди вазопрессоров; добутамин — должен быть использован у пациентов с низким сердечным выбросом, несмотря на адекватную объемную нагрузку. Аналогичные данные приведены в другом метаанализе [112], который заключает, что норэпинефрин сле-

дует рассматривать как препарат первой линии при лечении септического шока.

Таким образом, при проведении инфузионной терапии у детей с тяжелым сепсисом и шоком необходимо стартовать как можно быстрее, однако при проведении инфузионной нагрузки следует придерживаться более консервативной стратегии и проводить тщательный мониторинг дозы и скорости введения жидкости. Целевые точки: увеличение ударного выброса со снижением ЧСС к нормально-возрастной, капиллярное наполнение < 2 с, восстановление периферического пульса и АД, ScvO₂ > 70%. При септическом шоке желателен инвазивный мониторинг гемодинамики.

Предполагается, что стероиды не должны использоваться у детей с сепсисом, не имеющих хотя бы минимальных доказательств наличия адреналовой недостаточности. Ретроспективное исследование на большой базе данных свидетельствует о том, что использование кортикостероидов у детей с сепсисом и шоком ассоциировано с увеличением летальности [113]. То есть существует настоятельная необходимость в рандомизированных контролируемых испытаниях по этому поводу у детей с септическим шоком. Тем более что наиболее крупное из последних контролируемых испытаний у взрослых CORTICUS не показало однозначной необходимости назначения кортикостероидов при септическом шоке [114]. Тем не менее терапия гидрокортизоном в дозах 1–2 мг/кг/сут болюсно или в виде постоянной инфузии может быть использована у детей при резистентности к катехоламинам и подозрении на недостаточность надпочечников.

Surviving Sepsis Campaign рекомендует адъювантное применение глюкокортикостероидов у пациентов с септическим шоком, если они не имеют адекватного ответа на волемическую и вазоактивно-инотропную терапию. Несмотря на это, на практике достаточно часто применяют ГКС у детей и взрослых [115, 116]. А. Carmean и соавт. [117] при исследовании частоты применения ГКС при тяжелом сепсисе у детей в США также выявили, что они используются в большинстве центров в различных вариациях, причем лишь у половины детей при рефрактерном к вазопрессорам тяжелом сепсисе.

Интересное исследование [118] было посвящено ретроспективному анализу геномной экспрессии у детей с септическим шоком при сравнении между группами получавших и не получавших кортикостероиды. Они выявили, что в соответствии с ранее обнаруженными ими данными [119] и патобиологией септического шока [120] педиатрический септический шок, как правило, характеризуется ранней регрессией соответствующих адаптивной иммунной системы генов. При этом использование кортикостероидов было связано с еще большей степенью регрессии адаптивных иммунных генов в сравнении с детьми, которые кортикостероиды не получали. Авторы делают заключение, что с помощью транскриптомного подхода им удалось показать, как применение кортикостероидов у детей с септическим шоком связано с дополнительной регрессией соответствующих генов. Эти данные должны быть приняты во внимание при применении ГКС у детей с септическим шоком.

Необходимо отметить, что это единственное в настоящее время исследование, свидетельствующее о возможности использования принципов «персонализированной медицины» в лечении сепсиса. Доказательств подобного рода применительно к взрослым пока не существует.

Рекомендуется осуществление профилактики тромбоза глубоких вен у детей только постпубертатного возраста.

До настоящего времени нет каких-либо обоснованных доказательств целесообразности профилактики стрессовых язв у детей, обычно она проводится у детей, находящихся на ИВЛ с помощью H_2 -блокаторов.

Относительно необходимости экстракорпоральной терапии при сепсисе у детей следует упомянуть экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) и различные методы почечно-заместительной терапии (ПЗТ). У детей с тяжелым сепсисом при применении ЭКМО в сравнении с ранее опубликованными данными [121] выявлено значимое увеличение выживаемости [122] — соответственно 38,6 и 68%. При рефрактерном септическом шоке у детей в одноцентровом исследовании также продемонстрированы удовлетворительные результаты применения ЭКМО [123, 124].

Что касается методов ПЗТ, то одно ретроспективное исследование позволяет заключить, что продленная вено-венозная гемофильтрация повышает выживаемость у детей с сепсисом, особенно при дисфункции трех и более органов [125]. У некоторых групп детей отмечается потенциальная выгода ПЗТ [126], в частности положительный жидкостный баланс, который является независимым фактором риска смертности и может быть скорректирован ранним использованием ПЗТ [127].

При ретроспективном анализе *A. Ruth* и соавт. [128] среди почти 50 тыс. детей с тяжелым сепсисом с 2004 по 2012 г. выявили, что у 9,8% из них был использован хотя бы один вид экстракорпоральной терапии. При этом смертность составляла 39%: 47,8% — при проведении ЭКМО, 32,3% — ПЗТ и 58% — ЭКМО + ПЗТ. Авторы отметили в этой группе высокую частоту сопутствующих заболеваний (78,1%). За эти годы было отмечено увеличение частоты применения ЭКМО у детей, имеющих дисфункцию трех и более органов (с 6,9 до 10,3%), и уменьшение частоты ПЗТ (с 24,5 до 13,2%). ЭКМО + ПЗТ применялись только у 1% (500 детей). На основании анализа полученных данных авторы приходят к выводу, что методы ЭКМО и ПЗТ в США у детей с тяжелым сепсисом используются у малого процента пациентов и чаще всего при МОД. Хотя их общее число с 2004 по 2012 г. не увеличилось, применение ЭКМО значимо увеличилось после 2009 г., особенно у пациентов с МОД. При этом выживаемость при проведении ЭКМО улучшилась.

Нет доказательных исследований по контролю гликемии у детей.

Проведение медикаментозной седации рекомендуется критически больным детям, нуждающимся в проведении искусственной вентиляции легких. Хотя нет данных, свидетельствующих о предпочтительности какого-либо препарата для долговременной седации. Причем у детей не следует использовать с этой целью пропофол, так как имеются сообщения об ассоциированности его применения с фатальным метаболическим ацидозом, в связи с чем он противопоказан для длительной седации в ПОРИТ у детей [129, 130].

Неизвестно, каков должен быть оптимальный уровень гемоглобина у детей с тяжелым сепсисом и его критический пороговый уровень при шоке. Недавнее мультицентровое исследование у тяжелобольных детей показало сопоставимость исходов при пороговом значении для гемотрансфузий как при 70 г/л, так и 95 г/л [131]. Хотя ранее предполагалось, что приемлемый уровень гемоглобина должен быть не менее 100 г/л.

Дискутабельным остается вопрос об использовании внутривенных иммуноглобулинов (ВВИг) детям с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Особенно это важно в лечении сепсиса и шока у новорожденных.

В большом мультицентровом исследовании среди почти 3500 новорожденных с предполагаемой или доказанной тяжелой инфекцией, которые получали или ВВИг, или плацебо, авторы обнаружили, что использование ВВИг не было связано с существенными различиями в смертельных исходах по сравнению с группой контроля, и не рекомендуют рутинное применение ВВИг у новорожденных [133]. При неонатальном сепсисе [134] также не было выявлено снижения смертности при использовании ВВИг.

Вместе с тем метаанализы сравнения двух типов ВВИг (1. IgG; 2. обогащенных — IgG + M + A) выявили существенное преимущество обогащенных ВВИг (ОВВИг) перед ВВИгG при неонатальном сепсисе [135]. Применение ОВВИг у пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком снижает смертность и увеличивает выживаемость [134]. Было выявлено статистически значимое увеличение выживаемости у взрослых и новорожденных с сепсисом и септическим шоком при использовании ОВВИг в сравнении со стандартной терапией [18]. В другом исследовании у новорожденных и детей отмечено увеличение выживаемости при применении ОВВИг в пределах 28–56% [136].

При проведении двойного слепого исследования использование ОВВИг у детей с сепсисом увеличивает выживаемость и сокращает длительность пребывания в госпитале [137].

У новорожденных с экстремально низкой массой тела и сепсисом с подтвержденной положительной гемокультурой [138] половина детей получали антибиотики + ОВВИг, а другая

половина — только антибиотики. Это пилотное ретроспективное исследование показало, что ОВВИг эффективны в снижении краткосрочной смертности у таких пациентов.

Анализируя приведенные, порой противоречивые данные, можно отметить, что, вероятно, существует «окно возможностей» для ВВИг в первые дни клинических проявлений сепсиса [139]. Если это «окно» пропустили, вероятность успеха значительно снижается. Эффективность ОВВИг в сравнении с ВВИгG у пациентов всех возрастов, как полагают, связана с более высокими титрами антител против большой группы разнообразия бактериальных патогенов и их токсических продуктов по сравнению со стандартными препаратами иммуноглобулина [140–142]. Также это может быть связано с более эффективной активацией комплемента, лучшей опсонизацией, большей нейтрализацией стрептококкового суперантигена SpA и улучшением связывания бактериального антигена и токсинов, возможно из-за их пентамерной структуры [143].

Таким образом, окончательного решения по применению ВВИг при тяжелом сепсисе и септическом шоке у детей пока нет. Тем не менее, пока не проведены убедительные рандомизированные клинические исследования, нам представляется *рациональным использование обогащенных внутривенных иммуноглобулинов при тяжелом сепсисе и септическом шоке у детей и новорожденных*. Также важно отметить, что их введение надо начинать сразу же по установлении этого диагноза.

Заключение. Вполне возможно, что данные подходы к интенсивной терапии будут способствовать реализации основной цели этого движения — существенного снижения летальности от сепсиса в ближайшие годы. В то же время остается неясной клиническая значимость ряда направлений лечения сепсиса у детей (контроль уровня гликемии, профилактика стрессовых язв, заместительная почечная терапия, показания к гемотрансфузии), хотя ряд отличий в подходах к адьювантной терапии сепсиса требует более расширенного клинического подтверждения. Кроме того, в педиатрии нет исследований, доказательно подтверждающих целесообразность идентификации термина «сепсис» с определением тяжелого сепсиса применительно к пациентам с инфекцией.

Литература

1. Lukacs S.L., Schoendorf K.C., Schuchat A. Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985–1998 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 599–560.
2. Stoll *et al.* Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 127 (5). — P. 817–826.
3. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Maffei F.A. *et al.* Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 325. DOI:10.1186/s13054-015-1055-x.
4. Hartman, Linde-Zwirble, Derek *et al.* Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 14 (7). — P. 686–693.
5. Balamuth F., Weiss S.L., Alpern E.R. Pediatric severe sepsis in US Children's Hospitals // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 15 (9). — P. 798–805.
6. Weiss, Fitzgerald, Pappachan *et al.* SPROUT Pediatric Severe Sepsis Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 191 (10). — P. 1147–1157.
7. Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012 // *JAMA.* — 2014. — Vol. 311. — P. 1308–1316.
8. Kissoon N., Uyeki T.M. Sepsis and the global burden of disease in children // *JAMA Pediatr.* — 2015. — December 14. DOI:10.1001/jamapediatrics.2015.3241.
9. Als L.C., Nadel S., Cooper M. *et al.* Neuropsychologic function three to six months following admission to the PICU with meningoencephalitis, sepsis, and other disorders: a prospective study of school-aged children // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41. — P. 1094–1103.
10. Farris R.W.D., Weiss N.S., Zimmerman J.J. Functional outcomes in pediatric severe sepsis: further analysis of the researching severe sepsis and organ dysfunction in children: A Global Perspective Trial // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 14. — P. 835–842.
11. Watson R.S., Carcillo J.A. Scope and epidemiology of pediatric sepsis // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 6 (Suppl.). — S3–5.
12. Shime, Kawasaki, Saito *et al.* Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national pediatric intensive care registry in Japan // *Intensive Care Med.* — 2012. — Vol. 38. — P. 1191–1197.

13. Jaramillo-Bustamante, Marín-Agudelo, Fernández-Laverde, Bareño-Silva. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 13 (5). — P. 501–508.
14. Wolfler *et al.* Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey // *Intens. Care Med.* — 2008. — Vol. 10. — P. 1432–1438.
15. Quenot, Biquet, Kara *et al.* The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective cohort EPISS study // *Crit. Care.* — 2013. — Vol. 17. — R65. DOI:10.1186/cc12598.
16. Murphy S.L., Xu J., Kochanek K.D. 10 leading causes of death by age group, United States-2010. — 2010. Available at: <http://www.cdc.gov>. Accessed November 13, 2013.
17. Czaja A.S., Zimmerman J.J., Nathens A.B. Readmission and late mortality after pediatric severe sepsis // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 123. — P. 849–857.
18. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 14. — P. 686–693.
19. Nadel S., Goldstein B., Williams M.D. *et al.* Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 836–843.
20. Odetola F.O., Gebremariam A., Freed G.L. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis // *Pediatrics.* 2007. — Vol. 119. — P. 487–494.
21. Weiss S.L., Parker B., Bullock M.E. *et al.* Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 13. — e219–e226.
22. Ruth A., McCracken C.E., Fortenberry J.D. *et al.* Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 15. — P. 828–838.
23. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Balamuth F. *et al.* Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis // *Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 42. — P. 2409–2417.
24. Wong H.R., Salisbury S., Xiao Q. *et al.* The pediatric sepsis biomarker risk model // *Crit. Care.* — 2012. — Vol. 16. — R174.
25. Kutko M.C., Calarco M.P., Flaherty M.B. *et al.* Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 4. — P. 333–337.

26. Kleinman M.E., Chameides L., Schexnayder S.M. et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 126. — P. 1361–1399.
27. Pediatric Advanced Life Support / eds. M. Ralston, M.F. Hazinski, A.L. Zaritsky et al. — Dallas, Tex: American Heart Association, 2006.
28. Thompson G.C., Macias C.G. Recognition and management of sepsis in children // *J. Emerg. Med.* — 2015. — Vol. 49 (4). — P. 391–399.
29. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 6. — P. 2–8.
30. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41. — P. 580–637.
31. Миронов П.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Лекманов А.У. и др. Пилотная оценка валидности терминологии международной согласительной конференции по педиатрическому сепсису в отечественных отделениях интенсивной терапии // *Вестн. интенс. терап.* — 2006. — № 4. — С. 61–64.
32. Carcillo J.A., Fields A.I. Task Force Committee members: Clinical practice variables for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30. — P. 1365–1378.
33. Pollack M.M., Ruttiman U.E., Getson P.R. et al. Pediatric risk of mortality (PRISM) score // *Crit. Care Med.* — 1988. — Vol. 16. — P. 1110–1116.
34. Fisher et al. Clinical spectrum of shock in the pediatric emergency department // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2010. — Vol. 26. — P. 622–625.
35. Thompson M., Coad N., Harnden A. et al. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? // *Arch. Dis. Child.* — 2009. — Vol. 94. — P. 888–893.
36. Brierley J., Carcillo J.A., Karen C. et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine // *Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 12. — P. 666–688.
37. Angus D.C., Linde Zwirble W.T., Liddicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the U.S.: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 1303–1310.
38. Finfer, Chittock, Yu-Shuo et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1283–1297.
39. Gattas D.J., Dan A., Myburgh J. et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy // *Intensive Care Med.* — 2013. — Vol. 39. — P. 558–568.
40. Randolph A.G., McCulloh R.J. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents // *Virulence.* — 2014. — Vol. 5. — P. 179–189.
41. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31. — P. 1250–1256.
42. Schorr C.A., Zanotti S., Dellinger R.P. Severe sepsis and septic shock: management and performance improvement // *Virulence.* — 2014. — Vol. 5. — P. 190–199.
43. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Поиск «идеального» биомаркера бактериальных инфекций // *Клиническая анестезиология и реаниматология.* — Т. 3. — № 3. — М., 2006. — С. 30–39.
44. Лекманов А.У., Ершулева Ю.В., Сошкина В.В. Маркеры воспаления у детей в критических состояниях при проведении нутритивной поддержки // *Анестезиология и реаниматология.* — 2006. — № 6. — С. 24–26.
45. Esposito et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia // *Respiratory Med.* — 2011. — Vol. 105. — P. 1939–1945.
46. Baer G. et al. Procalcitonin Guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): RCT // *PLoS ONE.* — 2013. — Vol. 8 (8). — e68419. DOI:10.1371.
47. Pierce R., Bigham M.T., Giuliano J.S. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2014. — Vol. 26 (3). — P. 292–298.
48. Попов Д.А. Оптимизация диагностики, антимикробной терапии и профилактики инфекционных осложнений в кардиохирургии: Автореф. докт. дис. — М., 2014. — 48 с.
49. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 13. — P. 426–435.
50. Bustos B.R., Padilla P.O. Predictive value of procalcitonin in children with suspected sepsis // *Rev. Chil. Pediatr.* — 2015 — Aug 28. pii: S0370-4106(15)00142-4. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.07.006.
51. Лекманов А.У., Будкевич Л.И., Сошкина В.В., Колокольчикова Е.Г. Концентрация прокальцитонина и морфологические изменения тканей ожоговых ран // *Инфекции в хирургии.* — 2009. — № 2. — С. 72–76.

52. Cies, Chopra. Procalcitonin use in a pediatric intensive care unit // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2014. — Vol. 33 (9). — P. 984–990.
53. Bin Mathew et al. Use of procalcitonin as a marker of sepsis in children // *J. Clin. Diagnost. Res.* — 2013. — Vol. 7. — P. 305–307.
54. Лекманов А.У., Будкевич Л.И., Сошкина В.В. Оптимизация антибактериальной терапии у детей с обширной ожоговой травмой, основанная на уровне прокальцитонина // *Вестник интенсивной терапии.* — 2009. — № 1. — С. 33–37.
55. Schroeder S., Hochreiter M., Koehler T. et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2009. — Vol. 394. — P. 221–226.
56. Shehabi Y., Sterba M., Garrett P.M. et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis: A Randomized Controlled Trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 190. — P. 1102–1110.
57. Schuetz P., Raad I., Amin D. Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2013. — Vol. 19. — P. 453–460.
58. Barton L., Hodgman J.E., Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant // *Pediatrics.* — 1999. — Vol. 103 (2). — P. 446–451.
59. Auriti C., Fiscarelli E., Ronchetti M.P. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2011. DOI:10.1136/adc.2010.194100.
60. Joram N., Muller J.B., Denizot S. et al. Umbilical cord blood procalcitonin and CRP concentrate ions as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2006. — Vol. 91. — P. 65–66.
61. Vouloumanou E.K., Plessa E., Karageorgopoulos D.E. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Medicine.* — 2007. — Vol. 33 (6). — P. 1025–1032.
62. Chiesa C., Pacifico M., Rossi N. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit // *Clin. Chim. Acta.* — 2011. — Vol. 412. — P. 1053–1059.
63. Stocker M., Hop W.C.J., van Rossum A.M. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): effect of procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: a multi-centre randomized superiority and non-inferiority intervention study // *BMC Pediatr.* — 2010. — Vol. 10. — P. 89–98.
64. Vouloumanou E.K., Plessa E., Karageorgopoulos D.E., Mantadakis E., Falagas M.E. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med.* — 2011. — Vol. 37 (5). — P. 747–762.
65. Paul R., Neuman M., Monuteaux M., Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay // *Pediatrics.* — 2012. — Vol. 130. — e273–280.
66. Santschi M., Leclerc F. Management of children with sepsis and septic shock: a survey among pediatric intensivists of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie // *Ann. Intensive Care.* — 2013. — Vol. 3. — P. 7–14.
67. Han Y.Y., Carcillo J.A., Dragotta M.A. et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 112 (4). — P. 793–799.
68. Cruz A.T., Perry A.M., Williams E.A. et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 127. — e758–766.
69. Larsen G.Y., Mecham N., Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 127. — e1585–1592.
70. Kissoon N. Sepsis guideline implementation: benefits, pitfalls and possible solutions // *Crit. Care.* — 2014. — Vol. 18. — P. 207. <http://ccforum.com/content/18/2/207>.
71. de Oliveira C.F. Early goal-directed therapy in treatment of pediatric septic shock // *Shock.* — 2010. — Vol. 34 (Suppl. 1). — P. 44–47.
72. Fletcher M., Hodgkiss H., Zhang S. et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2013. — Vol. 60. — P. 1299–1306.
73. van Paridon Bregje M., Sheppard C., Garcia Guerra G., Joffe A.R. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 293. DOI:10.1186/s13054-015-1010-x.
74. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy // *Virulence.* — 2014. — Vol. 5. — P. 80–97.
75. Clark R.H., Gerstmann D.R., Null D.M.Jr., de Lemos R.A. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome // *Pediatrics.* — 1992. — Vol. 89. — P. 5–12.

76. *Rettwitz-Volk W., Veldman A., Roth B. et al.* A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 132. — P. 249–252.
77. *den Brinker M., Joosten K.F.M., Lime O. et al.* Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Biovariable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 5110–5117.
78. *Watson R.S. et al.* The epidemiology of severe sepsis in children in the United States // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167. — P. 695–701.
79. *Khemani R.G. et al.* Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: Proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 16 (5) (Suppl.). — P. 23–40.
80. *Ngo N.T., Cao X.T., Kheen R. et al.* Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32. — P. 204–213.
81. *Carcillo J.A., Davis A.L., Zaritsky A.* Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock // *JAMA.* — 1991. — Vol. 266. — P. 1242–1245.
82. *Ranjit S., Kissoon N., Jayakumar I.* Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: A suggested protocol // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 6. — P. 412–419.
83. *Willis B.A., Dung N.M., Ioan H.T. et al.* Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome // *New Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 877–889.
84. *Dung N.M., Day N.P., Tam D.T. et al.* Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of four intravenous fluid regimens // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 29. — P. 787–794.
85. *Renner J., Meybohm P., Gruenewald M. et al.* Global end-diastolic volume during different loading conditions in a pediatric animal model // *Anesth. Analg.* — 2007. — Vol. 105 (5). — P. 1243–1249.
86. *Gil A.J., Cecchetti J., Menendez S. et al.* Experiencia clinica preliminary can el sistema PiCCO en ninos can shock // *An. Pediatr.* — 2009. — Vol. 71. — P. 135–140.
87. *Лекманов А.У., Азовский Д.К., Пилютик С.Ф. и др.* Коррекция гемодинамики у детей с тяжелыми травматическими повреждениями на основе транспульмональной термодилуции // *Анестезиология и реаниматология.* — 2011. — № 1. — С. 32–36.
88. *Ceneviva G., Paschall J., Maffei F., Carcillo J.* Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock // *Pediatrics.* — 1998. — Vol. 10. — e19.
89. *Lampin M.E., Rousseaux J., Botte A. et al.* Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications // *Acta Paediatr.* — 2012. — Vol. 101. — e426–430.
90. *Matok I., Vard A., Efrati O. et al.* Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children // *Shock.* — 2005. — Vol. 23. — P. 305–310.
91. *Medeiros D.N., Ferranti J.E., Delgado A.F., de Carvalho W.B.* Colloids for the initial management of severe sepsis and septic shock in pediatric patients: A Systematic Review Colloids for the Initial Management of Severe Sepsis and Septic Shock in Pediatric Patients: A Systematic Review // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2015. — Vol. 31 (11). — e11–16. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000601.
92. *Dillman D., Smyth J., Christian L.M.* Internet, mail and mixed-mode surveys: the tailored design method. — 3rd ed. — Hoboken, NJ: JohnWiley & Sons, Ltd, 2009.
93. *Selewski D.T., Cornell T.T., Lombel R.M.* Weight-based determination of fluid overload status and mortality in pediatric intensive care unit patients requiring continuous renal replacement therapy // *Intensive Care Med.* — 2011. — Vol. 37. — P. 1166–1173.
94. *Arikan A.A., Zappitelli M., Goldstein S.L. et al.* Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 13. — P. 253–258.
95. *Samransamruajkit et al.* Clinical outcomes after utilizing surviving sepsis campaign in children with septic shock and prognostic value of initial plasma NT-proBNP // *Indian J. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 18. — P. 70–76.
96. *Maitland K., Kiguli S., Opoka R. et al.* Mortality after fluid bolus in african children with severe infection // *NEJM.* — 2011. — Vol. 364. — P. 2483–2495.
97. *Glassford N.J., Eastwood G.M., Bellomo R.* Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data // *Crit. Care.* — 2014. — Vol. 18. — P. 696.
98. *Gelbart B., Glassford N.J., Bellomo R.* Fluid bolus therapy-based resuscitation for severe sepsis in hospitalized children: A systematic review // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 16 (8). — e297–307. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000507.
99. *Inwald D.P., Tasker R.C., Peters M.J., Nadel S.* Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results

- of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit // Arch. Dis. Child. — 2009. — Vol. 94. — P. 348–353.
100. *Oliveira C.F., de Sa Nogueira F.R., Oliveira D.S.F. et al.* Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2008. — Vol. 24. — P. 810–815.
101. *Sankar J., Sankar M.J., Suresh C.P., Dubey N.K., Singh A.* Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: comparison of outcomes «with» and «without» intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: a prospective cohort study // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 15. — e157–167.
102. *Ford N., Hargreaves S., Shanks L.* Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: a SR and MA // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7. — e43953.
103. *Opiyo N., Molyneux E., Sinclair D., Garner P., English M.* Immediate fluid management of children with severe febrile illness and signs of impaired circulation in low-income settings: a contextualized SR // *BMJ Open.* — 2014. — Vol. 4. — e004934.
104. *Myburgh J., Finfer S.* Causes of death after fluid bolus resuscitation: new insights from FEAST // *BMC Med.* — 2013. — Vol. 11. — P. 67.
105. *Brown S.G.A.* Fluid resuscitation for people with sepsis: it's time to challenge our basic assumptions // *BMJ.* — 2014. — Vol. 349. — g4611.
106. *Inwald D.P., Butt W., Tasker R.C.* Fluid resuscitation of shock in children: what, whence and whither? // *Intensive Care Med.* — 2015. — Vol. 41. — P. 1457–1459. DOI:10.1007/s00134-015-3905-z.
107. *Chelazzi C., Billa G., Mancinelli P., de Gaudio A.R., Adembri C.* Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 26.
108. *Masutani S., Senzaki H., Ishido H. et al.* Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children // *Pediatr. Inf.* — 2005. — Vol. 47. — P. 132–136.
109. *Beck V., Chateau D., Bryson G.L. et al.* Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study // *Crit. Care.* — 2014. — Vol. 18. — R97.
110. *Waechter J., Kumar A., Lapinsky S.E. et al.* Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study // *Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 42. — P. 2158–2168.
111. *Djogovic D., MacDonald S., Wensel A. et al.* Vasopressor and Inotrope Use in Canadian Emergency Departments: Evidence Based Consensus Guidelines // *CJEM.* — 2015. — Vol. 17 (S1). — P. 1–16.
112. *Avni T., Lador A., Lev S. et al.* Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS ONE.* — 2015. — Vol. 10 (8). — e0129305. DOI:10.1371/journal.pone.0129305.

113. *Markovitz B.P., Goodman D.M., Watson S. et al.* A retrospective cohort study of prognostic factor associated with outcome in pediatric severe sepsis. What is the role steroids? // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 6. — P. 270–274.
114. *Mason P.E., Al-Khafaji A., Milbrandt E.B., Suffoletto B.P., Huang D.T.* CORTICUS: The end of unconditional love for steroid use? // *Crit. Care.* — 2009. — Vol. 13. — P. 309. DOI:10.1186/cc7986.
115. *Menon K., McNally J.D., Choong K. et al.* A survey of stated physician practices and beliefs on the use of steroids in pediatric fluid and/or vasoactive infusion-dependent shock // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 14. — P. 462–466.
116. *McIntyre L.A., Hébert P.C., Fergusson D. et al.* A survey of Canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock // *Crit. Care.* — 2007. — Vol. 11. — R742.
117. *Carmean A., Fortenberry J.D., McCracken C., Hebbard K.B.* A survey of attitudes and practices regarding the use of steroid supplementation in pediatric sepsis // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2015. — Vol. 31 (10). — P. 694–698.
118. *Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Allen G.L. et al.* Corticosteroids are associated with repression of adaptive immunity gene programs in pediatric septic shock // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 189 (8). — P. 940–946.
119. *Wong H.R.* Genome-wide expression profiling in pediatric septic shock // *Pediatr. Res.* — 2013. — Vol. 73. — P. 564–569.
120. *Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D.* Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // *Lancet Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 13. — P. 260–268.
121. *Meyer D.M., Jessen M.E.* Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 63. — P. 756–761.
122. *Skinner S.C., Iacono J.A., Ballard H.O. et al.* Improved survival in venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry // *J. Pediatr. Surg.* — 2012. — Vol. 47. — P. 63–67.
123. *MacLaren G., Butt W., Best D., Donath S., Taylor A.* Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 8. — P. 447–451.
124. *MacLaren G., Butt W., Best D., Donath S.* Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 12. — P. 133–136.

125. *Foland J.A., Fortenberry J.D., Warshaw B.L. et al.* Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critical ill children: A retrospective analysis. // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32. — P. 1771–1776.
126. *Selewski D.T., Cornell T.T., Blatt N.B. et al.* Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous Renal replacement therapy // *Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 40. — P. 2694–2699.
127. *Modem V., Thompson M., Gollhofer D., Dhar A.V., Quigley R.* Timing of continuous Renal replacement therapy and mortality in critically ill children // *Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 42. — P. 943–953.
128. *Ruth A., McCracken C.E., Fortenberry J.D., Hebbat K.B.* Extracorporeal therapies in pediatric severe sepsis: findings from the pediatric health-care information system // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 397. DOI: 10.1186/s13054-015-1105-4.
129. *Wolf A.R., Potter F.* Propofol infusion in children: when does an anesthetic tool become an intensive care liability? // *Paediatr. Anaesth.* — 2004. — Vol. 14 (6). — P. 435–438.
130. *Cam P.C., Cardone D.* Propofol infusion syndrome // *Anaesthesia.* — 2007. — Vol. 62. — P. 690–701.
131. *Lacroix J., Hebert P.C., Hutchinson J.S. et al.* Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units // *New Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 256. — P. 1609–1619.
132. *El-Nawawy A., El-Kinany H., Hamdy El-Saed M. et al.* Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit // *J. Trop. Pediatr.* — 2005. — Vol. 51. — P. 271–278.
133. *Ohlsson A.A., Lacy J.B.* Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 7. — CD001239. DOI: 10.1002/14651858.CD001239.pub4.
134. *Akdag A., Dilmen U., Haque K. et al.* Role of Pentoxifylline and/or IgM-Enriched Intravenous Immunoglobulin in the Management of Neonatal Sepsis // *Am. J. Perinatol.* — 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1363771>.
135. *Haque K.N., Zaidi M.H., Bahakim H.* IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis // *Am. J. Dis. Child.* — 1988. — Vol. 142. — P. 1293–1296.
136. *Norrby-Teglund A., Haque K.N., Hammarstrom L.A.* Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis // *J. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 260. — P. 509–516.
137. *Kola E., Çelaj E., Bakalli I. et al.* Efficacy of an IgM preparation in the treatment of patients with sepsis: a double-blind randomized clinical trial in a pediatric intensive care unit (Original research) // *SEEJPH.* — 2014. Posted: 09 February 2014.
138. *Capasso L., Borrelli A.C., Parrella C. et al.* Are IgM-enriched immunoglobulins an effective adjuvant in septic VLBW infants? // *It. J. Pediatr.* — 2013. — Vol. 39. — P. 63.
139. *Almansa R., Tamayo E., Andaluz-Ojeda D. et al.* The original sins of clinical trials with intravenous immunoglobulins in sepsis // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19 (90).
140. *Wilkinson J.D., Pollack M.M., Glass N.L. et al.* Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit // *J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 111. — P. 324–328.
141. *Kissoon N., Carcillo J.A., Espinosa V. et al.* World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 12. — P. 494–503.
142. *Berlot G., Vassallo M.C., Busetto N. et al.* Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: A retrospective analysis // *J. Crit. Care.* — 2012. — Vol. 27. — P. 167–171.
143. *Stehr S.N., Knels L., Weissflog C. et al.* Effects of IGM-enriched solution on polymorphonuclear neutrophil function, bacterial clearance, and lung histology in endotoxemia // *Shock.* — 2008. — Vol. 29. — P. 167–172.

Глава 11. Сепсис у новорожденных и детей раннего возраста

М.В. Дегтярева, Г.А. Самсыгина, Н.П. Шабалов, Г.Н. Буслаева, А.И. Чубарова, Д.Н. Дегтярев, О.В. Ионов, Е.Н. Байбарина

Синонимы: неонатальный сепсис, бактериальный сепсис новорожденного, генерализованная инфекция бактериальной этиологии.

В связи с внедрением в практическое здравоохранение в Российской Федерации с 2012 г. новых нормативов выхаживания глубоконедоношенных детей с массой тела при рождении от 500 г на фоне увеличения рождаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела улучшается и показатель выживания маловесных детей [5]. Все это привело к дальнейшему изменению клинической картины сепсиса, особенно у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и к переосмыслению ряда критериев органной недостаточности и системной воспалительной реакции. Определение понятия «сепсис новорожденных», утвержденное рабочей группой экспертов Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) с целью упорядочения постановки данного диагноза в клинической практике и изложенное в «Национальном руководстве по неонатологии» (2007, 2013) [4], остается следующим.

«Неонатальный сепсис» — это генерализованное инфекционное заболевание, вызванное условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием очага (очагов) гнойного воспаления и/или бактериемии, системной воспалительной реакции (СВР) и полиорганной недостаточности (ПОН) у детей первого месяца жизни».

Код по МКБ-10

Р36 Бактериальный сепсис новорожденного, врожденная септицемия

Р36.0 Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В

Р36.1 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками

Р36.2 Сепсис новорожденного, обусловленный золотистым стафилококком

Р36.3 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками

Р36.4 Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой

Р36.5 Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными микроорганизмами

Р36.8 Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами

Р36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный

Примеры формулировки диагноза: «Ранний неонатальный сепсис, вызванный стрептококками группы В, септицемия, септический шок» или «Пупочный сепсис стафилококковой этиологии, септикопиемия (гнойный менингит, двухсторонняя мелкоочаговая пневмония, некротизирующий энтероколит 2 ст., омфалит), острая дыхательная недостаточность 3-й степени, недостаточность кровообращения 2Б, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром».

Эпидемиология. В отечественной литературе отсутствуют достоверные сведения о частоте возникновения сепсиса среди новорожденных, что обусловлено отсутствием общепринятых критериев постановки диагноза. По зарубежным данным, частота развития сепсиса среди новорожденных составляет от 0,1 до 0,8%. Частота раннего неонатального сепсиса в США в целом составляет 0,77 случаев на 1000 (95% ДИ 0,72–0,84) живорожденных детей и зависит от срока гестации при рождении. Среди недоношенных детей (срок гестации менее 37 нед.) частота развития сепсиса увеличивается почти в 7 раз и составляет 3,71 на 1000 живорожденных. Среди детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении

(менее 1500 г) частота сепсиса в 20 раз выше, чем в популяции в целом, и составляет 10,96 на 1000 живорожденных. Показатель летальности при неонатальном сепсисе варьирует от 11 до 16%, причем более 90% летальных исходов имеют место среди недоношенных новорожденных детей. Таким образом, по последним данным зарубежной статистики, в США диагноз микробиологически подтвержденного раннего неонатального сепсиса поставлен более чем в 3300 случаях, при этом ежегодно от неонатального сепсиса в США погибают более 340 детей.

В структуре неонатальной смертности в Российской Федерации сепсис как причина смерти в течение нескольких десятилетий находится на 4–5-й позиции. Показатели летальности от сепсиса также остаются стабильно высокими и составляют 30–40%.

Классификация. Выделяют **ранний сепсис**, при котором клинические симптомы появляются в первые трое суток жизни ребенка, и **поздний сепсис новорожденных** — сепсис, который манифестирует клинически позднее 4-го дня жизни.

Для **раннего сепсиса** типично внутриутробное (антенатальное) или интранатальное инфицирование восходящим, контактным или гематогенным путем. Очевидный первичный очаг инфекции у ребенка часто отсутствует. *Источником* инфекции является чаще всего микрофлора родовых путей матери. К *факторам риска* развития раннего неонатального сепсиса относятся: недоношенность, внутриутробная гипотрофия, задержка внутриутробного развития, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, длительность безводного промежутка более 12 ч, повышение температуры тела и наличие очагов инфекции у матери в родах и раннем послеродовом периоде, возникновение острых инфекционных заболеваний и обострения хронических инфекций у матери в течение данной беременности, хориоамнионит, осложненное течение перинатального периода (перинатальная гипоксия, родовая травма). Характерно фульминантное развитие клинических симптомов, СВР и ПОН при отсутствии метастатических гнойных очагов.

При позднем сепсисе инфицирование новорожденного происходит, как правило, постнатально. Первичный очаг инфекции обычно присутствует; сепсис протекает с образованием одного или нескольких вторичных, метастатических гнойно-воспа-

лительных очагов. Типичным проявлением при этом бывает однотипность возбудителя, выделяемого из очагов воспаления и из крови больного. *Источником* инфекции может являться как микрофлора матери, так и микрофлора окружающей среды. *Факторами риска* развития позднего неонатального сепсиса являются недоношенность, гипотрофия, нарушение естественных защитных барьеров кожи и слизистых оболочек при проведении реанимационных мероприятий, интубации трахеи, катетеризации вен, неблагоприятная эпидемиологическая обстановка. Заболевание может характеризоваться как гиперергическим, фульминантным течением, так и гипореактивным, медленно прогрессирующим развитием клинических симптомов.

Сепсис также классифицируют по этиологическому принципу и входным воротам инфекции. Этиологию заболевания определяют по результатам микробиологического исследования крови, спинномозговой жидкости, аспирата из трахеи, мочи, содержимого гнойно-воспалительных очагов у больного ребенка. При отрицательных результатах посевов крови и спинномозговой жидкости спектр наиболее вероятных возбудителей заболевания следует прогнозировать на основании данных анамнеза матери и ребенка, динамики клинического состояния больного на фоне предшествующего курса антибиотиков, эпидемиологической ситуации в отделении, знание которых важно для рационального выбора антибактериальной терапии.

При сепсисе целесообразно указывать в клиническом диагнозе этиологию и локализацию входных ворот инфекции, поскольку эта характеристика заболевания имеет определенное эпидемиологическое значение и важна для разработки противоэпидемиологических и профилактических мероприятий. Выделяют пупочный, кожный, отогенный, ринофарингеальный, урогенный, катетеризационный, пульмоногенный, абдоминальный и другие виды позднего сепсиса новорожденных.

Синдромы органной недостаточности определяют тяжесть и исход заболевания, требуют проведения определенной терапии, и поэтому их также целесообразно выделять в клиническом диагнозе. Среди них в силу тяжести прогноза особого внимания заслуживает симптомокомплекс септического шока (инфекционно-токсического шока).

Под **септическим шоком** понимают развитие в условиях сепсиса прогрессирующей артериальной гипотонии, сопровождающейся нарушением перфузии органов и тканей и не связанной только с гиповолемией, требующей применения симпатомиметиков.

Этиология. Спектр наиболее вероятных возбудителей определяется временем инфицирования плода или ребенка (антенатальное, интранатальное или постнатальное) и локализацией входных ворот. Часто встречающийся возбудитель — *S. agalactiae*, относящийся к стрептококкам группы В, может быть причиной антенатального инфицирования, но чаще инфицирует плод интранатально. *E. coli* и реже другие представители кишечной грамотрицательной микрофлоры также могут стать причиной интранатального инфицирования плода. Во всех этих случаях клиническая манифестация заболевания отмечается в первые 72 ч жизни ребенка.

При позднем сепсисе новорожденных определенную роль играют стрептококки группы В, но значительно большее число случаев заболевания приходится на долю *E. coli*, *Staph. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, коагулазонегативных стафилококков. Частота встречаемости грамположительных и грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов в общей этиологической структуре сепсиса новорожденных примерно одинакова. Возбудителями сепсиса у пациентов ОРИТН, которым проводят искусственную вентиляцию легких, парентеральное питание, у хирургических больных часто являются *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*

На этиологию постнатально развившейся болезни существенное влияние оказывает локализация первичного септического очага: в этиологии пупочного сепсиса ведущую роль играют стафилококки и, в меньшей степени, кишечная палочка, а в этиологии кожного сепсиса — стафилококки и β-гемолитические стрептококки группы А. Прослеживается определенная избирательность спектра возбудителей нозокомиального сепсиса в зависимости от входных ворот инфекции: при катетер-ассоциированном сепсисе преобладающую роль играют метициллин-резистентные стафилококки или

смешанная микрофлора, обусловленная ассоциацией стафилококков и/или грамотрицательной микрофлоры с грибами рода *Candida*; при абдоминальном госпитальном сепсисе актуальны такие возбудители, как энтеробактер, анаэробы.

Патогенез неонатального сепсиса имеет те же закономерности, что и у детей старшего возраста и у взрослых.

Клиническая картина. Для клинической картины неонатального сепсиса всегда характерна тяжесть общего состояния новорожденного ребенка. В связи с этим рабочая группа экспертов РАСПМ в классификации неонатального сепсиса не выделяет тяжелый сепсис. Тяжесть состояния проявляется выраженными нарушениями терморегуляции (у доношенных, морфофункционально зрелых новорожденных чаще наблюдают лихорадку, у недоношенных, маловесных детей и детей с отягощенным преморбидным фоном более вероятно прогрессирующая гипотермия при отсутствии источника лучистого тепла или согревания ребенка в родильном зале или ОРИТН), нарушением функционального состояния ЦНС (прогрессирующее угнетение или быстро истощаемое беспокойство, постанывание). Характерны грязновато-бледный или грязновато-серый оттенок кожных покровов, нередко с геморагиями, участками склеремы, выраженная мраморность кожи, акроцианоз. В раннем неонатальном периоде могут рано появляться и быстро нарастать желтуха, общий отечный синдром, склонность к спонтанной кровоточивости. Черты лица нередко заострены. Типичны развитие дыхательной недостаточности, нередко при отсутствии воспалительных очагов на рентгенограмме, нарушения функции сердца по типу токсической кардиопатии, которая может сопровождаться развитием сердечно-сосудистой недостаточности. Характерны увеличение размеров селезенки и печени, вздутие живота, выраженная венозная сеть на животе, склонность к срыгиваниям, рвоте и анорексии, дисфункция желудочно-кишечного тракта, вплоть до развития пареза кишечника, отсутствие прибавки массы тела.

При раннем сепсисе новорожденных часто отмечается врожденная пневмония. У недоношенных детей одним из частых очагов сепсиса является энтероколит. Развитие менингита более характерно для позднего неонатального сепсиса.

Все эти синдромы и симптомы являются отражением различной степени выраженности полиорганной недостаточности у новорожденных детей (табл. 11.1).

Первичный септический очаг. После внедрения в клиническую практику современных методов первичной обработки пуповинного остатка и ухода за пупочной ранкой отмечено снижение частоты развития омфалита и пупочного сепсиса,

Таблица 11.1. Клинические и лабораторные критерии органной недостаточности при сепсисе новорожденных

Системы органов	Клинические	Лабораторные
Дыхательная недостаточность	Тахипноэ или реже брадипноэ Цианоз пероральный, общий Аускультативно ослабленное дыхание, хрипы, возможна крепитация Необходимость в респираторной поддержке путем создания РЕЕР Потребность в ИВЛ Необходимость в увеличении концентрации O_2 в дыхательной смеси более 21% для поддержания целевой сатурации $90\% \leq SaO_2 \leq 95\%$	$PaO_2 < 60$ мм рт. ст. $SaO_2 < 90\%$ $PaCO_2 \geq 50$ мм рт. ст. $PaO_2/FiO_2 < 300$ Респираторный или смешанный ацидоз
Сердечно-сосудистая недостаточность	Тахикардия или брадикардия Расширение границ сердца Нарушения ритма Артериальная гипотензия Увеличение печени, отеки Необходимость гемодинамической поддержки	Изменение центрального венозного давления, давления заклинивания легочной артерии Снижение фракции выброса Снижение сердечного выброса Изменения метаболического характера по данным ЭКГ
Почечная недостаточность	Снижение диуреза $\leq 0,5$ мл/кг/ч в первые 72 ч жизни Олигурия ≤ 1 мл/кг/ч после 72 ч жизни Отеки	Увеличение в сыворотке крови концентрации креатинина ≥ 130 мкмоль/л и/или мочевины ≥ 16 ммоль/л Снижение скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды и натрия, гиперкалиемия Протеинурия

Системы органов	Клинические	Лабораторные
Печеночная недостаточность	Увеличение печени Желтуха	Повышение в сыворотке крови концентрации АСТ, АЛТ в 2 и более раз (синдром цитолиза) Нарушение синтетической функции печени (концентрация альбумина в сыворотке крови ≤ 30 г/л, снижение уровня фибриногена < 2 г/л и/или снижение ПТИ ≤ 60 , снижение концентрации холестерина в сыворотке крови $< 2,5$ ммоль/л) Нарушение конъюгации билирубина и/или синдром холестаза Удлинение протромбинового времени (ПВ) Удлинение АЧТВ
Недостаточность системы гемостаза	Склонность к спонтанной кровоточивости, кровоточивости из мест инъекций Тромбозы	Увеличение ПВ и/или АЧТВ Удлинение тромбинового времени, повышение содержания растворимых комплексов фибрин-фибриноген мономеров (РКФМ), продуктов деградации фибрина (ПДФ), удлинение активированного времени свертывания, положительный этаноловый тест Депрессия фибринолиза Снижение уровня протеина С Тромбоцитопения Анемия
Недостаточность системы органов пищеварения	Срыгивания, рвота Застой в желудке, неусвоение энтерального питания Диарея Парез кишечника Желудочно-кишечные кровотечения Патологические примеси в стуле и/или содержимом желудка (слизь, зелень, кровь) Ишемия или инфаркт кишечной стенки, подтвержденные при УЗИ, доплерометрии или морфологически	Рентгенологические признаки пареза кишечника или некротизирующего энтероколита Нарушение колонизации и микробиоценоза слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта

Таблица 11.1. Окончание

Системы органов	Клинические	Лабораторные
Нарушения функций нервной системы	Синдром угнетения без-условно-рефлекторной деятельности Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости Гипертензионно-гидроцефальный синдром Неонатальные судороги Кома	УЗ-признаки ишемического поражения ЦНС УЗ-признаки отека мозга УЗ-признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома Нарушения биоэлектрической активности коры головного мозга Небольшое повышение концентрации белка при нормальном или повышенном цитозе спинномозговой жидкости
Недостаточность желез внутренней секреции	Потеря массы тела Признаки надпочечниковой недостаточности Отечный синдром Синдром транзиторной недостаточности гормонов щитовидной железы	Гипогликемия (вначале гипергликемия) Транзиторное снижение уровня кортизола (в начальной фазе шока возможна гиперкортизолемия) Снижение уровня Т3, Т4, особенно при шоке Нормальный или (реже) повышенный уровень ТТГ, при шоке — снижение уровня ТТГ Снижение уровня СТГ, особенно при шоке
Нарушения функции иммунной системы	Полиморфизм клинических проявлений	Лейкопения < $5 \times 10^9/\text{л}$ Нейтропения < $1,5 \times 10^9/\text{л}$ Лимфопения < $2 \times 10^9/\text{л}$ Гипогаммаглобулинемия < 4 г/л Дефекты фагоцитоза

который сейчас встречается менее чем в четверти случаев. На этом фоне значительно возросла частота пульмоногенного (до 20–25%) и абдоминального сепсиса (не менее 20%). Первичные очаги других локализаций встречаются значительно реже, их частота не превышает 2–6%. В отдельных случаях входные ворота инфекции установить не удастся. Это особенно характерно для детей с ОНМТ и ЭНМТ.

Септический шок. Септический шок наблюдается, по данным различных авторов, в 10–15% случаев сепсиса новорожденных. В большинстве случаев септический шок развивается при сепсисе, вызванном грамотрицательными микроорганизмами. Кокковая грамположительная микрофлора реже бывает при-

чиной развития шока. Исключение составляют стрептококки группы В и энтерококки: при этой этиологии сепсиса шок развивается практически с такой же частотой, как и при грамотрицательной этиологии болезни. Летальность при развитии септического шока у новорожденных детей составляет более 40%.

Для клинической картины септического шока у новорожденных детей характерно стремительное катастрофическое нарастание тяжести состояния, прогрессирующая тенденция к гипотермии, бледность кожи, нарастающее угнетение безусловных рефлексов и реакции на раздражители. Тахикардия может сменяться брадикардией, характерна усиливающаяся одышка, нередко при отсутствии инфильтративных изменений на рентгенограммах легких. Появляется кровоточивость из мест инъекций, иногда петехиальная сыпь или кровоточивость слизистых, пастозность, а затем и отечность всех тканей, в ряде случаев — эксикоз в сочетании с отеком тканей и паренхиматозных органов.

Самые характерные признаки септического шока — нарастающая артериальная гипотензия, нечувствительная к введению адреномиметиков, резкое нарушение микроциркуляции (симптом «бледного пятна» более 3 с) и перфузии периферических тканей, ДВС-синдром с развитием тромбоцитопении потребления, коагулопатии потребления и депрессии фибринолиза. В таких случаях наряду с кровоточивостью могут стремительно развиваться множественные некрозы, в том числе стенки тонкой кишки, кортикальных отделов почек, миокарда, мозга и других органов.

Шок сопровождается тяжелой гормональной дисфункцией, выраженными нарушениями практически всех механизмов регуляции гомеостаза, включая и системный медиаторный ответ организма.

Острое течение заболевания развивается при отсутствии септического шока в дебюте болезни или в тех случаях, когда его удалось предотвратить или купировать. Такой вариант течения сепсиса наблюдается в 75–85% случаев.

При благоприятном течении процесса длительность заболевания составляет в среднем 4–6 нед. Период острых проявлений, клиническая картина которого сходна с описанной

выше, длится 3–14 дней при современных методах лечения. Затем наступает репарационный период, для которого характерны угасание симптомов токсикоза, постепенное восстановление функций отдельных органов и систем, санация очагов. Наряду с этим в клинической картине сохраняются увеличение печени и/или селезенки, бледность кожных покровов, лабильность функций центральной и вегетативной нервной системы, нарушение микробиоценоза практически всех локусов тела, контактирующих с внешней средой, отсутствие или недостаточная прибавка массы тела, приводящая к формированию постнатальной гипотрофии.

В течение неонатального сепсиса к действию основного этиологического фактора легко присоединяется перекрестная инфекция (бактериальная, грибковая или вирусная). Нередки такие источники суперинфекции, как аутофлора ребенка и больничная микрофлора.

Гематологическая картина в острый период сепсиса характеризуется выраженным лейкоцитозом, реже нормальными показателями количества лейкоцитов, лейкопенией, сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм нейтрофилов. Могут развиваться тромбоцитопения, лимфопения, тенденция к моноцитозу, анемия. В репарационный период могут быть умеренные эозинофилия и моноцитоз; нейтрофилез в 1/3 случаев сменяется нейтропенией, в 2/3 случаев — нормальными показателями; появляются базофилы и плазматические клетки.

Диагностика. Диагностика сепсиса основана на анализе следующих групп критериев.

1. Анализ факторов риска и выявление очагов инфекции.

Необходимо учитывать такую особенность раннего неонатального сепсиса, как возможность ante- или интранатального инфицирования плода. На основании анализа данных анамнеза, физикального обследования, соответствующей лабораторной и инструментальной диагностики, динамики патологических симптомов следует исключить или подтвердить развитие у ребенка менингита, пневмонии, энтероколита, пиелонефрита, артрита, остеомиелита, перитонита, кардита, гепатита, абсцессов и флегмоны мягких тканей, омфалита, конъюнктивита, трахеобронхита и т.д.

2. Оценка функционального состояния систем поддержания гомеостаза и диагностика органной недостаточности.

В табл. 11.1 приведены основные клинические, лабораторные и инструментальные характеристики полиорганной недостаточности, которые могут сопровождать сепсис у новорожденного ребенка и определяют его исход. Мониторинг этих показателей необходимо для проведения адекватной этиотропной и посиндромной терапии.

3. Оценка системной воспалительной реакции организма новорожденного ребенка. К критериям системной воспалительной реакции у новорожденных детей относят:

- 1) аксиллярную температуру $> 37,5$ °C или $< 36,2$ °C при соблюдении адекватного температурного режима;
- 2) изменения в общем анализе крови (табл. 11.2);

Таблица 11.2. Изменения состава периферической крови, характерные для системной воспалительной реакции у новорожденных детей

Показатель	Возраст ребенка	Значение, при котором правомочно использовать соответствующий показатель ($\times 10^9/\text{л}$)
Лейкоцитоз	1–2 дня	> 30
	3–7 дней	> 20
	> 7 дней	> 15
Лейкопения	—	< 5
Нейтрофилез	1–2 дня	> 20
	3–7 дней	> 10
	> 7 дней	> 7
Нейтропения	1–2 дня	< 3
	3–7 дней	< 2
	> 7 дней	$< 1,5$
Увеличение количества юных форм нейтрофилов	—	$> 1,5$ $> 6\%$
Нейтрофильный индекс (отношение количества юных форм нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов)		$\geq 0,2$
Лимфопения	1–7 дней	< 3
	> 7 дней	< 2

- 3) повышение концентрации **С-реактивного белка (СРБ)** в сыворотке крови более 6 мг/л;
- 4) повышение концентрации **прокальцитонина (ПКТ)** в сыворотке крови более 2 нг/мл у доношенного ребенка старше 48 ч жизни и старше 96 ч — у недоношенного с очень низкой массой тела при рождении;
- 5) повышение концентрации **интерлейкина-8 (IL-8)** в сыворотке крови более 100 пг/мл.

При возможности дополнительной лабораторной диагностики информативными показателями системного воспаления являются увеличение сывороточных уровней других **провоспалительных цитокинов** (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , Г-КСФ, IL-6), изменения уровней **белков острой фазы воспаления**, как позитивных реактантов (увеличиваются при наличии системного воспаления; например, гаптоглобин, орозомукоид, С3-компонент комплемента и др.), так и негативных реактантов (уменьшаются при воспалении, например, С4-компонент комплемента, преальбумин).

В первые трое суток жизни наличие хотя бы трех из перечисленных выше признаков является веским основанием для предположения диагноза «сепсис» и немедленного назначения эмпирической антибактериальной терапии, а также проведения всего необходимого объема лечебных мероприятий.

У новорожденных детей старше 4-дневного возраста диагноз «сепсис» следует предполагать при наличии первичного инфекционно-воспалительного очага, нарушении функций двух или более систем организма и хотя бы трех из перечисленных признаков СВР. Это также является основанием для немедленного начала антибактериальной терапии и комплекса лечебных мероприятий.

Однако, понимая, что диагноз сепсиса до настоящего времени остается клиническим диагнозом, целесообразно в течение 5–7 дней ретроспективно подтвердить его или отвергнуть. Исчезновение признаков системного воспалительного ответа параллельно с санацией очага инфекции и тем более отсутствие связи клинических проявлений СВО с инфекцией свидетельствует против диагноза «сепсис» и требует дальнейшего диагностического поиска.

Обязательным этапом в диагностике сепсиса являются микробиологические исследования крови, спинномозговой жидкости (по клиническим показаниям), аспирата из трахеи, мочи, отделяемого из гнойных очагов.

Забор крови для микробиологического исследования необходимо осуществлять в асептических условиях при пункции интактной периферической вены или первой пункции центральной вены для постановки катетера. Недопустимо проводить забор крови для посева из длительно функционирующего катетера (это целесообразно лишь при изучении эпидемиологической ситуации в отделении). Оптимальный объем крови для посева — 1 мл или более. При технических трудностях и получении меньшего объема крови увеличивается риск получения ложноотрицательных результатов при наличии низкой концентрации бактерий в кровотоке, особенно на фоне эффективной антибактериальной терапии.

Бактериemia — не абсолютный диагностический признак сепсиса, хотя в ряде стран диагноз «неонатальный сепсис» подтверждают только при положительном результате микробиологического исследования крови. **Ложноотрицательные результаты посева крови** можно получить при заборе материала после начала антибактериальной терапии. Кроме того, ложноотрицательные результаты посева крови могут определяться малым объемом крови при небольшой степени бактериемии и несовершенством лабораторной диагностики на современном этапе, так как целый ряд возбудителей требует особых, специфических питательных сред и не может быть определен при стандартном исследовании. **Ложноположительные результаты посева крови** также возможны, поскольку бактериemia можно транзиторно наблюдать при любом инфекционном заболевании бактериальной природы.

Наряду с исследованием гемокультуры этиологическая диагностика сепсиса включает микробиологическое исследование отделяемого из первичного и метастатических очагов.

Дифференциальный диагноз. Неонатальный сепсис следует дифференцировать с **врожденными генерализованными формами вирусных инфекций**. Дифференциальная диагностика основывается на проведении микробиологического, моле-

кулярно-биологического или вирусологического исследования крови, спинномозговой жидкости, мочи, аспирата из трахеи или слюны методом ПЦР и/или культуральным методом, серологических исследований уровней специфических IgM и IgG в сыворотке крови, а также их авидности.

Сепсис необходимо дифференцировать с **генерализованными микозами**, в первую очередь кандидозом и значительно реже — аспергиллезом. Дифференциальный диагноз основывается на результатах микроскопического, микологического (посев на среду Сабуро) и молекулярно-биологического исследований крови, ликвора, отделяемого пиемических очагов.

Наконец, у новорожденных детей сепсис необходимо дифференцировать с **наследственной патологией обмена веществ**. Так, при наследственных дефектах обмена аминокислот характерны быстрое ухудшение состояния новорожденного после рождения, прогрессирующая одышка, легочно-сердечная недостаточность, угнетение функций ЦНС, гипотермия, лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Отличительный признак — стойкий и выраженный метаболический ацидоз, в ряде случаев — появление стойкого запаха. В связи с тяжестью состояния у ребенка можно обнаружить бактериемию, отражающую выраженный дисбиоз и снижение резистентности организма. Основное в дифференциальной диагностике — биохимические исследования крови, мочи, тандемная масс-спектрометрия, генетическая диагностика.

Галактоземия также может протекать под маской пупочного или позднего неонатального сепсиса. Манифестация данного заболевания характеризуется ухудшением состояния новорожденного ребенка, нарастанием срыгиваний и рвоты, повышением температуры тела, развитием галактозурии, гемолитической желтухи и гемолитической анемии, нарастанием патологической неврологической симптоматики, нарушениями функций печени с повышением уровней трансаминаз, развитием холестаза, гипогликемии, метаболического ацидоза. В отличие от сепсиса воспалительные изменения в общем анализе крови при неосложненных формах галактоземии выражены нерезко, результаты микробиологического и молекулярно-биологического исследования отрицательны. Ди-

агноз «галактоземия» можно подтвердить при обнаружении высоких уровней галактозы (более 0,2 г/л) в сыворотке крови (тест Гатри), а также изменениями уровней галактокиназы и других ферментов, участвующих в метаболизме галактозы, генетическими исследованиями.

Лечение. Ребенка с подозрением на сепсис или с установленным диагнозом сепсиса новорожденных необходимо госпитализировать в ОРИТН или отделение патологии новорожденных в зависимости от тяжести состояния (в острой фазе заболевания лечение обязательно проводят в ОРИТН).

Важную роль в профилактике сепсиса играет проведение гигиенических мероприятий (гигиеническая обработка кожи и видимых слизистых, купание) и правильное вскармливание новорожденных. У доношенных детей в отделении патологии новорожденных предпочтение отдают вскармливанию нативным материнским молоком (кормление грудью, кормление свежесцеженным нативным молоком из бутылочки, введение его через зонд в зависимости от состояния новорожденного). При отсутствии материнского молока используют адаптированные смеси для вскармливания новорожденных детей, в том числе обогащенные бифидобактериями и лактобактериями.

Однако следует помнить, что у детей с транзиторной лактазной недостаточностью и выраженным ацидозом использование кисломолочных смесей нередко приводит к срыгиваниям и диарее. В этом случае целесообразно использование низколактозных и безлактозных адаптированных смесей, в том числе обогащенных пребиотиками и пробиотиками. У недоношенных новорожденных детей по показаниям используют фортификацию грудного молока, а при отсутствии грудного молока используют специальные адаптированные смеси для недоношенных новорожденных детей. При развитии энтероколита и перитонита энтеральное питание отменяют на 7–14-й день до стойкой стабилизации состояния и нормализации кровотока в бассейне верхней мезентериальной артерии, а при последующем возобновлении питания у детей с патологией кишечника и мальабсорбцией рекомендуют использовать смеси, содержащие гидролизат белка и среднецепочечные триглицериды.

В период острых проявлений целесообразно пребывание больного ребенка в кувезе при температуре не ниже 30 °С и влажности не ниже 60%.

Коррекцию жизненно важных функций проводят под контролем следующих параметров:

- оценка кислотно-основного состояния (КОС), pO_2 , pCO_2 , насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2);
- уровень Hb, Ht;
- уровни глюкозы, креатинина (мочевины), K, Na, Ca, Mg, по показаниям — билирубина, трансаминаз, общего белка, альбумина и др. показателей;
- оценка АД, ЭКГ.

Лечение сепсиса должно включать медицинские мероприятия, одновременно проводимые в двух направлениях:

1) этиотропная терапия — воздействие на инфекционный агент (возбудитель заболевания), которое включает наряду с системной антибиотикотерапией местную терапию, направленную на санацию первичного и/или метастатических очагов, коррекцию нарушений биоценоза поверхностей организма ребенка, соприкасающихся с окружающей средой;

2) патогенетическая терапия, направленная на восстановление изменений гомеостаза, включая нарушения иммунной системы и органные нарушения.

Этиотропная терапия. Антибактериальная терапия — кардинальное и неотложное направление, определяющее этиологическую составляющую лечения сепсиса.

Общие принципы выбора антибактериальной терапии в неонатологии следующие.

1. Выбор препаратов в начале терапии (до уточнения этиологии заболевания) осуществляется в зависимости от времени возникновения (ранний, поздний сепсис), условий возникновения (в условиях терапевтического или хирургического отделений или ОРИТН), локализации первичного септического очага, если он есть.

2. Препаратами выбора при эмпирической терапии должны быть антибиотики или комбинация антибактериальных препаратов с бактерицидным типом действия, обладающих активностью в отношении потенциально возможных воз-

будителей сепсиса, включая возбудителей-ассоциантов (деэскалационный принцип выбора антибиотикотерапии). При уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности антибактериальную терапию корректируют путем смены препарата и перехода на препараты более узкого, целенаправленного спектра действия.

3. При выборе антибиотиков предпочтение отдают препаратам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в спинномозговой жидкости, в веществе мозга и других тканях организма (костная, легочная и т.д.).

4. При выборе препаратов во всех случаях предпочтение отдают антибиотикам с наименьшей токсичностью, при этом обязательно учитывают характер органных нарушений.

5. Предпочтительны препараты с возможностью внутривенного пути введения.

Выбор антибиотиков в зависимости от вида сепсиса. При раннем сепсисе новорожденных препаратами выбора считают ампициллин в сочетании с аминогликозидом (гентамицином). В настоящее время в мире пересмотрено отношение к цефалоспорином в связи с широким спектром их действия и получением доказательств резкого увеличения риска развития системных и генерализованных микозов у недоношенных детей при лечении цефалоспориновыми антибиотиками. Поэтому при назначении первой и последующих схем антибактериальной терапии рекомендуется воздерживаться от назначения цефалоспоринов, отдавать предпочтение препаратам узкого спектра (ванкомицин, амикацин), а при наличии витальных показаний и индивидуальной чувствительности только к цефалоспориновым антибиотикам сразу же одновременно с началом курса цефалоспоринов начинать профилактическое или терапевтическое введение флуконазола.

При внебольничном пупочном сепсисе антибиотиками первого выбора должны быть комбинация оксациллина или ванкомицина с аминогликозидами (амикацин). При подозрении на заболевание, вызванное метициллин-резистентными штаммами стафилококков или энтерококками, назначают

ванкомицин или линезолид либо в виде монотерапии, либо в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

При кожном сепсисе антибиотиками выбора являются пенициллины (оксациллин и ампициллин), применяемые в комбинации с аминогликозидами (амикацином).

ИВЛ-ассоциированный легочный сепсис у новорожденных чаще обусловлен *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* Поэтому антибиотиками выбора считают «защищенные» пенициллины (тикарциллин/клавулановая кислота), уреидопенициллины (пиперациллин) или цефалоспорины III поколения, обладающие активностью в отношении *Ps. aeruginosa* (цефтазидим) в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

Альтернативными антибиотиками являются карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин) в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами. При высокой вероятности этиологической роли метициллин-резистентных штаммов стафилококков целесообразно применение ванкомицина или, при подозрении на его неэффективность, линезолида.

При кишечном сепсисе антибиотиками выбора являются цефалоспорины III поколения, карбоксипенициллины в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

Альтернативные антибиотики при кишечном и урогенном сепсисе — имипенем/циластатин, а при абдоминальном сепсисе — тикарциллин/клавулановая кислота, уреидопенициллины (пиперациллин), метронидазол, линкозамиды, линезолид в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

Катетер-ассоциированный сепсис — одна из форм нозокомиального сепсиса. Основным возбудителем его считают *Staph. aureus*, причем нередко высеваются метициллин-резистентные штаммы микроорганизма. Поэтому антибиотиками выбора в данном случае являются ванкомицин и линезолид.

Эффективной считают антибактериальную терапию, при проведении которой в течение 48 ч достигают стабилизации состояния больного или даже некоторого улучшения.

Неэффективной считают терапию, при проведении которой в течение 48 ч отмечают нарастание тяжести состоя-

ния и органной недостаточности. Это является показанием к переходу на альтернативную антибактериальную терапию, усилению дезинтоксикационной инфузионной терапии, подключению иммунотерапии.

При успешной антибактериальной терапии ее длительность составляет в среднем 4 нед., причем за исключением аминогликозидов, длительность курса которых не может превышать 10 дней, курс одного и того же препарата при его явной эффективности может достигать 3 нед.

Основанием для отмены антибактериальных препаратов можно считать санацию первичного и вторичных очагов, отсутствие новых метастатических очагов, купирование признаков острой СВР (нормализация концентраций СРБ и ПКТ в сыворотке крови) и полиорганной недостаточности, стойкую прибавку массы тела, нормализацию лейкоцитарной формулы периферической крови и числа тромбоцитов, отрицательные результаты микробиологического исследования крови, спинномозговой жидкости, аспирата из трахеи, мочи.

Учитывая необходимость длительной и интенсивной антибактериальной терапии и большое значение нарушения микробиотеноса в патогенезе инфекционного процесса, при сепсисе новорожденных целесообразно проведение антибактериальной терапии сочетать с «терапией сопровождения». К ней относится одновременное назначение пробиотиков, содержащих бифидобактерии и лактобактерии, а через 7–14 дней после начала антибактериальной терапии подключение антимикотика флуконазола в дозе 6–8 мг/кг массы тела в сутки на 1 введение внутривенно капельно или внутрь, если он не был назначен ранее по результатам микробиологических исследований. Низкая терапевтическая и профилактическая эффективность нистатина не позволяет рекомендовать его для профилактики кандидоза у этой категории больных, однако в ряде стран нистатин назначают новорожденным детям при подозрении на неонатальный сепсис с целью деконтаминации желудочно-кишечного тракта.

Патогенетическая терапия сепсиса включает следующие основные направления:

- иммунокорректирующую терапию;
- инфузионную терапию;

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

Основные принципы иммуномодулирующей терапии при неонатальном сепсисе следующие.

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

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

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

Основные методы иммунотерапии при неонатальном сепсисе

А. Коррекция гуморального иммунитета.

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

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

В. Коррекция клеточного звена иммунитета (по показаниям).

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

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

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

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

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

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

ским обоснованием проведения иммунотерапии препаратами интерферонов (IFN) являются:

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

Особенности интерферонотерапии

1. Является одним из обязательных видов посиндромной терапии тяжелых инфекций и не зависит от этиологии инфекции.

2. Усиливает противовирусный и антибактериальный иммунитет посредством активации цитотоксичности лимфоцитов и макрофагов и эффективного уничтожения ими клеток, зараженных внутриклеточными возбудителями.

3. Действует через рецепторы к интерферону на клетках, импульсно запускает трансдукцию сигнала внутрь клетки и активацию лимфоцитов.

4. Не требует поддержания постоянной концентрации интерферона в сыворотке крови в течение суток во время проведения курса лечения.

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

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

(Odds Ratio) = 0,23 (0,05–0,96); относительный риск (Relative Risk) = 0,27 (0,07–0,96). Эффективность виферона определяется снижением показателя летальности, сокращением сроков санации очагов инфекции, нормализации показателей гемограммы и иммунного статуса у детей, получавших иммунотерапию вифероном, по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию [3, 6, 7]. *Уровень доказательности — 3В.*

III. При нейтропении и/или гипоэргическом течении сепсиса патогенетически обоснованным является проведение иммунотерапии препаратами рекомбинантного гранулоцитарного или гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора человека (Г-КСФ или ГМ-КСФ). Однако данные препараты не прошли регистрации в Российской Федерации для применения у новорожденных детей. Поэтому их назначение может осуществляться только по витальным показаниям в соответствии с инструкцией при наличии документированного решения консилиума врачей и при получении информированного согласия родителей или законных представителей ребенка [7]. *Уровень доказательности — 1В.*

Инфузионная терапия позволяет восполнить дефицит объема циркулирующей крови, провести коррекцию электролитных расстройств и улучшить гемореологические характеристики циркулирующей крови. В ряде случаев (при невозможности вскармливания) инфузионная терапия становится составляющей парентерального питания новорожденного ребенка.

При расчете объема инфузионной терапии используют стандартные рекомендации, учитывающие срок гестации новорожденного, его постнатальный возраст, массу тела, наличие обезвоживания или отека, лихорадки, рвоты, диареи, объема энтерального питания.

Противошоковая терапия включает следующие основные направления.

1. Развитие гиповолемического шока требует экстренного возмещения объема циркулирующей крови. С этой целью, в зависимости от конкретной причины гиповолемии и обеспеченности препаратами крови, используются 0,9% водный раствор NaCl, 5% раствор донорского альбумина, при кровопоте-

ре — свежесамороженная плазма и/или эритроцитарная масса. Согласно предварительным статистическим данным, в случае выявления симптомов гиповолемического шока в родильном зале использование внутривенного медленного введения 10–20 мл/кг 0,9% водного раствора NaCl у недоношенных детей эффективней и безопасней, чем введение аналогичного количества 5% раствора донорского альбумина.

2. В случаях развития шока необходима постоянная внутривенная инфузия допамина (в дозе от 5 до 20 мкг/мин), а при снижении сократительной способности миокарда при проведении Эхо-КГ — инфузия добутамина (в дозе от 5 до 15 мкг/кг/мин). Наилучший эффект может быть достигнут при комбинированном введении препаратов в индивидуально подобранных (на основании динамики ЧСС, АД, результатов Эхо-КГ и показателей диуреза) дозах.

Для эффективного и безопасного применения вышеуказанных препаратов необходимо соблюдать следующие условия:

- вводить через катетер в центральной вене при помощи шприцевого дозатора (перфузора);
- поддерживать адекватный объем циркулирующей крови;
- обеспечивать непрерывный контроль за ЧСС, АД, SaO₂ и показателями ЭКГ;
- постоянно контролировать диурез;
- регулярно осматривать место введения катетера (утечка препарата может вызвать ишемию подлежащих тканей с их последующей инфильтрацией, что опасно);
- не допускать резкого увеличения или уменьшения скорости введения, тем более перерывов во введении;
- не смешивать допамин и/или добутамин в одной линии с антибиотиками, мочегонными препаратами, бикарбонатом натрия и препаратами для парентерального питания.

Детям, перенесшим тяжелую асфиксию, необходимо индивидуально подбирать адекватные дозы допамина и добутамина, ориентируясь на показатели медицинского мониторинга и исходя из знания фармакологических свойств каждого из препаратов. Главным принципом в подборе дозы является постепенное увеличение скорости инфузии

на 1–2 мкг/кг/мин до получения необходимого терапевтического эффекта.

3. В случаях развития септического шока помимо вышеперечисленного в терапии ребенка целесообразно внутривенное введение поливалентных иммуноглобулинов, обогащенных IgM (пентаглобин) (см. выше).

4. В случаях рефрактерного к восполнению ОЦК и терапии кардиотоническими препаратами шока показано использование глюкокортикоидных препаратов. Предпочтительным является введение гидрокортизона в разовой дозе 5 мг/кг, у глубоко недоношенных детей стартовой может быть доза гидрокортизона 1–2 мг/кг. При его отсутствии допустимо введение преднизолона в разовой дозе 0,5–1,0 мг/кг, бетаметазона — 0,5–1,0 мг/кг, дексаметазона — 0,5 мг/кг.

Коррекция гемостаза при кровоточивости включает трансфузии свежезамороженной плазмы в сочетании с назначением гепарина в дозе 50–100 мг на килограмм массы тела в сутки. Свежезамороженная плазма содержит антигены, белки и, кроме того, содержит факторы свертывания крови, в частности антитромбин III, уровень которого существенно падает при развитии сепсиса, что в свою очередь обуславливает депрессию фибринолиза и развитие ДВС-синдрома.

Восстановительная терапия сепсиса новорожденных. В восстановительный период необходимы строгое соблюдение гигиенического режима, коррекция биоценоза кишечника, проведение антимикотической терапии (при необходимости), обеспечение грудного вскармливания. В этот же период времени целесообразно проведение нейротрофической и метаболической терапии, направленной на восстановление окислительных внутриклеточных процессов, повышение анаболической направленности обмена веществ. С этой целью показано назначение комплексов витаминов и микроэлементов, незаменимых аминокислот, ферментов, L-карнитина.

Прогноз. Прогноз при сепсисе новорожденных серьезный, летальность при различных видах сепсиса колеблется сейчас от 25 до 55%.

Литература

1. Ашиткова Н.В., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека — Ронколейкина в комплексной терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2009. — № 3. — С. 80–86.
2. Ашиткова Н.В., Дегтярева М.В., Володин Н.Н. и др. Диагностическое и прогностическое значение лимфопенических состояний у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2009. — № 1. — С. 49–54.
3. Долецкий С.Я., Соловьев В.Д. и др. Авторское свидетельство № 1309984. — 1987.
4. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “неонатология”».
6. Солдатова И.Г., Панкратьева Л.Л., Дегтярева М.В. и др. Клинические и иммунопатогенетические особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка клинико-экономической эффективности иммунозаместительной терапии // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10. — № 6. — С. 52–61.
7. Carr R., Modi N., Doré C.J. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Is. 3.
8. Haque K.N. Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neonatal Sepsis: A Pragmatic Review and Analysis // J. Med. Sciences. — 2010. — Vol. 3 (3). — P. 160–167.
9. Mukhopadhyay S., Puopolo K.M. Neonatal Early-Onset Sepsis: Epidemiology and Risk Assessment // Neo Reviews. — 2015. — Vol. 16. — P. 221.
10. Neonatal-Perinatal Infections: An Update // Clinics in Perinatology. Consulting Editor Lucky Jain. — Elsevier Inc, 2015. — Vol. 42 (1).
11. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2013. — Is. 7.
12. Ohlsson A., Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Review // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2004. — Is. 1. — CD001239. DOI: 10.1002/14651858.CD001239.pub2.

Глава 12. Патологическая анатомия сепсиса

О.Д. Мишнев, Л.М. Гринберг, О.В. Зайратьяни,
Л.В. Леонова, А.И. Щеголев

Можно без преувеличения утверждать, что ни одна проблема инфекционной патологии так долго не задерживалась в своей конкретной разработке, как это случилось с проблемой сепсиса. Несмотря на все усилия, до сих пор в этой проблеме много нерешенных вопросов, и многолетние дискуссии по ним и сегодня не потеряли свой остроты и актуальности.

Сепсис — полиэтиологическое инфекционное заболевание (осложнение, состояние, синдром), характеризующееся генерализованной воспалительной реакцией (ССВР) в ответ на инфекцию различной природы (бактериальную, грибковую и, возможно, вирусную), ациклическостью течения, измененной реактивностью организма, иммуносупрессией, клеточными и органными повреждениями, с развитием полиорганной недостаточности. Сепсис развивается из местных очагов инфекции и является, как правило, осложнением заболеваний, послуживших первоначальной причиной генерализации инфекции. Последние годы, несмотря на достижения интенсивной терапии, характеризуются ростом числа больных сепсисом, высокой летальностью, что побуждает к активному поиску на путях достижения междисциплинарного консенсуса новых критериев прижизненной и посмертной диагностики сепсиса [4, 27, 28, 47, 63].

Септический воспалительный ответ представляет собой комплексную цепь событий, в которую вовлечены провоспалительные и противовоспалительные процессы, гуморальные и клеточные реакции, а также повреждения в системе микроциркуляции [98]. Сепсис — это инфекционный процесс в ответ на инвазию микроорганизмов, но с существенным качественным изменением характера воспаления. При развитии сепсиса

под влиянием различных факторов патогенеза, в том числе и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями тканей при ССВР, происходит трансформация адаптивного, компенсаторного воспалительного ответа в генерализованную (мультисистемную) деструктивную воспалительную реакцию. В результате такой ответ организма на инфекцию приводит к повреждению собственных клеток, тканей и органов, развитию шока, полиорганной недостаточности и к высокой вероятности неблагоприятного исхода [63]. Множество сложных процессов можно условно объединить в два основных взаимодействующих и противоборствующих фактора, которые лежат в основе такого развития событий: степень адаптивных возможностей защитных систем организма и патогенности микроорганизма [5, 64]. При сепсисе происходит несбалансированная активация иммунной системы вследствие конвергированного воздействия чужеродных и эндогенных молекул с последующей продукцией иммунных медиаторов, органной дисфункцией и, соответственно, органными повреждениями и развитием клинической картины сепсиса [63]. Выявление местных и общих изменений в организме при сепсисе, повреждений внутриклеточных, клеточных, тканевых и органных структур, в сопоставлении с современными клинико-лабораторными данными, позволяет патологоанатому проследить путь от начала инфекционного процесса до опасной для жизни полиорганной недостаточности или септического шока [47].

В отношении этиологии, патогенеза, патологической анатомии, диагностики, лечения сепсиса всегда были и еще, несомненно, будут продолжаться дискуссии. Клиницисты обращаются к патологоанатомам в надежде получить желаемое и в то же время, по их мнению, объективное и адекватное объяснение летального исхода при сепсисе. Однако, справедливости ради, следует констатировать, что нередко такое объяснение *a priori*, до вскрытия, в современных клиниках уже имеется, и оно получено на основании комплекса клинических и лабораторных показателей доказательной медицины, арсенал которых постоянно пополняется.

Именно эти показатели, очевидно, следует использовать и патологоанатому при анализе истории болезни и результа-

тов вскрытия для решения диагностических проблем. Многие клиницисты интересуются на вскрытии, т.е. *a posteriori*, не столько познанием на морфологическом субстрате всего спектра причинно-следственных отношений при сепсисе и сходных состояниях, сколько прагматичным согласованием формальных параметров, определяемых при сличении клинического и патологоанатомического диагнозов (совпадение-расхождение диагнозов). Это определяет первоочередную задачу совместной междисциплинарной работы — нахождения общих точек соприкосновения клиницистов и патологоанатомов для полноценного анализа результатов патологоанатомического исследования умерших от сепсиса.

Теоретические аспекты проблемы сепсиса, представленные в мировой литературе конца XX — начала нынешнего века и воспринимаемые ныне как революционные и во многом совершенные, дающие основания для разработки оптимальных методов лечения и сокращения числа летальных исходов при сепсисе, не были неожиданными для патологоанатомов России. В этом заслуга наших учителей и в первую очередь *И.В. Давыдовского*, а также *А.В. Смольяникова*, *Д.С. Саркисова*, *А.П. Авцына*, *Н.К. Пермякова* и других, которые первоочередное внимание уделяли макробиологической составляющей сепсиса, не забывая при этом об этиопатогенетической роли возбудителей инфекции.

Приведем слова *И.В. Давыдовского*: «Сепсис — проблема макробиологическая»; *А.П. Авцына*: «Сепсис — проблема реактологическая»; определение сепсиса, данное *А.В. Смольяниковым* и *Д.С. Саркисовым*: «Сепсис — общее генерализованное инфекционное заболевание, характеризующееся ациклическостью течения, полиэтиологичностью и особым образом измененной реактивностью организма», — и сопоставим с клиническим определением сепсиса АССР/SCCM, предложенным *R.C. Bone* в 1992 г.: «Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на внедрение микроорганизмов различной природы. Характеризуется наличием очага инфекции и двух или более признаков ССВР» [55]. Еще больший акцент на значении фактора макроорганизма сделан в определении сепсиса, предложенном в феврале 2016 г.

специальной комиссией SCCM/ESICM (Sepsis-3) с учетом достижений в патофизиологии (изменений органной функции, морфологии, клеточной биологии, биохимии, иммунологии, циркуляции), менеджмента и эпидемиологии сепсиса: «Сепсис является опасной для жизни дисфункцией органов, развившейся вследствие дисрегуляторной реакции макроорганизма на инфекцию» («*Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection*») [106, 108, 110]. Подчеркивая важную роль сепсиса в глобальном бремени болезней, авторы Sepsis-3 предлагают для непрофессиональной публики упрощенное определение сепсиса: «Сепсис — это опасное для жизни состояние, которое возникает тогда, когда ответ макроорганизма на инфекцию повреждает его собственные ткани и органы» («*In lay terms, sepsis is a life-threatening condition that arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs*») [110].

Таким образом, можно считать завершенной с положительным результатом для наших учителей-патологоанатомов более чем полувековую дискуссию о том, является ли сепсис единым инфекционным процессом по своей сути, в то же время отличающимся по характеру течения и особенностям микроорганизмов. Последнее обстоятельство хотелось бы подчеркнуть особо, поскольку имеется прагматичная тенденция ограничения широкого использования продолжительных и трудоемких традиционных микробиологических исследований в клинике. То, что «маятник качнулся в другую сторону», может вызвать лишь сожаление.

Мы полагаем, что полноценные клинические и патологоанатомические диагнозы сепсиса должны учитывать особенности возбудителя, тем более что до настоящего времени идентификация возбудителей сепсиса остается сложной задачей, которую следует решать, используя и классические, и современные методы исследования. Выявление возбудителя тем более важно, что имеются существенные патоморфологические особенности разновидностей сепсиса в зависимости от этиологического фактора, которые могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики. Более того, целенаправленная антибактериальная терапия и опреде-

ление сроков проведения основаны на этиологической верификации сепсиса с учетом чувствительности возбудителя, а патологоанатом должен дать ретроспективное заключение об адекватности проводимого лечения.

Принятие и выполнение решений Согласительной конференции пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии (ACCP/SCCV), состоявшейся в 1991 г. в Чикаго, привело к унификации терминологии и, в определенной мере, к упрощению клинической диагностики сепсиса. В 2001 г. на международной конференции пяти авторитетных медицинских обществ (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS), включая Американский колледж торакальных врачей и Американское торакальное общество, ведущими экспертами Европы и Северной Америки были приняты уточнения по диагностике и методам лечения больных с сепсисом. В Российской Федерации кардинальные вопросы междисциплинарного взаимопонимания современной диагностики и тактики лечения сепсиса были рассмотрены и поддержаны на Всероссийской научно-практической конференции «Инфекция в хирургии, травматологии и ортопедии» (Калуга, июнь 2004 г.). Сегодня на повестке дня стоят вопросы клинической диагностики и патобиологических параллелей, поднятые специальной комиссией SCCM/ESICM (Sepsis-3) [47, 106, 108, 110].

В настоящее время мы являемся свидетелями и участниками разработки критериев для полноценных клинкоморфологических сопоставлений, отражающих всю полноту и сложность взаимосвязи обсуждаемых клинических проблем с концептуальной патоморфологической оценкой изменений и процессов, происходящих в организме при сепсисе и сходных состояниях. Данное положение, на наш взгляд, послужит основой для полного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов при оценке формы и танатогенеза заболевания, а также при обсуждении причин расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов [28, 42]. Предметом дискуссий является соотнесение тех или иных клинических и морфологических признаков с проявлениями сепсиса [20, 22].

Другой дискуссионный вопрос связан с зависимостью интенсивности общих изменений в организме от степени

выраженности воспалительного процесса в первичном септическом очаге. Так, превышение критического уровня бактериальной обсемененности в гнойной ране установлено более чем у 80% больных сепсисом [35]. Следует признать важную роль септического очага как источника и триггера генерализованного процесса, особенно в условиях неадекватной терапии. Также во многом септический очаг может определять затяжное течение сепсиса, особенно при лечении сепсиса, протекающего по типу септикопиемии, а также возможность возникновения так называемого позднего сепсиса, отсроченного сепсиса. Выявление первичного очага крайне важно для успешного лечения сепсиса любого генеза. Особое значение это имеет для хирургической практики, где успешная оперативная санация невозможна без топического диагноза [27]. В то же время необходимое и целесообразное излечение первичного септического очага в части случаев уже не останавливает запущенную генерализованную реакцию, к тому же один из метастатических очагов может в последующем сыграть роль вторичных входных ворот.

Также следует остановиться на распространенной ныне тенденции считать *условным* выделение разновидностей сепсиса по входным воротам, поскольку генерализованная реакция организма на инфекцию по своей сути является единой и требует незамедлительного лечения. Возможно, что такой прагматичный подход является обоснованным в определенных клинических ситуациях, однако мы рекомендуем не забывать о клинкоморфологических особенностях различных форм сепсиса в зависимости от входных ворот.

Следует подчеркнуть, что более чем за 10 лет, прошедших со времени проведения Калужской согласительной конференции (июнь 2004 г.), произошли довольно существенные изменения, связанные с проблемой сепсиса, как в нашей стране, так и за рубежом. Сегодня отечественные клиницисты и, что особенно важно, отечественные патологоанатомы уже не отрицают необходимости использования в практической деятельности международной клинической классификации сепсиса. С другой стороны, в ряде последних публикаций в иностранной печати, а также и в России предлагается для обсуждения вопрос о не-

обходимости уточнения проявлений сепсиса в виде *органной дисфункции* как о необходимом критерии в диагностике сепсиса [25, 73, 131]. Отсюда следует, что если имеет место органная дисфункция, то мы вполне обоснованно можем говорить и об органном повреждении как о критерии клинико-морфологической диагностики сепсиса. На наш взгляд, это положение является весьма важным. Таким образом, можно констатировать некоторое сближение крайних позиций в сторону достижения консенсуса, а также наметившееся стремление к большей «морфологичности» диагноза сепсиса. О необходимости достижения консенсуса в этом направлении высказывали мнение многие авторы [4, 25, 28].

Для патологоанатома и клинициста не будет представлять большой сложности достижение взаимопонимания при анализе результатов секции больного, погибшего от сепсиса, при наличии типичных морфологических признаков и соответствующих клинических данных. Гораздо большие трудности возникнут в том случае, когда больного лечили от сепсиса (и по результатам вскрытия довольно успешно — именно так!), а смерть наступила от другой причины, видимо, не связанной с сепсисом. В этом случае необходимо учитывать не только медицинские составляющие (организационные, научно-практические), но также социальные и экономические вопросы, которые в настоящее время никогда не следует упускать из вида. Также сложными для патологоанатомической диагностики являются наблюдения леченного сепсиса (лечебный патоморфоз!) в плане танатогенеза и установления непосредственной причины смерти. Наконец, наблюдения посмертно диагностированного сепсиса, который не был выявлен в клинике, должны стать предметом подробного обсуждения на клинико-патологоанатомических конференциях.

12.1. Определения терминов и понятий

Инфекция, инфекционный процесс — внедрение и размножение микроорганизмов в организме человека или животных, с развитием различных форм их взаимодействия в широком диапазоне проявлений (от носительства до различных

форм инфекционной болезни). В клинике вместо термина «инфекционная болезнь (заболевание)» обычно применяется термин «инфекция».

Инфект — микроорганизм, инфекционный патоген, возбудитель инфекции.

Сепсис (с греч. *sēpsis* — гниение; «заражение крови») — представляет собой мультисистемный патологический ответ организма на генерализацию инфекционного патогена, развивающийся по типу системной воспалительной реакции, приобретающей при сепсисе деструктивный характер. Термин «сепсис» носит обобщающий характер, как и термин «септический процесс». Рекомендуется в клинике использовать термин «сепсис» и его конкретные варианты. Термин «септическое состояние» не представляется адекватным, так как лишен конкретной основы.

Бактериemia — наличие в крови живых бактерий (не обязательно только при сепсисе). Может быть преходящей, постоянной и интермиттирующей. По аналогии: *фунгемия* — наличие в крови грибов, *виремия* — вирусов. Следует учитывать, что у многих больных с сепсисом может не определяться бактериemia, и, наоборот, явная бактериemia в клинике может не проявляться картиной сепсиса. Бактериemia без подтвержденного ССВР является транзиторной.

Входные ворота инфекции — место внедрения инфекционного патогена в организм.

Диссеминация — употребляется, как правило, для характеристики распространения поражений при инфекционном процессе в пределах одного органа.

Генерализация, генерализованная инфекция — обозначает, как правило, поражение многих органов и систем.

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)) — системный ответ организма, обусловленный одной из форм инфекционного заболевания или альтерации ткани неинфекционной природы (травма, панкреатит, ожог, ишемия, аутоиммунные повреждения тканей и др.), характеризующийся общей воспалительной реакцией вне зависимости от очага поражения. ССВР, согласно классификации АССР/СССМ, может быть

начальной стадией развития сепсиса. В эту стадию инфекционного процесса уже имеется первичный очаг, но нет выраженных морфологических признаков генерализации. Системная воспалительная реакция — неотъемлемая составляющая любой формы сепсиса.

Септицемия (сепсис) — традиционная клинко-патологоанатомическая форма сепсиса, при которой отсутствуют метастатические септические очаги. Термин предложен *Hugo Schottmüller* и используется с 1914 г. [57]. По поводу правомочности применения этого понятия в качестве диагноза одной конкретной формы сепсиса (без метастатических очагов) до сих пор продолжается дискуссия. Вопрос о том, несет ли какую-либо полезную информацию сам термин «септицемия», по нашему мнению, сегодня требует неформального ответа. Некоторые клиницисты и патологоанатомы в свое время советовали вообще отказаться от этого термина [23]. В модифицированном англоязычном варианте МКБ-10 (2016 ICD-10-CM) термин «септицемия» заменен на термин «сепсис».

Септикопиемия (сепсис) — традиционная клинко-патологоанатомическая форма сепсиса. Для нее характерно наличие гнойного воспаления (абсцессы, апостемы, флегмоны, интерстициальное гнойное воспаление) в различных органах и тканях, возникающего в результате гематогенного распространения микробных эмболов из септического очага. Согласно традиционным воззрениям, септикопиемия — это сепсис с метастатическими пиемическими очагами, т.е. с очагами, имеющими гнойный характер. Следует заметить, что не всякий сепсис с метастатическими очагами имеет гнойный характер. Следует признать наличие дистантных очагов при сепсисе признаком органного повреждения.

Тяжелый сепсис (сепсис) — различные варианты сепсиса, ассоциированного с острой органной дисфункцией (полиорганной недостаточностью), гипотензией и гипоперфузией. Термин был предложен в клинической классификации ACCP/SCCV, при этом его явно нельзя признать удачной терминологической находкой [13], так как наличие «тяжелого» сепсиса подразумевает наличие «легкого» сепсиса, что представляется, как минимум, весьма сомнительным [4]. Мы полагаем, что у патологоанатома

нет другого мерила для определения тяжести сепсиса, кроме конкретных морфологических признаков степени деструктивных изменений в органах, являющихся субстратом выявленной в клинике органной дисфункции [13]. В этом же ряду находятся и метастатические очаги. Мы полностью согласны с тем, что в материалах Sepsis-3 предлагается использовать термин «сепсис» без указания его тяжести [106, 108, 110].

Септический шок — форма сепсиса, в основе которой лежат циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения, сопровождающиеся артериальной гипотензией, не устраняющейся с помощью адекватной инфузионной терапии, требующей назначения вазопрессоров, и повышением уровня лактата сыворотки более чем 2 ммоль/л [108]. В отечественной литературе ранее широко использовался термин «бактериальный шок», и рядом авторов предлагается использовать термин «инфекционно-токсический (эндотоксиновый) шок» для определения варианта септического шока, развивающегося при граматрицательной бактериальной инфекции.

Инфекционный (бактериальный, уст. — септический) эндокардит (острый и подострый) — самостоятельное заболевание или осложнение других заболеваний и состояний; характеризуется прежде всего воспалительными поражениями клапанного аппарата сердца, развивающимися наряду с септическими проявлениями. Представления об инфекционном эндокардите за последние десятилетия претерпели кардинальные изменения. Из нозологической единицы, особой формы сепсиса, он трансформировался в групповое понятие класса болезней системы кровообращения, объединяющее первичные инфекционные поражения клапанного и/или пристеночного эндокарда, эндотелия аорты и крупных сосудов (инфекционный эндартериит), а также внутрисердечных искусственных материалов, которые могут протекать как сепсис или осложняться его развитием. Это группа заболеваний с меняющимся микробиологическим профилем, растущей частотой случаев, связанных с оказанием медико-санитарной помощи, инъекционной наркоманией, а также среди пожилых пациентов. Термины «септический» и «затяжной септический эндокардит» исключены из употребления [21]. Инфекционный

эндокардит следует отличать от вторичных поражений эндокарда при сепсисе, протекающем в виде септикопиемии (т.е. от одного из метастатических септических очагов).

Септический очаг — различают первичный и метастатические септические очаги. *Первичный септический очаг* представляет собой фокус воспаления, преимущественно гнойного, но не всегда, в котором происходит накопление микроорганизмов, распространяющихся затем лимфогенно и/или гематогенно. В зоне первичного септического очага обычно удается обнаружить тромбоз вен и/или лимфаденит.

Метастатические септические очаги (син.: вторичные септические очаги, пиемические, септические метастазы, гнойные метастазы) представляют собой очаги воспаления, возникающие вследствие преимущественно гематогенного распространения инфекции.

Системный инфекционный процесс — поражение какой-либо системы органов (например, нервной при клещевом энцефалите, пищеварительной при шигеллезе и т.д. — в отличие от *мультисистемного, генерализованного* при сепсисе).

Гнойно-резорбтивная лихорадка. Понятие гнойно-резорбтивной лихорадки было предложено *И.В. Давыдовским* для обозначения общих клинических и патологоанатомических проявлений местных гнойно-некротических очагов, которые, в отличие от септических очагов, ограничены от окружающих тканей демаркационным валом [6]. В настоящее время этот термин почти не используется, а состояние больного обозначается как интоксикация или разновидность эндотоксикоза. Сегодня представления *И.В. Давыдовского* получили новое раскрытие в свете теории ССВР, что имеет существенное значение для лечения и реабилитации больных.

Эндотоксикоз — очень широкое понятие для обозначения осложнений и проявлений заболеваний и патологических состояний организма. Основным фактором патогенеза эндотоксикоза является воздействие токсических продуктов, образующихся в организме в результате нарушения тех или иных функций.

Эндотоксемия — циркуляция в крови различных токсических субстанций.

Эндотоксинемия — циркуляция в крови бактериальных эндотоксинов (липополисахаридов).

12.2. Общие вопросы этиологии и патогенеза

Возбудителями сепсиса могут являться различные микроорганизмы: стрептококки, стафилококки, менингококки, пневмококки, кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиеллы, протей, сальмонеллы, а также грибы преимущественно *Candida* и *Aspergillus*. Развитием сепсиса может осложниться течение туберкулеза, сыпного тифа, брюшного тифа и других инфекционных заболеваний. Микроорганизмы обладают различными молекулярно-биологическими свойствами, способными индуцировать септический ответ. Для грамотрицательных бактерий — это липополисахарид, пептидогликан, порины, липопротеины, липопептиды, липид А-ассоциированный протеин, пили, экзотоксины, ДНК/РНК; для грамположительных — экзотоксины, пептидогликан, липотейхоевая и тейхоевая кислоты; для грибов — маннопротеины и β -гликан [71].

Инициальным моментом при грамотрицательном сепсисе является воздействие липополисахарида на ЛПС-связывающий белок и CD14 посредством TLR4. При грамположительных бактериях (стафилококки, стрептококки) ведущая роль в развитии ССВР отводится взаимодействию компонентов их клеточной оболочки (пептоглицина, липопротеина, липотейхоевой кислоты) с TLR2 [54]. Последующие внутриклеточные процессы характеризуются продукцией провоспалительных цитокинов и других факторов, провоцирующих развитие ССВР и сепсиса. Продолжающееся повреждение эндотелия и расстройство микроциркуляции приводят к глобальной тканевой гипоксии и дисфункции органов и к развитию сепсиса. В условиях полиорганной недостаточности и рефрактерной гипотензии развивается септический шок.

Для патологоанатома имеет значение преобладание того или иного возбудителя в зависимости от локализации первичного очага (см. табл. в главе 1). Выявление возбудителей сепсиса в клинике несомненно имеет большое практическое

значение, поскольку определяет клинико-морфологические особенности течения заболевания и целенаправленное антибактериальное лечение, а в случае летального исхода позволяет оценить эффективность лечения.

В этой связи проведение бактериологического исследования на материале аутопсий должно иметь четкие показания. К ним относятся: во-первых, отсутствие прижизненного бактериологического исследования, во-вторых, необходимость экспертной оценки качества диагностики и лечения в сложных клинических наблюдениях, в-третьих, *необходимость проведения раннего вскрытия*. Необходимо отметить, что характер выделяемых возбудителей при сепсисе может изменяться в зависимости от проводимого лечения. Кроме того, в последние годы при сепсисе чаще выявляется смешанная микрофлора. В большинстве наблюдений речь идет о последовательном сочетании нескольких госпитальных инфекций.

Для достоверной диагностики такого сепсиса «смешанной этиологии», наряду с бактериологическими данными, необходимо гистобактериологическое выявление возбудителей в тканях и органах. Так, было установлено, что при развитии сепсиса на фоне острых гнойных заболеваний микрофлора гнойного очага, как правило, представлена монокультурой, а инфекционный процесс протекает по типу сепсиса с пиемическими очагами. У пациентов с сепсисом на фоне посттравматических гнойных ран чаще выявляются микроассоциации и развивается септицемия [32].

Под полиэтиологичностью сепсиса следует понимать бактериальную, либо грибковую этиологию процесса, либо — микст. Генерализованные вирусные инфекции не принято рассматривать в качестве сепсиса, хотя об этом имеются указания в современных зарубежных клинических исследованиях. Возможность вирусной этиологии сепсиса представляется нам по многим параметрам сомнительной и требует дальнейшего изучения и осмысления. Однако мы не можем полностью игнорировать тот факт, что герпетический сепсис включен в МКБ-10 (номер рубрики — В00.7). Наш практический опыт самого последнего времени, касающийся материалов аутопсий при гриппе А (H₁N₁) и полиомиелите, также создает впечат-

ление, как минимум, о возможности развития системного воспаления при генерализованной вирусной инфекции. Как известно, в патогенезе ССВР большое значение имеет поражение эндотелия, с другой стороны, многие вирусы способны вызывать поражение эндотелиоцитов [138]. Следовательно, не вызывает сомнений сама возможность развития ССВР, обусловленного вирусной инфекцией. Можно ли в этих случаях трактовать процесс как вирусный сепсис или лучше говорить об «инфекционно-токсическом шоке» (дефиниция, остающаяся для нас в современных условиях не совсем понятной)? Ответ на этот вопрос представляется достаточно сложным, так как в подавляющем большинстве указанных случаев имеется присоединение бактериальной инфекции, и процесс в легких следует расценивать как вирусно-бактериальную пневмонию. С другой стороны, клинико-морфологические сопоставления при гриппе А (H₁N₁) показывают, что бактериальная инфекция в этих наблюдениях присоединилась не более чем в 30–40% случаев и уже в терминальном периоде болезни, а до этого на протяжении определенного периода времени имелись признаки так называемого септического состояния. Учитывая все вышеизложенное, мы полагаем, что сегодня признание «вирусного сепсиса» еще недостаточно аргументировано и, главное, оно может разрушить теорию первичного септического очага, а также ряд других фундаментальных положений, которые традиционно являются основными критериями патоморфологической диагностики сепсиса.

Следует подчеркнуть, что перестал быть казуистикой сепсис, вызываемый грибковой флорой, прежде всего грибами рода *Candida*. Риск возникновения грибкового сепсиса существенно повышается у больных в терминальной стадии ВИЧ-инфекции, с тяжелыми формами сахарного диабета и у прочих больных с иммуносупрессией, число которых неуклонно возрастает [43, 70, 134]. *Candida sepsis* является в большинстве наблюдений нозокомиальной проблемой и, по-видимому, имеет преимущественно эндогенное происхождение, как, впрочем, и многие другие инфекции у иммуносупрессивных пациентов.

При этом совершенно очевидно, что бактериемия (присутствие инфекта в системном кровотоке) является только

одним из возможных, но абсолютно не обязательным проявлением сепсиса, тем более что бактериемия может быть в физиологических условиях (при стрессе, тяжелой физической нагрузке, гипоксии и даже ежедневной — после обычной чистки зубов) и при патологических состояниях с различными реакциями макроорганизма, вплоть до сепсиса. Для патологоанатома должно быть аксиомой, что бактериемия — это симптом, а не диагноз. Отсутствие бактериемии не должно влиять на постановку диагноза при наличии инфекционного очага, клинико-лабораторных и морфологических признаков сепсиса [115, 130, 131, 134].

Мы полагаем нецелесообразным в главе по патологии подробно останавливаться на весьма сложных и довольно хорошо изученных, особенно в последние десятилетия, вопросах патогенеза и патофизиологии сепсиса, учитывая, что в данном руководстве имеется соответствующий раздел, в котором отражены основы местной и системной воспалительной реакции и патофизиологические концепции сепсиса. Следует подчеркнуть, что вопросы патогенеза сепсиса, включая данные экспериментальных исследований, подробно обобщены в монографии *Ю.Г. Пархоменко, О.В. Зайратьянца, О.В. Макаровой* [21]. Отдельные наиболее важные, на наш взгляд, стороны патогенеза будут нами кратко обсуждены при описании общих морфологических изменений и органопатологии сепсиса.

Что касается современных зарубежных публикаций, то анализ работ последнего времени показывает, что исследования аутопсийных материалов при сепсисе крайне немногочисленны. За последние десятилетия большинство работ по патологии сепсиса посвящены экспериментальным исследованиям, вопросам патофизиологии и более углубленному изучению молекулярной патологии сепсиса [102].

Благодаря исследованиям в области общей и экспериментальной патологии произошли концептуальные изменения в понимании этиологии и патогенеза сепсиса. Классическая теория и согласованные дефиниции сепсиса еще несколько десятилетий тому назад рассматривали сепсис как последовательное прогрессирующее и неконтролируемое воспаление, обусловленное реакцией врожденного иммунитета в ответ

на инвазию патогена. Септический процесс рассматривался в определенном смысле «линейно», как последовательный переход от динамики показателей гомеостаза через иммунологические нарушения к сепсису. Современные представления базируются на альтернативной модели интегрального соотношения синдрома системной воспалительной реакции и компенсаторного противовоспалительного синдрома (SIRS/CARS) как двух иммунологических полюсов или сил. Вследствие инвазии микроорганизмов развивается гемодинамическая нестабильность, происходит повреждение органов-мишеней. Однако сепсис, согласно современным представлениям, возникает при дисбалансе этих двух синдромов с преобладанием SIRS. Развиваются иммуносупрессия и повышенная восприимчивость к оппортунистической инфекции [60]. Эта на первый взгляд умозрительная концепция подтверждается выявлением в сыворотке крови больных сепсисом высоких концентраций провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, TGF- β) цитокинов. В органах иммунитета могут одновременно происходить нарастание апоптоза лимфоцитов и их пролиферация [133].

Дисбаланс между иммунологическими полюсами варьирует у разных больных и влияет на клинические проявления и исходы сепсиса: у одних больных преобладают гемодинамические нарушения, коллаптоидные состояния и ишемия органов, другие же оказываются способными преодолеть гемодинамическую нестабильность, однако у них прогрессируют иммуносупрессия и восприимчивость к вторичной оппортунистической инфекции. Подробный анализ экспериментальных исследований по проблеме изменений иммунитета при сепсисе под влиянием мультифакторных воздействий (метаболического стресса, оксидативного стресса, воспаления, апоптоза и других повреждений клеточных и тканевых структур) представлен в недавних обзорах литературы [58, 62].

Иммунный паралич чрезвычайно часто выявляется в средней и позднюю стадии сепсиса, установлена его связь с ростом нозокомиального инфицирования и с высокой смертностью больных. Доказано, что иммунный паралич у больных сепсисом обусловлен уменьшением фракции Th1 клеток, про-

дуцирующих IFN- γ , и в настоящее время разрабатываются схемы лечения, направленные на коррекцию этих нарушений [60]. Вопросам иммуносупрессии при сепсисе посвящено большое количество работ. При этом отмечается, что иммуносупрессия может предшествовать развитию сепсиса, а может развиваться в процессе генерализованного инфекционного поражения, что является неблагоприятным прогностическим фактором [56, 75]. В клинике при разработке методов лечения с учетом новых данных о роли иммуносупрессии в патогенезе сепсиса поднимается вопрос о необходимости изменения парадигмы с акцентом на иммуностимуляцию [85]. По мнению *D.C. Angus* и *T. Van der Poll*, одним из самых больших разочарований последних 30 лет стала неспособность преобразования результатов расшифровки биологических механизмов сепсиса в высокоэффективные новые методы его лечения [50].

Работа *P. Ward* и *M. Bosmann* посвящена исторической перспективе исследований в области сепсиса. Авторы приводят анализ публикаций в *American Journal of Pathology* по проблеме сепсиса за последние 10–15 лет и показывают основные направления возможных дальнейших исследований. В США регистрируется не менее 700 000 случаев сепсиса в год при смертности 30–50%. Эти показатели, по мнению авторов статьи, свидетельствуют о необходимости планировать проведение исследований, которые могут принести реальную пользу в клинике, как в процессе диагностики, так и для адекватного лечения сепсиса. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований роли различных клеток (Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, дендритных клеток), а также маркеров апоптоза, изучения признаков иммуносупрессии, целого ряда других аспектов механизма развития септической реакции [134].

Парадоксально, что, хотя проблеме сепсиса, в том числе роли макроорганизма в патогенезе и морфогенезе ССВР, придается столь большое значение и проводятся многочисленные клинические и лабораторные изыскания, лишь единичными работами в зарубежной литературе представлены исследования на аутопсийном материале. При этом столь частое у нас суждение о том, что за рубежом крайне редко проводится вскрытие умерших от сепсиса, может иметь исключения. Так, по данным

C. Torgersen и соавт. [122], в отделении интенсивной терапии клиники университета Инсбрука находились на лечении 415 больных с сепсисом, 442 — с септическим шоком. Общая смертность составила 32,3%, т.е. 277 наблюдений, и аутопсия была проведена у 256 умерших (92,4%). К сожалению, авторы приводят данные только о макроскопических изменениях и не принимают во внимание результаты гистологического исследования. Септические очаги были выявлены в 76,6% (180 наблюдений): 34% (80) пациентов имели по одному очагу, 30,6% (72) — по два, 8,9% (21) — по три и 3% (7) — по четыре очага. Чаще всего (в 41,3% наблюдений) определялась пневмония, в 28,9% — трахеобронхит, 23,4% — перитонит, 9,1% — внутрибрюшные абсцессы, 6% — пиелонефрит. При этом авторы указывают на отсутствие различий по частоте и характеру септических очагов у больных с рефрактерной полиорганной недостаточностью и септическим шоком. В качестве наиболее частой причины смерти фигурирует патология сердечно-сосудистой системы, в том числе в трети наблюдений указана неокклюзивная ишемия миокарда. Авторы также указывают на преобладание острой дилатации правого, а не левого желудочка, свидетельствующей о правожелудочковой недостаточности в танатогенезе при сепсисе и септическом шоке. У 15% погибших больных имелись признаки отека головного мозга, причиной которого, по мнению авторов, явилась выраженная гипоксия.

Такого рода работы являются очень важными для статистического анализа и общих представлений о морфологии сепсиса. Однако складывается парадоксальная ситуация, при которой практически не используются материалы аутопсий для разработки концептуальных положений о сепсисе; как правило, не применяются методы, предложенные в экспериментальных работах, для проведения современных, продвинутых патологоанатомических исследований; прижизненное патоморфологическое исследование в полном объеме обычно не проводится. Мы полагаем, что, при всей важности и необходимости изучения сепсиса на экспериментальных моделях, их результаты в своем большинстве далеко не всегда могут быть экстраполированы на клиническую и патологоанатомическую практику.

Классификация. Классическими клинико-анатомическими формами сепсиса являются:

- септицемия — сепсис без метастатических очагов;
- септикопиемия — сепсис с гнойными метастатическими очагами.

Кроме того, традиционно в нашей стране инфекционный (бактериальный, септический) эндокардит считался клинико-анатомической формой сепсиса, несмотря на то что в МКБ-10 он относится к классу болезней системы кровообращения и имеет свои коды **I33.0** и **T82.6**. В СССР и РФ он в обязательном порядке применялся и применяется в настоящее время для кодирования инфекционного эндокардита как первоначальной причины смерти (основного заболевания или осложнения). Однако при сепсисе также может возникать поражение эндокарда — септический эндокардит — как одно из проявлений заболевания (один из метастатических очагов) [21].

Термин «септицемия», наряду с сепсисом, представлен в англоязычной литературе. Он использовался за рубежом до недавнего времени в МКБ-10 (1992), а в РФ продолжает применяться как унифицированный термин для кодирования всех видов сепсиса. В то же время термин «септицемия» с самого начала не был упомянут в клинических классификациях сепсиса АССР/SCCV. Следует принять во внимание, что в ежегодных обновлениях МКБ-10 и в материалах для подготовки нового издания МКБ эксперты ВОЗ отдают предпочтение термину «сепсис» в различных вариантах. Именно так сегодня это принято в США при расчетах со страховыми компаниями. В РФ вплоть до издания и утверждения соответствующих поправок действует последнее издание МКБ-10. Однако мы считаем необходимым информировать коллег о том, что в англоязычной версии МКБ-10 2016 г., которая ожидает своего перевода на русский язык, в кодах **A40**, **A41**, а также во всех других кодах, имеющих отношение к возможному развитию сепсиса, термин «септицемия» заменен на термин «сепсис» [78].

Термин «септикопиемия» практически не используется в современной зарубежной литературе и не представлен ни в МКБ-10, ни в клинической классификации АССР/SCCV, ни в материалах экспертов ВОЗ по ревизии МКБ-10 и подготовке

нового издания МКБ. Этот термин до настоящего времени, несмотря на проведение согласительных конференций и междисциплинарных обсуждений, широко применяется отечественными патологоанатомами и клиницистами при написании диагноза. Вплоть до последних лет он приводится в методических изданиях и рекомендациях как вариант сепсиса. Нередко во время клинико-анатомических разборов для доказательства сепсиса требуется во всех случаях представить данные о наличии гнойных метастазов, а при их отсутствии диагноз сепсиса может быть даже отвергнут. Мы понимаем, что для достижения консенсуса необходима содружественная работа ведущих специалистов по медицинской статистике, клиницистов и патологоанатомов для разработки и последующего утверждения МЗ РФ клинико-анатомической классификации сепсиса в соответствии с мировым трендом по этой проблеме.

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР, SIRS) до настоящего времени в полной мере не классифицируется. В дополнениях к МКБ-10 ССВР был указан под кодами класса **R**. Принятие концепции ССВР привело к существенному пересмотру кардинальных положений о патогенезе, клинике, лечении, профилактике возникновения сепсиса и его осложнений. В клинике критериями развития ССВР изначально было предложено считать наличие двух и более из четырех следующих основных клинических признаков: гипертермия, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз (или лейкопения). Подобные клинические признаки встречаются не только при сепсисе, однако для диагностики сепсиса обязательным является инвазия инфекта, наличие инфекционного очага поражения в тканях или органах, на который и развивается системная воспалительная реакция. Последующая ревизии критериев ССВР расширила их число и допустила наличие вариантов (общие симптомы, признаки воспаления, нарушений гемодинамики, органной дисфункции и тканевой перфузии) [103, 114].

Патологоанатомическая характеристика ССВР является объектом перспективных научных исследований, тем более что остается неясным, какую роль СВР играет в процессе адаптации и где находится та граница, которая отделяет компенсаторные процессы при ее разворачивании от собственно

патологических изменений при сепсисе, в последующем проявляющихся деструктивными поражениями, хаосом регуляции и параличом иммунных функций.

Согласно *клинической классификации ACCP/SCCV*, в зависимости от тяжести состояния больного до последнего времени различали следующие виды сепсиса:

- [собственно — добавлено нами] **сепсис** (очевидно, без острой органной дисфункции, или с органной дисфункцией одного органа);
- **тяжелый сепсис** (с острой полиорганной дисфункцией с поражением не менее двух органов, или с гипотензией и септическим шоком, или с обоими состояниями);
- **септический шок** (закономерно протекающий с острой органной дисфункцией).

Сепсису предшествует и сопровождает его СВР.

На наш взгляд, критерии подразделения сепсиса на собственно сепсис и тяжелый сепсис являлись исключительно клинической задачей, решение которой необходимо для назначения вовремя и в должном объеме адекватного лечения. В клинике органную недостаточность часто определяют как бы через необходимость соответствующего лечения: ИВЛ — для легочной недостаточности, диализ — для почечной, etc. В США тяжелый сепсис диагностируют у 2% всех госпитализированных, из них 50% находятся в ОРИТ, что составляет 10% от всех пациентов в ОРИТ [50]. Для патологоанатома любой сепсис из этих двух форм (сепсиса и тяжелого сепсиса) на вскрытии — это тяжелый сепсис. Кроме того, для нас, патологоанатомов, является важной доказательная база полиорганной недостаточности, ее критерии (в соответствии со шкалами органной дисфункции у клиницистов). В этих критериях, по нашему мнению, должны найти свое место не только повреждения и расстройства кровообращения, но и пиемические, и некротически-язвенные метастатические очаги. Поэтому мы с большим пониманием встретили изменения, внесенные специалистами Sepsis-3 в новую классификацию, в которой представлены только сепсис и септический шок [106, 108, 110].

В «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ-10) на-

блюдения сепсиса классифицируются по этиологическому принципу (**A40–41**). Отдельно в МКБ-10 выделены формы сепсиса в период после аборт, родов, постпроцедурный сепсис, после иммунизации, инфузий, трансфузий, а также сепсис пупочный и сепсис новорожденного, которые классифицируют в соответствующих рубриках. Кроме того, сепсис выделен при различных инфекционных болезнях (актиномикозный, сибиреязвенный, кандидозный, при туберкулезе, брюшном тифе и др.). Еще раз обращаем внимание коллег, что термин «септицемия» в МКБ-10, в прежней редакции, действующей на территории РФ, не относится к конкретной клинико-анатомической форме сепсиса и является эквивалентом термина «сепсис». Интересным фактом является использование в США до нынешних дней ICD-9 для кодирования сепсиса, в то время как в 2016-ICD-10-CM выделены уточняющие коды в главе R00–R99: **R65.20** и **R65.21** [110].

В зависимости от входных ворот выделяют: гинекологический, урогенный, одонтогенный, тонзиллярный, пупочный, раневой и другие формы сепсиса. МКБ-10 не предусматривает подобного подразделения, хотя все эти виды сепсиса нашли свое отражение в материалах экспертов ВОЗ по ревизии МКБ-10 и подготовке нового издания МКБ. Определение входных ворот сепсиса и локализации первичных септических очагов позволяют предположить наиболее вероятного возбудителя и пути генерализации инфекции. Так, тонзиллогенный сепсис по этиологии — преимущественно стрептококковый, при урогенитальном сепсисе чаще выявляется грамотрицательная флора, при сепсисе, развившемся после абортов, — клебсиеллы.

Особое значение приобрел пневмониягенный сепсис в связи с нозокомиальным инфицированием у больных, находящихся на ИВЛ. К тяжелому сепсису приводят вне- и внутрибольничные инфекции, из которых 50% приходится на пневмонию, за ними следуют инфекции брюшной полости и мочевых путей [50]. Подробный анализ нозокомиальных пневмоний, включая их патологоанатомическую характеристику, представлен в Российских национальных рекомендациях [45]. Подробная характеристика развития в ОРИТ тяжелых инфекций, септического шока, нозокомиальных инфекций,

инвазивных микозов и тяжелых вирусных инфекций в 2014 г. отражена в отчете группы экспертов западных стран и Австралии [119].

Особое место среди осложнений гнойно-воспалительных заболеваний занимает так называемый хирургический сепсис, который развивается:

- в случае генерализации инфекции у пострадавших от ранений и травм (посттравматический, или «раневой», сепсис);
- как послеоперационное осложнение, в том числе после выполнения операций на органах брюшной полости (абдоминальный), на сердце и сосудах (ангиогенный);
- как осложнение острого деструктивного панкреатита (панкреатогенный сепсис);
- как осложнение родов и аборт (акушерско-гинекологический сепсис).

Сепсис также может явиться осложнением после взятия биопсийного материала.

В зависимости от остроты и длительности течения выделяют следующие **формы**:

- молниеносный (длительностью до суток);
- острейший (от 1 до 3 сут);
- острый (до 2–3 нед.);
- затяжной (более 3 нед.);

или:

- острейший (молниеносный) длительностью около 1–3 сут;
- острый, длительностью до 14 сут;
- подострый, длящийся от 2 до 12 нед.;
- хронический (затяжной, рецидивирующий), длительностью более 3 мес. [1].

Мы рекомендуем патологоанатому в современных условиях при составлении патологоанатомического диагноза и смертного эпикриза при сепсисе, а также при проведении клинко-патологоанатомических сопоставлений соотносить обнаруженные морфологические изменения с клиническими данными в соответствии с данной классификацией. При этом можно использовать концепцию PIRO [86], согласно которой

при диагностике сепсиса необходимо учитывать такие факторы, как предрасположенность (**P**redisposition), повреждающие свойства возбудителя (**I**nfection), ответ макроорганизма (**R**esponse) и выраженность органной дисфункции (**O**rgan dysfunction). Концепция PIRO существенно расширяет обоснованность постановки диагноза сепсиса не только в клинике, но и в патологоанатомической практике как доказательная база полиорганной недостаточности. Комиссия Sepsis-3 рекомендует для диагностики степени органной дисфункции шкалу qSOFA [106, 108, 110].

Патологоанатомическая диагностика. Перед вскрытием обязательно проводится детальный анализ истории болезни, который лучше осуществлять совместно с лечащими врачами, принимавшими участие в наблюдении и лечении больного на всех этапах. Анализируется наличие органной и полиорганной дисфункции и недостаточности. Выраженность данных процессов может быть представлена с помощью объективных клинко-лабораторных систем-шкал оценки тяжести состояния больных (APACHE II, SAPS) и степени полиорганной дисфункции/недостаточности (MODS, SOFA). При анализе истории болезни для оценки функциональной органно-системной состоятельности патологоанатом может использовать, в частности, критерии *A. Vaie* (2000) [52]. Особое внимание обращают на результаты бактериологического исследования и проведенную антибактериальную терапию. Считаем необходимым в очередной раз рекомендовать патологоанатому составлять подробную выписку основных клинических данных, подшивать их к протоколу вскрытия и использовать при написании клинко-патологоанатомического эпикриза.

Первым этапом аутопсии является **тщательный наружный осмотр тела умершего**. Так, у трети больных с сепсисом имеется геморрагическая сыпь: от точечных экхимозов до сливных эритем и крупных геморрагически-некротических элементов. По характеру сыпи иногда можно предположить и этиологию заболевания. Так, петехии обычно развиваются при менингококковом сепсисе, гангренозная эктима — при нейтропении на фоне сепсиса, вызванного синегнойной палочкой. Сливная эритема с шелушением отмечается при токсиче-

ском шоке, вызванном *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*. Сыпь обычно появляется в ранние сроки развития сепсиса и локализуется на конъюнктиве, на коже передней поверхности грудной клетки, живота, верхних конечностей. Кожа вокруг элементов сыпи не изменена. Следует добавить, что подобные мелкоочечные кровоизлияния отмечаются и при исследовании внутренних органов и тканей, в частности на слизистых оболочках и серозных покровах (плевре, эпикарде). В основе таких высыпаний лежит развитие распространенного васкулита и формирование множественных микротромбов сосудов, что документируется при микроскопическом исследовании.

Кроме этого относительно специфичными макроскопическими признаками сепсиса при аутопсийном исследовании считаются раннее трупное разложение, желтушность склер и кожи, связанная с гемолизом, и жидкая кровь в сосудах с ранним гемолизом и имбибицией интимы гемоглобином.

Картина патологоанатомических изменений, развивающихся при сепсисе, нередко достаточно характерна и позволяет поставить или предположить этот диагноз во время вскрытия на основании макроскопических данных. Основными классическими макроскопическими признаками сепсиса являются наличие первичного септического очага, вторичных септических очагов и характерных изменений селезенки. Кроме этого обычно обнаруживаются характерные для шока изменения органов-мишеней: признаки ОРДС, ДВС-синдрома, токсический нефроз, гепатит и пр.

В условиях применения массивной антибиотикотерапии и интенсивной терапии в ОРИТ клинико-морфологическая картина сепсиса может значительно меняться. В частности, не всегда удается обнаружить первичный септический очаг, что заставляет предполагать криптогенный сепсис. Более того, при клиническом диагнозе сепсиса, подтвержденном прижизненным бактериологическим исследованием, отсутствии на вскрытии макроскопических признаков не является достаточным основанием для отрицания данного диагноза без результатов подробного **гистологического исследования** внутренних органов, а также тканей в области предпола-

емых входных ворот. При подозрении на внутриутробный сепсис необходимо исследовать плаценту, пуповину, оболочку плода.

Кусочки тканей, предназначенные для гистологического исследования, следует фиксировать параллельно в нейтральном формалине, жидкости Карнуа и в 96% этиловом спирте. При необходимости возможно хранение взятых во время вскрытия кусочков органов и тканей в свежемороженом состоянии, с помещением их для этого в жидкий азот. При отсутствии последнего или условий для хранения в нем материала образцы тканей можно поместить в морозильную камеру холодильника и хранить там до времени изготовления срезов на криостате. Вырезанные после фиксации кусочки заливаются в парафин, и дальнейшая гистологическая обработка производится в основном на парафиновых срезах.

Для получения общего представления о характере обнаруживаемых гистологических изменений и выявления наиболее значительных скоплений микробных возбудителей в тканях парафиновые срезы, изготовленные из фиксированных в формалине, жидкости Карнуа или спирте кусочков органов и тканей, окрашиваются гематоксилином-эозином. При более детальном исследовании микрофлоры срезы следует окрашивать азури-П-эозином или по Граму и обрабатывать с помощью ШИК-реакции. Лучшие результаты могут быть получены при проведении гистобактериоскопии с окраской препаратов по Граму в модификации Броун–Хоппс или Броун–Бренн [3, 68, 136].

Использование этих методов позволяет наиболее полно выявить имеющуюся в тканях микрофлору, а нередко ориентировочно установить и ее видовой состав (стафилококки, стрептококки, большинство грибов) или хотя бы ее групповую принадлежность (энтеробактерии). Большинство бактерий и некоторые грибы (например, кандиды) также хорошо выявляются при их окраске метиловым зеленым — пиронином, используемой с целью выявления плазматических клеток (по Унна–Папенгейму) или РНК (по Браше). Кроме того, бактерии могут быть выявлены в тканях с помощью предложенной специально с этой целью методики их импрегнации

серебром по Левадиту или еще лучше с помощью импрегнации тканей серебром по Гримелиусу.

Применение иммуноморфологических методов обнаружения возбудителей сепсиса в органах и тканях с использованием люминесцирующих противомикробных сывороток позволяет не только выявлять в тканях инфекции, но и точно установить их вид. Такие исследования удается проводить в парафиновых срезах, однако лучшие результаты получаются при обработке свежемороженых криостатных срезов. В случае ранних вскрытий (через 30–60 мин после констатации смерти) гистобактериоскопические исследования могут быть произведены с помощью полутонких срезов и последующей электронной микроскопии.

Необходимо отметить, что микробы, выявляемые в органах и тканях трупов, всегда обнаруживаются только в тех местах, где они находились прижизненно. Посмертное размножение микробов в трупе, за известными исключениями, при соблюдении правил хранения обычно не происходит или наблюдается в небольших количествах. В первые часы после смерти (к сожалению, нередко посмертный период перед вскрытием превышает сутки и более) может наблюдаться лишь некоторое их размножение, которое, однако, при вскрытиях умерших, проводимых в ранние сроки, не искажает реальную оценку результатов микроскопического и гистологического исследований. Одним из исключений в этом отношении являются возбудители анаэробных инфекций — клостридии, бурное размножение которых уже в течение первых часов после смерти приводит к ярко выраженным признакам аутолиза, что значительно затрудняет выявление прижизненных изменений.

Следует отметить, что и при другой микрофлоре патологоанатомическое вскрытие тел больных, умерших от сепсиса, необходимо проводить как можно раньше в связи с быстро развивающимися процессами аутолиза. Вследствие выраженных процессов трупного гемолиза при сепсисе наблюдается окрашивание кровяным пигментом интимы крупных сосудов и эндокарда.

Независимо от того, проводилось бактериологическое исследование при жизни больного или нет, необходимо подго-

товиться и провести при ранних вскрытиях взятие материала для посмертного бактериологического (а по возможности и вирусологического) исследования. При подозрении на сепсис подобное исследование при положительном его результате документирует диагноз и помогает установить этиологию заболевания. В наблюдениях, когда этиология сепсиса была установлена в клинике, подобные исследования позволяют оценить эффективность антибактериальной терапии и выявить возможную смену этиологического фактора [33]. Для бактериологических исследований на аутопсийном материале, как правило, ранних вскрытий, производят взятие крови из сердца (правого предсердия) или крупных сосудов (чаще всего из локтевой или бедренной вены) с соблюдением правил асептики. Для бактериологического и вирусологического исследования также берется содержимое септических очагов, ткань селезенки, легких, почек, фрагменты тонкой и толстой кишок в соответствии с установленными правилами.

Помимо традиционных бактериологического и бактериоскопического исследований современная патологическая анатомия обладает и другими высокоэффективными методами выявления микроорганизмов. Так, использование полимеразной цепной реакции и иммуноцитохимии позволяет идентифицировать микроорганизмы, в том числе вирусы, в клетках и тканях. В последние годы появились данные о возможности и высокой эффективности использования ПЦР-диагностики при работе с тканями, залитыми в парафин, что позволяет проводить отсроченные (ретроспективные) исследования материалов аутопсий с целью верификации инфекционных патогенов [82].

Известно, что патоморфологические и клинико-лабораторные характеристики каскада цитокиновых реакций при синдроме системной воспалительной реакции и при сепсисе имеют сходные черты. Характерный комплекс патологических изменений в организме при сепсисе можно выявить на аутопсийном материале. Эти изменения отражают фатальные нарушения иммунного гомеостаза, метаболизма, прогрессирующие повреждения клеток, возникающие как проявления своеобразной реакции организма на инфекцию.

Однако при макроскопическом исследовании секционного материала и при изучении микропрепаратов, обработанных при помощи обычных гистологических методик, как правило, выявляются морфологические изменения, которые далеко не всегда можно считать в полной мере доказательными именно для сепсиса [48, 111]. На важную роль биохимического анализа сыворотки крови в патологоанатомической диагностике полиорганной (почечной, печеночной) недостаточности указывал *Н.К. Пермяков* [24].

В этой связи, несомненно, представляют интерес исследования, проведенные *М. Tsokos* в Институте судебной медицины Гамбурга (ФРГ), по применению доказательных методов молекулярной биологии и биохимии для выявления маркеров сепсиса на аутопсийном материале [124]. Автором предложен алгоритм исследования трупной крови с целью выявления в ней определенных концентраций ключевых показателей, на основании которых подтверждается прижизненный диагноз сепсиса у больных в клинике (*рис. 12.1*).

Известно, что достаточно надежным клиническим критерием сепсиса является определение повышенного уровня прокальцитонина в сыворотке крови. В прозекторской

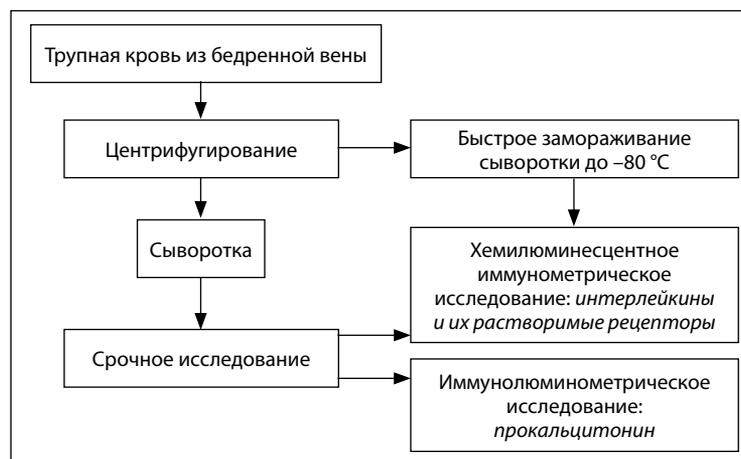


Рис. 12.1. Схема использования образцов трупной крови для определения биохимических маркеров сепсиса (по *Tsokos M.*) [124]

практике эта методика как наиболее репрезентативная была предложена для посмертной диагностики сепсиса. В норме уровень прокальцитонина в сыворотке крови не превышает 0,3 ng/ml, при системной бактериальной инфекции он повышается, прогрессивно возрастает при сепсисе в зависимости от тяжести клинических проявлений [105]. Локальные инфекции без системных проявлений, тяжелые генерализованные вирусные инфекции и ССВО неинфекционной этиологии вызывают лишь небольшое увеличение его уровня (от 0,3 до 1,5 нг/мл). Чувствительность прокальцитонинового теста при сепсисе (концентрация в сыворотке крови выше 1 нг/мл) составляет 89%, а специфичность — 94%. Поскольку уровень сывороточного прокальцитонина не возрастает при вирусных инфекциях, аутоиммунных нарушениях, аллергических реакциях и локальных инфекционных поражениях, его определение у больных помогает в проведении дифференциальной диагностики между сепсисом и ССВР небактериальной природы. Однако важно учитывать, что иногда повышение уровня прокальцитонина даже до 1000 нг/мл наблюдают у больных и при отсутствии сепсиса. Уровень прокальцитонина может повышаться у больных с тяжелыми травмами, ожогами, после хирургических операций, геморрагического шока, хотя его средние значения при этом обычно меньше, чем при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Полагают, что это является следствием транслокации бактерий или бактериальных продуктов, вызванных слабой перфузией кишечника. Уровень прокальцитонина также нередко повышается при тяжелой пневмонии, перитоните, бактериальном менингите, малярии, мелиоидозе [128]. Поэтому вполне логичной явилась попытка использовать на аутопсии определение сывороточного прокальцитонина для посмертного установления и верификации диагноза сепсиса, что и было автором проведено.

Было установлено, что уровень сывороточного прокальцитонина в трупной крови при сепсисе превышает 2 ng/ml, а при его тяжелом течении — 100 ng/ml. Определение сывороточного прокальцитонина в трупной крови проводится при помощи специального иммунолюминесцентного анализа. В отличие от провоспалительных цитокинов прокальцито-

нин остается стабильным при комнатной температуре и при различных условиях замораживания сыворотки крови [93]. В последние годы для диагностики сепсиса в клинике используют комбинацию биомаркеров, определяемых в сыворотке крови больных и позволяющих с высокой степенью точности верифицировать диагноз. Вполне допустимо, что эта методика будет адаптирована в будущем и для исследования трупной крови [67].

Одной из самых важных задач аутопсии во всех случаях смерти больных с сепсисом является **установление входных ворот инфекции, первичного и метастатических септических очагов**. Первичным септическим очагом может быть любой местный инфекционный процесс: фурункулы, флегмоны и другие нагноительные процессы в коже и подкожной клетчатке, раны и различные гнойные осложнения оперативных вмешательств, гнойный отит и гнойное воспаление придаточных пазух носа, воспалительные и язвенно-некротические процессы слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, пневмония и нагноительные процессы в легких и плевре, пиелонефрит, гнойный эндометрит и т.д. Источником сепсиса являются распространенные глубокие ожоги кожи, гнойный тромбоз вен, а также эндокардит как осложнение операции на клапанах сердца либо возникающий у наркоманов при внутривенном введении наркотиков. При этом в случае доказанной первичной локализации возбудителя на эндокарде, эндотелии аорты и легочной артерии, а также на различного рода внутрисердечных материалах инфекционный эндокардит следует рассматривать как самостоятельное заболевание или осложнение, которое, в свою очередь, также может протекать с септическими проявлениями. Клинико-морфологические особенности различных форм септического эндокардита подробно изложены в зарубежных и в отечественных публикациях [1, 21].

Морфология первичного очага в определенной степени зависит от вида и свойств возбудителя. Для стафилококковой инфекции типично гнойное воспаление с образованием абсцессов, что бывает чаще в мягких тканях (жировая клет-

чатка, скелетные мышцы). При стрептококковой инфекции более выражены некротические изменения, а лейкоцитарная реакция формируется на периферии некротического очага. При синегнойной инфекции возникают преимущественно мелкие некрозы тканей с резко выраженными нарушениями кровообращения, кровоизлияниями в виде геморрагического венчика. Лейкоцитарная реакция вокруг этих очагов незначительная, среди некротических масс содержатся обломки ядер лейкоцитов, а также моноциты и лимфоциты. *Ps. aeruginosa* интенсивно размножается в некротизированных стенках разрушенных сосудов и в некротических массах.

Классическая картина сепсиса включает в себя такие местные изменения, как лимфангит, регионарный лимфаденит и тромбоз вен. В современных условиях, особенно при длительном лечении больного АБП, на вскрытии не всегда удается обнаружить первичный инфекционный (септический) комплекс. Кроме того, первичный септический очаг может оказаться не определенным ни в клинике, ни на вскрытии, ни при последующем микроскопическом исследовании, особенно при быстром, молниеносном течении сепсиса. В этих случаях приходится констатировать криптогенный сепсис.

Характерный вид первичного септического очага может утрачиваться, это происходит при иммунодефицитных состояниях, в частности при разнообразных нарушениях структуры и функции нейтрофилов. Лейкоцитарная инфильтрация может отсутствовать при агранулоцитозе различного происхождения (врожденном либо токсическом) или лучевой терапии, при синдромах нарушенной миграции лейкоцитов, недостаточности миелопероксидазной системы и других врожденных аномалиях лейкоцитов. При отсутствии клеток воспаления в первичном септическом очаге преобладают некротические изменения. В терминальных стадиях ВИЧ-инфекции воспалительные клеточные реакции выражены минимально, что существенно затрудняет патоморфологическую диагностику сепсиса, в том числе у «интравенозных наркоманов», число которых в современных условиях в этой категории больных весьма велико.

При обнаружении на секции двух и более очагов, которые могут играть роль первичного септического очага, решение

вопроса о главенствующей роли одного из обнаруженных септических очагов должно осуществляться на основании клинко-анатомических сопоставлений с анализом динамики и развития клинических проявлений и учетом локализации метастатических септических очагов. Метастатические септические очаги, представленные абсцессами и септическими инфарктами, документируют диагноз септикопиемии и могут обнаруживаться практически во всех тканях и органах. Чаще они встречаются в миокарде, почках, легких, реже в головном мозге, печени, селезенке, надпочечниках, щитовидной железе, поджелудочной железе, подкожной клетчатке и клетчатке органов, скелетных мышцах, суставах, костях. Метастатические очаги могут быть также в пристеночном эндокарде и на клапанах сердца по типу острого язвенно-септического или гнойного эндокардита. Следует подчеркнуть, что не всегда метастатические очаги имеют гнойный характер. При этом необходимо провести дифференциальную диагностику с инфекционным эндокардитом, что может оказаться трудной задачей.

В ряде случаев пиемические очаги могут иметь крайне малые размеры, не определяться при макроскопическом исследовании. Для их выявления необходимо проведение полноценного гистологического исследования органов и тканей: типичным их признаком является очаговая (преимущественно нейтрофильная) инфильтрация вокруг скоплений микроорганизмов. Воспалительный ответ при сепсисе может быть гетерогенным. Так, в наблюдениях выраженного иммунодефицита (у онкологических больных на фоне цитостатической или лучевой терапии, а также при длительном применении кортикостероидов, у больных сахарным диабетом, в терминальных стадиях ВИЧ-инфекции и других состояниях) нейтрофильная инфильтрация может отсутствовать. В подобных случаях могут наблюдаться очаговые некрозы со значительными скоплениями инфекта.

При проведении клинко-патологоанатомических сопоставлений в процессе поиска пиемических проявлений нами были изучены гистологические и ультраструктурные особенности изменений органов и тканей больных, погибших от ожогового сепсиса [2]. При электронно-микроскопическом

исследовании ткани легких в альвеолоцитах среди темных включений и остатков органелл выявлено наличие бактерий (стафилококков), которые имели темный матрикс и выраженную утолщенную наружную оболочку. В некоторых вакуолях отмечались бактерии в стадии деления, что указывало на сохранность их жизнедеятельности при нахождении в цитоплазме альвеолоцитов. При исследовании клеток коркового слоя почек наблюдались выраженные в различной степени деструктивные изменения эпителия почечных канальцев. При этом в межклеточном пространстве и в просвете канальцев отмечены выраженные скопления бактерий (преимущественно *Ps. aeruginosa*) [2]. Таким образом, применение электронной микроскопии, также как ИГХ и других современных методов исследования на секционном материале, может существенно расширить диагностические возможности морфологической верификации сепсиса. Однако следует помнить, что в этих случаях необходимо проведение ранних вскрытий и соответствующая фиксация материала. При этом идентификация инфекционных агентов обычно оказывается более эффективной, нежели возможности для трактовки клеточных и тканевых изменений [68].

Метастатические септические очаги, в свою очередь, также могут явиться источником сепсиса («вторичные входные ворота»), особенно в случаях его затяжного течения. При этом «первичные входные ворота» — первичный септический очаг, как правило, подвергается организации и даже заживлению. Рубцы на месте заживления первичного и метастатического очагов нагноения порой имеют желтоватый цвет из-за отложения липидов. Обнаружение метастатических септических очагов в органах, не соприкасающихся с внешней средой, например в сердце (миокард), головном мозге, селезенке, является достоверным морфологическим признаком формы тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью.

При подозрении на катетеризационный сепсис необходимо установить время, длительность, количество и место проводившихся катетеризаций. Не допускается извлечения катетера до проведения аутопсии. Во время вскрытия необходимо тщательно исследовать мягкие ткани и венозные сосуды на глубин-

ну стояния катетера. При выявлении признаков воспаления или тромбоза сосуда соответствующие участки следует взять для бактериологического и гистологического исследования.

Достаточно специфичным макроскопическим проявлением сепсиса являются изменения органов иммуногенеза, в частности обнаружение классического признака сепсиса — *септической селезенки* («септического спленита»), которая в большинстве наблюдений увеличена в размерах, иногда в 2–3 раза и более. Капсула селезенки может быть напряжена или, наоборот, сморщена (например, при кровопотере). Вследствие выраженного напряжения капсулы последняя иногда рвется во время выделения селезенки при аутопсии. Поверхность разреза красновато-сероватого цвета, полнокровная, отмечается выраженность трабекул, фолликулов. Легким поглаживанием обушка ножа по поверхности разреза оценивается характер и количество соскабливаемой ткани: для сепсиса, как правило, характерен обильный соскоб, аналогично он выглядит и при острых кровопотерях, однако в этих случаях селезенка уменьшена в размерах и имеет морщинистую капсулу.

Во время аутопсии следует изучить состояние селезеночной вены, поскольку в ней нередко развивается тромбофлебит, ведущий к абсцессам печени. Кроме этого отмечают наличие очаговых изменений селезенки (в частности, инфарктов), их форму, размер, цвет, отношение к капсуле, степень выбухания или западения ткани в этом участке со стороны капсулы. Термин «острый спленит» (септическая селезенка) употреблялся для обозначения дряблой, легко рвущейся селезенки. При гистологическом исследовании отмечается увеличение числа клеток миелоидного ряда, нейтрофилов и макрофагов в красной пульпе. Иногда селезенка не бывает увеличенной и дряблой. Подобное встречается, в частности, у ослабленных больных, при алиментарной дистрофии, раневом сепсисе, тяжелых ожогах («аспленореактивное» течение сепсиса). Отсутствие увеличения селезенки считается плохим прогностическим признаком. Классические описания септической селезенки были установлены в доантибиотиковую эру, и сегодня нередко патологоанатом констатирует, что, очевидно, под влиянием АБП происходит своего рода «сдерживание»

увеличения массы селезенки и нейтрофильной инфильтрации ее красной пульпы [65].

«Сепсис — это болезнь микроциркуляции» [113]. *Эндотелиальная дисфункция (деструкция), васкулиты и нарушения в системе микроциркуляции* являются типовыми морфологическими критериями критических состояний, и в полной мере они проявляются при сепсисе, что было подтверждено как в эксперименте, так и на материале аутопсий [7, 8, 17, 113]. Морфологические изменения эндотелия при сепсисе, обусловленные освобождением широкого спектра цитокинов, лежат в основе нарушений оксигенации и питания тканей, повышения сосудистой проницаемости, вазодилатации и лейкодиapedеза. При микроскопическом исследовании отмечается краевое стояние лейкоцитов и их выход в ткани под влиянием активации моноцитов и освобождения провоспалительных цитокинов [123, 132], экспрессии молекул адгезии эндотелиоцитов и лейкоцитов [59, 116]. Базисом патоморфологических изменений при системной воспалительной реакции и при сепсисе являются активация эндотелиоцитов, эндотелиальная дисфункция и эндотелиальная деструкция, развивающиеся не только под влиянием цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IFN, TNF- α), но также протеаз (тромбина, фактора Ха), различных факторов роста, вазоактивных веществ (брадикинина, гистамина, эндотелина-1) и факторов комплемента. Последующие изменения — краевое стояние, роллинг, адгезия и миграция лейкоцитов происходят под влиянием селектинов, интегринов, иммуноглобулинов (ICAM-1, VCAM-1). Достижением последних лет следует считать исследования, в которых обосновывается возможность применения на аутопсийном материале иммуногистохимических методов выявления в эндотелиоцитах экспрессии E-селектина (CD62E), VLA-4, ICAM-1 (CD54), лактоферрина, VEGF [7, 126, 127].

Активация эндотелия и его дисфункция являются важным фактором не только инициации сепсиса, но и развития ПОН [76]. Развитие синдрома ДВС при сепсисе усугубляет поражение органов, приводя также к ПОН. Малоизученным фактором патогенеза ПОН являются гистоны, ядерные белки, участвующие в упаковке нитей ДНК и в эпигенетической регуляции

(транскрипции, репликации, репарации). В результате некроза и апоптоза клеток они способны попадать во внеклеточную среду. В исследованиях *in vitro* было установлено, что гистоны, в основном H3 и H4, вызывали гибель эндотелиальных клеток человека, а при введении гистонов мышам развивалась картина сепсиса и ПОН на фоне распространенного микротромбоза, связанного с повреждением эндотелиоцитов. Введение антител против гистона H4 защищало от развития сепсиса, в том числе за счет снижения содержания эндотоксина в крови [137].

Другим ядерным белком, вовлеченным в патогенез сепсиса и СПОН, является HMGB-1 (High-mobility Group Protein B1, амфотерин). HMGB-1 участвует в стабилизации нуклеосом и в процессах транскрипции. При гибели клеток происходит его высвобождение, и вне клеток он проявляет себя как высокомолекулярный цитокиновый медиатор. Введение HMGB-1 мышам приводило к диссеминированному микротромбозу и гибели животных, назначение антител к HMGB-1 сопровождалось снижением уровня эндотоксина, угнетением степени повреждения легких и развитием сепсиса [117].

Таким образом, усиление процессов апоптоза и увеличение степени некроза приводит к высвобождению ядерных белков, включая вышеуказанные гистоны и HMGB-1, которые сами по себе являются высокоактивными цитокинами и путем активации других клеток (макрофагов, нейтрофилов) приводят к синтезу целого каскада цитокинов, повреждающих эндотелий. То есть формируется порочный круг развития эндотелиальной деструкции и полиорганной недостаточности при сепсисе.

Инфекционные артерииты подразделяются на эндартерииты, мезартерииты и периартерииты. Эндартериит может протекать со слабой очаговой пролиферацией и десквамацией эндотелиальных клеток или выраженной пролиферацией последних с облитерацией просвета. При присоединении тромбоза развивается пристеночный или обтурирующий тромбартериит. Процессы повреждения и некроза могут распространяться только на эндотелий или охватывать внутреннюю, среднюю и наружную оболочку, в том числе с разрушением эластических мембран. Развитие данных изменений

связано в основном с действием цитокинов и лежит в основе патогенеза эндотелиальной дисфункции и деструкции. Важно, что диагностика деструкции эндотелиоцитов возможна и в клинических условиях на основании определения числа циркулирующих эндотелиальных клеток в крови [96].

Характерными микроскопическими признаками сепсиса также считаются выявляемые в сосудах и капиллярах органов микроорганизмы и их микроколонии, в том числе с повреждениями эндотелия и микронекрозами сосудистой стенки, практически без признаков клеточной реакции [26]. В свою очередь морфология системной воспалительной реакции в ее продвинутой стадии проявляется гиперплазией костного мозга и органов иммуногенеза, увеличением лейкоцитов в периферической крови, поражениями сосудов, межпочечным воспалением, а также обратимыми и необратимыми повреждениями клеток паренхиматозных органов [1].

Под влиянием воздействия микробов и их токсинов нередко возникают явления гемолитической анемии, что может проявляться признаками геморрагического синдрома и незначительной желтухи. В миокарде, печени, почках, легких наблюдаются выраженные в различной степени обратимые и необратимые повреждения, а также некрозы клеток. Данные повреждения как раз и являются основным морфологическим субстратом органной дисфункции и полиорганной недостаточности, характеризующей развитие так называемого тяжелого сепсиса [18, 46]. Однако глубинные основы повреждений локализуются внутриклеточно с вовлечением митохондрий и цитоскелетона, что в настоящее время является предметом экспериментальных исследований [88].

В корковом слое *надпочечников* в самых ранних стадиях развития сепсиса на фоне нарушений микроциркуляции отмечается утолщение коры с уменьшением в ней липидов, затем развиваются процессы атрофии и делипоидизации. Могут встречаться очаговая дисконкомплексация и некроз коры. Мозговой слой резко полнокровен, иногда с очагами кровоизлияний, порой весьма крупными, даже с образованием гематомы. Эти изменения могут обусловить острую надпочечниковую недостаточность. Следует также отметить признаки раннего

аутолитического распада в центре надпочечников. В гипофизе может наблюдаться увеличение количества базофилов в передней доле. При этом очаговая дисконкомплексация гипофиза в сочетании с атрофическими изменениями надпочечников считается морфологическим проявлением функционального истощения гипофизарно-адреналовой системы при сепсисе.

Наряду с признаками повреждения паренхиматозных органов в ряде случаев можно выявить проявления компенсаторных реакций, в частности гиперплазии костного мозга и изменений, свидетельствующих о повышении активности гипофизарно-адреналовой системы. Костный мозг губчатых костей выглядит сочным, серо-розовым, в трубчатых костях желтый костный мозг с очагами красного или малинового цвета.

Наряду с прямым и опосредованным воздействием на структурные элементы организма одним из факторов патогенеза сепсиса и развития ПОН является активация процессов апоптоза, которому подвергаются лимфоциты в лимфатических узлах, тимусе, селезенке и в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками [62]. При сепсисе усиливается апоптоз и других клеточных элементов: эндотелиоцитов, дендритических клеток, макрофагов/моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов, эпителиальных клеток [135]. Наши данные, полученные в результате иммуногистохимического выявления p53 и регулятора апоптоза BAX (BCL2-associated X protein) в легких, свидетельствуют об увеличении числа альвеолоцитов в состоянии апоптоза в ткани легких больных, погибших от ожоговой болезни и сепсиса [15]. Кроме того, в качестве вероятных признаков апоптоза рекомендуется определение экспрессии митохондриального цитохрома С, каспазы 9 и других иммуногистохимических маркеров. При этом диагностическая значимость оценки апоптоза эпителия из проксимальных участков альвеолярных ходов более информативная, что необходимо учитывать при анализе иммунорфологических реакций [92].

Изменения миокарда, как правило, представлены расстройствами кровообращения в виде субэпикардальных кровоизлияний, выраженность которых в значительной мере

зависит от перенесенных реанимационных мероприятий, в частности от массажа сердца. Нарушения в системе микроциркуляции и очаговая ишемия миокарда стабильно наблюдаются при сепсисе. Для септического шока характерны шаровидная форма сердца, дилатация его полостей и дряблость стенок. При микроскопическом исследовании выявляются лейкостазы и микротромбы (преимущественно фибриновые) во всех отделах миокарда, а также так называемые кровоизлияния Шихена (*H.L. Sheehan*), локализующиеся субэндокардиально. Подобные кровоизлияния могут встречаться также при геморрагическом шоке, черепно-мозговой травме, отравлении героином. В этом случае они локализуются почти всегда под эндокардом левого желудочка. При сепсисе и тяжелых инфекционных заболеваниях такие кровоизлияния наблюдаются под эндокардом обоих желудочков сердца, но в большей степени выражены справа. Кроме того, на препаратах миокарда отмечаются такие неспецифические признаки, как умеренный или выраженный интерстициальный отек, миоцитоллизис, контрактурные повреждения и глыбчатый распад миофибрилл. Поражения миокарда отличаются мозаичностью по степени их выраженности, по бивентрикулярной локализации, что лежит в основе выявляемых в клинике признаков депрессии миокарда [77].

Данные, полученные *M.A. Rossi* и соавт. (2007) при изучении сердец больных, погибших от тяжелого сепсиса/септического шока, подтверждают роль структурных изменений миокарда в развитии сердечной недостаточности [100]. В кардиомиоцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках интрамуральных сосудов сердца имеется выраженная положительная экспрессия индуцированной NO-синтазы (iNOS). Этот факт может объяснить отрицательный инотропный эффект у больных, повреждения кардиомиоцитов по типу миоцитоллизиса и развитие гипотензии. Подтверждена роль TLR4, TNF- α , IL-1, IL-8 в эндотоксин-обусловленной депрессии миокарда. На фоне отека стромы и микроциркуляторных расстройств в миокарде выявляются небольшие очаги «волнистых» кардиомиоцитов с конденсированной саркоплазмой и сохранными ядрами. Ишемия миокарда, как правило, оча-

говая, однако при тяжелом течении могут развиваться обширные участки ишемии с клинической картиной неокклюзивного инфаркта миокарда. Также наблюдаются очаги частичной потери поперечной исчерченности, уменьшение количества актина и миозина и накопление липидов в цитоплазме кардиомиоцитов, что можно рассматривать как морфологический субстрат сократительной дисфункции кардиомиоцитов [100].

Schmittinger и соавт. (2013) представили распределение частоты конкретных признаков поражения сердца при сепсисе, а именно: миоцитолита — в 100% наблюдений, участков контрактурного некроза — в 95%, мононуклеарных инфильтратов — в 90%, интерстициального фиброза — в 100%, отека — в 90%, а также участков кровоизлияний — в 30%. В 33% наблюдений больных, погибших от сепсиса, обнаружены признаки интерстициального миокардита. Используя иммуногистохимическую реакцию на CD68, авторы выявили значительное увеличение количества (почти в 15 раз) и размеров (в 2,5 раза) макрофагов в строме миокарда преимущественно вокруг сосудов. В классическом варианте для септицемии характерно развитие интерстициального миокардита. При септикопиемии в миокарде могут также возникать пиемические очаги — абсцессы, локализующиеся в основном в субэндокардиальных отделах правого желудочка, а также очаговый и диффузный гнойный миокардит [104].

Изменения печени при сепсисе. При аутопсии больных, погибших от сепсиса и особенно от септического шока, наблюдается увеличение печени в размерах и массе, вследствие чего глассонова капсула напряжена. В случае присоединения ДВС-синдрома печень как со стороны капсулы, так и на разрезе имеет пестрый вид за счет множественных кровоизлияний. Характерными признаками считаются отложения фибрина и скопления нейтрофильных гранулоцитов в синусоидах [8, 17]. Примечательно, что в печени пациентов без признаков инфекционного поражения лейкоциты составляют порядка 1–2% от общего числа непаренхиматозных клеток, а при сепсисе их количество увеличивается в 10–20 раз в течение нескольких часов. Типовые микроциркуляторные нарушения, набухание, повышение проницаемости и гибель эндотелиоцитов также

лежат в основе нарушения синусоидального барьера и последующего повреждения гепатоцитов.

При сепсисе всегда отмечаются выраженные в различной степени повреждения и некрозы гепатоцитов преимущественно III зон ацинусов (центральных отделов долек), а также повреждения и уменьшение числа эндотелиоцитов и уменьшение числа клеток Купфера. Эти клетки вносят свою лепту в патогенез клеточных повреждений, продуцируя под влиянием микроорганизмов и/или эндотоксинов многочисленные воспалительные медиаторы, обладающие не только защитными свойствами, но и прямым повреждающим действием на собственные клетки [81]. Центрилобулярные некрозы гепатоцитов выявляются обычно не ранее 3–4-х сут течения сепсиса. Для количественной оценки степени повреждения эндотелиоцитов и клеток Купфера целесообразно проводить иммуногистохимические исследования, в частности выявление CD31 и CD34 для эндотелиальных клеток и CD68 для клеток Купфера [16]. Наличие явлений холестаза при отсутствии внепеченочной обструкции служит дополнительным критерием поражения печени при сепсисе.

Острое поражение почек при сепсисе может быть в виде преренальной формы острой почечной недостаточности, характеризующейся гипоперфузией и ишемией коры с тубулярными некрозами, а также ренальной формы острой почечной недостаточности, клинико-морфологическим проявлением которой служит острый гломерулонефрит или интерстициальный нефрит [1]. Почки при макроскопическом изучении, как правило, увеличены в размерах, капсула напряжена. Мозговое вещество темно-красного цвета, корковое вещество — бледное. При наличии ДВС-синдрома в наблюдениях септического шока отмечаются микротромбы в капиллярах клубочков. Для септического шока также характерно выраженное полнокровие прямых сосудов мозгового слоя, нередко с наличием в них незрелых кроветворных клеток. Основным морфологическим субстратом острой почечной недостаточности является острый тубулярный некроз, характеризующийся некрозом нефроцитов с расширением просвета канальцев.

В клинике сепсис-индуцированное острое поражение почек по определению проявляется олигоанурией, нарушением

выведения азотистых продуктов обмена, нарушением регуляции внеклеточной жидкости и электролитов у пациента с имеющейся или предполагаемой инфекцией. В ОРИТ примерно у половины больных причиной ОПП является тяжелый сепсис. При наличии бактериемии острое поражение почек выявлялось у 19% пациентов с сепсисом, у 21% — с тяжелым сепсисом и у 51% — с септическим шоком [129]. Раннее развитие ОПП (в течение 24 ч после гипотензии) является характерным для большинства наблюдений септического шока — до 64% [51]. Интересным фактом является несовпадение тяжести клинических проявлений ОПН и развития в этот временной период умеренных морфологических изменений в почках. Ранее мы отмечали этот феномен при изучении влияния эндотоксинеми на развитие ОПН в эксперименте и установили, что речь идет о преходящей олигоанурии, которая в дальнейшем может переходить в ОПН с более характерными морфологическими изменениями [14]. Острый тубулонекроз на биопсийном и аутопсийном материале 184 больных с септическим ОПП был констатирован лишь в 40 наблюдениях (23%), почти такая же частота тубулонекроза была получена на экспериментальной модели ОПН [83]. К. *Ishikawa* и соавт. (2010) предположили причину такого морфофункционального несоответствия в эффекте цитокинов и динамике апоптоза в почках при ОПП. Действительно, в экспериментах по моделированию сепсиса на животных было показано, что TNF- α , IL-1 α , IFN- γ способны приводить как к некрозу, так и к апоптозу нефроцитов проксимальных канальцев почек [79]. Максимальная выраженность апоптоза клеток при моделировании сепсиса путем введения липополисахарида развивается через 8–12 ч. Добавление в культуру клеток плазмы крови, взятой у больных с ожоговым сепсисом, приводит к повреждениям актиновых волокон цитоскелета нефроцитов, а также к усилению апоптоза подоцитов и эпителия канальцев [89]. Одним из биомаркеров ОПН при сепсисе является IL-18, уровень которого более высокий, чем при ОПН другой этиологии [139].

Известно, что в тканях взрослого организма существует баланс между уровнями митоза и апоптоза, поддерживающий индивидуальное постоянство структуры органов. Однако при

сепсисе происходит хаотический выброс цитокинов с последующим ускоренным апоптозом нефроцитов, что, видимо, и является морфологическим субстратом органной дисфункции, в том числе и ОПН.

При диагностике полиорганной недостаточности патологоанатом традиционно выявляет и определяет значимость сепсис-индуцированной острой дыхательной (в рамках ОРДС), сердечно-сосудистой, почечной, печеночной недостаточности. Соответствующие макро- и микроскопические изменения органов описаны не только в научной, но и в учебной литературе. Однако зачастую остаются без подробного анализа изменения в центральной нервной системе.

Изменения головного мозга представлены, как это обычно описывается на секции, выраженными в различной степени циркуляторными нарушениями (отеком, полнокровием, петехиями, набуханием вещества). Мы считаем необходимым обратить внимание патологоанатомов на существенную, а иногда и ведущую роль поражений головного мозга в танатогенезе при сепсисе [13]. Уже в ранние сроки заболевания может развиваться сепсис-индуцированная острая энцефалопатия (СИЭ), которая помимо клинической симптоматики имеет особые морфофункциональные проявления и играет важную роль в ухудшении состояния больного и в наступлении летального исхода [112]. Динамика изменений головного мозга при сепсисе, в связи с актуальностью проблемы диагностики, предупреждения и коррекции СИЭ, представлена в литературе на экспериментальных моделях, а также на основании результатов МРТ и ЯМР. В клинике септическая энцефалопатия рассматривается в качестве независимого фактора риска трехкратного повышения уровня летальности у пожилых пациентов. Развитие септической энцефалопатии обусловлено диффузными нарушениями структуры и функционирования головного мозга при ССВР в отсутствие инфекционных поражений его тканей.

Патогенез СИЭ можно представить, используя логическую матрицу ССВР, в то время как отсутствует инфицирование ЦНС *sui generis*. Особенность патогенеза СИЭ заключается в активации неврогенного пути воздействия

на афферентные нервы наряду с эндотелиальной активацией и последующим включением гуморального патогенетического пути. Вследствие этого возникают как церебральные, так и системные, сосудистые и метаболические, нарушения. Центральное место в патогенезе СИЭ занимает повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с последующей микроглиальной активацией и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. При сепсисе в процесс вовлекаются циркумвентрикулярные органы, влияющие на сохранность ГЭБ и экспрессирующие компоненты врожденной и адаптивной иммунных систем в головном мозге. Следующим этапом, в связи с повреждением ГЭБ, является развитие воспалительной реакции в головном мозге: отека, нейтрофильной инфильтрации, активации астроцитов [49]. Повреждения ГЭБ имеют локализацию в корковом веществе по ходу пространств Virchow–Robin или более диффузную — с вовлечением белого вещества головного мозга [112]. Вследствие эндотелиальной активации происходит освобождение провоспалительных цитокинов и NO, что приводит к их повреждающему воздействию на клетки мозга. Апоптоз клеток мозга при сепсисе также может возникать под влиянием глутамата, гипергликемии, а также в условиях оксидативного стресса, дисфункции митохондрий, повышения проапоптотических (BAX) и снижения интрацеллюлярных антиапоптотических факторов (BCL2) [109].

Провоспалительные и противовоспалительные цитокины, а также оксид азота и простагландины обладают прямым и опосредованным повреждающим действием на клетки микроглии, астроциты, нейроны. Кроме этого гиппокамп чрезвычайно уязвим к изменениям гемодинамики и метаболизма, включая нарушения кислотно-основного состояния и уровня глюкозы в сыворотке крови. Важным звеном патогенеза энцефалопатии является и активация процессов апоптоза. Так, у больных, погибших в результате сепсиса, установлены признаки апоптоза микроглии в нейровегетативных и нейроэндокринных ядрах, а также в миндалинах головного мозга. При этом выраженность процессов апоптоза коррелирует с уровнем экспрессии эндотелиальной синтазой оксида азота [109].

Изменения легких при сепсисе. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что легкие являются центральным и наиболее уязвимым органом при сепсисе и септическом шоке (как и при многих других критических состояниях), участвующим в инициации и прогрессировании сепсиса и последующего СПОН. Сложный патологический процесс, развивающийся в легких при системном токсическом воздействии, в том числе инфекционной природы, обозначают как острый респираторный дистресс-синдром. Синонимы — шоковое легкое, респираторный дистресс-синдром взрослых, влажный ателектаз, острое легочное повреждение, легкое Дананга и многие другие [15, 40, 66, 72, 121].

Патоморфология ОРДС (рис. 12.2) сводится к интраальвеолярному и интерстициальному отеку, нейтрофилезу и мегакариоцитозу микроциркуляторного русла легких, формированию гиалиновых мембран, развитию мелкоочаговой пневмонии и ряду других признаков. ОРДС представляет

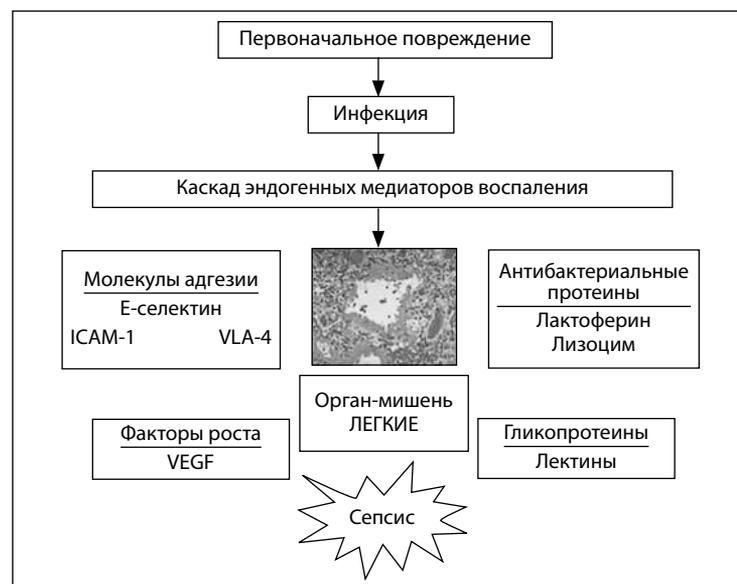


Рис. 12.2. Легкие как первичный орган-мишень при сепсисе и системной воспалительной реакции (по Tsokos M., 2007 [124], с изменениями)

собой острое воспалительное повреждение легких, с резким повышением сосудистой проницаемости, увеличением веса и выраженным уменьшением поверхности аэрогематического барьера [53, 61, 99]. При этом особое диагностическое значение придается феномену гиалиновых мембран, который считается патогномичным для ОРДС (не соотносить с гиалиново-мембранозной пневмопатией новорожденных!).

Макроскопически легкие при ОРДС увеличены в размерах и массе, поверхность их влажная, синевато-красноватого цвета (влажный ателектаз, «мясистое легкое»). При этом следует иметь в виду, что масса легких и количество выделяющейся жидкости прямо коррелируют с объемом внутривенных инфузий. На плевре могут отмечаться множественные петехии. Наличие субплевральных мелких абсцессов свидетельствует, как правило, о пиемических метастазах. При микроскопическом исследовании выявляются: выраженный интерстициальный и альвеолярный отек, инфильтрация стенок альвеол лейкоцитами с участками разрушения перегородок, гиалиновые мембраны, ателектазы различной величины и давности, а также трахеобронхит и бронхиолит, со временем приобретающие гнойный характер. Кроме того, отмечаются внутрисосудистые скопления тромбоцитов, фибриновые тромбы в артериолах, капиллярах, гиперплазия и повреждения альвеолоцитов [15].

Необходимо отметить, что вышеперечисленные изменения характеризуются гетерогенностью, но в целом носят фазный характер. На ранних стадиях преобладают явления интерстициального отека и ателектазы, в поздний период присоединяются очаги пневмонии с абсцедированием и процессы фиброза. В настоящее время течение ОРДС условно подразделяют на три стадии, каждая из которых характеризуется развитием воспалительных изменений (табл. 12.1):

- 1) экссудация — инициализация воспаления;
- 2) пролиферация — продолжение воспаления;
- 3) фиброз — исход воспаления.

Считается, что острой стадии ОРДС предшествует начальное поражение легких, которое следует обозначать термином «острое повреждение легких» (ОПЛ). Для ОПЛ и острой стадии ОРДС характерны признаки дисциркуляторных

Таблица 12.1. Морфологическая характеристика легких при ОРДС

Стадия экссудации	Стадия пролиферации	Стадия фиброза
<i>Макроскопические изменения</i>		
Легкие увеличены в размерах и массе	Легкие увеличены в размерах и массе	Легкие увеличены в размерах и массе
Плотные	Плотные	Бугристые
Влажные	Влажные	Плотные, мясистой консистенции с эмфизематозными очагами
Полнокровные	Умеренно полнокровные	Умеренно полнокровные
Темно-розового цвета	Серовато-розового цвета	Серовато-розового цвета
<i>Микроскопические изменения</i>		
Отек (интерстициальный и внутриальвеолярный)	Отек (интерстициальный и внутриальвеолярный)	Полное нарушение архитектоники ацинусов
Дисфункция и деструкция эндотелия	Нейтрофильные гранулоциты и макрофаги в просвете альвеол и в интерстиции	Диффузный и очаговый фиброз
Нейтрофильные гранулоциты и макрофаги в просвете альвеол и в интерстиции	Повреждения структур аэрогематического барьера	Лимфоидно-макрофагальные инфильтраты
Апоптоз и некроз альвеолоцитов	Коллапс альвеол	Очаги эмфиземы
Гиалиновые мембраны	Диффузные мелкоочаговые ателектазы	Пенистые макрофаги
Мегакариоцитоз микроциркуляторного русла	Мегакариоцитоз микроциркуляторного русла	Мегакариоцитоз микроциркуляторного русла
Признаки шунтирования кровотока	Кровоизлияния, признаки шунтирования	Организация матрикса
Местный тромбоз	Лизис гиалиновых мембран	Признаки шунтирования кровотока
Диapedез эритроцитов	Лизис и организация экссудата и микротромбов	Извилистость сосудов и миоинтимальные утолщения их стенок
	Пролиферация альвеолоцитов 2-го типа	
	Пролиферация фибробластов (миофибробластов)	
	Уменьшение объема функционирующей капиллярной сети	

и дистелектатических изменений легких. Для подострой — пролиферативные изменения поврежденного альвеолярного и бронхиолярного эпителия и эндотелия; как правило, выявляется мелкоочаговая бронхопневмония. В хронической стадии, которая по понятным причинам редко становится предметом исследования патоморфологов, преобладают признаки обратного развития. Наблюдается организация пневмонического экссудата с участками карнификации, уплотнение и фрагментация гиалиновых мембран, формирование интерстициального фиброза легких. ОРДС является причиной развития тяжелой дыхательной недостаточности, которая максимально выражена при острой и подострой стадии процесса. В этот период большие, как правило, находятся на ИВЛ. Поэтому пневмония, развивающаяся в большинстве случаев в подострой фазе ОРДС, имеет сложный генез, который определяется патофизиологическими механизмами, связанными как с дистресс-синдромом, так и с длительной ИВЛ, т.е. является вентиллятор-ассоциированной [136].

В исследованиях А.В. Спирина и Л.М. Гринберга [39] были получены данные о диагностической ценности различных морфологических признаков ОРДС при материнской смертности. Оказалось, что наиболее информативный диагностический признак — мегакарицитоз сосудов микроциркуляторного русла легких — был обнаружен в 96,1%, тогда как гиалиновые мембраны встретились всего в 62,3% случаев. Мегакарицитоз при септическом и других видах шока развивается в результате резкого повышения продукции мегакарицитов в костном мозге за счет активации тромбоцитарного звена гемостаза, и можно полагать, ассоциирован в первую очередь с ДВС-синдромом. Мегакарициты «застревают» в капиллярах альвеолярной стенки из-за своего большого размера, т.е. по существу развивается мегакариоцитарная эмболия. В норме мегакарициты в легких практически не встречаются, а при мегакарицитозе легких они хорошо выявляются в микроциркуляторном русле при окраске гематоксилином и эозином [41].

Стадии течения ОРДС полностью соответствуют фазам воспаления. При этом речь идет не о местной, а о системной

воспалительной реакции. В своем развитии данный синдром не обязательно должен пройти все три стадии. Летальный исход может наступить на любом этапе, а при устранении причинного фактора и/или благодаря эффективному лечению процесс может быть остановлен с последующим развитием процессов репарации [44].

При электронной микроскопии в легких при ОРДС видны расширенные межклеточные пространства сосудистого эндотелия, а также скопления нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов в межальвеолярных перегородках. Применение иммуногистохимического метода, в частности с CD45, позволяет более демонстративно и доказательно говорить о так называемых лейкостазах, т.е. скоплениях нейтрофильных гранулоцитов в просвете сосудов. Установить уменьшение числа эндотелиоцитов в легочных капиллярах возможно при помощи иммуногистохимического исследования с маркерами CD31, CD34, фактора Виллебранда. Так, проведенные нами иммуноморфологические исследования аутопсийного материала ткани легких больных, погибших от сепсиса и перитонита, свидетельствуют о значительном снижении числа эндотелиальных клеток преимущественно в капиллярах и мелких артериях [18].

Морфологические изменения эндотелиоцитов при ОРДС лежат в основе методов клинко-лабораторной диагностики эндотелиальной дисфункции и деструкции, основанных на выявлении антигенов фактора Виллебранда в сыворотке крови. Так, повышение в 4,5 раза и более содержания в сыворотке крови фактора Виллебранда у больных с сепсисом считается критерием развития острого повреждения легких (чувствительность метода составляет 87%, специфичность — 77%) [101].

Согласно данным F. Takahashi и соавт. (2004), весьма надежным морфологическим диагностическим критерием ОРДС является положительная экспрессия остеопонтина в альвеолярных макрофагах. Остеопонтин является цитокином, способным ингибировать продукцию оксида азота. При иммуногистохимическом исследовании легких больных, страдавших ОРДС и погибших от сепсиса, отмечена выраженная положи-

тельная реакция на остеопонтин в участках скопления альвеолярных макрофагов и слабopоложительная с макрофагами, лежащими в интерстиции. При этом в контрольных легких реакция остеопонтинa со всеми клеточными элементами, включая макрофаги, была отрицательной [118].

По мнению многих исследователей [15, 19, 94, 121, 125], именно легкие, их микроциркуляторное русло, являются тем объектом, где самой природой как бы предоставлена возможность для поиска на материале аутопсий диагностических маркеров сепсиса и системной воспалительной реакции (см. рис. 12.2). Одним из таких маркеров является E-селектин, мощный рецептор первичной адгезии нейтрофильных гранулоцитов, благодаря которому происходят краевое стояние, роллинг и прилипание циркулирующих в крови лейкоцитов к эндотелию [87]. В 2000 г. М. Tsokos, F. Fehlauer и K. Püschel удалось на аутопсийном материале успешно применить иммуногистохимическое выявление E-селектина в легких с полуколичественной оценкой для подтверждения диагноза сепсиса [127]. В последующем были получены убедительные данные о возможностях диагностики сепсиса на аутопсийном материале на основании иммуногистохимического определения в легких VLA-4(CD49d/CD29), ICAM-1(CD54), лактоферрина и VEGF [7, 124]. Во всех наблюдениях больных, погибших от сепсиса, показана положительная экспрессия VLA-4 в интраальвеолярных, интерстициальных и внутрисосудистых лейкоцитах, а также выраженная реакция E-селектина и ICAM-1 в эндотелиоцитах легочных артерий, артериол, прекапилляров, капилляров, венул и вен, а также в легочных макрофагах и лимфоцитах. Краткий обзор выявления цитокинов в практике иммунопатологической диагностики сепсиса представлен в статье S. Hostiuc и соавт. [74].

Септический шок. Известно, что основными макроскопическими признаками септического шока являются изменения почек (ишемия коркового слоя и резкое полнокровие мозговых пирамид) и в еще большей степени легких (ОПЛ и ОРДС). Практически в каждом наблюдении септического шока развиваются нарушения гемокоагуляции в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

(ДВС-синдром) той или иной степени выраженности. При гистологическом исследовании наблюдается неравномерность кровенаполнения тканей различных органов с малокровием в одних участках и переполнением кровью сосудов со сладжированием эритроцитов в других. Закономерностью развития ДВС-синдрома является последовательная смена двух фаз: гиперкоагуляции и гипокоагуляции. Для первой фазы характерны гиперфибриногенемия, внутрисосудистое свертывание крови, агрегация клеток крови и блокада микроциркуляции. Для второй — гипофибриногенемия, тромбоцитопения потребления, геморрагические проявления.

Примечательно, что для сепсиса без развития пиемических метастатических очагов более характерна активация противосвертывающего звена (повышение уровня растворимых комплексов фибрин мономера и продуктов деградации фибрина на фоне низкой активности антиплазминов), обусловленная общим протеолизом. При пиемических осложнениях чаще отмечаются выраженные гиперфибриногенемия и активация свертывающего потенциала крови. При микроскопическом исследовании в кровеносных сосудах различных органов выявляются фибриновые, тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные и смешанные мелкие рассеянные тромбы. Однако следует помнить, что микротромбы отмечаются, как правило, у пациентов, погибших через несколько часов после развития септического шока. Если смерть наступила через несколько дней, то тромбы могут не обнаруживаться. Более того, при поздних вскрытиях может происходить посмертный лизис данных тромбов, что должно учитываться при проведении клиничко-патологоанатомических сопоставлений.

Часто ДВС сопровождается, как мы уже отмечали, мегакариоцитозом капилляров микроциркуляторного русла легких. Кроме ДВС, при сепсисе может также встречаться локализованное внутрисосудистое свертывание крови, как правило, в органах, где имеется тяжелый воспалительный процесс. Характерным для ДВС-синдрома является наличие мелкоочаговых некрозов в тканях и органах (вследствие тромбоза) и язв в желудочно-кишечном тракте, а также различных по величине кровоизлияний и кровотечений в серозные полости

и в просвет полых органов. К наиболее тяжелым проявлениям ДВС-синдрома относят некроз трабекулярного слоя и апоплексию надпочечников, кортикальный некроз почек, некроз аденогипофиза, эрозивно-язвенные поражения желудка, кровоизлияния и геморрагические инфаркты в легких.

Таким образом, посмертная диагностика сепсиса базируется на результатах вскрытия, позволяющих определить как конкретные традиционные клинко-анатомические формы сепсиса (септицемию и септикопиемию как наиболее частую форму сепсиса с метастатическими очагами), так и варианты его течения, соответствующие клинической классификации (сепсис, тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью и септический шок). Следует подчеркнуть, что такой дуализм не содержит в себе антагонистических противоречий и вполне может использоваться в клинической практике. В случаях сепсиса без метастатических очагов (септицемиа) в основу диагноза должны быть положены клинко-морфологические сопоставления, наличие первичного септического очага, характерные для септического шока морфологические изменения, данные микробиологических исследований и при возможности определение маркеров сепсиса в трупной крови и в тканях.

12.3. Патологоанатомическая диагностика сепсиса у детей

«Несмотря на успехи антибактериальной терапии, сепсис у детей по-прежнему является проблемой, требующей решения, так как смертность от сепсиса в последние годы во всем мире не имеет тенденции к снижению». Это высказывание профессора *Т.Е. Ивановской* 35-летней давности до настоящего времени не утратило своей актуальности [11]. Успехи современной антибактериальной терапии инфекционных заболеваний подтвердили справедливость сформулированного *И.В. Давыдовским* постулата, что сепсис прежде всего проблема макробиологическая. Поэтому созданная *М.М. Levy* и соавт. в 2003 г. концепция диагностики сепсиса PIRO в первую очередь учи-

тывает предрасполагающие условия к развитию у пациентов сепсиса (P), т.е. наличие факторов риска развития сепсиса [86]. Ведущим фактором, от которого зависит риск развития и исход педиатрического сепсиса, является состояние иммунной системы ребенка, представленной компонентами врожденного и адаптивного иммунитета. У детей с врожденными или наследственными классифицируемыми иммунными дефицитами сепсис развивается как закономерное осложнение основного заболевания, каким является сам иммунодефицитный синдром. У детей с более легкими дефектами иммунной системы, морфологически проявляющимися, например, незрелостью тимуса и периферической лимфоидной ткани, преждевременным жировым метаморфозом корковой зоны тимуса, иммунодефицитное состояние не является основным заболеванием, а представляет собой неблагоприятный фон, создающий риск заболевания сепсисом. В группу риска развития сепсиса как осложнения основного заболевания, играющего существенную роль в танатогенезе, входят больные с приобретенными иммунодефицитными состояниями, например при гемобластозах, любых других злокачественных опухолях, болезнях крови, ВИЧ-инфекции, сахарном диабете. В группу риска по развитию сепсиса также входят дети с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, с врожденными и наследственными дерматитами, ожоговые больные, больные, прошедшие лечение в палатах интенсивной терапии и др.

Известно, что риск развития сепсиса у детей находится в обратной зависимости от их возраста, во всем мире сепсис как инфекционное заболевание наиболее распространен в период новорожденности [107]. Особенно высокий риск развития септического процесса наблюдается среди глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. С улучшением выхаживания глубоко недоношенных новорожденных, несмотря на прилагаемые усилия в профилактике, ранней диагностике и лечении, сепсис стал важной причиной неонатальной смертности и долгосрочной заболеваемости. Летальность от сепсиса в структуре неонатальной смертности, по данным разных авторов, составляет от 13–15 до 30–50% [29, 107].

Сепсис новорожденных в МКБ-10 в группе «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода» обозначен как «Бактериальный сепсис новорожденного» (P36), включающий «врожденную септицемию». В качестве отдельных подгрупп выделены этиологические виды сепсиса: сепсис новорожденных, обусловленный стрептококками группы В (P36.0), другими и неуточненными стрептококками (P36.1), золотистым стафилококком (P36.2), другими и неуточненными стафилококками (P36.3), кишечной палочкой (P36.4), анаэробными микроорганизмами (P36.5), другими бактериальными агентами (P36.8), неуточненный бактериальный сепсис (P36.9).

Сепсисом новорожденных, или неонатальным сепсисом, называется сепсис, возникающий на первом месяце жизни. При внутриутробном (антенатальном, в том числе и трансплацентарном, а также интранатальном) инфицировании развивается ранний (врожденный) неонатальный сепсис, который клинически манифестирует в первые трое суток жизни. При постнатальном инфицировании развивается поздний неонатальный сепсис, клиническая манифестация которого происходит на 4–7-е сут до истечения 28 сут жизни. При постнатальном инфицировании развивается внебольничный (не nosoкомиальный) и госпитальный (нозокомиальный) сепсис.

Основными факторами риска развития раннего неонатального сепсиса являются:

- недоношенность и низкая масса тела новорожденного;
- колонизация стрептококком группы В родовых путей и желудочно-кишечного тракта матери;
- эндометрит;
- преждевременное излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком более 12 ч;
- инфекция мочевыводящих путей и половых органов;
- лихорадка у матери до и после родов;
- гнойный хориоамнионит, виллузит, фуникулит и васкулит сосудов пуповины;
- задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития [138].

Факторами риска позднего nosoкомиального (госпитального) сепсиса являются:

- длительное стационарное лечение недоношенных детей;
- катетеризация центральных вен;
- катетеризация мочевых путей;
- длительная искусственная вентиляция легких;
- парентеральное питание;
- хирургические операции;
- длительная антибактериальная терапия, которая способствует появлению полирезистентных возбудителей.

Послеродовое заражение новорожденного условно-патогенной бактериальной флорой связано преимущественно с экзогенным nosoкомиальным инфицированием, что является отражением неблагополучия санитарной обстановки в стационаре. Поздний не nosoкомиальный сепсис ассоциирован с нарушением домашнего санитарно-гигиенического режима выхаживания новорожденного [29–31].

Прогноз и исход развития такого тяжелого инфекционного заболевания, как неонатальный сепсис, зависит в первую очередь от эффективности иммунного ответа новорожденного. У новорожденных, и особенно недоношенных с экстремально низкой массой тела, иммунная система к моменту рождения полностью не сформирована, характеризуется незрелостью и недостаточностью факторов врожденного и приобретенного иммунитета в сочетании с незрелостью других регуляторных систем [90, 120]. Иммунная система новорожденного, особенно недоношенного, имеет отчетливые черты морфологической незрелости, особенно выраженные в В-зависимых зонах лимфоидных органов. Кроме того, у новорожденных имеется относительная функциональная недостаточность системы нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов. Это обстоятельство оказывает решающее влияние на системный воспалительный ответ при сепсисе, существенная роль в реализации которого принадлежит макрофагальной системе. Важным компонентом врожденного иммунитета являются передаваемые от матери после 32-й недели гестации иммуноглобулины G, которые, участвуя в процессах опсонизации бактерий, обеспечивают завершенность фагоцитоза, нейтрализацию бактерий и вырабатываемых ими токсинов. Поэтому в период

новорожденности доношенный и особенно недоношенный ребенок проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, гноеродной микрофлоре, такой как стрептококк группы В, коагулазонегативные стафилококки, *E. coli*, *Klebsiellae spp.* и другие грамотрицательные микробы [12, 29].

В настоящее время насчитывается более 40 видов условно-патогенных микроорганизмов, которые рассматриваются в качестве возбудителей сепсиса новорожденных (табл. 12.2–12.4). Основным источником условно-патогенной микрофлоры при антенатальном и интранатальном пути заражения плода являются бактерии родовых путей беременной женщины. Установлено, что характер возбудителя заболевания во многом зависит от времени инфицирования плода или новорожденного — антенатальное, интранатальное и постнатальное [30, 97]. При им-

Таблица 12.2. Наиболее частые возбудители сепсиса в зависимости от времени инфицирования плода и новорожденного

Период инфицирования	Вероятный возбудитель
Антенатальный	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Str. agalactiae</i> , <i>E. coli</i>
Интранатальный	<i>Str. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>St. aureus</i>
Постнатальный	<i>St. aureus</i> , <i>St. epidermidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Таблица 12.3. Наиболее частые возбудители сепсиса в зависимости от локализации первичного очага при постнатальном инфицировании новорожденных

Локализация первичного очага	Вероятные возбудители
Пупочная рана	<i>St. aureus</i> и <i>St. epidermidis</i> , <i>E. coli</i>
Легкие, в том числе в условиях ИВЛ	<i>K. pneumoniae</i> , <i>St. aureus</i> и <i>St. epidermidis</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> (при ИВЛ), <i>Acinetobacter spp.</i> (при ИВЛ)
Кишечный	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i>
Абдоминальный (хирургический)	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , анаэробы
Кожа	<i>St. epidermidis</i> и <i>St. aureus</i> , <i>Str. pyogenes</i> и <i>Str. viridans</i>
Ротоносоглотка	<i>St. epidermidis</i> и <i>St. aureus</i> , <i>Str. pyogenes</i> и <i>Str. viridans</i>
Среднее ухо	<i>E. coli</i>
Мочевые пути	<i>E. coli</i> и другие виды семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus spp.</i>
Внутривенозный катетер	<i>St. aureus</i> и <i>St. epidermidis</i>

Таблица 12.4. Наиболее частые возбудители генерализованных инфекций при иммунодефицитных состояниях у новорожденных детей

Характер иммунодефицитного состояния	Вероятные возбудители
Вторичные иммунные дисфункции, включая дисфункции при гестационной незрелости	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Str. pyogenes</i> , грибы рода <i>Candida</i>
Лекарственная иммуносупрессия	ЦМВ, <i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>St. aureus</i> , грибы рода <i>Aspergillus</i> и <i>Candida</i>
Нейтропения	<i>St. aureus</i> , <i>E. coli</i> , грибы рода <i>Candida</i>
СПИД	Оппортунистическая микрофлора (грибы, микобактерии, ЦМВ и др.)
Первичные иммунодефициты	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>St. aureus</i> и <i>St. epidermidis</i> , гемолитические стрептококки группы А

мунодефицитных состояниях свойства возбудителя проявляются в зависимости от патогенетических особенностей дефекта иммунной системы. При врожденных иммунодефицитах часто выявляется смешанная микрофлора, например внутриутробно развившийся кандидоз в сочетании с постнатально присоединившейся синегнойной инфекцией и т.д. [10]. В наших наблюдениях неонатальный сепсис у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела в большинстве наблюдений также имел бактериально-грибковую этиологию. В последние годы кандидоз в отделениях интенсивной терапии стал частым осложнением у недоношенных новорожденных.

По результатам прижизненного бактериологического исследования крови, мочи, ликвора, кала, аспирата из трахеи, зева, а также ПЦР-исследования аутопсийного материала септических очагов, проводившегося при позднем неонатальном сепсисе, наряду с *Candida albicans* чаще всего выявлялись: *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Enterococcus faecium*.

Что касается путей заражения при раннем неонатальном сепсисе, то у ребенка первичный септический очаг, как правило, отсутствует, за исключением случаев внутриутробной деструктивной пневмонии при антенатальном заражении, которая может быть первичным септическим очагом. При внутриутробном инфицировании септический очаг локализуется

в тканях плаценты — в пупочном канатике, оболочках плода, плаценте. Такая локализация септического очага — прямое доказательство пренатального заражения [12].

При позднем неонатальном сепсисе входными воротами инфекции и первичным септическим очагом чаще всего являются пупочная ранка и пупочные сосуды, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы, катетеризированные вены, поэтому поздний неонатальный сепсис различается по локализации входных ворот и первичного септического очага, совпадающего чаще всего с входными воротами.

При пупочном сепсисе первичным септическим очагом являются неэпителизированная пупочная ранка или пупочные сосуды. Септический очаг может быть представлен язвенно-некротическим, гнойно-некротическим омфалитом с переходом гнойного воспаления на переднюю брюшную стенку и париетальную брюшину вплоть до развития флегмоны передней брюшной стенки, гнойного или фибринозно-гнойного перитонита. Омфалит в большинстве наблюдений сочетается с флебитом или артериитом пупочной области, особенно при внебольничных родах. Инфекция может быть непосредственно внесена в пупочную вену при введении через нее лекарственных препаратов в родильной комнате. Первичным септическим очагом может быть гнойный, продуктивно-гнойный или продуктивный тромбоз пупочной вены. Следует отметить, что тромбоз пупочной вены всегда является патологией, тромб образуется у конца стояния катетера, что соответствует отрезку пупочной вены на уровне ворот печени. Однако тромб может быть асептическим и не иметь отношения к развитию сепсиса.

Первичным септическим очагом является тромбоз пупочной вены, который характеризуется наличием воспалительных инфильтратов в стенке сосуда, альтернативными изменениями интимы и наличием колоний микроорганизмов с септическим расплавлением тромба [12]. Тромбоз пупочной вены может сопровождаться гематогенной генерализацией. При этом воспаление может распространяться на воротную вену, с которой пупочная вена анастомозирует. При поражении внутрипеченочных ветвей воротной вены в печени развиваются пилефлебические абсцессы, а в дальнейшем при

распространении микробных эмболов через аранциев проток и нижнюю полую вену метастатические абсцессы развиваются в легких, из легких — в органах большого круга кровообращения, в том числе может возникнуть метастатический гнойный менингит — самое тяжелое проявление септикопиемии.

У недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при пупочном сепсисе, возникшем на фоне гипоплазии вилочковой железы и периферической лимфоидной ткани, метастатические очаги могут иметь характер ареактивных некрозов. Распространение воспалительного процесса на внепеченочную часть воротной вены может осложниться перитонитом. Реже первичным септическим очагом является тромбартериит пупочной артерии. Стенки чаще одной из пупочных артерий утолщены, деформированы, инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами, просвет сосуда сужен, содержит гнойный экссудат. Наличие тромбов в просвете пупочных артерий и асептические некрозы с последующей петрификацией стенок и облитерацией просвета артерий наблюдаются в норме. Этот процесс необходимо отличать от последствий перенесенного артериита. Важным моментом, свидетельствующим об инфицировании с развитием первичного септического очага, является обнаружение микрофлоры в пупочных сосудах. Следует иметь в виду, что при наличии продуктивного процесса в пупочных сосудах микробы нередко находятся в глубине грауляционной ткани и в мазках могут не обнаруживаться [36].

Продуктивный или продуктивно-гнойный флебит и артериит характерен для бактериально-грибковой этиологии пупочного сепсиса. Омфалит, особенно у недоношенных, может быть изолированной патологией и не являться септическим очагом, а обнаружение бактерий в мазках из пупочной ямки может являться результатом соприкосновения ее с внешней средой [12].

Первичным септическим очагом при позднем неонатальном легочном сепсисе является постнатальная нозокомиальная пневмония. Пневмония обычно двусторонняя очаговая, носит деструктивный характер с фибринозно-гнойным экссудатом, нередко с развитием плеврита и эмпиемы плевры. У новорожденных с экстремально низкой массой тела большой проблемой является незрелость легких, респираторные отделы

которых к 22–26-й неделе гестации соответствуют каналкулярной стадии развития. У большинства детей с экстремально низкой массой тела в первые минуты и часы после рождения развивается связанный с дефицитом сурфактанта респираторный дистресс-синдром, что требует с профилактической или с терапевтической целью введения сурфактанта. Введение сурфактанта в большинстве случаев не снимает потребности в искусственной вентиляции легких. У многих детей развивается самое тяжелое осложнение респираторного дистресс-синдрома — бронхолегочная дисплазия с высоким риском присоединения респираторной инфекции и деструктивной пневмонии, которая становится первичным септическим очагом. В наших наблюдениях при нозокомиальной пневмонии и неонатальном сепсисе у недоношенных новорожденных значительно ускоряется процесс формирования бронхолегочной дисплазии.

Первичным септическим очагом при кишечном сепсисе у недоношенных новорожденных является язвенно-некротический энтероколит, осложняющийся перфорацией стенки кишки и развитием перитонита. О постнатальном инфицировании свидетельствуют более позднее появление клинической симптоматики и отсутствие воспалительных изменений в плодных оболочках.

Посткатетеризационный сепсис новорожденных является ятрогенным осложнением длительной катетеризации центральных вен, преимущественно подключичной вены, у больных, которым проводится интенсивная терапия. В этих случаях увеличивается риск инфицирования внутривенных инфузионных сред с септическим расплавлением пристеночного тромба, неизбежно образующегося при длительной катетеризации вен. У больных развиваются катетеризационные тромбофлебиты, которые могут служить первичным очагом неонатального сепсиса. Если интенсивная терапия проводилась по поводу пупочного или других видов неонатального сепсиса, тромбофлебит может быть вторым септическим очагом с другой микрофлорой. Кроме подключичной вены, пристеночные тромбы с последующим септическим аутолизом могут распространяться вплоть до правого предсердия с развитием панкардита с пристеночным тромбозом правого предсердия, язвенно-бородавчатого эндо-

кардита трехстворчатого клапана с множественными эмболическими абсцессами в легких [11]. В случае комбинации метастатических абсцессов с абсцедирующей пневмонией необходимо ориентироваться на особенности морфологии этих процессов, а также проводить подробный анализ клинических данных. Следует иметь в виду возможность развития посткатетеризационного сепсиса при длительном стоянии катетера, например в мочевых путях, сопровождающемся повреждением слизистой оболочки с развитием гнойного воспаления. Криптогенный сепсис у новорожденных является исключительной редкостью. Как правило, он относится к нераспознанному пупочному или кишечному сепсису.

Самой частой клинико-анатомической формой неонатального сепсиса является септицемия, септикопиемия встречается реже. Метастатическими очагами при септикопиемии могут быть как микроабсцессы в почках, печени, легких, так и более значительные очаги гнойного воспаления: гнойный менингит, абсцедирующая пневмония, плеврит, перикардит, перитонит и другие.

Развитие септического шока или бактериально-токсического шока является проявлением тяжелого сепсиса, характеризующегося особенно высокой летальностью (более 40%). Смерть новорожденных может наступить в течение нескольких часов в связи с неуправляемой активацией свертывающей системы крови. Септический шок у новорожденных является результатом массивного поступления в кровеносное русло бактерий, их разрушенных фрагментов или токсических продуктов жизнедеятельности. В большинстве наблюдений септического шока из крови больных высеваются грамотрицательные палочки, стрептококки группы В и энтерококки. Результатом септического шока является снижение тканевого потребления кислорода. Основным морфологическим проявлением септического шока является выраженный ДВС-синдром по сравнению с другими более пролонгированными формами сепсиса, особенно у недоношенных новорожденных. Развитие синдрома ДВС является наиболее характерным проявлением неонатального сепсиса. У новорожденных, особенно у недоношенных, даже при незначительных нарушениях свер-

тывающей системы крови развиваются тяжелые нарушения в микроциркуляторном русле внутренних органов.

ДВС протекает с развитием тромбоцитопении, коагулопатии потребления и депрессии фибринолиза. В капиллярах, венах и артериях легких, почек, головного мозга, надпочечников и других органов могут обнаруживаться сгустки, сгустки, эритроцитарные и фибриновые тромбы. Возникает повышение проницаемости сосудов с развитием диapedезных кровоизлияний в коже, слизистых оболочках, внутренних органах. Особенно выражены проявления ДВС при молниеносной септицемии и септическом шоке. При затяжном течении сепсиса могут быть эндоваскулиты, сопровождающиеся тромбозом сосудов, что приводит к тяжелым метаболическим повреждениям головного мозга. Наряду с геморрагическим синдромом очень быстро развиваются множественные некрозы во внутренних органах — в том числе кортикальные некрозы почек, некрозы миокарда, головного мозга и других органов, что сопровождается развитием тяжелой полиорганной недостаточности. Кровоизлияния при ДВС на фоне перенесенной внутриутробной гипоксии отличаются особенно распространенным характером. Синдром системной воспалительной реакции развивается одновременно с образованием первичного септического очага.

Морфологические проявления ССВР при неонатальном сепсисе включают в себя комплекс патологических процессов:

- пролиферацию тканевых макрофагов и лимфоцитарную реакцию стромы легких;
- гиперплазию синусовых макрофагов лимфатических узлов; этот признак непостоянно выражен в связи с незрелостью периферических органов иммунной системы новорожденных;
- экстрамедуллярное кроветворение в печени;
- очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах (селезенка, тимус, поджелудочная и щитовидная железа, почки и др.);
- интерстициальные инфильтраты из незрелых элементов миелоидного ряда в паренхиматозных органах;
- миелоз пульпы селезенки, лимфатических узлов, тимуса как свидетельство неспецифического ответа организма

на возбудитель; типичной септической селезенки со значительным увеличением ее массы у новорожденных, особенно у недоношенных, не бывает, миелоз выявляется при гистологическом исследовании;

- акцидентальную инволюцию вилочковой железы, степень которой зависит от длительности течения сепсиса: от начальных фаз до атрофии тимуса.

При неонатальном сепсисе ССВР проявляется в виде гиперпластической или гипопластической формы, что соответствует гиперэргической и гипоэргической клиническим формам сепсиса [9]. При гиперпластической форме морфологические проявления ССВР выражены, это сочетается с адекватным по степени выраженности лейкоцитозом периферической крови, выраженными реакциями иммунной системы новорожденного, что свидетельствует о высокой жизнеспособности новорожденного. Гиперпластическая форма ССВР выявляется у доношенных новорожденных. Гипопластическая форма ССВР является прямой противоположностью гиперпластической формы, характеризуется отсутствием адекватного ССВР, структурно-функциональной неполноценностью механизмов антибактериальной защиты и выявляется преимущественно у недоношенных новорожденных или у доношенных с врожденными иммунодефицитными синдромами. При этом макрофагальная реакция легких и лимфатических узлов минимальная, гемопоэз в печени подавлен, тимус ареактивный, тканевой лейкоцитоз и интерстициальное воспаление отсутствуют, в периферической крови — лейкопения.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) патогенетически связан с ССВР, его возникновение так или иначе связано с исходной недостаточностью или вторичным истощением ССВР и практически всегда выявляется в случае летального исхода. Морфологическим выражением СПОН являются глубокие метаболические клеточные повреждения в паренхиматозных органах — в печени, почках, миокарде. Ключевая роль в развитии органной дисфункции при сепсисе, наряду с некрозом, принадлежит усилению апоптоза клеток организма. В результате сепсис-индуцированного апоптоза снижается количество клеток врожденного и адаптивного иммунитета: CD4-

и CD8-лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток. Характерными морфологическими признаками апоптоза являются дегидратационное сжатие клеток, утрата межклеточных контактов, блеббинг клеточной мембраны, разрушение цитоскелета, конденсация хроматина, фрагментация ядра, деградация ДНК [69]. Выявляются отек и набухание головного мозга, отек легких, кровоизлияния в жизненно важные органы — головной мозг, надпочечники, сердце. У новорожденных при анализе патогенеза СПОН необходимо учитывать предрасполагающие факторы, при наличии которых у больных развивается особенно тяжелая полиорганная недостаточность. К развитию тяжелого СПОН предрасположены недоношенные новорожденные, особенно с экстремально низкой массой тела при рождении, с проявлениями синдрома дыхательных расстройств, родовой травмы и внутриутробной гипоксии, доношенные с задержкой внутриутробного развития, новорожденные с врожденными пороками развития, врожденными иммунодефицитами и др.

Аутопсийной диагностике неонатального сепсиса предшествует тщательное изучение истории развития новорожденного, где должны быть отражены сведения о соматическом состоянии матери, особенностях течения беременности и родов, клинических проявлениях заболевания, результатах прижизненных лабораторных, бактериологических и инструментальных исследований, лечебных, хирургических и реанимационных мероприятиях, терминальном периоде. Важными являются результаты гистологического исследования последа. Присутствие лечащих врачей на вскрытии является обязательным. Вскрытие необходимо производить как можно раньше до развития выраженных посмертных изменений, которые при сепсисе возникают очень рано.

Основными задачами, которые необходимо решить в ходе вскрытия, являются следующие:

- выявление исходной патологии новорожденного, в том числе соответствия степени зрелости новорожденного гестационному возрасту;
- выявление входных ворот инфекции, первичного септического очага, наличия метастатических очагов воспаления;

- оценка состояния иммунной системы (центральных и периферических органов иммунной системы, обращать особое внимание на состояние тимуса как центрального органа иммунной системы у плода и новорожденного);
- оценка состояния эндокринной системы для уточнения характера гормональной дисфункции, возникающей при сепсисе;
- выявление признаков ДВС;
- оценка проявлений ССВР;
- выявление морфологических проявлений полиорганной недостаточности;
- выявление ятрогенной патологии;
- установление непосредственной причины смерти.

Микроскопическое исследование должно включать изучение всех органов и систем новорожденного независимо от наличия или отсутствия макроскопических изменений. Это обусловлено тем, что у новорожденных морфологические проявления сепсиса, морфологической незрелости, тканевых пороков развития часто выявляются только при гистологическом исследовании. Основными методами гистологического исследования являются окраска гематоксилин-эозином, окраска по Граму–Вейгерту, ШИК-реакция. При подозрении на жировую дистрофию паренхиматозных органов применяется окраска суданом III. Для выявления миелоза внутренних органов — окраска по Гольдману. Для уточнения клеточного состава инфильтратов во внутренних органах и состояния органов иммунной системы рекомендуются иммуногистохимические реакции. Дополнительными методами установления возбудителей инфекционного процесса является окраска цитологических препаратов по Романовскому–Гимзе, по Граму (предпочтительно в модификации Броун–Хоппс или Броун–Бренн), по Павловскому, а также ШИК-реакция. Важным методом выявления этиологии сепсиса является как прижизненное бактериологическое и ПЦР-исследование, так и аналогичное исследование аутопсийного материала.

После окончания вскрытия формулируется предварительный патологоанатомический диагноз, предварительное патологоанатомическое заключение о наличии сепсиса, его входных

воротах и первичном септическом очаге, клинико-анатомической форме и причине смерти. На основании результатов вскрытия оформляется предварительное или окончательное врачебное свидетельство о смерти (или свидетельство о перинатальной смерти). Окончательный патологоанатомический диагноз и окончательное врачебное свидетельство о смерти оформляются после гистологического, бактериоскопического и бактериологического исследования материала вскрытия.

12.4. Принципы оформления патологоанатомического диагноза и медицинского свидетельства о смерти

Принципы междисциплинарного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов должны основываться на четкой нозологической идентификации сепсиса с непременным использованием шифров действующей МКБ-10 до возможного (необходимого!) внесения изменений. На первой согласительной конференции в г. Калуге нами были предложены и нашли при определении консенсуса полную поддержку следующие нозологически-патогенетические варианты сепсиса:

- сепсис как осложнение местных воспалительных процессов, хирургических вмешательств, травм;
- сепсис как самостоятельная нозологическая единица — первоначальная (основная) причина смерти;
- сепсис как проявление (вариант течения) инфекционного заболевания;
- сепсис как осложнение инфекционных заболеваний.

При сличении клинического и патологоанатомического диагнозов понятия «септический процесс», «септическое состояние», «сепсис» не являются диагнозами, считаются неопределенными и не должны приниматься во внимание [69]. Однако в последние годы ставился вопрос о возможности использования понятия «системная воспалительная реакция» в качестве проявления или осложнения основного заболевания, прежде всего в клиническом диагнозе, и особенно при благоприятном течении заболевания. По-видимому,

для написания такого диагноза в клинике отсутствуют только формальные основания, тем более что вся современная клиническая диагностика построена на выявлении и качественной характеристике признаков СВР в ее динамике вплоть до сепсиса и последующего развития событий.

Совершенно не исключается и только приносит пользу использование понятия ССВР при клинико-патологоанатомических сопоставлениях и в эпикризах. Синдром системной воспалительной реакции до развития сепсиса по морфологической картине трудно отличить от комплекса общих изменений, развивающихся в организме при инфекциях, интоксикациях, политравме, что побуждает клиницистов и морфологов искать новые достоверные критерии сепсиса. Также сегодня мы констатируем своего рода «возрождение» учения *И.В. Давыдовского* о гнойно-резорбтивной лихорадке и сепсисе [34, 37, 38].

Если же в исходе сепсиса большой погибает, то причиной летального исхода является не ССВР, а сепсис («тяжелый» сепсис), септический шок или «гнойно-резорбтивная лихорадка». Задача патологоанатома заключается в обнаружении доказательной базы причины смерти от сепсиса. И вот здесь происходит как бы конвергенция двух классификаций сепсиса: **современной**, включающей сепсис («тяжелый» сепсис) и септический шок, и **традиционной** (септицемия, септикопиемия, септический шок). Речь идет не о названии, а о кардинальных особенностях течения сепсиса: 1) вариант с быстрым наступлением гемодинамических нарушений и развитием септического шока: сепсис («тяжелый» сепсис), септический шок; 2) вариант с более длительным течением, прогрессированием иммуносупрессии и развитием СПОН, в генезе которой свою роль могут сыграть также и метастатические очаги — сепсис («тяжелый» сепсис). Мы полностью поддерживаем предложения комиссии специалистов Sepsis-3 о включении клеточной и органной дисфункции (морфологически: клеточного и органного повреждения) в качестве критериев прижизненной и посмертной диагностики сепсиса [47, 106, 108, 110]. Иммуносупрессия может предшествовать сепсису, однако ее развитие и прогрессирование в ходе течения сепсиса являются неблагоприятным прогностическим признаком.

Много обсуждений вызывает отсутствие в МКБ-10 такой единицы, как септикопиемия. Иногда даже возникает вопрос о том, насколько соответствует используемая в патологоанатомической практике традиционная классификация сепсиса, предусматривающая подразделение сепсиса на септицемию и септикопиемию, современным и, возможно, более совершенным представлениям, возникшим в конце XX в. Оставляя в стороне подобные рассуждения, мы полагаем, что традиционная классификация детализирует патологоанатомическую картину сепсиса, выявляемую при летальных исходах, т.е. патологическую анатомию (**тяжелого**) **сепсиса и септического шока**. Тяжелый сепсис проявляется в двух вариантах: септицемии и септикопиемии с возможным развитием септического шока и полиорганной недостаточности. В свое время *Н.К. Пермяков* не без оснований предлагал вместо термина «септицемия» использовать понятие «септический шок» [23].

Эксперты ВОЗ предложили использовать термин «синдром системной воспалительной реакции» в разделе **R00-R99** ICD-10 (*табл. 12.5*).

Таблица 12.5. Синдром системной воспалительной реакции

<p>R65 Systemic Inflammatory Response Syndrome [SIRS] Note: This category should never be used in primary coding. The category is for use in multiple coding to identify this condition resulting from any cause. A code from another chapter should be assigned first to indicate the cause or underlying disease</p> <p>R65.0 Systemic Inflammatory Response Syndrome of infectious origin without organ failure</p> <p>R65.1 Systemic Inflammatory Response Syndrome of infectious origin with organ failure Severe sepsis</p> <p>R65.2 Systemic Inflammatory Response Syndrome of non-infectious origin without organ failure</p> <p>R65.3 Systemic Inflammatory Response Syndrome of non-infectious origin with organ failure</p> <p>R65.9 Systemic Inflammatory Response Syndrome, unspecified</p>

Таблица 12.6. Код R65 для синдрома системного воспалительного ответа

R65	Синдром системного воспалительного ответа
R65.0	Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения без органического нарушения
R65.1	Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органическим нарушением
R65.2	Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения без органического нарушения
R65.3	Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органическим нарушением
R65.9	Синдром системного воспалительного ответа неуточненный

Минздрав России в письме от 05.12.2014 г. № 13-2/1664 указал в перечне обновлений МКБ-10 код **R65** для вариантов синдрома системного воспалительного ответа (*табл. 12.6*) и код **R57.2** для септического шока.

Мы обращаем внимание коллег на переведенное нами на русский язык примечание к коду **R65** в англоязычной версии ICD-10: «*Эта категория не используется для кодирования основного заболевания. Эта категория предназначена для множественного кодирования с целью идентификации состояния, возникшего в силу действия разных причин. Для указания причины или основного заболевания следует применять первым код другого раздела*». К сожалению, это примечание не было приведено в упомянутом выше письме МЗ РФ, что создало впечатление о введении в МКБ-10 первоначального кода для ССВР.

Что касается структуры клинического и патологоанатомического диагнозов, то первоначальной причиной смерти могут быть только те заболевания, состояния, осложнения, которые имеют четкую нозологическую идентификацию в МКБ.

В настоящее время в большинстве наблюдений сепсис рассматривается как осложнение различных заболеваний. В связи с этим в патологоанатомическом диагнозе (и в клиническом также) и в медицинском свидетельстве о смерти он является **осложнением** заболеваний и состояний:

- осложнение местных нагноительных процессов;
- осложнение травм; раневой сепсис;
- осложнение, развившееся в течение 28 дней послеоперационного периода;

- осложнение гнойного тромбоза;
- «шунт-сепсис»;
- осложнение иммунодефицитных состояний;
- осложнение, развившееся в терминальном периоде тяжело протекающих заболеваний.

Особое положение при формулировке диагноза сепсиса при ВИЧ-инфекции: сепсис может входить в состав основного заболевания (первоначальной причины смерти) как «вторичное», т.е. «ВИЧ-ассоциированное» заболевание.

Намного реже сепсис диагностируется как **первоначальная причина смерти** — самостоятельная нозологическая единица (основное заболевание):

- криптогенный сепсис;
- сепсис при видимо незначительной поверхностной травме;
- сепсис в родах; послеродовый сепсис; постабортный сепсис;
- пупочный сепсис; сепсис новорожденных;
- ятрогенный сепсис, связанный с инфузией, трансфузией, иммунизацией, лечебной инъекцией и манипуляцией.

Нозокомиальная инфекция крови (например, катетеризационный сепсис) относится к ятрогениям в случаях медицинской ошибки, а также несоразмерности проводимых процедур тяжести заболевания. В подавляющем большинстве, как и остальные нозокомиальные инфекции, она является осложнением основного заболевания.

Ранее входивший в этот перечень инфекционный (бактериальный, уст. — септический) эндокардит относится к болезням органов кровообращения (коды по МКБ-10: **I33.0** и **T82.6**). При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95–B97).

Следует еще раз подчеркнуть, что многие дискуссии связаны с терминологическими проблемами, поскольку в русскоязычной версии МКБ-10 пока отсутствует понятие «сепсис» в его объединяющем значении, что нашло свое полное отражение в обновлениях МКБ-10, уже используемых в других странах, в частности в США. Кстати, в США клиницистов для кодирования сепсиса устраивает предыдущая классификация

(ICD-9), а в ICD-10-CM Version 2016 с 1 октября 2015 г. выделены коды **R65.20 Severe sepsis without septic shock** (*Тяжелый сепсис без септического шока*) и **R65.21 Severe sepsis with septic shock** (*Тяжелый сепсис с септическим шоком*). В действующей в США версии ICD-10-CM код **R57.2 Septic shock** исключен из класса **R57**, поскольку для такого варианта сепсиса предназначен код **R65.21**. Данные изменения отражены в материалах международного консенсуса Sepsis-3 [110].

В то же время мы, патологоанатомы, как, впрочем, и врачи других специальностей, должны быть дисциплинированными, считаться с установленным ВОЗ порядком статистического анализа и впредь до следующего пересмотра (или до их перевода на русский язык и принятия МЗ РФ регламентирующих документов) вести статистику сепсиса по рекомендациям МКБ-10, используя соответствующие коды. Следует констатировать, что сегодня назрела необходимость полного статистического анализа всех наблюдений сепсиса в Российской Федерации. Это потребует учета не только относительно редко встречающегося **сепсиса — первоначальной причины смерти**, но и более частого **сепсиса — осложнения**, что, к сожалению, как правило, не предусмотрено требованиями к составлению статистических отчетов. Так, по данным главного патологоанатома ДЗ города Москвы, в 2014 г. диагноз «сепсис — первоначальная причина смерти» был установлен в 38 наблюдениях (в 23 — не распознан при жизни) среди 42 822 секций, в то время как «сепсис — осложнение» — в 279, то есть в 7 раз чаще.

В зарубежной литературе в последние годы появились тревожные публикации о том, что имеется существенная недооценка роли сепсиса как важной составной части глобальной бремени болезней. В частности, I. Jaward и соавт. (2012) сетуют на то, что сепсис (за исключением сепсиса новорожденных и сепсиса в родах) изначально не был включен в большую программу изучения наиболее распространенных болезней на Земле. Авторы констатируют низкое качество аналитических материалов по сепсису даже в передовых странах и еще более плохое в развивающихся странах, где имеется острая необходимость в изучении данной проблемы [80]. В итоге сепсис не входит ни в TOP-10 (первую десятку) заболеваний,

являющихся причиной смерти и инвалидности населения планеты, ни в TOP-25 лидирующих болезней и повреждений в период с 1990 по 2010 г. в глобальном масштабе [95]. Кроме того, установлено, что среди выписанных из стационара людей после тяжелого сепсиса имеется повышенная летальность в последующие месяцы и годы, что сепсис достоверно ускоряет физическое и неврологическое увядание организма. С увеличением числа больных, выживших после сепсиса, возрастает и число проблем, связанных с последствиями этой болезни [50].

Анализируя причины расхождений патологоанатомического и клинического диагнозов, следует констатировать, что, к сожалению, до настоящего времени зачастую не принимаются во внимание новые данные о патогенезе сепсиса, полученные, кстати, на основе методов биохимической, молекулярной и иммунной диагностики. Действительно, ни медиаторы воспаления, ни механизмы их патофизиологических влияний не обнаруживаются при обычной световой микроскопии и тем более макроскопически. Соответственно, закономерный, но неспецифичный эффект их действия в виде нарушения проницаемости эндотелия, отека, полнокровия, расстройств микроциркуляции и тяжелых метаболических нарушений не воспринимаются в качестве критериев сепсиса. В этой связи мы считаем желательным внедрение в патологоанатомическую практику исследования трупной крови для определения не только возбудителей, но и маркеров сепсиса, а также проведение их иммуногистохимической идентификации в тканях. Естественно, что речь должна идти только о раннем проведении аутопсии, особенно необходимой в сложных и спорных клинических наблюдениях. Посмертное бактериологическое определение возбудителей сепсиса может быть рекомендовано в сложных клинических наблюдениях, с неясной или противоречивой симптоматикой, и только на материале ранних вскрытий.

Смертность больных от сепсиса прямо коррелирует с количеством органов, вовлеченных в полиорганную недостаточность: при недостаточности трех и более органов погибает порядка 70%, а при отсутствии ПОН смертность составляет около 15% [91]. Поскольку основной причиной высокой летальности больных с сепсисом является развитие

полиорганной недостаточности, то в этой связи особую роль приобретает использование интегральных шкал для оценки клинического состояния больных (в частности, APACHE II, APACHE III, SAPS II, SOFA, MODS). Мы считаем, что подобные шкалы с расчетами должны быть представлены в истории болезни, заключительном клиническом диагнозе и/или эпикризе. В свою очередь ими также должны владеть врачи-патологоанатомы и учитывать при проведении клинико-анатомических сопоставлений и выявлении морфологического субстрата полиорганной недостаточности на аутопсийном материале.

Особая роль принадлежит концепции, или системе, PIRO, которая является своего рода матрицей для дальнейших исследований как в прижизненной, так и в посмертной диагностике сепсиса и сходных состояний. Необходимо учитывать иммунный и генетический статус больного, предрасполагающий к возникновению сепсиса; особенности свойств возбудителя и ответа макроорганизма (развитие шока, уровень провоспалительных маркеров, а также протеина С, TNF- α и других); органную дисфункцию (комплексная оценка органной недостаточности и определение клеточного ответа на апоптоз и повреждения митохондрий).

В настоящее время имеется безусловная необходимость формирования единства взглядов о сущности сепсиса между клиницистами и патологами. Только совместное изучение и обсуждение как результатов прижизненных клинико-лабораторных исследований, так и данных современных методов патологоанатомических исследований, позволят понять сложные патофизиологические процессы, приводящие к развитию полиорганной недостаточности и к гибели больного. Это будет способствовать устранению не только формальных расхождений диагнозов, но и расхождений во взглядах на проблему сепсиса, к сожалению, еще имеющих между клиницистами и патологоанатомами. Наиболее оптимальным путем решения этой задачи является создание комплексной междисциплинарной программы по изучению сепсиса с привлечением патологоанатомов и специалистов медико-биологического и молекулярно-биологического профиля с использованием современных методик (иммунологических, иммуногистохи-

мических, электронно-микроскопических, молекулярно-генетических) на биопсийном и аутопсийном материале (ранние вскрытия) и на адекватных экспериментальных моделях.

Мы полагаем, что в настоящее время имеются все основания для сближения современных клинических и классических патологоанатомических позиций по проблеме сепсиса на основе стремления к детализации органной дисфункции, а следовательно, органного повреждения, что делает морфологические проявления более значимыми в диагнозе сепсиса. Анализ литературных данных и личный опыт авторов свидетельствуют о том, что в настоящее время мы не можем в полной мере привести четкие морфологические эквиваленты границ между клиническими формами (стадиями) течения сепсиса. Проще говоря, основываясь лишь на морфологических данных, не представляется возможным дать характеристику и определить четкие критерии перехода системной воспалительной реакции, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Можно полагать, что только проведение реальных клинико-патологоанатомических сопоставлений и разумное использование экспериментальных моделей позволит нам приблизиться к решению этого принципиального вопроса.

Литература

1. *Белянин В.Л., Рыбакова М.Г.* Сепсис. Патологическая анатомия: пособие для врачей. — СПб.: ГУЗ ГПАБ, 2004. — Вып. 55. — 56 с.
2. *Втюрин Б.В., Чекмарева И.А., Гордиенко Е.Н.* и др. Сравнительная характеристика ультраструктурных изменений легких и почек при ожоговом сепсисе // Архив патологии — 2008. — № 1. — С. 29–35.
3. *Гринберг Л.М., Абрамова А.А.* Патологическая анатомия сибиреязвенного сепсиса по материалам инфекционной вспышки 1979 г. в Свердловске (некоторые вопросы морфо-, пато- и танатогенеза) // Архив патологии. — 1993. — № 1. — С. 23–26.
4. *Гринберг Л.М., Руднов В.А.* Сепсис и теория системной воспалительной реакции — попытка клинико-морфологического консенсуса // Архив патологии. — 2007. — № 4. — С. 56–59.
5. *Давыдовский И.В.* Проблема причинности в медицине. — М.: Медицина, 1962.

6. *Давыдовский И.В.* Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке. — М., 1944.
7. *Дубова Е.А., Павлов К.А.* Роль иммуногистохимического выявления белка CD54 в посмертной диагностике острого респираторного дистресс-синдрома у ожоговых больных // Вестник РГМУ. — 2007. — № 2. — С. 267–268.
8. *Дубова Е.А., Щеголев А.И.* Патологическая анатомия сепсиса у ожоговых больных // Инфекционные осложнения в реаниматологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия). — М., 2004. — С. 34–37.
9. *Иванов Д.О.* Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2002.
10. *Ивановская Т.Е., Зайратьяниц О.В., Леонова Л.В. и др.* Патология тимуса у детей. — СПб.: СОТИС, 1996.
11. *Ивановская Т.Е., Кипарисова Е.Л.* Особенности современного сепсиса у детей // Архив патологии. — 1982. — № 3. — С. 48–53.
12. *Ивановская Т.Е., Леонова Л.В.* (ред.). Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство для врачей. — М., 1989. — Т. 2. — 416 с.
13. *Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Леонова Л.В.* Современные подходы к клинико-морфологической диагностике сепсиса // В кн.: Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека. — СПб., 2015.
14. *Мишнев О.Д., Истомин Н.П., Сердобинцева Т.С.* Патоморфология острой почечной недостаточности при ишемии конечностей и ревааскуляризации // Архив патологии. — 1988. — № 50 (4). — С. 50–56.
15. *Мишнев О.Д., Щеголев А.И.* Патологическая анатомия ОРДС // В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром / под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. — М.: Литтерра, 2007. — С. 48–67.
16. *Мишнев О.Д., Щеголев А.И.* Печень при эндотоксикозах. — М.: Изд-во РАМН, 2001. — 236 с.
17. *Мишнев О.Д., Щеголев А.И., Лысова Н.Л. и др.* Печень и почки при эндотоксинемии. — М.: Изд-во РГМУ, 2003. — 212 с.
18. *Мишнев О.Д., Щеголев А.И., Трусов О.А.* Патогенез и патоморфология перитонита // В кн.: Перитонит: практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, М.И. Филимонова. — М.: Литтерра, 2006. — С. 37–55.
19. *Павлов К.А., Дубова Е.А., Мишнев О.Д. и др.* Медиаторные взаимодействия при остром респираторном дистресс-синдроме // Общая реаниматология. — 2007. — № 5–6. — С. 208–212.

20. Пархоменко Ю.Г. Сепсис: Современное состояние проблемы, диагностика и спорные вопросы классификации // Архив патологии. — 2005. — № 6. — С. 53–57.
21. Пархоменко Ю.Г., Зайратьянц О.В., Макарова О.В. Сепсис. Инфекционный эндокардит. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия. — М., 2013. — 64 с.
22. Пауков В.С. Инициальные механизмы сепсиса // Архив патологии. — 2007. — № 2. — С. 57–61.
23. Пермяков Н.К. Патологическая анатомия и патогенез сепсиса // Архив патологии. — 1992. — № 4. — С. 9–13.
24. Пермяков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
25. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Эволюция представлений о сепсисе. История продолжается // Инфекции в хирургии. — 2015. — № 2. — С. 6–10.
26. Рыбакова М.Г., Байков В.В., Антипова Л.М. Сепсис. Клинико-морфологические параллели // В кн.: Общие вопросы патологии. — Омск, 2001. — С. 85–101.
27. Савельев В.С. Сепсис в хирургии: состояние проблемы и перспективы // В кн.: 50 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева. — М., 2003. — С. 317–320.
28. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишнев О.Д. и др. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты // Архив патологии. — 2007. — № 4. — С. 59–63.
29. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения // Педиатрия. — 2012. — № 91 (3). — С. 32–37.
30. Самсыгина Г.А. Сепсис и септический шок у новорожденных детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 87. — С. 120–127.
31. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. и др. Сепсис новорожденных // Архив патологии. — 2004. — Приложение. — 48 с.
32. Самыкина Т.Д., Колкер И.И., Светухин А.М. Микробиология хирургического сепсиса // В кн.: Хирургический сепсис. — Тула, 1989. — С. 33–35.
33. Светухин А.М., Жуков А.О., Курлыкин П.С. и др. Клинико-морфологические аспекты диагностики сепсиса // Новые технологии в диагностике и лечении хирургической инфекции на основе доказательной медицины. — М., 2003. — С. 93–95.
34. Светухин А.М., Жуков А.О., Щеголев А.И. и др. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические сопоставления // В кн.: Чтения, посвященные памяти академика РАМН Д.С. Саркисова / под ред. В.Д. Федорова, А.И. Щеголева. — М., 2008. — С. 43–57.

35. Светухин А.М., Карлов В.А., Жуков А.О. и др. Ключевые вопросы патогенеза сепсиса // Хирургия. — 1992. — № 7–8. — С. 8–13.
36. Скворцов М.А. Пупочный сепсис // В кн.: Руководство по патологической анатомии / под ред. М.А. Скворцова. — Медгиз, 1960. — Т. 3. — С. 425–437.
37. Смольяников А.В. О гнойно-резорбтивной лихорадке и раневом сепсисе // Архив патологии. — 1998. — № 1. — С. 10–14.
38. Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Н.И. Пирогов — великий ученый, врач, гражданин // Архив патологии. — 1982. — Вып. 3. — С. 3–13.
39. Спиринов А.В., Гринберг Л.М. Острый респираторный дистресс-синдром: история, дефиниция, патологическая анатомия, морфологическая семиотика // Урал. мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 5–11.
40. Спиринов А.В., Гринберг Л.М. Респираторный дистресс-синдром взрослых, ассоциированный с беременностью (по данным патологоанатомических исследований) // Урал. мед. журн. — 2007. — № 12. — С. 72–75.
41. Спиринов А.В., Гринберг Л.М., Игнатова К.Ю. Феномен мегакарицитоза легких в практике патоморфолога // Урал. мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 65–70.
42. Федоров В.Д., Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Взаимопонимание в работе хирургов и патологоанатомов: проблемы сепсиса. Материалы 4-й Всеармейск. междунар. конф. — М., 2004. — С. 27–28.
43. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Оппортунистические глубокие микозы // В кн.: Патоморфология микозов человека. — СПб., 2009. — С. 152–355.
44. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Этиология, патогенез и патологическая анатомия диффузного альвеолярного повреждения // Общая реаниматология. — 2005. — № 5. — С. 13–16.
45. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. (ред). Нозокомиальные пневмонии у взрослых. Российские национальные рекомендации. — М., 2009. — 90 с.
46. Щеголев А.И., Трусов О.А. Патологическая анатомия полиорганной недостаточности при сепсисе // В кн.: Инфекционные осложнения в реаниматологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия). — М., 2004. — С. 106–110.
47. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock Continuing Evolution but With Much Still to Be Done // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 757–759.
48. Adrie C., Pinsky M.R. The inflammatory balance in human sepsis // Intensive Care Med. — 2000. — Vol. 26. — P. 364–375.

49. Alexander J.J., Alexander J., Cunninghav P. et al. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1 // *Neurochem. Int.* — 2008. — Vol. 52 (3). — P. 447–456.
50. Angus D.C., Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // *New Eng. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 840–851.
51. Bagshaw S.M., Lapinsky S., Dial S. et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy // *Intensive Care Med.* — 2009. — Vol. 35. — P. 871–881.
52. Baue A.E. Multiple organ failure — the discrepancy between our scientific knowledge and understanding and the management of our patients // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2000. — Vol. 385. — P. 441–453.
53. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 788–800.
54. Bochud P.Y., Calandra T. Pathogenesis of sepsis. New concepts and implications for future treatment // *BMJ.* — 2003. — Vol. 326. — P. 262–264.
55. Bone R.C., Balk R.C., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee // *Crit. Care Med.* — 1992. — Vol. 20 (6). — P. 864–874.
56. Boomer J., To K., Chang K. et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure // *JAMA.* — 2011. — Vol. 306 (23). — P. 2594–2605.
57. Budelmann G. Hugo Schottmüller, 1867–1936. The problem of sepsis [in German] // *Internist (Berl.)*. — 1969. — Vol. 10 (3). — P. 92–101.
58. Cabrera-Perez J., Condotta S.A., Badovinac V.P. et al. Impact of sepsis on CD4 T-cell immunity // *J. Leucoc. Biol.* — 2014. — Vol. 96 (5). — P. 767–777.
59. Carlos T.M., Harlan J.M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules // *Blood.* — 1994. — Vol. 84. — P. 2068–2101.
60. Carson W.F. IV, Cavassani K.A., Yali Dou et al. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression // *Epigenetics.* — 2011. — Vol. 6 (3). — P. 273–283.
61. Clark B.J., Moss M. The Acute Respiratory Distress Syndrome. Dialing in the Evidence? // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 759–761.
62. Condotta S.A., Gabrera-Perez J., Badovinac V. et al. T-cell mediated immunity and the role of TRAIL in sepsis induced immunosuppression // *Crit. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 33 (1). — P. 23–40.

63. Czura C.J. «Merinoff Symposium 2010: Sepsis». Speaking with One Voice // *Mol. Med.* — 2011. — Vol. 1–2. — P. 2–3.
64. Dellinger R.P., Levi M.M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41 (2). — P. 580–637.
65. Feig J.A., Cina S.J. Evaluation of characteristics associated with acute splenitis (Septic Spleen) as markers of systemic infection // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2001. — Vol. 125. — P. 888–889.
66. Gando S., Kameue T., Matsuda N. et al. Systemic inflammation and disseminated intravascular coagulation in early stage of ALI and ARDS: role of neutrophil and endothelial activation // *Inflammation.* — 2004. — Vol. 28 (4). — P. 237–244.
67. Gibot S., Bénét M.C., Noel R. et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 186. — P. 65–71.
68. Grinberg L.M., Abramova A.A., Yampolskaya O.V. et al. Quantitative Pathology of Inhalational Anthrax I: Quantitative Microscopic Findings // *Modern Pathology.* — 2001. — Vol. 5 (14). — P. 482–495.
69. Hacker G. The morphology of apoptosis // *Cell. Tissue Res.* — 2000. — Vol. 301. — P. 5–17.
70. Haque A.K., McGinnis M.R. Bacterial Infection // In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Vol. 1: Nonneoplastic Lung Disease. Third Edition / Ed. J.F. Tomashefski, Jr. — Springer Science + Business Media, LLC., NY, 2008. — P. 349–425.
71. Heumann D., Glauser M.P., Calandra T. Molecular basis of host-pathogen interaction in septic shock // *Curr. Opin. Microbiol.* — 1998. — Vol. 1 (1). — P. 49–55.
72. Hofstra J.J., Juffermans N.P., Schultz M.J. et al. Pulmonary coagulopathy as a new target in lung injury — a review of available pre-clinical models // *Curr. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 15 (6). — P. 588–595.
73. Hong Yuan Lin. Why we need to revise the definition and diagnostic criteria for sepsis // *Chin. Journ. Traum.* — Vol. 201. DOI: 10.1016/j.cjtee.2015.11.009.
74. Hostiu S., Dermengiu D., Ceașu M. et al. Pathology and immunopathology of the lung in sepsis // *Rom. J. Leg. Med.* — 2011. — Vol. 19. — P. 83–88.
75. Hotchkiss R., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // *Lancet. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 13 (3). — P. 260–268.
76. Hotchkiss R.S., Karl I.E. Endothelial cell apoptosis in sepsis: a case of habeas corpus? // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32. — P. 901–902.

77. Hunter J.D., Doddi M. Sepsis and Heart // Brit. J. Anaesth. — 2010. — Vol. 104 (1). — P. 3–11.
78. ICD-10 Version: 2016; apps.who.int/classifications/icd10.
79. Ishikawa K., Vay C.N., Gobe G. et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury // Contrib. Nephrol. — 2010. — Vol. 165. — P. 18–27.
80. Jaward I., Lukšić I., Rafnsson S.B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality // J. Glob. Health. — 2012. — Vol. 2 (1). — P. 1–9.
81. Keller S.A., Paxian M., Ashburn J.H. et al. Kupffer cell ablation improves hepatic microcirculation after trauma and sepsis // J. Trauma. — 2005. — Vol. 58. — P. 740–749.
82. Kim Y.N., Kim K.M. Clinical usefulness of PCR for differential diagnosis of tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infection in paraffin-embedded lung tissues // JMD. — 2015. — Vol. 17 (5) — P. 597–604.
83. Langenberg C., Bagshaw S.M., May C.V. et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review // Crit. Care. — 2008. — Vol. 12. — P. 38. DOI:10.1186/cc6823.
84. Leal Y.A., Avarez-Nemegyei J., Velazquez J.R. et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up // BMC. Pregnancy and Childbirth. — 2012. — Vol. 12. — P. 48.
85. Leentjens J., Kox M., Van der Hoeven J.G. et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 187 (12). — P. 1287–1293.
86. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/SIS International sepsis definitions conference // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31. — P. 1250–1256.
87. Ley K., Allietta M., Bullard D.C. et al. Importance of E-selectin for firm leukocyte adhesion in vivo // Circ. Res. — 1998. — Vol. 83. — P. 287–294.
88. MacGarvey N.C., Suliman H.B., Bartz R.R. et al. Activation of mitochondrial biogenesis by heme oxygenase-1-mediated NF-E2 — related factor-2 induction rescues mice from lethal Staphylococcus aureus sepsis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 185. — P. 851–861.
89. Mariano F., Cantaluppi V., Stella M. et al. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 12. — P. 42.
90. Marodi L. Innate cellular immune responses in newborns // Clin. Immun. — 2006. — Vol. 18 (2/3). — P. 137–144.

91. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1546–1554.
92. Martin T.R., Hagimoto N., Nakamura M. et al. Apoptosis and epithelial injury in the lungs // Proc. Amer. Thorac. Soc. — 2005. — Vol. 2. — P. 214–220.
93. Meisner M., Tschaikowsky K., Schnabel S. et al. Procalcitonin — influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations // Eur. J. Clin. Chem. Biochem. — 1997. — Vol. 35. — P. 597–601.
94. Muller A.M., Cronen C., Muller K.M. et al. Heterogeneous expression of cell adhesion molecules by endothelial cells in ARDS // J. Pathol. — 2002. — Vol. 198. — P. 270–275.
95. Murray C.J.L., Lopez A.D. Measuring of global burden of disease // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369 (5). — P. 448–457.
96. Mutunga M., Fulton B., Bullock R. et al. Circulating endothelial cells in patients with septic shock // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 195–200.
97. Naher H.S., Khamael A.B. Neonatal Sepsis; The bacterial causes and the risk factors // Intern. Res. J. Med. Sci. — 2013. — Vol. 1 (6). — P. 19–22.
98. Namas R., Zamora R. et al. Sepsis: Something Old, Something New, and a Systems View // J. Crit. Care. — 2012. — Vol. 27 (3). — P. 314–314.
99. Ranieri M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition // JAMA. — June 20, 2012. — Vol. 307 (23). — P. 2526–2533.
100. Rossi M.A., Celes M.R., Prado C.M. et al. Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction // Shock. — 2007. — Vol. 27. — P. 10–18.
101. Rubin D.B., Wiener-Kronish J.P., Murray J.F. et al. Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome // J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 86. — P. 474–480.
102. Russel J.A., Walley K.R. Update in Sepsis 2012 // Amer. J. Respir. Care Med. — 2013. — Vol. 187 (12). — P. 1303–1307.
103. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31 (4). — P. 1250–1256.
104. Schmittinger C.A., Dünser M.W., Torgersen C. et al. // Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study // Shock. — 2013. — Vol. 39 (4). — P. 329–335.
105. Schroder J., Staubach K.H., Zabel P. et al. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock // Langenbecks Arch. Surg. — 1999. — Vol. 384. — P. 33–38.

106. Seymour C.W., Vincent X.L., Iwashina T.J. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 762–774.
107. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal Sepsis. An old problem with new insights // Virulence. — 2014. — Vol. 5 (1). — P. 170–178.
108. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 775–787.
109. Sharshar T., Gray F., De la Grandmaison G.L. et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 1799–1805.
110. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 801–810.
111. Sommers M.S. The cellular basis of septic shock // Crit. Care Nurs. Clin. North Amer. — 2003. — Vol. 15. — P. 13–25.
112. Sonnevile R., Verdonk F., Rauturier C. et al. Understain brain disfunction in sepsis // Ann. Intens. Care. — 2013. — Vol. 3. — P. 15–26.
113. Spronk P.E., Zandstra D., Ince C. 2004. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 8. — P. 462–468.
114. SSC-Guidelines sepsis 2012 // Crit. Care Med. J. — 2013. — Vol. 41 (2).
115. Stearns-Kurosawa D., Osuchowski M., Valentine C. et al. The pathogenesis of Sepsis // Ann. Rev. Pathol. — 2011. — Vol. 6. — P. 19–48.
116. Strieter R.M., Kunkel S.L. Acute lung injury: the role of cytokines in the elicitation of neutrophils // J. Invest. Med. — 1994. — Vol. 42. — P. 640–651.
117. Sunden-Cullberg J., Norrby-Teglund A., Treutiger C.J. The role of high mobility group box-1 protein in severe sepsis // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 19. — P. 231–236.
118. Takahashi F., Takahashi K., Shimizu K. et al. Osteopontin is strongly expressed by alveolar macrophages in the lungs of acute respiratory distress syndrome // Lung. — 2004. — Vol. 182. — P. 173–185.
119. Timsit J.-F., Perner A., Bakker J. et al. Year in review in Intensive Care Medicine 2014: III. Severe infections, septic shock, healthcare-associated infections, highly resistant bacteria, invasive ungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and paediatrics // Intens. Care Med. — 2015. — Vol. 41. — P. 575–578.

120. Tissieres P., Ochoda A.I., Dunn-Siegrist I. et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonatas. Can be reversed by interferon- γ // Plos ONE. — 2012. — Vol. 7. — Is. 3.
121. Tomaszefski J.F. Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome // Clin. Chest. Med. — 2000. — Vol. 21 (3). — P. 435–466.
122. Torgersen C., Moser P., Luckner G. et al. Macroscopic postmortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis // Anesth. Analg. — 2009. — Vol. 108. — P. 1841–1847.
123. Tracey K.J., Lowry S.F. The role of cytokine mediators in septic shock // Adv. Surg. — 1990. — Vol. 23. — P. 21–56.
124. Tsokos M. Postmortem diagnosis of sepsis // Forens. Scien. Internat. — 2007. — Vol. 165. — P. 155–164.
125. Tsokos M., Anders S., Paulsen F. Lectin binding patterns of alveolar epithelium and subepithelial seromucous glands of the bronchi in sepsis and controls — an approach to characterize the non-specific immunological response of the human lungs to sepsis // Virchows Arch. — 2002. — Vol. 440. — P. 181–186.
126. Tsokos M., Fehlauer F. Post-mortem markers of sepsis: an immunohistochemical study using VLA-4 (CD49d/CD29) and ICAM-1 (CD54) for the detection of sepsis-induced lung injury // Int. J. Legal. Med. — 2001. — Vol. 114. — P. 291–294.
127. Tsokos M., Fehlauer F., Püschel K. Immunohistochemical expression of E-selectin in sepsis-induced lung injury // Int. J. Legal. Med. — 2000. — Vol. 113. — P. 338–342.
128. Tsokos M., Reichelt U., Nierhaus A. et al. Serum procalcitonin (PCT): a valuable biochemical parameter for the post-mortem diagnosis of sepsis // Inter. J. Legal. Med. — 2001. — Vol. 114. — P. 237–243.
129. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study // JAMA. — 2005. — Vol. 294 (7). — P. 813–818.
130. Valderez A., Vendemiato R., Nowakowski A. et al. Microbiological characteristics of sepsis in a University hospital // BMC. Infectious Diseases. — 2015. — Vol. 15 (58). — P. 2–7.
131. Vincent J., Opal S., Marshall J. et al. Sepsis definitions: time for change // Lancet. — 2013. — Vol. 381. — P. 774–775.
132. Walley K.R., Lukacs N.W., Standiford T.J. et al. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis // Infect. Immun. — 1996. — Vol. 64. — P. 4733–4738.
133. Ward N.S., Casserly B., Ayala A. The Compensatory anti-inflammatory response syndrome(CARS) in Critically ill patients // Clin. Chest med. — 2008. — Vol. 29 (4). — P. 617–625. DOI:10.1016/j.ccm.2008.06.010.

134. *Ward P., Bosmann M.* A Historical Perspective on Sepsis // *Am. J. Pathol.* — 2012. — Vol. 181 (1). — P. 2–7.
135. *Wesche D.E., Lomas-Neira J.L., Perl M. et al.* Leukocyte apoptosis and its significans in sepsis and shock // *J. Leukoc. Biol.* — 2006. — Vol. 78. — P. 1230–1251.
136. *Winn W.C., Jr, La Sala P.R., Leslie K.O.* Bacterial Infection // In: *Dail and Hammar’s Pulmonary Pathology. Vol. 1: Nonneoplastic Lung Disease. Third Edition / Ed. J.F. Tomashefski, Jr, — Springer Science + Business Media, LLC. — NY, 2008. — P. 228–315.*
137. *Xu J., Zhang X., Pelayo R. et al.* Extracellular histones are major mediators of death in sepsis // *Nat. Med.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1318–1321.
138. *Zaki S.R., Paddock C.D.* Viral infection of the lung // In: *Dail and Hammar’s Pulmonary Pathology. Vol. 1: Nonneoplastic Lung Disease. Third Edition / Ed. J.F. Tomashefski, Jr. — Springer Science + Business Media, LLC. NY, 2008. — P. 426–475.*
139. *Zarjou A., Agarval A.* Sepsis and Acute Kidney Injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 999–1006.

Научное издание

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

4-е издание, дополненное и переработанное

Под редакцией академика РАН Б.Р. Гельфанда

Главный редактор *А.С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.

Подписано в печать 01.11.2016. Формат 84 × 108/32
Бумага офсетная. Гарнитура «Minion Pro». Печать офсетная.
Объем 12,75 печ. л. Тираж 5000 экз.

ООО «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miapubl@mail.ru
<http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru