**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

## Авторский коллектив

**С31**

**Сепсис: классификация, клинико-диагностическая кон- цепция 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 специали- сты 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 Россий- ской 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 ди- агностики 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 сформули- рованы основные направления интенсивной терапии сепсиса с позиций доказательной медицины, подробно изложены современные представления о патогенезе и диагностических критериях сепсиса.

Для анестезиологов-реаниматологов, врачей хирургических специ- альностей, травматологов, терапевтов, клинических фармакологов, микро- биологов и других врачей лечебно-диагностических учреждений.

**УДК 616.94**

**ББК 55.1**

***Багненко Сергей Федорович*** — академик РАН, профессор, ректор Санкт- Петербургского государственного медицинского университета им. ака- демика И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

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

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

***Белоцерковский Борис Зиновьевич*** — к.м.н., доцент кафедры анестезио- логии 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 ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Киро- ва» МО РФ, Санкт-Петербург.

***Буслаева Галина Николаевна*** — д.м.н., профессор, кафедра факуль- тетской 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 ане- стезиологии и реанимации № 32, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Российского университета дружбы народов, Москва.

***Галстян Геннадий Мартинович*** — д.м.н., заведующий научно-клини- ческим отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Гематоло- гический научный центр» МЗ РФ, Москва.

***Гельфанд Борис Романович*** — академик РАН, д.м.н., профессор, заведу- ющий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО

«Российский национальный исследовательский медицинский универси- тет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, директор НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицин- ский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, президент Российской

**ISBN 978-5-8948-1797-2**

© Гельфанд Б.Р. и др., 2017

© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2017

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

ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, заслуженный врач РФ, Москва.

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

3

***Григорьев Евгений Георгиеви***ч — член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом онкологии Иркутского государственного медицинского университета, научный руководитель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травмато- логии», 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 Ураль- ского НИИ фтизиопульмонологии, главный патологоанатом Управления здравоохранения Екатеринбурга, 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 универ- ситет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, главный внеш- татный анестезиолог-реаниматолог МЗ Красноярского края, Красноярск.

***Дегтярева Марина Васильевна*** — д.м.н., профессор, заведующая ка- федрой 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 кафед- рой 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 Александрови***ч — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Рос- сийская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, проректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последи- пломного 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 универси- тет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, вице-президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, Москва.

***Заболотских Игорь Борисович*** — д.м.н., профессор, заведующий кафе- дрой 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 кафе- дрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государствен- ный 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 наци- ональный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пи- рогова» МЗ РФ, председатель Российского общества хирургов, Москва.

***Захаров Михаил Владимирович*** — к.м.н., руководитель клинического центра экстракорпоральной детоксикации ФГБВОУ ВО «Военно-меди- цинская 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 фармацевти- ческих 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 реанимацион- но-анестезиологическим отделением № 1 Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа.

***Игнатенко Ольга Викторовна*** — к.м.н., заведующая отделением реа- нимации и интенсивной терапии № 6 ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗ Москвы, ведущий научный сотрудник отдела анестезиологии и реа- ниматологии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский на- циональный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пи- рогова» МЗ РФ, Москва.

***Ионов Олег Вадимович*** — к.м.н., руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушер- ства, 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, заве- дующий кафедрой факультетской хирургии ЛФ ФГБОУ ВО «Россий- ский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, вице-президент Российского общества хирургов, Москва.

***Киров Михаил Юрьеви***ч — д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского универ- ситета, Архангельск.

***Климко Николай Николаевич*** — д.м.н., профессор, заведующий кафе- дрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо- Западного государственного медицинского университета им. И.И. Меч- никова, 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 микробиоло- гии и антимикробной химиотерапии, Смоленск.

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

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

***Кузьков Всеволод Владимирович*** — д.м.н., доцент кафедры анестезио- логии 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, заведую- щий кафедрой анестезиологии и реаниматоогии имени В.Л. Ванев- ского 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-Петер- бург.

***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 государствен- ный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией респираторной и метаболической поддержки Свердловской областной клинической больницы, президент Урало-Сибирской ассоциации парен- терального 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 патологи- ческой анатомии и клинической патологической анатомии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский уни- верситет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

***Ломиворотов Владимир Владимирович*** — д.м.н., профессор, руководи- тель центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообра- щения им. Е.Н. Мешалкина», Новосибирск.

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

***Магомедов Марат Адессович*** — к.м.н., заведующий отделением реани- мации и интенсивной терапии № 8 ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗ Москвы, ведущий научный сотрудник отдела анестезиологии и реани- матологии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский нацио- нальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пиро- гова» МЗ РФ, Москва.

***Мазурок Вадим Альбертович*** — д.м.н., профессор, заведующий кафе- дрой 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 исследо- вательский 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 меди- цинского университета, Уфа.

***Мишнев Олеко Дмитриевич*** — д.м.н., профессор, вице-президент Рос- сийского общества патологоанатомов, заведующий кафедрой патологи- ческой анатомии и клинической патологической анатомии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский уни- верситет 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 кафе- дрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Пермский государ- ственный 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 ре- аниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный иссле- довательский 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 лаборато- рии 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 ис- следовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, главный врач ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ Москвы, главный внештат- ный 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 универси- тет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

***Рей Сергей Игоревич*** — к.м.н., ведущий специалист организацион- но-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 админи- страции 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 кафе- дрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский уни- верситет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, президент Российской ассоциации парентерального и энтерального питания, Москва.

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

***Сметкин Алексей Анатольевич*** — к.м.н., ассистент, кафедра анестези- ологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета, Архангельск.

***Филимонов Михаил Иванович*** — д.м.н., профессор кафедры факуль- тетской хирургии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный иссле- довательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

***Хачатрян Нана Николаевна*** — д.м.н., профессор кафедры хирурги- ческих 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 гемо- диализа 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 анестезио- логии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург.

***Чубарова Антонина Игоревна*** — д.м.н., профессор, главный врач дет- ской 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 кафед- рой детских болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, президент Союза педиатров Санкт-Петер- бурга, 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 образова- ния» 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»

1. *Авторский коллектив*

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

***Шляпников Сергей Алексеевич*** — д.м.н., профессор, руководитель кли- ники хирургических инфекций НИИ скорой помощи им. И.И. Джане- лидзе, Санкт-Петербург.

***Щеголев Александр Иванович*** — д.м.н., профессор, заведующий па- тологоанатомическим отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологи- ческой анатомии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследова- тельский 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-реанима- тологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заслуженный врач РФ, Санкт-Петербург.

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

***Яковлева Ирина Ивановна*** — д.м.н., заведующая отделением реани- мации 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 анесте- зиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО

«Российский национальный исследовательский медицинский универ- ситет 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 поддер- жки 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. [Бактериемия и сепсис 23](#_TOC_250020)
  2. [Роль биомаркеров в диагностике сепсиса 25](#_TOC_250019)
  3. [Эпидемиология сепсиса 28](#_TOC_250018)
  4. [Особенности современной этиологии сепсиса 31](#_TOC_250017)
  5. [Роль вирусов в этиологии сепсиса 36](#_TOC_250016)
  6. [Роль макроорганизма 38](#_TOC_250015)
  7. [Местная и системная воспалительная реакция 39](#_TOC_250014)
  8. [Роль эндотелия 44](#_TOC_250013)
  9. [Микрочастицы и системное воспаление 46](#_TOC_250012)
  10. [Органная дисфункция/недостаточность 47](#_TOC_250011)
  11. [Роль иммунного клеточного ответа. Репрограммирование лейкоцитов 50](#_TOC_250010)
  12. [Апоптоз, некроз, системное воспаление и органная дисфункция 51](#_TOC_250009)
  13. [Роль особенностей микробного фактора в патогенезе сепсиса 52](#_TOC_250008)

[Глава 2. Хирургическое лечение сепсиса](#_TOC_250007)

*(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)* 65

* 1. Оценка клинической эффективности отдельных разновидностей

типовых оперативных вмешательств 66

* + 1. [Дренирование гнойных полостей 66](#_TOC_250006)
    2. Хирургическая обработка очага с целью удаления

инфицированного некроза (некрэктомия) 67

* + 1. Хирургическая обработка очага с целью удаления

колонизированных (инфицированных) инородных тел 68

* 1. Дифференцированный подход к лечению источника инфицирования

в виде перфорации полого органа 68

* + 1. [Оценка показаний к активной хирургической тактике контроля источника при лечении свища 69](#_TOC_250005)
    2. [Временные категории выполнения оперативного вмешательства 70](#_TOC_250004)
  1. Использование уровней доказательности и объективности применительно к дифференцированной тактике санации источника

инфекции 71

* + 1. [Некротизирующие инфекции мягких тканей 71](#_TOC_250003)
    2. [Гнойно-септические осложнения панкреонекроза 71](#_TOC_250002)
    3. [Дополнительные исследования для диагностики глубоко расположенных очагов инфекции 72](#_TOC_250001)
    4. [Санация очагов интраабдоминальной инфекции 74](#_TOC_250000)

11

12 *Оглавление*

* + 1. Хирургическая обработка с целью удаления инфицированных некротических тканей, а также имплантатов и инородных тел 76
    2. Выполнение разгрузочных операций, полное отведение пассажа содержимого ЖКТ выше дефекта стенки (перфорации или

повреждения) и выбор дифференцированной оперативной тактики 77

* + 1. Диагностическая неопределенность 78

**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)* 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

* 1. Патогенез дизоксии при сепсисе 112
  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

* 1. Причины острой дыхательной недостаточности при сепсисе 139
  2. Патогенез повреждения легких при сепсисе 144
  3. Легочная и системная воспалительная реакция 151
  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

* 1. Особенности нарушения обмена веществ при сепсисе 170
  2. Потребности больных с сепсисом в субстратном обеспечении 172

**Глава 7. Адъювантная 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

* 1. Определения терминов и понятий 328
  2. Общие вопросы этиологии и патогенеза 333
  3. Патологоанатомическая диагностика сепсиса у детей 374
  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 — аминогликозиды

13

14 *Список сокращений Список сокращений* 15

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 — гидроксиэтилкрахмал

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 — мультиорганная 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 — полиорганная недостаточность ПОРИТ — педиатрическое отделение реанимации

и интенсивной терапии

ПРР — паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors)

ПС — питательная смесь

16 *Список сокращений*

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

## Предисловие к четвертому изданию

Почти 12 лет прошло с момента проведения Калужской согласительной конференции по сепсису, которая под эгидой Российской ассоциации специалистов по хирургическим ин- фекциям собрала врачей различного профиля — хирургов, травматологов, анестезиологов-реаниматологов, клинических микробиологов, антимикробных химиотерапевтов, патоло-

СВ СВО СВР

мономеров

* сердечный выброс
* системный воспалительный ответ
* системная воспалительная реакция

гоанатомов со всех регионов и стала отправной точкой для выработки единой идеологической, клинико-диагностической и лечебной концепции сепсиса не только для России, но всего

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

русскоязычного пространства. Спустя годы можно с уверен-

ностью констатировать, что эта конференция стала эпохаль- ным событием для отечественной медицины.

По итогам Калужской согласительной конференции в 2004 и 2006 гг. было опубликовано практическое руководство «Сеп- сис в начале XXI века: классификация, клинико-диагности- ческая концепция и лечение. Патологоанатомическая диаг- ностика», 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 отсевы 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 сеп- сиса не бывает без органной дисфункции, поэтому термин

«тяжелый сепсис» должен быть предан забвению, а стратифи- кация 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-

17

18 *Предисловие к четвертому изданию*

сти этой концепции с воззрениями классических отечествен- ных септических школ, начиная с И.В. Давыдовского.

Кроме того, за последние пять лет произошли революцион- ные 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 об- новленное издание. Энтузиазм, с которым авторы настоящего руководства взялись за его обновление, нашел отражение в четкой и сбалансированной позиции по диагностике и ин- тенсивной терапии сепсиса с учетом всех произошедших из- менений.

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

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

## 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*

*И.В. Давыдовский* в своей книге «Проблемы причинности в медицине», изданной в 1962 г., подводя итог своим много- летним исследованиям по сепсису, приходит к заключению:

«Инфекционная болезнь — это своеобразное отражение дву- сторонней деятельности; она не имеет ничего общего ни с ба- нальной интоксикацией, ни с нападением агрессора, пускаю- щего в ход отравляющие вещества… Причины инфекции надо искать в физиологии организма, а не в физиологии микроба» [9]. Исследования многих ученых всего мира в ХХ в. были посвящены этой проблеме [1–20, 22].

К концу XX в. стало очевидным, что рассмотрение *сеп- сиса 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 Об- щества специалистов критической медицины — ACCP/SCCM, состоявшаяся в Чикаго в 1991 г. [14].

В нашей стране согласованная междисциплинарная по- зиция экспертов по определению и клинико-диагностиче- ской концепции сепсиса принята согласительной Калуж- ской конференцией по сепсису в 2004 г. Российские эксперты из практических соображений сочли необходимым расши- рить интерпретацию определения сепсиса, не отходя от его принципиальной сути: «**Сепсис — это патологический про- цесс, в основе которого лежит реакция организма в виде**

19

20 *Глава 1. Сепсис: определение Сепсис: определение* 21

### генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибко- вую)» [21].

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

* их низкую специфичность и высокую чувствительность, которая ведет к тому, что до 90% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с различ- ной патологией могут иметь признаки СВР;
* проявления СВР зачастую являются адекватным от- ветом на инфекцию, они могут развиваться и при нетяжелых вирусных заболеваниях, которые наряду с механизмами, лежащими в основе их формирова- ния, имеют компенсаторное значение, способствуя выздоровлению, а, наоборот, более неблагоприятным является отсутствие симптомов СВР, в частности у им- мунокомпрометированных пациентов расшифровка природы СВР является не всегда простой, поскольку ее клинико-лабораторные признаки могут наблюдать- ся и при воспалении неинфекционного генеза — ме- ханической и термической травме, панкреонекрозе, реперфузионном синдроме. Более того, оказалось, что и при травме, и при внутривенном введении в экспери- менте липополисахарида в митохондриях лейкоцитов активируются одни и те же участки РНК. Природа си- стемного воспаления и структура ПОН на инфекцию и стерильное повреждение принципиально не отлича- ются. Происходит совместная активация врожденного и приобретенного иммунитета как для эрадикации микробного фактора, так и для восстановления повре- жденных тканей.

Можно констатировать, что предпринятые в 2001 г. попыт- ки повышения надежности диагноза посредством расширения

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

На основании 3-го международного консенсуса по опреде- лению 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 клиниче- ским вариантом течения сепсиса с развитием артериальной гипотензии, не устраняемой посредством инфузии, гиперлак- татемией (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 вне- сение 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 ука- зывать на генерализацию воспаления с повреждением тканей в других анатомических зонах.

### Сепсис — это патологический процесс, в основе кото- рого 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 до- казательствами микробной диссеминации.

Для оценки органной дисфункции следует использо- вать шкалу SOFA — Sepsis-related (sequential) organ failure assessment. Нулевое значение по шкале SOFA указывает на от- сутствие 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.

22 *Глава 1. Сепсис: определение 1.1. Бактериемия и сепсис* 23

Для скрининга пациентов с высокой вероятностью раз- вития сепсиса, и в том числе рассмотрения возможности ранней госпитализации в ОРИТ, следует использовать кри- терии 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 слу- чае 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 явля- ется гетерогенной не только по характеру и выраженности нарушений гомеостаза, также по возрасту и сопутствующей хронической патологии, что отражается на особенностях те- чения инфекционного процесса, необходима оценка и общей тяжести состояния по шкалам АРАСНЕ II или SAPS II.

Наличие инфекционного процесса устанавливают на осно- вании следующих признаков:

* классические клинические симптомы воспаления тка- ней (*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 экспекто- рацией гнойной мокроты.

Если состояние пациента позволяет, то для идентификации инфекционного очага могут быть использованы компьютер- ная или магнитно-резонансная томография, методы ультра- звуковой диагностики.

Предлагаемая терминология и критерии диагностики сеп- сиса представлены в *табл. 1.1*.

**Таблица 1.1.** Классификация инфекционного процесса и критерии диагностики сепсиса

|  |  |
| --- | --- |
| **Патологический процесс** | **Клинико-лабораторные признаки** |
| Синдром системной воспали- тельной реакции (SIRS) — си- стемная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (ин-  фекция, травма, операция и др.) | Характеризуется двумя или более из сле- дующих признаков:   * температура тела > 38 °С или < 36 °С * ЧСС > 90/мин * ЧД > 20/мин или признаки гипервен- тиляции (РаСО2 < 32 мм рт. ст.) * лейкоциты крови > 12 × 109/л или   < 4 × 109/л или незрелых форм > 10% |
| Локальная инфекция | Пациенты с инфекционным очагом с син- дромом или без синдрома СВР и не име- ющие проявлений органно-системной дисфункции или микробной диссеминации из первичного очага |
| Сепсис — синдром СВР инфек- ционной природы в сочетании с остро возникшими признака- ми повреждения собственных тканей и органов | Наличие очага инфекции, синдрома СВР в сочетании с признаками органно-систем- ной дисфункции в 2 и более баллов соглас- но шкалы SOFA или без таковых при нали- чии отдаленных пиемических очагов |
| Септический шок | Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л) и арте- риальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требу- ющей назначения катехоламинов для под- держания СрАД более 65 мм рт. ст. |
| *Дополнительные дефиниции* | |
| Синдром полиорганной недо- статочности/дисфункции | Дисфункция по двум и более системам ор- ганов |
| Рефрактерный септический шок | Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, приме- нение инотропной и вазопрессорной под- держки |

# Бактериемия и сепсис

Бактериемия — выделение микроорганизмов из крови, является одним из возможных, но не обязательных проявле- ний сепсиса. Отсутствие бактериемии не должно исключить возможность постановки диагноза при наличии обозначен- ных выше критериев сепсиса. Даже при самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современ- ных 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 бакте- риемия, не связанная с септическим процессом. Тем не менее микробиологические исследования, в том числе крови, при строгом соблюдении техники ее забора и транспортировки яв- ляются обязательным компонентом диагностического поиска даже при подозрении на возможность сепсиса.

Клиническая значимость регистрации бактериемии за- ключается:

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

При заборе крови желательно использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами, в которых кровь может находиться при комнатной темпера- туре до двух суток до постановки на культивацию в лабора- тории. Исследование рекомендуется проводить до назначе- ния 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 осуществ- ляется, если он находится в вене менее 48 ч. Не доказано преимуществ забора крови из артерии. При диагностике ка- тетер-ассоциированной инфекции одномоментно исследуют пробы из вены и катетера.

Взятие крови следует проводить до назначения курса анти- бактериальной терапии. При необходимости анализа на фоне антимикробной терапии кровь отбирают непосредственно пе- ред очередной инъекцией антибиотика (в момент наименьшей концентрации препарата в крови). Так, для взрослого опти- мальным является одномоментный отбор 20 мл крови, рас- пределенных в два флакона (можно использовать в том числе специальную среду для выделения анаэробов, грибов). Необхо- димым минимумом забора являются две пробы по 10 мл (для взрослых), взятые из вен разных верхних конечностей с интер- валом 30 мин. Оптимально — забор трех проб крови, что суще- ственно повышает возможность выявления возбудителя. Боль- шее 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 клиниче- ская форма сепсиса встречалась у 15,1%. Ее частота заметно варьировала в различных регионах планеты от 25,8% в Се- верной 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].

# Роль биомаркеров в диагностике сепсиса

Низкая специфичность критериев ССВР послужила при- чиной разработки подходов дифференциальной диагностики синдрома инфекционного и неинфекционного генеза. Исполь- зуемая с этой целью стандартная микробиологическая диагно- стика требует времени — не менее 48 ч, а в большинстве слу- чаев 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-си- стемной поддержки, возникают проблемы, связанные с кли- нической 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 бактерия- ми. 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-те- сты, так и аппаратура для прямого измерения в крови дан- ного прогормона иммунолюминометрическим методом. ПКТ в наибольшей степени отвечает свойствам приемлемого для клинической практики биомаркера: стабильность, воспроиз- водимость, быстрота получения результата и относительная доступность. Необходимо отметить, что единой, общеприня- той 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 *C. 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 от- мечается, что низкое содержание ПКТ (менее 0,5 нг/мл) у лиц с СВР с высокой степенью надежности указывает на отсут- ствие 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 объе- мом данных новый биомаркер **пресепсин** вводить в качестве приоритетного теста диагностики пока преждевременно. Если в первом сравнительном исследовании, выполненном в Япо- нии, показано преимущество пресепсина над ПКТ в отноше- нии 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, ту- беркулезе, системных заболеваниях соединительной ткани, нейтропенической лихорадке и других клинических ситуаци- ях. Настораживает также и то обстоятельство, что различные исследователи дают крайне широкий разброс по диагностиче- ской 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 эндоген- ной субстанции будет определяться реактивностью паци- ента, 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 по- дозрением на сепсис, когда клинический осмотр не позволяет установить или заподозрить первичный локус инфекции, сле- дует ориентироваться на комплекс клинико-лабораторных параметров, соответствующие изменения которых делают целесообразным расширение объема диагностического поиска

и рассмотрение вопроса о старте антимикробной терапии. Та- ковыми 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 × 109/л, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов > 10, тромбоцитопения < 150 × 109/л; лактат выше 2 ммоль/л [67].

# Эпидемиология сепсиса

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

Обобщенные результаты исследования EPIC II в сопостав- лении 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 грамотрицательных инфекций в России также оказалась выше среднего значения — 73,1% (в среднем 62%) [35].

По данным исследования, проведенного в клинике факуль- тетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого, частота нозоко- миальных инфекций с развитием синдрома системной воспа- лительной 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 (распро- страненность инфекций в отделениях реанимации и интен- сивной 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 пациен- тов, находившихся в ОРИТ [37].

В среднем на день регистрации доля больных с инфек- цией различной локализации и разной степенью тяжести патологического процесса среди пациентов отделений реани- мации 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 реанима- ции. Между тем наблюдалось весьма значительное отличие в ее распространенности в зависимости от типа отделения и профиля госпитализируемых больных. Отмечено, что ин- фекционный процесс чаще наблюдался в поливалентных от- делениях, 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 оста- лись пациенты в профильных отделениях ЛПУ, и оно не смогло ответить на вопрос встречаемости сепсиса в целом.

Уникальное одномоментное эпидемиологическое исследо- вание (08.05.2007), оценивающее распространенность инфек- ций в ОРИТ, — EPIC II, включившее в анализ 14 414 пациен- тов 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 пред- ставленных данных очевидно преобладание пневмониогенной и абдоминальной форм сепсиса, которые встречались с часто- той 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 пер- вичной бактериемии и уросепсиса. В странах Восточной Ев- ропы и России выше средних значений распространенность пневмониогенного сепсиса, уросепсиса, ниже — первичной бактериемии.

**Таблица 1.2.** Распространенность сепсиса в зависимости от локализации пер- вичного инфекционного очага

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Локализация инфекционного очага** | **Количество больных с инфекцией** | | | | |
| **В целом** | **Западная Европа** | **Вос- точная 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 (первич- ная 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-связан- ные 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 эпидемиологи- ческих исследований, проведенных в США, Европе и Австра- лии, 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 пе- риода 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 подтвер- ждают мнение о том, что различия в уровне жизни, этниче- ской структуре, причинах смерти населения и системах ока- зания медицинской помощи, включая организацию лечебного процесса в ОРИТ, не позволяют полностью экстраполировать результаты международных исследований.

# Особенности современной этиологии сепсиса

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

Инвазивность лечения и усиление действия неблагоприят- ных факторов, подавляющих системы противоинфекционной 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 — на- блюдается неуклонное увеличение метициллин(оксациллин)- резистентных штаммов — 29–65%.

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

Снижение доминирующей роли грамотрицательных ми- кроорганизмов сопровождается изменениями этиологической структуры внутри этой группы.

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

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

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

В целом в результате обозначенных закономерностей раз- вития современной медицины этиологическая структура воз- будителей нозокомиального сепсиса стала схожей в большин- стве крупных ОРИТ, ее начали характеризовать по первым буквам названия рода микроорганизмов [56]: «no ESKAPE» («выхода нет») (*escape* — англ. избегать) ***E****nterococcus faecium*, ***S****taphylococcus aureus*, ***K****lebsiella pneumonia*, ***A****cinetobacter bau- mannii*, ***P****seudomonas aeruginosa*, ***E****nterobacter spp.*

Все отмеченные бактерии демонстрируют нарастающую устойчивость к антимикробным препаратам. Новым крайне неблагоприятным явлением стало формирование феномена панрезистентности — устойчивости ко всем зарегистриро- ванным и рекомендованным для терапии АБП. Прежде всего он касается *Р. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.,* свободно живу- щих во внешней среде бактерий, обладающих крайне высокой способностью к экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости. Главные негативные последствия, сопрово- ждающие 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 грампозитив- ных бактерий и в значительно большей — грамотрицатель- ных микроорганизмов, таких как *Klebsiella spp.*, *Р. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

В отечественном многоцентровом исследовании РИОРИТа в качестве возбудителей инфекций исследователями иден- тифицировано 289 микроорганизмов: в 253 случаях — бак- терии, 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 грамнегативных 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. pneumonia* — 34% и *E. coli* — 28,9%.

В общей структуре возбудителей, согласно данным EPIC II, частота выявления бактерий из семейства *Enterobacteriaceae* в РФ была сравнима с их распространенностью в ОРИТ Запад- ной 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-проду- центов среди семейства *Enterobacteriaceae* указывают на мак- симальное сужение возможности выбора препаратов для эффективной терапии [17]. Другими негативными последст- виями являются повышение летальности и, что немаловажно, стоимости терапии в связи неизбежностью увеличения по- требления карбапенемов. В свою очередь увеличение часто- ты 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. pneumonia*, 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 EPIC II принципиально не отлича- лись — 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 реги- онами 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** | **Запад- ная Европа** | **Вос- точная Европа** | **Север- ная Амери- ка** | **Азия** |
| *S. aureus* | 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 |
| *S. epidermidis* | 4,8 | 10,9 | 11,4 | 11,7 | 12,3 | 8,9 |
| *Enterococcus spp.* | 4,8 | 10,6 | 13,3 | 13,3 | 9,9 | 5,3 |
| *S. pneumoniae* | 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 совпада- ет 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 связан- ных с *S. epidermidis*, может быть также объяснена существу- ющими проблемами с лабораторной микробиологической диагностикой в широкой клинической практике, поскольку главными возбудителями ангиогенной катетер-ассоции- рованной инфекции является популяция коагулазонега- тивных стафилококков. Энтерококки служат причинными микроорганизмами при более широком спектре клиниче- ских ситуаций, относящихся к категории нозокомиальных инфекций: первичная бактериемия, инфекции мочевыво- дящих 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, Се- верной 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 возбу- дителей микозов. Главная тенденция последнего времени — повышение роли в генезе сепсиса других видов — *Candida non-albicans*. Спектр возбудителей кандидемии и острого дис- семинированного 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 приме- нение АБП, стероидов, иммуносупрессоров, нейтропения, исходная тяжесть состояния, ИВЛ, полное парентеральное питание, гемодиализ, повторные трансфузии компонентов крови, инфицированный панкреонекроз и повторные пер- форации 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 локализа- цией очага инфекции и характером микрофлоры, запуска- ющей инфекционно-воспалительный процесс (*табл. 1.4*). Немаловажное значение, определяющее этиологию сепсиса, имеет факт патогенетического участия в септическом про- цессе кишечника. Патологическая колонизация кишечной микрофлоры, нарушение микроциркуляции ведут к наруше- нию проницаемости слизистой оболочки, что сопровождается транслокацией бактерий и их токсинов в портальную систему, а затем — в систему общей циркуляции.

36 *Глава 1. Сепсис: определение 1.5. Роль вирусов в этиологии сепсиса* 37

**Таблица 1.4.** Предположительная этиология сепсиса в зависимости от локали- зации первичного очага

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

# 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 гром- ко о себе заявили коронавирусы, вирус «птичьего» гриппа А (Н5N1) 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** |
| **P**redisposition (пред- расположенность) | Возраст, генетические факторы, сопутствующие забо- левания, иммуносупрессивная терапия и др. |
| **I**nfection (инфекция) | Локализация очага инфекции, возбудитель инфекции |
| **R**esponse (ответ, реакция) | Клинические проявления инфекционного процесса (температура тела, ЧСС, уровень лейкоцитоза, концен- трация прокальцитонина, С-реактивного белка и др.) |
| **O**rgan dysfunction (органная дисфунк- ция) | Для оценки степени органной дисфункции использу- ется 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, пред- ложенной *И.В. Давыдовским*, может служить концепция PIRO (ПИРО) (2001), предложенная *J. Marshall*, которая характеризу- ет предрасположенность к инфекции (P), описывает особенно- сти этиологии и локализации первичного очага (I), системную реакцию организма (R) и наличие органной дисфункции (O) (*табл. 1.5*). Подобный подход дает интегральную оценку кон- кретной клинической ситуации, объединяя исходные особен- ности пациента, микроорганизма и результат их взаимодейст- вия — клинико-лабораторный ответ, в том числе и в варианте возникшего органного повреждения [2].

***Предрасположенность.*** Известно, что в качестве исходных фоновых факторов пациента, модифицирующих течение инфек- ции, выступает возраст (пожилые, новорожденные), сопутст- вующая патология (злокачественные новообразования, цирроз печени и др.), иммуносупрессия, связанная с лучевой или хи- миотерапией, 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, амери- канских индейцев и коренных алеутов выше (2,24 и 1,24 соот- ветственно), 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 раз- витии сепсиса служат место его возникновения и фоновая патология: рак различной локализации, цирроз печени, ХСН (NYHA III-IV), ХПН с необходимостью проведения замести- тельной почечной терапии [53].

***Инфекция.*** На течение сепсиса и его исход влияют ло- кализация 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 ре- акции, содержанию биомаркеров сепсиса, огромного пула белков и различных метаболитов, индивидуального спектра экспрессии генов у конкретного пациента.

***Органная дисфункция.*** Прогрессирующая органная дис- функция 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 ми- кробной инвазии. Потеря управляемости эндогенного ответа сопровождается развитием органных повреждений и служит одной из главных причин смерти.

# Роль макроорганизма

Сложившиеся на сегодняшний день представления о пато- генезе сепсиса — результат обобщения огромного количества

экспериментальных и клинических исследований, выполнен- ных в десятках лабораторий различных стран Европы, Север- ной Америки, Азии и Австралии. Формулировка *R. Bone* и со- авт. 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 си- стемного воспаления внесли *В.А. Черешнев* и *Е.Ю. Гусев* с со- трудниками, результаты которых изложены в ряде фундамен- тальных работ, опубликованных за последние 15 лет [70–72].

# Местная и системная воспалительная реакция

Развитие воспалительного процесса является определяю- щим механизмом антимикробной реакции организма. Рассмо- трение 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 им- мунитета, 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 — ПРР (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» моле- кулярные 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 повре- ждения [20]

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

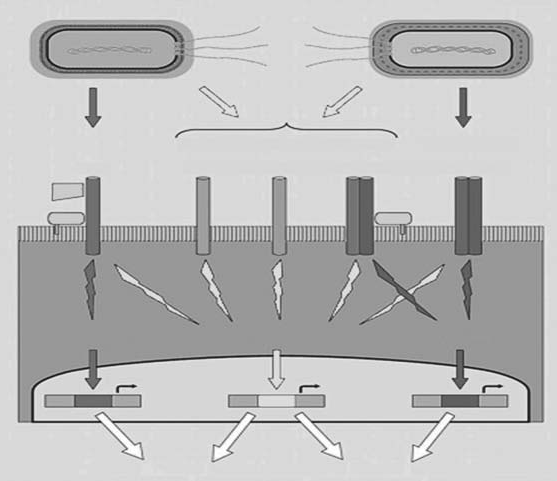
и не подвергающиеся серьезным мутационным изменениям. К МПП относятся эндотоксин-липополисахарид грамотрица- тельных бактерий (ЛПС), пептидогликаны грамположитель- ных микроорганизмов, липотейхоевая кислота, липопептиды, флагеллин, маннан и др. (*табл. 1.6*).

Особая роль среди всех ПРР принадлежит TLR (Толл-по- добным 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 ПРР приводит к активации внеклеточных факторов врожденного имму-

|  |
| --- |
| Грам (–) бактерии Грам (+) бактерии  Lipopolysaccaride CpG DNA Flagellin Peptidoglycan Lipoteichoic acid TLR4 TLR9 TLR5 TLR6–TLR2 TLRX–TLR2  MD-2  CD-14 CD-14  Специфический Общий сигнал Специфический сигнал сигнал  Ответ 1 Ответ 2 |

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

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

Полная активация TLR4 происходит после соединения эндотоксина с ЛПС связывающим белком и взаимодействия данного комплекса с СD14-рецептором и дополнительным белком MD2. После чего через систему протеинов MyD88, TIRAP и IRAC, образующих сигнальный комплекс с митоген- активирующей протеиновой киназой, активируется транс- крипционный фактор NF-kB и запускается транскрипция ран- них провоспалительных генов, кодирующих синтез IL-1 и TNF. Существуют и другие белки-адапторы, участвующие в про- ведении 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, форми- руя 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 па- разитов, прежде всего пиогенных бактерий. Очаг воспаления характеризуется выраженной реакцией микрососудов. Данная воспалительная реакция относится к базовому уровню воспа- лительной реактивности, реализующемуся в очаге воспаления,

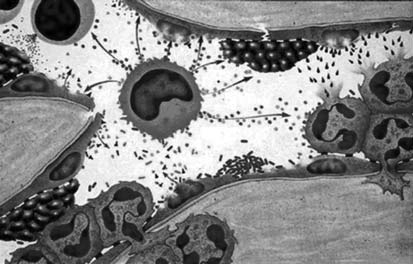
но не за его пределами.

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 иммунологи- ческой реактивности на внедрение патогена. Основными про- дуцентами 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 голов- ного мозга. Первоначально локальная воспалительная реакция контролируется такими провоспалительными цитокинами, как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, ГМ-КСФ, интерферонами, а также их эндогенными антагонистами, прежде всего IL-10, рецепторным антагонистом IL-1 и растворимыми рецепто- рами к TNF-α.

В дальнейшем при превалировании воспалительного ком- понента над противовоспалительным и повреждении пер- вичных барьерных структур в зоне воспаления происходит

«прорыв» воспалительных медиаторов в системный кровоток (*рис. 1.2*). При этом основная функция провоспалительных ме- диаторов в циркулирующей крови заключается в привлечении в область воспаления лейкоцитов, факторов свертывания кро- ви, комплемента, острофазных белков для выполнения защит- ной 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 вос- палении относятся: лихорадка; выход нейтрофилов в цир- куляцию из сосудистого и костномозгового депо; усиление лейкоцитопоэза в костном мозге; включение механизмов стрессорной реактивности с характерными изменениями ме- таболического 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 ци- токинов и других медиаторов приводят к системной струк- турно-функциональной перестройке эндотелиоцитов ПКВ и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пре- делами 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.

# Роль эндотелия

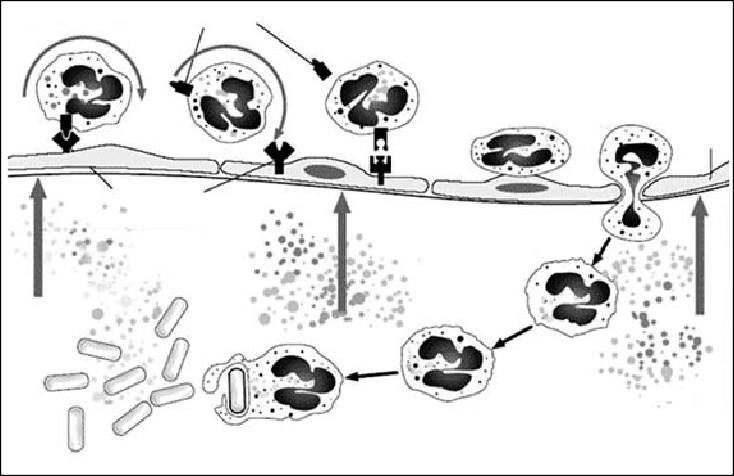
В настоящее время эндотелий (ЭТ) рассматривают в ка- честве отдельной функциональной биологической системы, обладающей качественно новыми свойствами, чем простая сумма его составляющих. Его площадь по разным оценкам составляет порядка 4000–7000 м2, которая складывается из 60 триллионов эндотелиоцитов, а суммарный вес составля- ет около 1 кг [78]. Эндотелий обладает чрезвычайно высокой метаболической активностью и принимает участие в под- держании целого ряда гомеостатических реакций, включая регуляцию вазомоторного тонуса, проницаемости, реологии крови, локального баланса про- и антивоспалительных меди- аторов, образования новых сосудов. В нормальных условиях ЭТ демонстрирует антикоагуляционный, антиадгезивный и вазодилататорный фенотип. В силу обозначенных свойств и месторасположения ЭТ отвечает на все возмущающие фак- торы, 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 инициирующих выступают как биофи- зические (механическое воздействие), так и биохимические (О2, Рн, глюкоза, половые гормоны, фактор роста, нуклеози- ды, липопротеиды, гепаран и др.). При сепсисе его первичная активация происходит под влиянием бактерий, их токси- нов и отдельных цитокинов — TNF, IL-1. В результате на по- верхности 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 про- коагулянтные свойства, а также изменение регуляции сосу- дистого 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 эффлюкс белков и лейкоцитов для секвестрации инфекции. В течение данного процесса ЭТ подвергаются про- цессу некроза или апоптоза. Рассмотрение этого феномена с позиций единственной клетки указывает на развитие повре- ждения или дисфункции. Однако взгляд с точки зрения це- лостного организма подводит к мысли, что локальная потеря эндотелия — часть адаптивного координированного ответа.

Развитие эндотелиальной дисфункции как новое качест- венное состояние констатируют при потере его анатомиче- ской 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 микро- организма, генетической предетерминированности хозяина, сопутствующей патологии, возраста, пола, анатомических особенностей микроциркуляторного русла в зоне первичного очага [79].



Хемотаксис/Активация L-селектин

Сброс L-селектина

Адгезия

Интегрин

Е-селектин

Диапедез Стенка

сосуда

Сиалил-Lewisx

Бактерии и поврежденные ткани высвобождают хемоаттрактанты и активаторы нейтрофилов

Липополисахариды, интерлейкин-1 и TNF-

Фагоцитоз и разрушение связанных с комплементом бактерий

C3a, C5a,

хемокины, гистамин, простагландины и лейкотриены

**Рис. 1.3.** Повреждения эндотелия при системном воспалении

Ведущую роль в повреждении эндотелия играют активи- рованные нейтрофилы (*рис. 1.3*).

Клиническими проявлениями синдрома выраженной эндо- телиальной дисфункции или «цитокинового шторма» являют- ся: признаки «капиллярной утечки», снижение артериального давления, тахикардия, метаболический ацидоз, коагулопатия потребления, лихорадка, диспепсические явления, адинамия, миалгии. В генезе острой сосудистой недостаточности, ле- жащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится окиси азота (NО), концентрация которой увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макро- фагов ТNF, IL-1, IFN, а в дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов, и сами моноциты активируются под действием NО.

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

# Микрочастицы и системное воспаление

Неконтролируемая активация ЭТ и лейкоцитов, характе- ризующая 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. Микроча- стицы 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 эндотелиаль- ного фенотипа в сторону воспаления, но обусловливают его диссеминацию [82].

# Органная дисфункция/недостаточность

Прогрессирующая органная недостаточность является глав- ной причиной смерти при сепсисе. В целом системные микро- циркуляторные расстройства являются ключевой составляю- щей 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 син- дрома СВР помимо микробного фактора в очаге первичного воспаления могут принимать участие феномены ишемии/ре- перфузии, массивного тканевого повреждения, транслокации бактерий из кишечника. А в качестве системных активирую- щих факторов на дальнейших этапах также выступают коагу- ляционные 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 проник- новению фагоцитов к месту повреждения. В случае активации СВ наблюдаются снижение системного сосудистого тонуса и повреждение эндотелия сосудов на дистанции от первич- ного очага.

1. *Продукция хемокинов и хемоаттрактантов.* Главными эффектами хемокинов и хемоаттрактантов являются мар- гинация нейтрофилов, освобождение провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1, IL-6) из моноцитов, лимфоцитов и некоторых других клеточных популяций и, возможно, ак- тивизация противовоспалительного ответа.
2. *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.
3. *Системная активация моноцитов/макрофагов.*
4. *Повреждение микроциркуляторного русла.* Запуск СВ со- провождается активацией процессов свободно-радикального окисления и повреждением эндотелия с локальной активацией тромбоцитов в месте повреждения.
5. *Нарушения тканевой перфузии.* В силу эндотелиального повреждения, снижения перфузии и микротромбозов в не- которых зонах микроциркуляции кровоток может полностью останавливаться.
6. *Фокальные некрозы.* Полная остановка кровотока в от- дельных отделах микроциркуляторного русла является при- чиной появления локальных некрозов. Особенно уязвимыми оказываются органы спланхнического бассейна.
7. *Повторная активация факторов, инициирующих вос- паление.* Тканевые некрозы, возникшие вследствие выра- женного СВ, в свою очередь являются стимулами для его повторной активации. В этой ситуации в роли возбуждаю- щего фактора для Толл-подобных рецепторов и NLRs (Nod- Like receptors) выступают уже не только молекулы бактерий, а некоторые из протеинов, образующихся в результате кле- точного 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 освобо- ждаются из клеток в процессе их апоптоза. Кроме того, в качестве «воспринимающего поля» для МПАП высту- пают и мультилигандные рецепторы RAGE — receptor for advanced glycation end products, которые также могут свя- зывать HMGB-1 и HSP. К другим лигандам RAGE относятся амилоид, S100B и S100P белки, В2-интегрины. Преимущест- венная экспрессия RAGE наблюдается в ткани легких и со- провождается активацией NF-kB и белков внутриклеточной трансдукции сигнала воспаления [89]. В результате процесс СВ становится аутокаталитическим, поддерживающим сам себя даже в условиях радикальной санации инфекционно- го 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 воспа- ления 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 экс- перименте. Течение сепсиса сопровождается увеличением содержания в крови белков теплового шока — HSP — heat shock proteins, обладающих цитопротективными свойства- ми. Низкие значения HSP сочетаются с более выраженными тканевыми повреждениями и функциональными органными расстройствами.

50 *Глава 1. Сепсис: определение 1.12. Апоптоз, некроз, системное воспаление и органная дисфункция* 51

# Роль иммунного клеточного ответа. Репрограммирование лейкоцитов

Поздняя ПОН

CARS

Антивоспалительный ответ

MARS

Умеренный

Тяжелый

Выздоровление

Умеренный

Инфект

Тяжелый

Ранняя ПОН

SIRS

Провоспалительный ответ

Исследования медиаторного дисбаланса в системном кро- вотоке послужили основанием для выделения *R. Bone* наряду с SIRS еще двух синдромов — компенсаторной противовоспа- лительной реакции (CARS — compensatory anti-inflammatory response syndrome) и синдрома смешанной антагонистиче- ской реакции (MARS — mixed antagonistic response syndrome) (*рис. 1.4*).

Между тем продолжение изучения медиаторного ответа подвело к пониманию того, что преобладающим является сме- шанный ответ, характеризующийся одновременным выбросом в кровоток обоих типов медиаторов. Притом в разные перио- ды 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** |
| *У всех пациентов с сепсисом, %* | | | |
| 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 |
| *У пациентов с сепсисом и органной дисфункцией, %* | | | |
| 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 |
| *Летальность на 90-е сутки, %* | | | |
| 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 формиро- вании СВР (*табл. 1.7*).

# Апоптоз, некроз, системное воспаление и органная дисфункция

**Апоптоз** — программируемая клеточная смерть (*apoptosis* — греч. опадание увядших листьев). Характеризуется постепен- ными дегенеративными изменениями ядра, конденсацией, фрагментацией ДНК. Клетки в состоянии апоптоза подвер- гаются быстрому фагоцитозу, обеспечивая сохранение гоме- остаза. По сути дела, это ключевой, генетически детермини- рованный механизм, регулирующий «плановое» обновление клеточной популяции различных органов и тканей. При фор- мировании некроза изменения в клетке начинаются с мито- хондрий, 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 ме- диаторов и последствий этой «бури» активируются оба ме- ханизма клеточной смерти. Оказалось, что различные меди- аторы обладают разнонаправленными эффектами. Так, TNF и IL-1β, IL-10 активируют апоптоз, тогда как IFN-γ, GM-CSF, липополисахарид обладают обратным действием. В этих усло-

виях сложно предсказать, каков будет результирующий век- тор, 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 элими- нации посредством данного механизма активированных ней- трофилов из очага воспаления. Нейтрофилы генетически запрограммированы на апоптоз, и данная программа запуска- ется уже через несколько часов после их созревания и выхода из костного мозга.

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

# Роль особенностей микробного фактора в патогенезе сепсиса

Признание ведущей роли макроорганизма в генезе сепси- са 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 ткане- вого 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 пред- ставителями являются суперантигены золотистого стафило- кокка и пиогенного стрептококка.

Второй тип токсинов повреждает клеточные мембраны, об- легчая проникновение бактерий внутрь клеток. К ним, в част- ности, относятся гемолизины.

Третий тип, представляющий из себя А/В токсины бинар- ной природы — наиболее распространен среди бактерий, па- тогенных для человека. Ими обладают *S. aureus*, *S. pneumoniae*,

*S. pyogenes*, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Особенность действия данных

токсических субстанций заключается в инактивации и по- вреждении механизмов антимикробной клеточной защиты, в результате чего создаются условия для диссеминации ин- фекта в организме хозяина. Среди патогенных свойств наибо- лее 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 адге- зии на слизистых дыхательных путей обладают *Neisseria meningitidis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Streptococci spp.* Колони- зации способствует наличие специфических белков, взаимо- действующих с протеинами внеклеточного матрикса (лами- нин, 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 анти- микробной защиты (реакции комплемента, нейтрализация с помощью антител и др.) «работают» исключительно в меж- клеточном пространстве. Поэтому проникновение внутрь клеток защищает микроорганизмы от их уничтожения орга- низмом хозяина. Одним из механизмов, позволяющих обеспе- чить 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 ми- кробной клетки оказываются в положении, затрудняющем

фагоцитоз [100].

***Суперантигены.*** Некоторые из грампозитивных бакте- рий — *S. aureus* и стрептококки группы А — обладают спо- собностью к экспрессии пирогенных токсинов, обладающих свойствами суперантигенов (PTSAg), непосредственно воз- действующих на Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки иммунной системы. Их отличительное свойство — мощное стимулирующее действие на клетки иммунной системы, пиро- генность, способность к индукции шока. Среди членов данно- го семейства выделяется стафилококковый токсин — TSST-1.

Экспрессия токсина зависит от концентрации кислорода, температуры, рН 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 гипотен- зией и гипертермией.

***Индукция апоптоза фагоцитов.*** К стимуляции апоп- тоза клеток, модулирующих процесс воспаления, способны

*P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* и некоторые энтеробак- терии, осуществляя его через специфические для каждого рода эффекторные протеины. Эти протеины, проникая в цитоплаз- му нейтрофилов, активируют каспазу первого типа — регуля- тор апоптоза. В итоге приостанавливается опосредованный нейтрофилами киллинг бактерий в кровотоке и тканях, пре- одолевших защитные механизмы слизистых оболочек [101].

***Повреждение факторов антиинфекционной защиты, циркулирующих в системном сосудистом русле.*** Они вклю- чают в себя систему комплемента, плазменные протеины, рецепторы клеточных мембран. Система комплемента играет одну из главных ролей в механизмах адекватного функцио- нирования как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Активация системы комплемента классическим или альтер- нативным путем приводит к опсонизации патогенов. Рецеп- торы фагоцитов связывают C3b, C4b, iC3b, запуская процесс фагоцитоза в присутствии или отсутствии антител; C5a и C5b компоненты действуют как хемоаттрактанты, мобилизуя клет- ки, участвующие в воспалении, в его очаги. Бактерии нейтра- лизуют 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 усло- вий 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 ре- зультате операций инородного тела, а высокоупорядоченное микробное сообщество с четкой структурой внутренних ком- муникаций 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, обра- зование подвижных форм и внеклеточную продукцию хемо- кинов, в ответ на изменения окружающей среды.

Каждая БП представляет собой уникальное по своей струк- туре и свойствам микробное сообщество, возникшее в кон- кретных условиях внешней среды. Тем не менее в основе ее структуры лежат общие элементы. Зрелая структура пред- ставляет собой комплекс грибовидных микроколоний, при- крепленных к субстрату и окруженных экстрацеллюлярной полимерной субстанцией (ЭПС) — матриксом. Среди возбу- дителей, 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 внутриполостных катетеров, эндотрахеальных трубок, протезов и различных имплантатов. Существует определенная взаимосвязь между микроорганизмом и его приверженностью к образованию биопленок на различных медицинских устройствах, имплан- тированных в ходе операций и манипуляций пациентам.

***Феномен Quorum sensing.*** Одним из механизмов, дикту- ющих развитие адгезии и образования планктонных форм, а также экспрессию факторов вирулентности бактерий, вхо- дящих в БП, служит феномен кооперативной чувствитель- ности — *Quorum sensing* [106–108]. Его суть заключается

в модификации физиологических функций бактерий при изменении их численности, в результате продукции внекле- точных сигнальных молекул (аутоиндукторов), их детекции и формирования ответной уже популяционной реакции ново- го качества. Под контролем данной системы находится синтез всех экзотоксинов, а также образование самой биопленки. Феномен *Quorum sensing* — форма межклеточной коммуника- ции микроорганизмов, определяющая восприятие изменений внешней среды и ответную реакцию на эти изменения. Такая быстрая согласованная реакция значительно осложняет за- щиту пациента даже с сохранным иммунитетом при действии бактериальной нагрузки. У грамположительных и грамотри- цательных бактерий существуют определенные различия в механизмах «разговора» между собой бактериальных клеток. **Резюме.** Сепсис как патологический процесс инфекцион- ной природы является результатом двустороннего взаимодей-

ствия микро- и макроорганизма.

Главной движущей силой в его формировании служит эндогенный ответ организма, направленный на ограничение возникшей микробной инвазии посредством реакции вос- паления. Потеря контроля над воспалением сопровождается трансформацией локального воспаления в системное с после- дующим возникновением органных повреждений и служит главной причиной смерти. Развитию неуправляемого воспали- тельного ответа способствуют генетическая предрасположен- ность, 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 Ве- ликой 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 биоло- гическое 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. Костю- ченок. — 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.С*. 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-диагности- ческая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагности- ка: 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. *Аbe R., Sadhiro T., Nakamura M. et al*. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response then 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 исследова- ния // Клиническая микробиология и антимикробная химиоте- рапия. — 2011. — №4. — C. 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., Goldtrad 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 academicals 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 date // Crit. Care. — 2009. — Vol. 13. — R28.
53. *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.
54. *Meyer E., Schwab F., Schoeren-Boersh 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 trough 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 rеsistance 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. — T. 11. — № 2. — C. 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.

1. *Zimmerman I.I., Ringer T.V*. Inflammatory responses in sepsis // Crit. Care Clin. — 1992. — Vol. 8. — P. 163–189.
2. *De Castro I., Guzman-Fulgenico M*. First evidence of pro-inflammatory respose to severe infection with influenza virus H1N1 // Crit. Care. — 2010. — Vol. 14. — P. 115.
3. *Bernajo-Martin J.F., de Lejantaza D., Rello G. et al*. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response sinature in severe pandemic influenza // Crit. Care. — 2009. — Vol. 13. — R201.
4. *Bernajo-Martin J.F., Atevala G., de Lejantaza D. et al*. Persistance of proinflammatory response after severe respiratory syncytial virus disease in children // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 119. — P. 1547–1550.
5. *Cameron C., Cameron M., Bernajo-Martin J.F. et al*. Gene expression annalysis of host innate immune responses during lethal H5N1infection in ferrets // J. Virol. — 2008. — Vol. 82. — P. 11308– 11317.
6. *Вейн В.И., Руднов В.А., Багин В.А.* Синдром острого почечного повреждения у пациентов пневмонией тяжелого течения выз- ванной вирусом гриппа А(Н1N1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2012. — № 2. — C. 10–14.
7. *Marik P*. Don’t miss the diagnosis of sepsis! // Crit. Care. — 2014. — Vol. 18. — P. 529.
8. *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.
9. *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.
10. *Гусев Е.Ю., Осипенко А.В.* Иммунология системного воспаления // Иммунология Урала. — 2001. — T. 1. — C. 4–8.
11. *Черешнев В.А., Гусев Е.Ю.* Системное воспаление как иммунопа- тобиологический феномен // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1 (2). — C. 17.
12. *Шабунина Н.Р., Юрченко Л.Н., Медвинский И.Д.* Морфологиче- ские эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза // Вестник интенсивной терапии. — 2000. — Т. 2. — C. 58–61.
13. *Netea M., van der Meer J*. Immunodeficiency and genetic defects of pattern — recognition receptors // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364. — P. 60–70.
14. *Casanova J.L., Abel L.* Primary immunodeficiencies: a field in its infancy // Science. — 2007. — Vol. 317. — P. 617–619.
15. *Beutler B*. Innate immunity: an overview // Moi. Immunol. — 2004. — Vol. 40. — P. 845–859.
16. *Oppenheim J., Yang D*. Alarmins: chemotactic activators of innate responses // Curr. Opin. Immunol. — 2005. — Vol. 17. — P. 359.
17. *Medzhitov R*. Recognition of microorganisms and activation of immune response // Nature. — 2007. — Vol. 449. — P. 819–826.
18. *Aird W.C*. Spatial and temporal dynamics of the endothelium // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3. — P. 1392–1406.
19. *Aird W.C*. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome // Blood. — 2003. — Vol. 101 (10). — P. 3765–3777.
20. *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.
21. *Gernstein M*. Functional heterogenety of vascular endothelial cells // Biochem. Pharmacol. — 1987. — Vol. 36. — P. 2701–2711.
22. *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.
23. *Livingston D., Detch E*. Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients // Ann. Med. — 1995. — Vol. 27. — P. 13–20.
24. *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.
25. *Webb S.A.R., Kahler C.M.* Bench-to-bedside review: bacterial virulence and sudversion and of host defence // Crit. Care. — 2008. — Vol. 12. — P. 234.
26. *Van der Poll T., Opal S.* Host-patogen interaction in sepsis // Lancet Infect. Dis. — 2008. — Vol. 8. — P. 32–43.
27. *Holmes C., Russel J., Walley K.* Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock // Chest. — 2003. — Vol. 124. — P. 1103–1115.
28. *Madach K., Aladzsity J., Szilagyl A. et al.* 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with MOD and septic shock in pneumonia induiced severe sepsis: prospective, observational, genetic study // Crit. Care. — 2010. — P. 14. — R79.
29. *van Zoelen M., Achouiti A., van der Poll T*. The role of reeptors for advanced glycation endproducts (RAGE) in infection // In: Annual update in intensive care and emergency medicine / Ed. J.-L. Vincent. — 2011. — P. 3–15.
30. *Kellum J., Kong L., Fink M. et al*. Undestanding the inlflammatory cytokin response in pneumonia and sepsis // Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167. — P. 1655–1663.
31. *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.
32. *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.
33. *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.
34. *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.
35. *Wunderink R., Waterer G*. Genetics of sepsis and pneumonia // Curr. Opin. Care. — 2003. — Vol. 9. — P. 384–389.
36. *Sorensen T.I., Nielsen G.G., Andersen P.K. et al*. Genetic and environmental influence on premature deathin audult adoptees // NEJM. — 1988. — Vol. 318. — P. 727–732.
37. *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.
38. *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.
39. *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.
40. *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.
41. *Mariott H.M., Dokrell D.H*. Streptococcus pneumoniae: the role of apoptosis in host defense and pathogenesis // Int. J. Bochem. Cell. Biol. — 2006. — Vol. 38. — P. 1848–1854.
42. *Kraiczy P., Wuzner R*. Comlement escape of human pathogenic bacteria by acquisition of complement regulator // Mol. Immunol. — 2006. — Vol. 43. — P. 31–44.
43. *Casterton J.W., Steward P.S., Greenberg E.P.* Bacterial biofilms: a common cause persistent infection // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 1318–1322.

64 *Глава 1. Сепсис: определение*

1. *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.
2. *Del Pozo J., Ratel R*. The challenge of treatment biofilms-associated bacteria infection // Clin. Pharmacol. Therap. — 2007. — Vol. 82. — P. 204–209.
3. *Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А.* Колониальная ор- ганизация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов // Микробиология. — 2000. — T. 69 (3). — C. 309–327.
4. *Грузина В.Д.* Коммуникативные сигналы бактерий // Антибио- тики и химиотерапия. — 2003. — T. 48 (10). — C. 32–39.
5. *Greenberg E., Winans S., Fuqua C*. Quorum-sensing by bacteria // Ann. Rev. Microbiol. — 1996. — Vol. 50. — P. 727–751.
6. *Maslove D., Tang B., McLeane A*. Identification of sepsis subtype in clinically ill adults using gene expression profiling // Crit. Care. — 2012. — Vol. 16. — R183.
7. *Thair S., Russel J.* Sepsis in transit: from clinical to molecular classification // Crit. Care. — 2012. — Vol. 16. — P. 173.
8. *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.
9. *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.
10. *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 кли- никах, достаточно хорошо известны практическим хирургам, однако для методических рекомендаций, способных прине- сти реальную пользу, этого мало. Необходимо объективное, статистически корректное обоснование, полученное в усло- виях 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 мето- дов 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 реко- мендаций, регламентирующих хирургическую тактику, нами были использованы главные системообразующие и компо- зиционные подходы, составляющие основу решения научно- практической задачи.

65

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

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

# Оценка клинической эффективности отдельных разновидностей типовых оперативных

**вмешательств**

## Дренирование гнойных полостей

В абсолютном большинстве случаев речь идет о дрениро- вании абсцессов. Абсцесс — ограниченное скопление ткане- вого детрита, бактерий и лейкоцитов. Отграничение является следствием воспалительной инфильтрации окружающих тка- ней 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, образовав- шейся вследствие инфекционно-деструктивного процесса. Дре- нирование может быть закрытым (герметичным) или откры- тым (допускающим поступление воздуха в дренажную систему), аспирационным или ирригационно-аспирационным, посту- ральным (зависимым от положения тела пациента), сифонным (обеспечивающим попеременное заполнение и опорожнение полости), проточным (осуществляемым с помощью перфо- рированной трубки, проходящей через полость и орошающей

ее током жидкости). Следует иметь в виду, что современные марлевые салфетки, приготовленные из синтетических и по- лусинтетических материалов, полностью утратили капилляро- скопичность и не могут использоваться в целях дренирования. Если абсцесс представляет собой хорошо отграниченную замкнутую полость, он может быть достаточно быстро лик- видирован 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 ана- логичной 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 глубо- кий кишечный свищ, закрытие которого представляет собой самостоятельную проблему. Указанные обстоятельства опре- деляют 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 перфора- ции тонкостенного дивертикула перифокальный абсцесс имеет изначальное сообщение с полостью толстой кишки и поэтому чрескожное его дренирование нерационально. Операция долж- на быть спланирована таким образом, чтобы риск контамина-

ции окружающих тканей был минимальным.

## Хирургическая обработка очага с целью удаления инфицированного некроза (некрэктомия)

Удаление некротически измененных тканей может быть выполнено только после полноценного раскрытия очага де- струкции и оценки состояния измененных тканей. При наличии явных признаков инфицирования некротические ткани под- лежат иссечению. Полезность иссечения инфицированных не- кротизированных 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 крово- точивостью. Если подобная ситуация достоверно установлена до начала операции, лучшие перспективы имеет выжидательная тактика с динамическим контролем. Нарастание местных и об- щих признаков воспалительной реакции свидетельствует об инфицировании некроза и обосновывает показания к активной хирургической тактике. В том случае, когда неинфицирован- ный 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.

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

Инородные тела (инфицированные внутрисосудистые ка- тетеры, дренажи, забытые марлевые шарики, тампоны) служат резервуарами, поддерживающими вегетацию микроорганиз- мов и защищающими их от воздействия естественных про- тивоинфекционных 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 пока- зания к операции, но и общесоматический статус пациента, от которого во многом зависит риск вмешательства.

# Дифференцированный подход к лечению источника инфицирования в виде перфорации

**полого органа**

Обозначенный принцип предполагает достаточно широ- кий диапазон тактических решений. При развитии инфекции

вследствие перфорации полого органа продолжающаяся кон- таминация будет сохраняться до восстановления нормальных анатомических взаимоотношений. В принципе это должно сопровождаться удалением поврежденного органа (аппендэк- томия). При наличии общих противопоказаний к такому объ- ему 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 по- врежденный участок, что способствует самостоятельному закрытию свища.

## Оценка показаний к активной хирургической тактике контроля источника при лечении свища

* + - 1. Прежде всего должна быть оценена потенциальная эф- фективность мероприятий по контролю за источником инфекционного процесса. В ряде ситуаций — распро- страненный перитонит, клостридиальный мионекроз — очевидность показаний не вызывает сомнений. В неко- торых — 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 травматич- ными вмешательствами.
      3. Зависимость вероятности положительного эффекта от степени санации очага инфекционного процесса оста- ется недостаточно доказанной для большинства ин- фекционных процессов. В то же время анализ больших групп пациентов, включенных в различные исследова- ния, показывает, что неадекватный контроль над источ- ником инфекционного процесса чаще ассоциируется с худшим прогнозом.
      4. Оценка качества оказания хирургической помощи бази- руется на мнении экспертов.
      5. Выбор лучшего метода санации инфекционного очага основывается на общем принципе — оценке физиологи- ческого ущерба и риска вмешательства соотносительно с пользой более обоснованного метода контроля над источником процесса.

## Временные категории выполнения оперативного вмешательства

1. Своевременность выполнения операции подразумева- ет, что эффект вмешательства сопоставим с риском его выполнения. Общая анестезия или снижение интенсив- ности мониторинга в рентгенооперационной приводят к повышению риска развития осложнений у пациента, не получившего полного объема мероприятий интен- сивной терапии. Хирургическое вмешательство у боль- ного с острым панкреонекрозом может элиминировать потенциальный или уже реальный очаг инфекции, но достоверно увеличивает риск развития жизнеопасного кровотечения в связи с отсутствием линии демаркации.
2. Общим принципом должно быть выполнение опера- тивного вмешательства только у пациента, достигшего стабилизации витальных функций, при этом темп вы- полнения мероприятий интенсивной терапии должен быть максимально быстрым. Иногда операция может быть частью комплекса реанимационных мероприятий (операции при разрыве микотической аневризмы).
3. При септическом шоке, обусловленном обширным ин- фарктом кишечника или распространяющимся клостри- диальным мионекрозом, достижение полной реанимации невозможно до тех пор, пока распространение инфекци- онного процесса не будет остановлено. Тем не менее даже в этих условиях быстрая и «агрессивная» реанимация может снизить риск развития осложнений наркоза.
4. Надо помнить, что в большинстве ситуаций хирурги- ческий контроль над источником инфекции относится к неотложным, а не к экстренным оперативным вмеша- тельствам.

# Использование уровней доказательности и объективности

**применительно к дифференцированной тактике санации источника инфекции**

Влияние сроков операции на исход заболевания было про- слежено для двух различных инфекционных процессов.

## Некротизирующие инфекции мягких тканей

Разнообразие мнений по срокам выполнения операций при некротизирующих инфекциях мягких тканей (МТ) привело к необходимости выполнения специальных исследований, на- правленных 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, несвоевре- менная или неадекватная хирургическая обработка приво- дят к возрастанию летальности. Современные исследования подтвердили положительный эффект ранней и радикальной хирургической обработки у пациентов с некротическими ин- фекциям мягких тканей.

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

## Гнойно-септические осложнения панкреонекроза

Результаты многолетних исследований, проводимых в кли- нике 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 ор- ганов брюшной полости», опубликованном в 2004 г. под редак- цией 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 хирургиче- ской тактики** | **Ограниченный** | **Распространен- ный** | **Приме- чание** |
| **Жидкостные образования** | |
| **в брюшной полости** | **забрюшинной локализации** |
| Лапароскопия | + | ± | 1-я неделя заболе- вания |
| Санация брюшной полости | + | ± |
| Дренирование брюшной полости | + | ± |
| Пункция/дренирование забрюшинных образова- ний под УЗИ-контролем | — | + |
| Лапаротомия на 1-й или 2-й неделе заболевания | При сохранении симптомов полиор- ганной недостаточности; неэффек- тивности транскутанных и эндоско- пических санационных вмешательств; подозрении на инфицирование | | 2-я неделя заболе- вания |
| Доступ | Срединная лапа- ротомия | Бисубкостальная или срединная лапаротомия  ± синхронная люм-  ботомия |
| Некрсеквестрэктомия | ± | + |
| Дренирование забрю- шинного пространства | «закрытый» метод | «открытый», реже  «полуоткрытый» метод |
| Оптимальный режим по- вторных вмешательств | «по требованию» | «по программе» |

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

## 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 портатив- ности аппаратуры и большей дешевизны, однако является

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Характер гнойно-не- кротического очага** | **Клинико-морфологическая форма** | | |
| **Инфицирован- ный панкрео- некроз** | **Инфицирован- ный панкре- онекроз + абсцесс** | **Абсцесс или инфицирован- ная псевдо- киста** |
| **Некротическая масса преобла- дает над экс- судативным компонентом** | **Некротическая масса соизме- рима с экссуда- тивной** | **Экссудативный компонент преобладает над некроти- ческими или последний минимален** |
| **Сроки заболевания** | **1–2-я неделя** | **2–3-я неделя** | **3–4-я неделя** |
| *Варианты хирургической тактики* | | | |
| I этап | Лапаротомия | Транскутанное дренирование под УЗИ и КТ-контролем | |
| II этап | При неэффективности транскутан- ных методов — лапаротомия | |
| III этап | Транскутанное дренирование резидуальных очагов под УЗИ и КТ-контролем | | |
| Доступ | Бисубко- стальная или срединная лапаротомия  ± синхронная  люмботомия | Одно- и/или двусторонняя субкостальная лапаротомия | Внебрюшинный (люмботомия) или субкосталь- ная лапарото- мия |
| Дренирование забрю- шинного простран- ства | «открытый», реже «полуоткры- тый» метод | | «закрытый», реже «полуот- крытый» метод |
| Оптимальные режимы некрсеквестрэктомий | «по программе» через 24–72 ч | «по программе» через 48–72 ч | «по требова- нию» |

в значительной степени оператор-зависимой методикой. КТ особенно эффективна в оценке состояния ретроперитонеума. Два ретроспективных исследования оценили эффектив- ность КТ и УЗИ для диагностики интраабдоминальных аб- сцессов. 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.

## Санация очагов интраабдоминальной инфекции

С точки зрения особенностей клиники и источников ин- фицирования, диагностической программы и стратегии хи- рургического лечения следует выделить пять основных раз- новидностей абдоминального сепсиса:

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

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

Транскутанное дренирование диагностированного и до- ступного очага внутриабдоминальной инфекции, в том числе и холангиогенного, должно рассматриваться в качестве меро- приятия первого выбора. Дренирование с помощью катетера может также быть использовано в качестве временной меры, чтобы обеспечить условия для стабилизации основных ви- тальных функций. Лапаротомия остается операцией выбора для тех ситуаций, когда скопления жидкости, некротические ткани или препятствия желчеооттоку не могут быть эффек- тивно ликвидированы путем чрескожного или эндобилиар- ного дренирования. Лапаротомия также показана при необ- ходимости устранения продолжающегося инфицирования брюшной полости из какого-либо другого источника за преде- лами сформировавшегося гнойного очага. Если клиническое состояние пациента не улучшается в результате первичного дренирования, последующее ультразвуковое или КТ-иссле- дование 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 боль- ного или отсутствием его улучшения, является эффективной мерой ликвидации перманентного или повторного инфици- рования брюшной полости. Однако трудности диагностики интраабдоминальных осложнений у послеоперационного больного и обусловленные этим «опоздания» повторного вме- шательства определяют все еще высокую частоту неудовлетво- рительных результатов лечения интраабдоминальной инфек- ции при выборе режима закрытого ведения брюшной полости. Противопоказания к повторному вмешательству может опре- делить только нарастающая полиорганная недостаточность, рефрактерная к терапевтическому воздействию. Исключение из этого правила составляют случаи продолжающихся вну- трибрюшных или желудочно-кишечных кровотечений, когда операция не имеет альтернативы.

Доктрина применения метода этапного или программиру- емого хирургического лечения традиционно включает следу- ющие позиции.

1. Заболевание не подвергается однократной хирургиче- ской коррекции (даже при условии возможности одномо- ментного выполнения адекватного объема оперативного вме- шательства).
2. Операция связана с повышенным риском развития тя- желых интраабдоминальных осложнений, что определяет не- обходимость своевременного полного контроля и коррекции состояния органов брюшной полости.
3. Тяжесть физического состояния больного не позволяет в данное время выполнить необходимый объем хирургиче- ского вмешательства.
4. Неподготовленность персонала, материальных сил и средств или отсутствие времени исключает выполнение адекватной хирургической коррекции заболевания в необхо- димые 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 поло- сти;
* невозможность одномоментной ликвидации или надеж- ной локализации источника перитонита;
* стадия перитонита, соответствующая сепсису или сеп- тическому шоку;
* состояние лапаротомной раны, не позволяющее закрыть дефект передней брюшной стенки;
* синдром интраабдоминальной гипертензии.

Правильное установление показаний к выбору режима этапного хирургического лечения интраабдоминальной ин- фекции, при условии соблюдения адъювантной конкретной ситуации хирургической технологии ведения больного, по- зволяют существенно улучшить результаты лечения абдоми- нального сепсиса.

## Хирургическая обработка с целью удаления инфицированных некротических тканей,

**а также имплантатов и инородных тел**

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

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

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

Не существует доказательных данных о том, что рутинная (плановая) смена катетера снижает риск катетер-ассоцииро- ванной 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 С реко- мендаций для центральных венозных катетеров, подтвержден- ных II уровнем доказательности исследованиями, и уровня Е рекомендаций для периферических катетеров, подтвержден- ных V уровнем исследованиями.

## Выполнение разгрузочных операций, полное отведение пассажа содержимого ЖКТ выше дефекта

**стенки (перфорации или повреждения) и выбор дифференцированной оперативной тактики**

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

В случае перфорации толстой кишки (в результате опу- холи или дивертикула) этот принцип заключается в дрени- ровании 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 нало- жение 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 безопас- ный и консервативный, его универсальность подвергается

сомнению. Так, перфорация язвы желудка закрывается путем тампонады сальником с последующей возможной операцией по коррекции кислотопродуцирующей функции, а не сопрово- ждается наложением эзофагостомы. Более того, публикуются ссылки на рандомизированные исследования, утверждающие, что неоперативное лечение может служить реальной альтерна- тивой для большинства пациентов с перфоративными язвами. Также, несмотря на то что дренирование и проксимальная диверсия (отведение) являются технически наиболее про- стыми и безопасными, при этом вмешательстве остается зона перфорации в оставленном участке полого органа. Имеются публикации об исследованиях, обсуждающих результаты ре- зекции 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 привхо- дящих факторов.

## Диагностическая неопределенность

Интраабдоминальные инфекционные осложнения, требу- ющие операции почти всегда, диагностируются с использова- нием 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, ко- торое 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 конкрет- ного 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 распро- страненные способы контроля за источниками хирургической инфекции, прекрасно знают, что клиническая интуиция иног- да может настаивать на другом решении. В лечении конкрет- ного пациента только положительная клиническая динамика является наиболее важным маркером эффективности избран- ного лечебного подхода.

Оценка адекватности хирургической санации очага инфек- ции может быть сложной. Как и с другими методами антиин- фекционной 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 вслед- ствие инфекционного процесса;
* нормализации процесса раневого заживления, выража- ющейся в появлении грануляционной ткани и эпители- зации;
* позитивных данных радиографического контроля за- живления 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 про- грессирующей ишемией иной локализации.

Клиническая динамика, в случае ухудшения, определяет необходимость повторной ревизии очага инфекции. Остаточ- ная 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 хирурги- ческого контроля очага инфекции. Их практическая реа- лизация, однако, значительно дифференцирована и, как правило, не может быть использована в виде простого ал- горитма, пригодного во всех случаях. Более того, принципы доказательной медицины для этих методов слабо реализуе- мы. В завершающем анализе неуловимый процесс опытного хирургического суждения является неоценимым 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. — Р. 49–62.
2. *Knochel J.Q., Koehler P.R., Lee T.G., Welch D.M.* Diagnosis of ab- dominal abscesses with computed tomography, ultrasound, and 111In leukocyte scans // Radiology. — 1980. — Vol. 137. — Р. 425–432.
3. *Korobkin M., Callen P.W., Filly R.A. et al*. Comparison of Comput- ed tomography, ultrasonography, and gallium-67 scanning in the evaluation of suspected abdominal abscess // Radiology. — 1978. — Vol. 129. — Р. 89–93.
4. *Machado M.C., Bacchella T., Monteiro da Cuncha J.E.* Surgical treat- ment of pancreatic necrosis // Dig. Dis. Sci. — 1986. — Vol. 31. — Р. 25.
5. *Majesci J.A., Alexander J.W.* Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridment 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. — Р. 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 компо- нентом комплексной терапии сепсиса. В последние годы были получены убедительные данные, что ранняя адекватная эм- пирическая антибактериальная терапия сепсиса приводит к снижению летальности и частоты осложнений. Серия ре- троспективных исследований позволяет также заключить, что адекватная антибактериальная терапия снижает летальность при сепсисе, вызванном грамотрицательными микроорга- низмами, грамположительными микроорганизмами и гриба- ми. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима антибактериальной терапии его коррек- ция в процессе лечения уже не может благоприятно повлиять на показатели летальности у пациентов с сепсисом или сеп- тическим шоком [10]. В исследовании *A. Kumar* и соавт. было показано, что с каждым часом задержки назначения адекват- ной 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 ре- зультатов бактериологического исследования (эмпирическая терапия). После получения результатов бактериологического исследования режим антибактериальной терапии может быть скорректирован с учетом выделенной микрофлоры и ее чув- ствительности к антибиотикам.

81

**Применение принципов доказательной медицины при выборе антимикробных средств.** Рекомендации по выбору антимикробных средств для лечения сепсиса основаны как на данных систематических обзоров и метаанализов рандоми- зированных 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 боль- шинство 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 сов- ременных данных о резистентности возбудителей, принимая во внимание региональные и локальные особенности. Также следует с осторожностью экстраполировать данные зарубеж- ных клинических исследований в отечественную клиническую практику, учитывая возможные существенные региональные различия в распространении антибиотикорезистентности сре- ди возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций. **Обоснование режимов эмпирической антимикробной терапии сепсиса.** Рекомендации по выбору эмпирического режима терапии сепсиса должны базироваться на основе сле-

дующих 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 мониторинга 1;
* при нозокомиальном сепсисе — наличие факторов риска полирезистентных возбудителей, прежде всего метицил- линорезистентных стафилококков (MRSA), *P. aeruginosa*, грамотрицательных бактерий, продуцирующих бета-

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

**Таблица 3.1.** Предположительная этиология сепсиса в зависимости от локали- зации первичного очага

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

лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапене- мазы;

* тяжесть инфекции, оцененная по наличию полиорган- ной 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 ком- бинации, учитывая обширный перечень потенциальных воз- будителей 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-ассоцииро- ванной бактериемии.

Возбудителями сепсиса могут быть бактерии и грибы, при- чем на долю первых приходится > 95% случаев. В настоящее время в большинстве многопрофильных медицинских учре- ждений частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса приблизительно одинакова. Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характе- ром микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалитель- ный 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 встре- чавшихся микроорганизмов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium spp.* В отделениях трансплантологии и онкологии не является исключением сеп- сис, вызванный грибами (обычно *Candida spp.*). Возможную этиологическую роль грибов следует также учитывать в мно- гопрофильных стационарах при наличии у пациента факторов риска инвазивного кандидоза.

Рациональный выбор режима антибактериальной тера- пии 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 антибио- тиками выбора могут быть цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолоны. Среди последних преимущество имеют пре- параты нового поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие более высокой активностью против грамположи- тельных бактерий. Допустимо также использование защищен- ных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампицил- лин/сульбактам). При высокой вероятности абдоминальных источников инфекции цефалоспорины и левофлоксацин це- лесообразно 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 антибактериаль- ная терапия может быть достигнута назначением на первом этапе лечения карбапенемов без антисинегнойной активности (эртапенем), тигециклина или ингибиторозащищенных пени- циллинов или цефалоспоринов широкого спектра (пиперацил- лин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам).

При выборе адекватного режима терапии нозокомиального сепсиса следует планировать не только охват всех потенциаль- ных возбудителей, но и возможность участия в инфекционном процессе полирезистентных госпитальных штаммов микро- организмов. Необходимо учитывать широкое распростра- нение в медицинских учреждениях нашей страны (особенно многопрофильных скоропомощных стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии) метициллинорезистент- ных стафилококков, некоторых энтеробактерий (*Klebsiella spp.*,

*E. coli*, *P. mirabilis*) — продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (что сопровождается снижением эффективности цефалоспоринов и часто аминогликозидов и фторхиноло- нов), синегнойной палочки, устойчивой к аминогликозидам, фторхинолонам.

К общим факторам риска полирезистентных возбудителей относятся:

* предшествующая антибактериальная терапия или про- филактика антибиотиками широкого спектра;
* перевод пациента из другого стационара;
* госпитализация в течение двух и более дней в предше- ствующие 90 дней;
* пребывание в домах длительного ухода (домах преста- релых, инвалидов и др.);
* гемодиализ.

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

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

**Таблица 3.2.** Дополнительные факторы риска инфекций, вызванных полирези- стентными микроорганизмами

|  |  |
| --- | --- |
| **Микроорганизмы** | **Факторы риска** |
| MRSA | Назальное носительство MRSA Черепно-мозговая травма Внутрисосудистые катетеры  Антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поко- ления)  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 цефалоспоринами III поколения или фторхино- лонами  Предшествующая (в течение 3 мес.) госпитали- зация  ИВЛ > 4 сут  Длительная госпитализация |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Длительное нахождение в ОРИТ ИВЛ > 4 сут Стернотомия  Наличие бронхоэктазов, муковисцидоза  Терапия глюкокортикоидами |
| Карбапенемазопродуци- рующие энтеробактерии и ацинетобактеры | Предшествующее применение карбапенемов Высокий уровень карбапенемазопродуцирую- щих бактерий в отделении |
| Инвазивный кандидоз | 1. Лихорадка длительностью более 4 сут у паци- ента, получающего адекватную антибактериаль- ную терапию в стационаре в связи с нозокоми- альной инфекцией 2. Распространенная (от 2 локусов) колонизация   *Candida spp.*   1. Наличие двух и более факторов риска инва- зивного кандидоза:    * 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 нозокоми- ального сепсиса с ПОН при наличии факторов риска полире- зистентных возбудителей являются карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) как препараты, обладающие наиболее широким спектром активности и к которым отмечается наи- меньший уровень резистентности среди внутрибольничных штаммов грамотрицательных бактерий, в сочетании с препа- ратами, активными в отношении MRSA (линезолид, ванко- мицин, даптомицин, цефтаролин, телаванцин). В некоторых ситуациях достойной альтернативой карбапенемам являются ингибиторозащищенные антипсевдомонадные бета-лакта- мы (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам). В случае неэффективности указанных режимов терапии сле- дует оценить целесообразность системных антифунгальных средств (флуконазол, вориконазол, амфотерицин В, каспо- фунгин).

Другим важным параметром, определяющим программу стартовой эмпирической терапии сепсиса, является тяжесть заболевания. Сепсис, характеризующийся наличием полиор- ганной 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 ан- тибактериальной терапии у больных с сепсисом должно осу- ществляться на самом раннем этапе лечения с возможной последующей деэскалацией.

Так как максимально раннее применение адекватной анти- бактериальной терапии снижает риск летального исхода, сле- довательно, **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 аль- тернативные средства.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Условие возникно- вения** | **Средства 1-й линии** | **Альтернативные средства** |
| Сепсис внебольнич- ный без факторов риска БЛРС | Цефотаксим +/- метрони- дазол  Цефтриаксон +/- метро- нидазол  Левофлоксацин +/- метро- нидазол  Моксифлоксацин | Амоксициллин/клаву- ланат Ампициллин/сульбактам Офлоксацин +/- метрони- дазол |
| Сепсис внебольнич- ный с факторами риска БЛРС | Эртапенем Пиперациллин/тазобактам | Цефоперазон/сульбактам Тигециклин Левофлоксацин +/- метро- нидазол  Моксифлоксацин |
| Сепсис нозокоми- альный:   * нет ПОН * нет факторов риска MRSA   и *P. aeruginosa* | Эртапенем Пиперациллин/тазобактам | Ампициллин/сульбак- там +/- амикацин Моксифлоксацин +/- ами- кацин  Левофлоксацин +/- амика- цин +/- метронидазол Цефоперазон/сульбактам  Тигециклин |
| Сепсис нозокоми- альный:   * наличие ПОН и/ или септическо- го шока * факторы риска   *P. aeruginosa* | Имипенем Меропенем Дорипенем   * при наличии факторов риска MRSA добавить анти-MRSA антибио- тик1 к любому режиму терапии * при наличии факторов риска инвазивного кандидоза добавить антифунгальный препарат2 к любому режиму терапии | Пиперациллин/тазобак- там Цефоперазон/сульбактам Ципрофлоксацин +/- ме- тронидазол +/- амикацин Левофлоксацин +/- метро- нидазол +/- амикацин Тигециклин + цефтазидим или цефепим   * при наличии факторов риска MRSA добавить анти-MRSA антибио- тик1 к любому режиму терапии, кроме тиге- циклина * при наличии факторов риска инвазивного кандидоза добавить антифунгальный препарат2 к любому   режиму терапии |

1 Линезолид, ванкомицин, дорипенем, цефтаролин, телаванцин.

2 У пациентов, не получавших азолы с профилактической или лечебной целью, — флу- коназол, у пациентов, получавших азолы, — эхинокандин (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин).

доказательной медицины, позволяет с наиболее высокой ве- роятностью достичь клинического эффекта. При этом также учитывался принцип разумной достаточности, т.е. по воз- можности в качестве средств выбора рекомендовались анти- биотики с более узким спектром антимикробной активности и меньшим риском развития сопутствующего ущерба на ми- кро- и макроэкологическом уровне, в том числе антибиотик-

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Локализа- ция первич- ного очага** | **Характер инфекции** | **Средства 1-й линии** | **Альтернативные средства** |
| Брюшная полость | Внебольничная без факторов риска БЛРС1 | Ампициллин/суль- бактам  Цефотаксим + метро- нидазол Цефтриаксон + ме-  тронидазол | Моксифлоксацин Амоксициллин/суль- бактам Амоксициллин/кла- вуланат |
| Внебольничная с факторами риска БЛРС1 | Эртапенем Пиперациллин/тазо- бактам | Левофлоксацин + ме- тронидазол Тигециклин |
| Нозокомиаль- ная вне ОРИТ | Эртапенем Пиперациллин/тазо- бактам | Левофлоксацин + ме- тронидазол Тигециклин Цефоперазон/суль- бактам |
| Нозокомиаль- ная в ОРИТ — факторы риска ПРВ | Имипенем Меропенем Дорипенем Цефоперазон/суль- бактам | Цефепим + метрони- дазол +/- амикацин Тигециклин + цефта- зидим или цефепим Левофлоксацин + ме- тронидазол +/- ами- кацин |
| Риск MRSA | Добавить ванкомицин или линезолид к лю- бому режиму терапии | |
| Риск инвазив- ного кандидоза | Добавить антифунгальный препарат к любому режиму терапии: состояние  пациента стабильное, не было предше- ствующего применения азолов — флуко- назол; состояние пациента нестабильное и/или предшествующее применение азолов — каспофунгин (анидулафунгин,  микафунгин) | |

*Продолжение ▶*

**Таблица 3.4.** *Окончание*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Локализа- ция первич- ного очага** | **Характер инфекции** | **Средства 1-й линии** | **Альтернативные средства** |
| Легкие | Внебольничная пневмония | Цефтаролин Цефотаксим Цефтриаксон  (все +/- эритроми- цин или кларитро- мицин) | Левофлоксацин Моксифлоксацин |
| Ранняя нозо- комиальная пневмония (≤ 4 сут) без факторов риска ПРВ | Ампициллин/суль- бактам Амоксициллин/суль- бактам  Цефтриаксон Цефотаксим | Эртапенем Левофлоксацин Моксифлоксацин |
| Поздняя но- зокомиальная пневмония  (> 4 сут) или факторы риска ПРВ | Карбапенем  с антисинегнойной активностью (ими- пенем, меропенем, дорипенем) ± тобра- мицин1, или амикацин1 или колистиметат натрия1 | Пиперациллин/тазо- бактам Цефоперазон/суль- бактам ± тобрами- цин1, или  амикацин1, или колистиметат натрия1 |
| Риск MRSA | Добавить линезолид, или ванкомицин, или телаванцин к любому режиму терапии | |
| Почки | Внебольничная без факторов риска БЛРС | Цефотаксим Цефтриаксон | Офлоксацин Левофлоксацин |
| Внебольничная с факторами риска БЛРС | Эртапенем | Пиперациллин/тазо- бактам  Амикацин Левофлоксацин |
| Нозокомиаль- ная вне ОРИТ | Эртапенем | Пиперациллин/тазо- бактам  Амикацин Левофлоксацин |
| Нозокомиаль- ная в ОРИТ | Имипенем Меропенем Дорипенем | Пиперациллин/тазо- бактам Ципрофлоксацин |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Локализа- ция первич- ного очага** | **Характер инфекции** | **Средства 1-й линии** | **Альтернативные средства** |
| Кожа, мягкие ткани | Внебольничная (кожа + под- кожная клет- чатка, мышцы) | Ампициллин/суль- бактам Амоксициллин/кла- вуланат  Цефазолин | Левофлоксацин Клиндамицин Моксифлоксацин |
| Некротические (фасциит, мио- некроз) | Цефтаролин + ме- тронидазол Карбапенем | Бензилпеницил- лин + клиндамицин Цефепим + клинда- мицин  Левофлокса-  цин + клиндамицин Тигециклин |
| Области хирургического вмешательства | Пиперациллин/тазо- бактам Цефоперазон/суль- бактам | Карбапенем Тигециклин |
| Риск MRSA | Линезолид, ванкомицин, даптомицин, цеф- таролин или телаванцин к любому режиму терапии | |
| Укусы | Амоксициллин/кла- вуланат | Левофлоксацин + ме- тронидазол Моксифлоксацин |
| На фоне трофических нарушений | Предложить однозначные рекомендации по лечению данной группы инфекций не представляется возможным в связи с край- ним разнообразием клинических форм  и этиологии. Для выбора антибактериаль- ной терапии необходима консультация  специалиста по антимикробной терапии | |
| ЦНС | Открытая ЧМТ, после-  операционный  менингит | Цефепим + линезо- лид (ванкомицин) Цефтазидим + лине- золид (ванкомицин) | Меропенем + лине- золид (ванкомицин) |
| Ангиогенная, в т.ч. катетер- ассоцииро- ванная | Без риска MRSA | Оксациллин Цефазолин | Даптомицин Клиндамицин |
| Риск MRSA | Ванкомицин Даптомицин | Телаванцин Цефтаролин |

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

ассоциированной клостридиальной диареи и псевдомембра- нозного колита.

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

В ряду рекомендуемых режимов терапии препараты указа- ны в алфавитном порядке при предполагаемой равнозначной эффективности, в противном случае это отмечается в ком- ментариях.

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 отноше- нии стафилококков, — оксациллин, цефазолин, ванкомицин, даптомицин, цефтаролин и линезолид.

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

В настоящее время в этиологической структуре нозоко- миального сепсиса наиболее значимая роль принадлежит стафилококкам. При планировании антибиотикотерапии ста- филококкового сепсиса следует учитывать широкое распро- странение в стационарах MRSA, особенно в отделениях ин- тенсивной терапии, травматологии и термических поражений.

**Таблица 3.5.** Рекомендации по этиотропной терапии сепсиса

*Продолжение ▶*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Микроорганизмы** | **Средства 1-й линии1** | **Альтернативные средства1** |
| *Грамположительные микроорганизмы* | | |
| *Staphylococcus aureus* (MSSA) | Оксациллин2 Цефазолин3 | Клиндамицин Линкомицин Левофлоксацин Моксифлоксацин Даптомицин4 |
| MRSA MRCNS | Ванкомицин5 Линезолид Даптомицин4 | Цефтаролин Телаванцин6 |
| *Streptococcus viridans* | Ампициллин Бензилпенициллин Цефотаксим Цефтриаксон | Имипенем Меропенем |
| *Streptococcus pneumoniae* | Цефотаксим Цефтриаксон Цефтаролин | Ампициллин Имипенем Левофлоксацин Моксифлоксацин Цефепим |
| *Enterococcus faecalis* | Ампициллин | Ванкомицин Линезолид Левофлоксацин Моксифлоксацин |
| *Enterococcus faecium* | Линезолид Ванкомицин +/- гента- мицин | Даптомицин |
| VRE7 | Линезолид | Даптомицин Тигециклин |
| *Грамотрицательные* | | |
| *E. coli*, *P. mirabilis*,  *K. pneumoniae*  (БЛРС-) | ЦС III–IV поколения Пиперациллин/тазо- бактам Цефоперазон/сульбак- там ФХ | Карбапенем |
| *E. coli*, *P. mirabilis*,  *K. pneumoniae*, дру- гие энтеробактерии (БЛРС+) | Карбапенем | Цефоперазон/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Тигециклин8 |
| *K. pneumoniae*, *E. coli*  (Carb+) | Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бе- та-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина (более детально рекомендации приведены в табл. 3.6) | |
| *Acinetobacter spp.* | Цефоперазон/суль- бактам | Карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем); ампициллин/сульбактам ± АГ; тигециклин8 полимиксин В; тобрамицин9; амикацин9; ко- листиметат натрия9; ФХ ± АГ |

**Таблица 3.5.** *Окончание*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Микроорганизмы** | **Средства 1-й линии1** | **Альтернативные средства1** |
| *P. aeruginosa* | Пиперациллин/тазо- бактам  Цефтазидим  Цефепим (все +/- ами- кацин) | Карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем); ципрофлоксацин или ле- вофлоксацин; цефоперазон/ сульбактам; полимиксин В; тобрамицин9; амикацин9; колистиметат натрия9 |
| *Burkholderia cepacia* | Меропенем | Цефтазидим Ципрофлоксацин Ко-тримоксазол |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | Ко-тримоксазол10 | Тигециклин8 ФХ |
| *Candida albicans* | Флуконазол | Вориконазол Анидулафунгин Каспофунгин Микафунгин |
| *Candida non-albicans* | 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 яв- лениями 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 ван- комицин. 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: хоро- ший 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, яв- ляется применение нового липогликопептидного антибиотика телаванцина и нового цефалоспорина с анти-MRSA активно- стью 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 сле- дует учитывать возможность быстрого формирования к ним устойчивости MRSA в процессе лечения.

При пневмококковом сепсисе в качестве препаратов на- чальной терапии следует рассматривать цефалоспорины III поколения, учитывая возрастающую частоту штаммов

*S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к бензилпе- нициллину. В последние годы регистрируются также штаммы

*S. pneumoniae*, устойчивые к цефалоспоринам III поколения, поэтому при сепсисе с полиорганной недостаточностью и сеп- тическом шоке более надежными антибиотиками будут цефта- ролин, антипневмококковые фторхинолоны или карбапенемы. Среди грамотрицательных бактерий в этиологии вну-

трибольничного сепсиса преобладают энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*). Наибольшие проблемы возникают при выделении штаммов энтеробактерий, характеризующихся множественной резистентностью (главным образом в ре- зультате 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 эффек- тивности фторхинолонов и аминогликозидов при выделении штаммов-продуцентов БЛРС. Наиболее надежным режимом терапии сепсиса, вызванного БЛРС-продуцирующими энтеро- бактериями, в настоящее время следует признать назначение карбапенемов на раннем этапе лечения.

Другим важным механизмом резистентности грамотрица- тельных бактерий является индуцибельная гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз класса С, гидролизующие за- щищенные 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 антибакте- риальной терапии сепсиса, вызванного неферментирующими микроорганизмами — *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* Оба микроорганизма характеризуются множественными механиз- мами резистентности к антибактериальным средствам разных классов и быстрым формированием устойчивости в процессе терапии. Наиболее надежными препаратами в случае выде- ления *Acinetobacter spp.* являются цефоперазон/сульбактам, тигециклин и полимиксины, к карбапенемам в последние годы существенно увеличилась устойчивость за счет распро- странения штаммов, продуцирующих OXA-карбапенемазы. Чувствительность этого микроорганизма к цефепиму и ципро- флоксацину плохо прогнозируема, к другим бета-лактамным антибиотикам обычно наблюдается устойчивость.

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

вофлоксацин, ципрофлоксацин). В отношении полирези- стентных 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 увели- чения устойчивости *Candida albicans* к флуконазолу и при- родную устойчивость *Candida krusei* к этому антимикотику. Применение амфотерицина В лимитируется высокой токсич- ностью препарата, а эхинокандинов — высокой стоимостью лечения.

***Антибактериальная терапия инфекций, вызванных про- дуцентами карбапенемаз.*** С 2011 г. в Российской Федерации при госпитальных инфекциях, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Acinetobacter spp.,* начали выделять изоляты, устойчивые к карбапенемным антиби- отикам. Устойчивость оказалась связанной с продукцией глобально распространенных карбапенемаз: NDM-тип и VIM- тип (металло-бета-лактамазы, класс В), КРС-тип (сериновые бета-лактамазы, класс А) и ОХА-48-тип (сериновые бета-лак- тамазы, 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 не- которых стационарах отмечено формирование эндемичных очагов. Из Москвы и других регионов сообщают преимущест- венно о распространении карбапенемаз ОХА-48-типа. Есть все 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, аминоглико- зидам), но часто сохраняют чувствительность к тигециклину,

полимиксинам и фосфомицину [5]. В то же время необхо- димо отметить, что уровень устойчивости к карбапенемам, опосредуемый отдельными карбапенемазами, может сущест- венно различаться. Так, для продуцентов карбапенемаз VIM- и ОХА-типа характерны относительно невысокие значения МПК карбапенемов, наибольшие значения МПК отмечают у продуцентов карбапенемаз NDM-типа. Накопленные к на- стоящему времени данные свидетельствуют, что меропенем (в максимальных дозах и при продленной инфузии) сохра- няет клиническую эффективность при МПК в отношении возбудителей ≤ 8–16 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 возни- кает вопрос о выборе нескольких препаратов для включения в режимы комбинированной терапии. Однако для обоснова- ния 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 перспек- тивный ингибитор бета-лактамаз авибактам подавляет актив- ность сериновых карбапенемаз (КРС-тип и ОХА-тип), но не металло-бета-лактамаз (NDM-тип и VIM-тип).

В настоящее время для детекции КПЭ и типирования карбапенемаз предлагается ряд фенотипических и генети- ческих методов. Выбор конкретных методических подходов и формирование алгоритма диагностики лежат в сфере от- ветственности 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 ги- бридизационно-флюоресцентной детекцией продуктов ампли- фикации; аналогичные системы коммерческого изготовления,

допускающие использование разнообразных амплификаторов;

«закрытые» коммерческие системы картриджного типа (сис- тема GeneXpert). Последний вариант предполагает минималь- ное участие оператора и основан на использовании автомата, осуществляющего все этапы исследования от выделения ДНК до учета результата, длительность исследования — менее од- ного часа, однако этот вариант финансово наиболее затратный. Второй метод — фенотипическая детекция карбапенемазной активности у бактериальных культур, основанная на измене- нии реакции среды (рН) при ферментативном гидролизе ме- ропенема 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 Рос- сийской Федерации.

Режимы антибактериальной терапии инфекций, вызван- ных КПЭ, не отработаны, поскольку проспективные рандо- мизированные исследования практически отсутствуют. Таким образом, однозначные рекомендации по выбору оптимально- го 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 монотера- пии 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 эффек- тивность различных комбинированных режимов антибакте- риальной терапии (карбапенем + колистиметат натрия или полимиксин В; карбапенем + тигециклин; тигециклин + ко- листиметат натрия или полимиксин В; карбапенем + тигеци- клин + колистиметат натрия; фосфомицин + тигециклин или колистиметат натрия) [4, 7, 9]. Важно отметить, что в большин- ство исследований были включены пациенты с инфекциями, вызванными продуцентами карбапенемаз КРС-типа. Насколь- ко полученные данные можно экстраполировать на инфекции, вызванные продуцентами других карбапенемаз, неизвестно.

Таким образом, на фоне существенного дефицита надеж- ной информации наиболее обоснованы в настоящее время рекомендации о применении комбинированной антибакте- риальной 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, существен- ную помощь при выборе терапии оказывает количественная оценка чувствительности к карбапенемам. При значении МПК меропенема или дорипенема 8,0 мкг/мл и меньше можно с до- статочной уверенностью рекомендовать включение карбапе- немов 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, выз- ванной карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями и ацинетобак- териями

|  |  |
| --- | --- |
| **Микроорганизм** | **Схемы терапии** |
| *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.* | **При МПК меропенема или дорипенема ≤ 8,0 мкг/мл** Максимальные дозы меропенема1 или дорипенема1 (продленная инфузия) + полимиксины или тигеци- клин в зависимости от чувствительности возбуди- теля  Меропенем1 или дорипенем1 + сульбактам (ампицил- лин/сульбактам или цефоперазон/сульбактам) +/- ти- гециклин  Цефтазидим/авибактам2 |
| **При МПК меропенема > 8,0 мкг/мл** Полимиксины + тигециклин +/- аминогликози- ды +/- фосфомицин  Эртапенем + меропенем  Цефтазидим/авибактам2 |
| **При отсутствии данных о значениях МПК меропе- нема**  Различные комбинации 3 или 4 антибиотиков: карбапенем1; тигециклин; полимиксины; цефопера- зон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфо- мицин; аминогликозид; цефтазидим/авибактам2 |

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 сом- нительна, 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 добав- ление в комбинацию третьего препарата в зависимости от ре- зультатов чувствительности (фосфомицина или аминоглико- зидов). 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 антибио- тиков ампициллин/сульбактам и цефоперазон/сульбактам), поскольку сериновые карбапенемазы класса А и D чувстви- тельны 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 имеющи- еся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии сепсиса были получены при иссле- довании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффек- тивность оригинальных и генерических препаратов, ограни- ченно. Более того, в последние годы регулярно появляются результаты исследований, показывающие более низкую анти- микробную активность *in vitro*, а также эффективность в экс- перименте и клинике некоторых генерических антибиотиков по сравнению с оригинальными даже при их фармацевтиче- ской эквивалентности.

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

нальные препараты. В случае получения качественных дан- ных о сопоставимой эффективности (терапевтической эк- вивалентности) 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 эффектив- ности и безопасности.

**Путь введения и дозирование антимикробных средств.** При сепсисе предпочтительным является внутривенное вве- дение антибактериальных средств. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции ЖКТ воз- можно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонами и линезолидом) — так называе- мая ступенчатая терапия.

Убедительных данных о преимуществе внутриартериаль- ного или эндолимфатического введения антибиотиков не имеется. Внутриполостное введение антимикробных средств нецелесообразно.

При тяжелых бронхолегочных инфекциях, вызванных слабочувствительными штаммами *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, возможно системную антибиотикотерапию сочетать с ин- галяционным введением антибиотиков в специальных ле- карственных формах (тобрамицин, амикацин, цефтазидим, колистиметат натрия).

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

высокая вероятность достижения эффекта при длительной инфузии антибиотика (при той же дозе) показана при при- менении дорипенема, меропенема, цефепима, цефтазидима, пиперациллин/тазобактама. В настоящее время продленные инфузии разрешены в инструкции по медицинскому при- менению 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 препара- тов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, для аминогликозидов было показано, что при однократном введении их правильно рассчитанной суточ- ной дозы (с учетом должной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и без- опасность.

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 Оксациллин | 2 г 4–6 раз в сутки  2 г 4–6 раз в сутки |
| ***Цефалоспорины без антисинегнойной активности*** | |
| Цефазолин Цефотаксим Цефтриаксон Цефтаролин | 2 г 3–4 раза в сутки  2 г 3–4 раза в сутки1 (до 6 г при инфекциях ЦНС) 2 г 1–2 раза в сутки1  0,6 г 2 раза в сутки |
| ***Цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью*** | |
| Цефепим Цефтазидим | 2 г 2–3 раза в сутки2  2 г 3 раза в сутки |
| ***Карбапенемы*** | |
| Меропенем Имипенем Дорипенем Эртапенем | 1–2 г 3–4 раза в сутки (3-часовая инфузия)3 1 г 3–4 раза в сутки3  0,5–1 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия)3  1 г 1 раз в сутки |
| ***Комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз*** | |
| Амоксициллин/клаву- ланат | 1,2 г 3–4 раза в сутки |

*Продолжение ▶*

**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 Амикацин Гентамицин Тобрамицин | 15 мг/кг 1 раз в сутки4  500 мг 2 раза в сутки10  5–7 мг/кг 1 раз в сутки4  300 мг 2 раза в сутки10 |
| ***Линкозамиды*** | |
| Клиндамицин | 600 мг 3–4 раза в сутки |
| Линкомицин | 600 мг 3–4 раза в сутки |
| ***Фторхинолоны без антисинегнойной активности*** | |
| Моксифлоксацин Офлоксацин | 400 мг 1 раз в сутки  400 мг 2 раза в сутки |
| ***Фторхинолоны с антисинегнойной активностью*** | |
| Левофлоксацин5 Ципрофлоксацин | 500 мг 1–2 раза в сутки или 1 г 1 раз в сутки  600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 2–3 раза в сутки |
| ***Препараты, активные в отношении MRSA*** | |
| Ванкомицин Даптомицин Линезолид Телаванцин | 1 г 2 раза в сутки6  4–6 мг/кг 1 раз в сутки7  600 мг 2 раза в сутки  10 мг/кг 1 раз в сутки8 |
| ***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 сутки9 |
| Колистиметат натрия (колистеметат натрия, полимиксин Е) | 2–3 млн МЕ (160–240 мг) 2 раза в сутки10 |
| 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 перораль- ный 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 про- гнозируется 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 рекомен- дуют 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 бак- териемии 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 пре- паратов.** 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 сеп- сиса, а также клинические данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации антибактериальных средств свидетельствуют в пользу моно- терапии. С другой стороны, снижение риска развития рези- стентности (в экспериментальных исследованиях), например, у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, при проведении комбинированной антибактериальной терапии, а также тео- ретическая возможность синергизма между некоторыми анти- биотиками (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 бе- та-лактамами как в плане клинической эффективности, так и по риску развития устойчивости в процессе лечения. Оди- наковая клиническая эффективность монотерапии и ком- бинированной терапии показана для сепсиса, вызванного *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* [6]. В некоторых исследова- ниях показано отчетливое преимущество комбинированной антибактериальной терапии при сепсисе, вызванном полире- зистентными грамотрицательными бактериями [2, 3]. Сход- ные данные приведены в мета-анализе [11].

В случае слабочувствительных или панрезистентных штам- мов *P. aeruginosa* возможно комбинированное назначение антисинегнойного бета-лактама с аминогликозидом или ан- тисинегнойным фторхинолоном.

При сепсисе комбинации антимикробных средств целесо- образны в следующих ситуациях:

* + при высокой вероятности анаэробной микрофлоры (ин- фекции брюшной полости и малого таза, головы и шеи) добавление к цефалоспоринам, аминогликозидам или фторхинолонам метронидазола или линкозамида;
  + при риске MRSA (см. табл. 3.2) добавление к любому ан- тибактериальному препарату линезолида, ванкомицина, даптомицина, цефтаролина или телаванцина;
  + при риске инвазивного кандидоза или выявлении грибов из стерильных локусов добавление к любому режиму антибактериальной терапии системного антимикотика. **Оценка эффективности терапии.** Клиническая оценка эффективности антимикробной терапии базируется на дина- мике лихорадки, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, ок- сигенации 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 антибакте- риальной терапии обычно отмечается через 48–72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию сепсиса в тече- ние 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 лече- ния при отсутствии клинического улучшения и/или положи- тельной динамики лабораторных показателей, а также при выделении резистентного к проводимой терапии возбудителя (при отсутствии клинического улучшения) (см. табл. 3.5, 3.6). **Деэскалация терапии.** Стартовая эмпирическая антибак- териальная 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 препара- там с более узким спектром активности (например, выделена

*E. coli*, чувствительная к цефалоспоринам III поколения, при эмпирическом назначении карбапенема).

Подобная тактика, получившая название деэскалации те- рапии, 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 исследо- вания и оценка этиологической роли микроорганизмов, выде- ленных из нестерильных локусов (мокрота, эндотрахеальный аспират, отделяемое из дренажей или раны).

Проблемой проведения деэскалации в России являются сложности с достоверным определением чувствительности к антибактериальным препаратам в микробиологических лабораториях и определением некоторых механизмов устой- чивости к антибиотикам (например, устойчивость энтеро- бактерий 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 ли- незолида (ванкомицина) и коррекция терапии на следую- щий день по результатам микроскопии материала нижних дыхательных путей или выделенных микроорганизмов: при отсутствии грамположительных кокков возможна отмена линезолида (ванкомицина), при отсутствии грамотрицатель- ных бактерий — отмена карбапенема. Другим примером де- эскалации является назначение при катетер-ассоциирован- ном 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 прове- дения деэскалации эмпирической антибактериальной терапии (клинических, микробиологических, экономических), ее воз- можная реализация на практике определяется соблюдением всех необходимых условий: наличие качественной микробио- логической лаборатории, адекватного материала для исследова- ния, полученного с помощью инвазивных методов, постоянного проведения микробиологического мониторинга в отделении.

**Продолжительность антимикробной терапии.** Антими- кробная терапия сепсиса проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезнове- ния основных симптомов инфекции. В связи с отсутствием патогномоничных признаков бактериальной инфекции абсо- лютные критерии прекращения антибактериальной терапии установить сложно. Обычно вопрос о прекращении анти- микробной терапии решается индивидуально на основании комплексной оценки динамики состояния пациента. В общем виде критерии достаточности антимикробной терапии сепси- са могут быть представлены следующим образом:

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

Сохранение только одного признака бактериальной ин- фекции (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 изме- нений в периферической крови не должна однозначно трак- товаться как неуспех терапии и может быть проявлением постинфекционной астении или небактериального воспале- ния после оперативного вмешательства и не требует обяза- тельного продолжения антибактериальной терапии. Также следует расценивать и сохранение умеренного лейкоцитоза (9–12 × 109/л) при отсутствии сдвига влево и других призна- ков бактериальной инфекции. Изолированная лихорадка без других признаков системной воспалительной реакции и при- знаков несанированного очага инфекции может быть прояв- лением гиперчувствительности к антимикробным препаратам и обычно прекращается после отмены терапии.

В любых ситуациях выявление нормальных значений С-ре- активного 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. Бо- лее длительная антимикробная терапия нежелательна из-за развития возможных осложнений лечения, риска селекции резистентных штаммов и развития суперинфекции, в том

110 *Глава 3. Антимикробная терапия сепсиса Литература* 111

числе вызванной *C. difficile*. В двойном слепом исследовании показана одинаковая клиническая и бактериологическая эф- фективность 8- и 15-дневной терапии НПивл, при этом риск селекции резистентных штаммов был выше при более длитель- ном 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 ин- фекции другой локализации.

В определенных клинических ситуациях требуются более длительные режимы антибактериальной терапии. Обычно это рекомендуется для инфекций, локализующихся в органах и тка- нях, в которых терапевтические концентрации антибиотиков труднодостижимы, следовательно, имеется более высокий риск персистирования возбудителей и рецидивов инфекции. Это относится, прежде всего, к остеомиелиту, инфекционному эн- докардиту. Рекомендации по длительности терапии этих инфек- ций 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 антими- кробной терапии сепсиса относятся к наиболее характерным и часто встречающимся в медицинской практике внебольнич- ным и нозокомиальным бактериальным инфекциям. Вместе с тем некоторые сложные клинические ситуации не рассма- триваются 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). — Р. 1589–1596.
2. *Kumar A., Zarychanski R., Light B.* Cooperative Antimicrobial Ther- apy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early com- bination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis // Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 38. — Р. 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-Nega- tive Microorganisms // Antimicrob. Agents Chemother. — 2010. — Vol. 54 (9). — Р. 3590–3596.
4. *Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., La Plante K.L.* Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections // Open Fo- rum Infect. Dis. 2014.
5. *Nordmann P., Dortet I., Poirel L.* Carbapenem resistance in Enterobac- teriaceae: here is the storm! // Trends Mol. Med. — 2012. — Vol. 18. — Р. 263–272.
6. *Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K. et al*. Beta-Lactam mono- therapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-anal- ysis of randomised trials // BMJ. — 2004. — Vol. 328. — Р. 668–672.
7. *Qureshi Z.A., Paterson D.L., Potoski B.A.* et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2012. — Vol. 56 (4). — Р. 2108–2113.
8. *Rodriguez-Bano J., Cisneros J.M., Cohos-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). — Р. 337–337.
9. *Tumbarello M., Viale P., Viscoli C. et al*. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbap- enemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy // Clin. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 55 (7). — Р. 943–950.
10. *Weinstein M.P., Towns M.L., Quartey S.M. et al*. The clinical signifi- cance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective compre- hensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 24 (4). — Р. 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). — Р. 1651–1664.

1. *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). — Р. 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 анаэроб- ный путь, что сопровождается развитием метаболического ацидоза вследствие накопления продуктов анаэробного гли- колиза (лактат и пируват), ионов водорода и неорганических фосфатов. Отмечают повышение внутриклеточной концентра- ции ионизированного кальция и снижение активности калия. В результате сокращения синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) возникают критический дефицит энергии, повреждение ми- тохондрий 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 поврежде- нию, которое развивается по мере восстановления кровотока. На фоне проводимой интенсивной терапии имеют место из- менения 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

112

* 1. *Патогенез дизоксии при сепсисе* 113

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

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

Учитывая, что интенсивную терапию сепсиса и септическо- го шока часто проводят, когда его этиология еще неизвестна или требует уточнения, особое значение имеют методы мо- ниторинга, позволяющие максимально быстро, относительно точно и достаточно специфично («топически») диагностиро- вать гемодинамические нарушения и отследить непосредст- венные эффекты лечебных мероприятий (см. рис. 4.1).

Общие признаки шока включают гипотензию, изменения в «диагностических окнах» (кожный покров, темп диуре- за, 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 «ор- ганоспецифические» расстройства носят острый характер и не должны полностью объясняться исходной дисфункцией

6–48 ч

6–48 ч

6 ч

Время

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

Смерть

Удаление жидкости

альбумин, диуретики, ЗПТ

Выживание

Отек ЖКТ ВБГ/АКС

АД СРЕД,

лактат, диурез, клиренс, ВУО/ВПД, ИВСВЛ,

внутри- брюшное давление, функция почек

Позднее целена- правленное удаление жидкости: диуретики, альбумин, ЗПТ

**Гидроба- ланс:** отрицатель- ный

**удар**

**Третий**

Токсические продукты

**Синдром глобального усиления проницаемости (GIPS)**

Рефрактерный шок Преобладание провоспали- тельных цитокинов над противовоспалительными Сохранение капиллярной утечки Усиление органного повреждения

Периферич. отеки

Печеночная недостаточность Повреждение ЦНС

Разрешение шока

Баланс системных цитокинов Прекращение капиллярной утечки Восстановление ОЦК Восстановление гемодинамики

и функции почек

ОПП: повышение креатинина, олигурия **Второй**

Острое повреждение кишечника: вторичная ВБГ/АКС **удар**

Органная дисфункция: ПОН

ОРДС: снижение PaO2/FiO2, повышение ИВСВЛ

АД СРЕД,

лактат, диурез, ScvO2/SvO2

Ответ на инфузионную нагрузку

Дистрибутивный шок: фаза «отлива» Гипотензия/гиповолемия/олигурия Депрессия миокарда

Формирование интерстициального отека Гипоксия тканей/гиперлактатемия

Ранняя целена- правленная терапия

Инфузионн- ная терапия

**Гидроба- ланс:** раннее достижение адекватного баланса

Жидкости Терапия Мониторинг

**Первый удар**

Ответ на инфузионную нагрузку

и ИВСВЛ

Консерва- тивная ин- фузионная терапия

Клинические биомар- керы

**Гидро- баланс:** равновесие

Отек легких ОРДС

Фаза «прилива»: мобилизация жидкости

Повышение диуреза Разрешение (клиренс) отека Снижение ИВСВЛ Прекращение ИВЛ

Отек мозга

Отек почек ОПП/ОКН

Микроциркуляторный дистресс Вазодилатация, капиллярная утечка, утрата ауторегуляции

цитоксинов,

ивация радикалов 2

ССВО

актвысвобождение O

Системное

Повреждение

Травма, сепсис, ожоги, кровопотеря

48–72 ч

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 про- чими метаболическими признаками неадекватной перфузии. По мере устранения гиповолемии быстро развивается гипер- динамия 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. Гиподинамиче- ский вариант при септическом шоке встречают реже, поэтому необходимо исключить сопутствующие сердечную недоста- точность и гиповолемию тяжелой степени. При сепсисе часто развивается неишемическая систолическая дисфункция серд- ца, связанная с токсическим воздействием бактериальных продуктов и медиаторов воспаления (оксид азота, TNF-α и IL-1β) на фоне адекватной коронарной перфузии и мета- болической активности миокардиоцитов. Миокардиальная депрессия проявляется снижением фракции изгнания левого желудочка и бивентрикулярной дилатацией, которые, как пра- вило, разрешаются в течение 7–10 сут от начала заболевания. В исследовании *A. Vieillard-Baron* и соавт. (2008) убедительно показано, что частота глобальной гипокинезии левого желу- дочка (снижение фракции изгнания < 45%) наблюдали у 60% пациентов с гипердинамическим вариантом септического шока. Свой вклад в дисфункцию сердца также вносят вну- триклеточные нарушения обмена кальция и отек миокарда.

Дистрибутивные нарушения, характерные для сепсиса, могут протекать параллельно с дисфункцией миокарда и ги- поволемией, носящей относительный или абсолютный ха- рактер. Вероятные причины гиповолемии включают перерас- пределение 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 сниже- нием волюметрических маркеров преднагрузки и давлений заполнения сердца. Вместе с тем использование вазопрес- сорной 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 респи- раторного 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 сопровождает- ся 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 эндотелиально- го гликокаликса — пристеночной сети мебранно-связанных гликопротеинов и протеогликанов, высокочувствительной к оксидативному стрессу.

Инфузионная терапия и манипуляции с балансом жид- костей являются основополагающими инструментами це- ленаправленной терапии (ЦНТ) при септическом шоке и сепсисе. Привлекательной для практического воплощения является концепция, представленная в обзоре *E.A. Hoste* и со- авт. (2014), с выделением основных стадий и приемов ин- фузионной терапии, — концепция ROSE{D} — **R**esuscitation (спасение), **O**ptimization (оптимизация), **S**tabilization (стаби- лизация), **E**vacuation (эвакуация) {**D**e-escalation (деэскалация)} (*табл. 4.1, 4.2*). Важно отметить, что выбор тактики введения, объема и типа инфузионной среды при сепсисе может оказы- вать влияние на частоту осложнений и исходы.

Сепсис отличается более или менее отчетливой фазовостью течения. Ранняя фаза септического шока, как правило, ограни- ченная 3–12 ч от начала заболевания, отличается снижением глобальной доставки кислорода (DO2) на фоне уменьшения внутрисосудистого объема и содержания кислорода (СaO2) 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 (VO2) в условиях его нормальной или даже су- пранормальной 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 Е.A. et al.; ADQI, 2014; Кузьков В.В., Киров М.Ю., 2015)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Стадия** | **Тактика** | **Комментарии/определения** |
| **R**esuscita- tion — спа- сение | Введение жидкости для устранения угрожающего жизни состояния, сопрово- ждающегося наруше- ниями 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 перфу- зии тканей) |
| **O**ptimiza- tion — опти- мизация | Осознанный и це- ленаправленный выбор типа инфу- зионной среды, объема и скорости введения. Цель — оптимизация перфузии тканей  и поддержание ее в последующем | Продленная инфузия для замещения потерь и предупреждения поврежде- ния органов (например, перед вмеша- тельством или введением рентгенокон- трастного препарата) |
| **S**tabiliza- tion — ста- билизация | Введение жидкости для коррекции потерь, не восполняемых внутрь. Ти- труется по потребности и подразумева- ет замещение продолжающихся потерь (вероятно, не более 1–2 мл/кг/ч) |
| **E**vacuation (De-escala- tion) — эва- куация (де- эскалация) | Свертывание (минимизация) инфузионной терапии. Оптимиза- ция гидробаланса за счет мобилиза- ции внесосудистой жидкости | Суточный гидробаланс — разность поступившей и выделенной за сутки жидкости. Кумулятивный гидроба- ланс — разность объема поступившей жидкости и потерь за ограниченный период времени (например, за 5 сут). Перегрузка жидкостью — соотно- шение кумулятивного гидробаланса  к исходному весу тела > 10%. Сопрово-  ждается ухудшением исходов |

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Характери- стика** | **Стадия** | | | |
| **R** | **O** | **S** | **Е (D)** |
| Принципы | Спасение жизни | Спасение орган- ной функции | Поддержка органной функции | Восста- новление органов |
| Цели | Коррек- ция шока | Оптимизация  и поддержание перфузии | Нулевой или отр. гидроба- ланс | Мобилиза- ция жидко- сти |
| Время (обыч- но) | Минуты | Часы | Дни | Дни и не- дели |
| Проявления | Тяжелый шок | Нестабильное состояние | Стабильное состояние | Восстанов- ление |
| 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 представ- ляет собой своеобразный «интерстициальный подпор» для сосудистого русла. В связи с вышесказанным принято гово- рить о ранней ЦНТ, целью которой является купирование острейших гемодинамических нарушений и предупреждение отсроченных осложнений с прерыванием патофизиологиче- ских «порочных кругов».

Если ранняя ЦНТ, как правило, преследует цель увели- чения DO2 и VO2, в позднем периоде септического процесса может быть целесообразным поддержание DO2, для чего ис- пользуют инструменты противоположного действия, напри- мер контролируемое ограничение поступления жидкости или даже направленная дегидратация, а также агрессивное отлучение от фармакологической или механической поддерж- ки кровообращения.

# Устранение дизоксии при сепсисе

Исходя из патофизиологических механизмов сепсис-инду- цированной дизоксии, можно выделить следующие стратеги- ческие направления терапии, направленной на оптимизацию транспорта и потребления кислорода при сепсисе.

1. Гемодинамическая поддержка — оптимизация DO2 (нор- мализация его «макрогемодинамических» детерминант).
2. Метаболическая поддержка — устранение дефицита экстракции или повышение потребления кислорода:
   1. оптимизация микроциркуляции;
   2. устранение цитопатической дизоксии («митохондри- альный дистресс»).

Формальная оптимизация «макрогемодинамических» де- терминант DO2, как правило, не вызывает серьезных затруд- нений при гипердинамической форме септического шока. Однако не менее важной задачей является оптимизация VO2 клетками. Эта задача может быть решена лишь путем внедре- ния комплексного подхода к терапии, реализующего одновре- менно оптимизацию доставки кислорода и нормализацию его потребления. Рассмотренные ниже подходы к оптимизации

DO2 при сепсисе основаны на клинических исследованиях высокой степени доказательности, рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2012.

**Оптимизация доставки кислорода.** Целью оптимизации гемодинамики при сепсисе являются нормализация детерми- нант DO2 и коррекция дисфункции миокарда, вазодилатации и нарушения кислородтранспортной емкости крови.

Как уже указано ранее, нарушения гемодинамики при сеп- сисе 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 наруше- ний является нормализация преднагрузки, что может быть реализовано за счет инфузионной терапии. Введение препара- тов с инотропным или вазопрессорным эффектами позволяет нормализовать соответственно сократимость миокарда и со- судистый 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 обес- печивает повышение венозного возврата, но и способствует нормализации микроциркуляции («рекрутмент микроцир- куляции»). С учетом текущих рекомендаций представляется целесообразным разделение мероприятий 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 гипотен- зией или повышенной концентрацией лактата в сыворотке крови (> 4 ммоль∙л–1) **{1C}**. Отсроченное поступление в ОРИТ не должно служить причиной задержки лечебных мероприя- тий в так называемые золотые часы терапии сепсиса (в пре- делах 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 че- тырех физиологических показателей, к которым необходимо стремиться в рамках стартовой терапии септического шока

### {1C}:

1. центральное венозное давление 8–12 мм рт. ст.;
2. АДсред. ≥ 65 мм рт. ст.;
3. скорость диуреза ≥ 0,5 мл/кг/ч;
4. насыщение кислородом центральной (из верхней полой вены — ScvO2) или смешанной (из легочной артерии — SνO2) венозной крови соответственно ≥ 65% или ≥ 70%. Если не удается достигнуть целевых значений ScvO2 или

SνO2, рекомендуют предпринять дальнейшие усилия, направ- ленные на повышение доставки кислорода, а именно **{2C}**:

* продолжение инфузионной терапии;
* нормализация концентрации гемоглобина (переливание эритроцитарной массы);
* введение добутамина (до 20 мкг∙кг–1∙мин–1).

Следует указать возможные ограничения этих рекоменда- ций. Так, показатель ЦВД обладает ограниченной диагности- ческой ценностью для решения вопроса о проведении инфузи- онной терапии и должен использоваться лишь в совокупности с другими параметрами, отражающими волемический 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 соотно- шения венозного возврата и производительности сердца, но и от таких факторов, как внутригрудное и внутрибрюшное давление, диастолическая податливость миокарда и т.д. Повы- шение 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 повы- шением ЦВД, не отражающим истинное состояние венозного возврата и сократимости. В этой ситуации рекомендован по- вышенный диапазон целевых значений ЦВД (12–15 мм рт. ст.),

однако попытки достижения этих значений могут сопрово- ждаться объемной перегрузкой малого круга кровообращения и отеком легких.

Предложенное целевое значение АДсред. (≥ 65 мм рт. ст.) основано на исследовании *M. Varpula* и соавт., в котором на- ряду с прочими физиологическими показателями снижение АДсред. менее рекомендованного значения сопровождалось ухудшением исхода у больных с сепсисом. Однако у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией для профилак- тики 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 из- гнания (АДсред.) терапия гемодинамики при сепсисе и сеп- тическом шоке может проводиться под контролем таких во- люметрических параметров кровообращения, как индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК) и индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО). В ряде исследо- ваний 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 на- блюдаемого при сепсисе. С учетом возможных нежелательных последствий активного возмещения дефицита внутрисосуди- стого объема крови представляется целесообразной количест- венная оценка содержания жидкости в легочном интерстиции путем измерения показателя ИВСВЛ. Важными дополнениями

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

Основным препятствием на пути «кислородного пото- ка» при сепсисе является VO2 тканями, что обусловлено раз- витием микроциркуляторно-митохондриального дистресса. В связи с этим особое значение имеет развитие методов так называемого метаболического мониторинга, позволяющего оценить конечный эффект мероприятий, направленных на оп- тимизацию DO2 и на активность процесса окислительного фосфорилирования, протекающего в клетках. Показатели, используемые с этой целью, могут быть разделены на следу- ющие две группы:

1. глобальные (универсальные) метаболические показа- тели — ScvO2 и SνO2, градиент парциального давления CO2 в артериальной и венозной крови, концентрация лактата, показатель BE и т.д.
2. локальные (органоспецифические) метаболические по- казатели — парциальное давление (PtO2) и насыщение (StO2) ткани определенной области кислородом, локаль- ные градиенты парциального давления CO2, тканевое значение pH (pHi) и т.д.

Кроме того, активность VO2 при сепсисе может быть оце- нена за счет непосредственного мониторинга состояния ми- кроциркуляции 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 (Сecconi et al., 2014).

Использование в рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2012 показателей ScvO2 и SνO2 основано на результатах ши- роко известного исследования, которое уже упоминалось (Rivers E.P. и соавт.). Проведение ранней ЦНТ, направленной на оптимизацию DO2 у пациентов с септическим шоком под контролем показателя ScvO2 (непрерывный мониторинг), со- провождалось снижением летальности на 15%, укорочением

длительности нахождения в ОРИТ на 3,8 сут и снижением стоимости терапии (*рис. 4.2*). Вместе с тем следует подчерк- нуть, что результаты этого исследования не раз подвергались критике. Так, часто уже на ранних стадиях сепсиса показатель SνO2 может превышать 70–75%, что обусловлено цитопати- ческой дизоксией и системным шунтированием. Результаты исследования *E.P. Rivers* противоречат результатам схоже- го рандомизированного исследования *L. Gattinoni* и соавт. (1995), в котором оптимизацию гемодинамической терапии осуществляли под контролем SνO2. Более того, три недавних крупных рандомизированных исследования (ProCESS, ARISE и ProMISE) показали, что алгоритм ЦНТ, предложенный



**Да**

≥ 70%

**Цели достигнуты?**

**Нет**

Добутамин

≥ 70%

≥ 70%

Переливание эритр. < 70%

массы до повышения гематокрита > 30%

**2**

< 70%

≥ 65 мм рт. ст.

< 90 мм рт. ст.

**ScvO**

< 65 мм рт. ст. Вазопрессоры/

* 90 мм рт. ст. вазодилататоры

**СРЕД.**

**АД**

8–12 мм рт. ст.

Кристаллоиды

Коллоиды

< 8 мм рт. ст.

**ЦВД**

Кислородотерапия ± интубация трахеи **ИВЛ**

Катетеризация центральной вены и артерии

Седация/ миорелаксация

(в случае интубации)

Дальнейшая терапия

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

*E.P. Rivers*, в современных условиях не обеспечивает улучше- ния 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 зна- чения ScvO2 в интервале между 65 и 75% (70 ± 5%). Представ- ляется целесообразным дальнейшее изучение и дифференци- рование подходов к оптимизации транспорта кислорода при снижении доставки (снижение ScvO2 и SνO2) или потребления (повышение SνO2 и ScvO2). В частности, повышение VO2 при сепсис-индуцированной дисфункции микроциркуляции мо- жет быть достигнуто при помощи так называемых приемов микроциркуляторного рекрутмента, подразумевающих пря- мое устранение гетерогенности микроциркуляции за счет использования вазодилататоров (например, нитроглицерин) или инодилаторов (добутамин, левосимендан) на фоне вос- полнения емкости сосудистого русла и применения ингиби- торов вазоконстрикции. Тем не менее этот подход требует дальнейшего клинического обоснования.

**Поддерживающая гемодинамическая терапия (последу- ющие 48 ч).** После этапа начальной гемодинамической опти- мизации продолжают мероприятия, направленные на даль- нейшую стабилизацию гемодинамики и улучшение DO2 (*поддерживающая или базовая гемодинамическая терапия*). В рамках этого этапа оптимизация DO2 основана на продол- жении инфузионной терапии, вазопрессорной и/или инотроп- ной 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.

### Инфузионная терапия

* Начальная инфузионная терапия с использованием кри- сталлоидных растворов **{1B}**. Дополнительное назначе- ние альбумина пациентам, требующим массивной ин-

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

* Избегать назначения гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК) **{1C}**.
* Начальная инфузионная нагрузка кристаллоидами в объ- еме 30 мл∙кг–1 у больных с сепсис-индуцированной ткане- вой гипоперфузией и предполагаемой гиповолемией **{1C}**.
* Тест с инфузионной нагрузкой, базирующийся на дина- мических или статических показателях преднагрузки, до улучшения гемодинамики (без градации).

Таким образом, в качестве первоначальной меры стаби- лизации гемодинамики рекомендуют инфузионную замести- тельную терапию. Препаратами первого ряда при начальной интенсивной терапии сепсиса или септического шока являют- ся кристаллоиды. При назначении кристаллоидных растворов следует принимать во внимание следующие показатели состо- яния пациента: осмолярность и электролитный состав плазмы, кислотно-основное состояние, наличие нарушений углеводно- го 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 значимо чаще возникали коагулопатия, повышенная кровопотеря, потребность в ге- мотрансфузии, острое повреждение почек и необходимость в почечной заместительной терапии (Myburgh J.A, 2012; SSC- 2012). При потребности в большом объеме кристаллоидов и на фоне гипопротеинемии (общий белок < 50 г∙л–1) и гипо- альбуминемии (альбумин < 20 г∙л–1) может быть использован раствор альбумина (Щеголев А.В. и соавт., 2015). В качестве инфузионных сред, которые могут рассматриваться в комплек- се внутривенно вводимых препаратов, следует рассмотреть растворы желатины (без градации).

Несмотря на рекомендацию по начальной инфузионной нагрузке кристаллоидами в объеме минимум 30 мл∙кг–1, у не- которых пациентов может быть необходимо более быстрое

введение и бóльшее количество жидкости (SSC-2012). В то же время пациентам с признаками дыхательной недостаточности и ОРДС следует ограничить гидробаланс, чтобы избежать про- грессирования отека легких. Стратегии ограничения гидроба- ланса при сепсис-индуцированном ОРДС следует придержи- ваться 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 пуль- сового давления и ударного объема, динамика СВ, АД, ЧСС, диурез, лактат, ScvO2, показатели эхокардиографии (Эхо-КГ), ГКДО, ИВСВЛ).

При отсутствии рекомендаций об однозначной необходи- мости 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 удается восста- новить адекватное АД и перфузию органов, следует незамед- лительно начать введение вазопрессоров.

### Вазопрессорная терапия

* Использование норэпинефрина (норадреналина) в ка- честве вазопрессора первой линии для поддержания АДсред. ≥ 65 мм рт. ст. при септическом шоке **{1C}**.
* Использование эпинефрина (адреналина) в случае реф- рактерной гипотензии **{2B}**.
* Допамин не рекомендован для применения за исключе- нием ряда состояний (брадикардия) **{2С}**.

Рекомендуется назначение норэпинефрина как препара- та первого выбора, эпинефрина — при неэффективности норэпинефрина. На фоне высокого СВ и артериальной гипо- тензии, несмотря на введение норэпинефрина и эпинефри- на, может быть использован фенилэфрин (мезатон). Целе- вой задачей назначения вазопрессоров является достижение АДсред. > 65 мм рт. ст. Есть данные о том, что адреналин ока- зывает негативное воздействие на перфузию желудочно-ки- шечного тракта. Использование допамина при септическом

шоке не рекомендуется в связи с повышением частоты арит- мий и летальных исходов (Fawzy A., 2015). Согласно проведен- ному 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 низ- ких доз допамина (до 5 мкг/кг/мин) для защиты почек, так как его положительные эффекты на функцию почек не установ- лены; кроме того, допамин показывает неблагоприятные эн- докринологические 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, требу- ющим вазопрессорной поддержки, и/или с ОРДС рекомен- дуется установить артериальный катетер для инвазивного мониторинга АД и газового состава крови и, желательно, для мониторинга CВ и параметров преднагрузки (SSC-2012; Кузь-

ков В.В., Киров М.Ю., 2015; Щеголев А.В., 2015).

### Инотропная терапия

* Инфузия добутамина на фоне септического шока реко- мендована 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 **{1C}**.
* При этом нецелесообразно повышение СВ до супра- нормальных значений (> 3,5 л∙мин–1∙м–2; **{1B}**). Несмо- тря на наличие у левосимендана ряда положительных эффектов (Zangrillo A., 2015), для доказательства це- лесообразности его рутинного применения в терапии септического шока требуются дальнейшие исследования.

### Использование препаратов крови

В отсутствие признаков тканевой гипоперфузии, ишеми- ческой болезни сердца (ИБС) и кровотечения рекомендовано

поддержание гемоглобина (Hb) на уровне 70–90 г∙л–1 **{1B}**. Трансфузия эритроцитарной массы может быть назначена при снижении концентрации Hb менее 70 г∙л–1. В недавнем иссле- довании 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 септиче- ского 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 сеп- сиса инвазивный мониторинг АД целесообразно дополнить мониторингом СВ и параметров преднагрузки и постнагрузки (Эхо-КГ, мониторинг PiCCO и др.).

При проведении инфузионной терапии, инотропной и ва- зопрессорной поддержки следует ориентироваться на поддер- жание 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 пуль-

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Клю- чевые понятия** | **Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)** | **Данные последующих иссле- дований (SSC-2007)** | **Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)** |
| Ранняя ЦНТ | Быстрое достиже- ние (в первые 6 ч) целевых значений следующих пара- метров:   * ЦВД 8–12 мм рт. ст.; * АДсред. > 65 мм рт. ст.; * темп диуреза — 0,5 мл ∙кг–1∙ч–1; * гематокрит — более 30%; * ScvO2 > 70%.   Использование данного алгоритма повышает выжива- емость при сепсисе и септическом шоке | Подчеркивалось, что ЦНТ у паци- ента с сепсисом и септическим шоком должна начаться, как толь- ко синдром был обозначен, не до- жидаясь поступления в ОРИТ. Поддержание гематокрита > 30% не вошло в протокол ранней ЦНТ и оправдано на более поздних этапах лечения, при недостиже- нии поставленных задач за 6 ч. Более высокие целевые показате- ли ЦВД (до 12–15 мм рт. ст.) могут иметь место у пациентов на ИВЛ, при увеличении внутрибрюшно- го давления, диастолической дис- функции. Повышение ЦВД также может наблюдаться при сущест- вующей клинически выраженной легочной гипертензии | Если не удается достигнуть целевых значений ScvO2 или SνO2, рекомендуют предпри- нять дальнейшие усилия, на- правленные на повышение доставки кислорода, а именно:   * продолжение инфузион- ной терапии; * нормализация концент- рации Hb (переливание эритроцитарной массы); * введение добутамина (до 20 мкг•кг–1•мин–1).   Для пациентов с сопутству- ющей артериальной гипер- тензией для профилактики острого повреждения почек целесообразно поддержа- ние АДсред. на уровне 75– 85 мм рт. ст. |
| Выбор инфузион- ных сред | Для инфузионной терапии в рамках целенаправленной ИТ сепсиса и сеп- т и ческ ог о шок а практически с оди- наковым результа- том применяют как кристаллоидные, так и коллоидные инфу- зионные растворы | В рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2007 обозначено, что инфузионная нагрузка может состоять из натуральных или искусственных коллоидов и кри- сталлоидов. Нет доказательств о превосходстве одних над дру- гими. При обосновании выше- перечисленных рекомендаций в протоколе ссылки ограничива- ются метаанализами 1998–2001 гг. и исследованием SAFE (2004), в ко- тором сравнивали 4% альбумин и 0,9% NaCl. Вышеупомянутые метаанализы, не демонстрирую- щие отличий между восстанов- лением объема кристаллоидами или коллоидами, выполнены пре- имущественно на хирургических пациентах без сепсиса, и доволь- но трудно экстраполировать эти данные на пациентов с вызванной сепсисом гипоперфузией | В качестве первоначальной меры стабилизации гемо- динамики рек омендую т инфузионную заместитель- ную терапию. Препаратами первого ряда при начальной интенсивной терапии сеп- сиса или септического шока являются кристаллоиды. При назначении кристаллоидных растворов следует принимать во внимание следующие по- казатели состояния пациента: осмолярность и электролит- ный состав плазмы, кислотно- основное состояние, наличие нарушений углеводного об- мена и функции печени. Ги- понатриемия и гипохлоремия являются показанием для использования 0,9% раствора NaCl, во всех остальных слу- чаях предпочтение следует отдавать сбалансированным полиионным растворам.  Использование ГЭК и дру-  г их иск у с с т венных к о л- лоидных рас творов при инфузионной терапии у паци- ентов с сепсисом и септическим |

**Таблица 4.3.** Сравнительная оценка протоколов гемодинамической поддержки при септическом шоке

сового давления < 13%, ScvO2 > 70%, лактата < 2 ммоль∙л–1.

Препаратами выбора для вазопрессорной и инотропной под- держки и коррекции АД и СВ служат, соответственно, нор- эпинефрин и добутамин.

Для профилактики прогрессирования сепсис-индуциро- ванного ОРДС после начальной терапии сепсиса рекомендо- вано 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 повы-

–1

шения внесосудистой воды легких >10 мл∙кг .

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

Сравнительная оценка протоколов гемодинамической под- держки при септическом шоке представлена в табл. 4.3.

*Продолжение ▶*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Клю- чевые понятия** | **Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)** | **Данные последующих иссле- дований (SSC-2007)** | **Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)** |
|  |  |  | шоком не рекомендуется — при использовании ГЭК значи- мо чаще возникали коагулопа- тия, повышенная кровопотеря, потребность в гемотрансфузии, острое повреждение почек и необходимость в почечной заместительной терапии.  При потребности в боль- шом объеме кристаллоидов и на фоне гипопротеинемии (общий белок < 50 г•л–1) и ги- поальбуминемии (альбумин  < 20 г•л–1), может быть исполь- зован раствор альбумина.  Несмотря на рекомендацию по начальной инфузионной нагрузке кристаллоидами в объеме минимум 30 мл•кг–1, у некоторых пациентов мо- жет быть необходимо более быстрое введение и бóльшее количество жидкости. В то же время пациентам с признака- ми дыхательной недостаточно- сти и ОРДС следует ограничить гидробаланс, чтобы избежать прогрессирования отека лег- ких. Стратегии ограничения гидробаланса при сепсис-ин- дуцированном ОРДС следует придерживаться минимум в течение 2–3 сут |
|  | Плазмозамени- тели (декс траны, препараты моди- фицированной желатины, гидрок- сиэ т и лкрахма лы (ГЭК) показаны при выраженном дефи- ците ОЦК. ГЭК с мо- лекулярной массой 200/0,5 и 130/0,4  имеют потенциаль- ное преимущество перед декстранами в силу меньшего риска утечки через мембрану и отсут-  ствия клинически | По рек омендациям Fr ench Intensive Care Societies (2006) компоненты крови, альбумин, декстраны и крахмалы с молеку- лярной массой более 150 кДа не должны быть использованы как растворы первой линии для вос- становления объема. Когда кри- сталлоиды и коллоиды титруются с целью достижения одинакового гемодинамического эффекта, они одинаково эффективны, но кри- сталлоиды имеют меньше потен- циальных побочных эффектов и не так дороги, как коллоиды, поэтому они рекомендуются как растворы выбора для восстановления объе- ма в начальную фазу шока |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Клю- чевые понятия** | **Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)** | **Данные последующих иссле- дований (SSC-2007)** | **Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)** |
|  | значимого воздей- ствия на гемостаз. Переливание аль- бумина, возможно,  б удет полезным только при сниже- нии уровня альбу- мина менее 20 г/л и отсутствии при- знаков его «утечки» в интерстиций | Концепция сбалансированной инфузионной терапии. Обзор  *J. Boldt* (2007) позволяет по-ново- му взглянуть на противостояние коллоидов и кристаллоидов. Ведь не секрет, что большие объемы несбалансированных кристалло- идов вызывают гиперхлореми- ческий метаболический ацидоз, а инфузия высокомолекулярных ГЭК — нарушение коагуляции и ОПН.  По мнению *J. Boldt*, будущее за сбалансированными кристал- лоидами и низкомолекуляр- ными сбалансированными ГЭК 130/0,4–0,42. Мультицентровое, рандомизированное исследова- ние, сравнивающее применение 10% пентакрахмала (ГЭК — HES 200/0,5) и раствора Рингера лак- тата при восстановлении объема при сепсисе. Хотя группы и не от- личались между собой в 28-днев- ной летальности, группа HES име- ла значительно большую частоту ОПН и большую потребность в за- местительной почечной терапии. Утверждалось, что альбумин не влияет на летальность при срав- нении 4% альбумина и 0,9% NaCl на 28-дневную летальность.  Американское торакальное об-  щество (2004) рекомендовало в условиях повышенной сосуди- стой проницаемости при необ- ходимости использовать изоон- котические растворы альбумина (5%), так как они поддерживают или уменьшают сосудистую про- ницаемость, напротив, гиперон- котические растворы альбумина (20%; 25%) могут увеличить со- судистую проницаемость. Более того, вызванная эндотоксемией проницаемость капиллярного ру- сла уменьшалась как введением альбумина, так и кристаллоидов (Anning P.B., 2001), что позволяет сделать вывод, что наибольшее значение имеет восстановление объема, а не коллоидно-осмоти- ческое давление |  |

*Продолжение ▶*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Клю- чевые понятия** | **Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)** | **Данные последующих иссле- дований (SSC-2007)** | **Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)** |
|  |  | Нет чет ких рек омендаций по трансфузии альбумина. Гипо- альбуминемия расценивается как снижение альбумина менее 34 г/л, что связано с 30-дневной летальностью — 24,6%, при сни- жении уровня альбумина до 20 г/л и ниже — 30-дневная летальность составляет 62%. В одном из иссле- дований было показано, что у вы- живших пациентов, находящихся в ОРИТ более 7 сут, были более высокие средние значения альбу- мина, чем у умерших, однако КОД между этими двумя группами раз- личий не имело (Blunt M.C., 1998) |  |
| Мони- торинг гемодина- мики | Монит о ринг г е - модинамики с по- мощью к а те тера Swan-Ganz расши- ряет возможности контроля и оценки эффективности ге- модинамической терапии, однако до- казательств сниже- ния летальности при его использовании не получено | Эти данные подтверждаются ис- следованием, которое не показа- ло никаких преимуществ катете- ризации легочной артерии перед катетеризацией центральной вены (Wheeler A.P., 2006) | Неинвазивные (Эхо-КГ) и ин- вазивные методы (PiCCO и др.) мониторинга показателей цен- тральной гемодинамики улуч- шают контроль за состоянием пациента, эффективностью и безопасностью инфузион- ной, инотропной и вазопрес- сорной терапии.  Всем пациентам с септическим шоком, требующим вазопрес- сорной поддержки, и/или с ОРДС рекомендуется уста- новить артериальный катетер для инвазивного мониторинга АД и газового состава крови и, желательно, для монито- ринга CВ и параметров пред- нагрузки |
| Инфузи- онная нагрузка | — | Следует разделять инфузионную нагрузку и увеличение инфузи- онной терапии. Инфузионная нагрузка — термин, принятый для обозначения периода перво- начального расширения объема, когда ответ пациента на инфузи- онную терапию тщательно оцени- вается. В течение этого процесса большое количество жидкости назначается за короткий про- межуток времени под присталь- ным контролем ответа пациента и предотвращения развития отека легких. Степень дефицита внутри- сосудистого объема у пациентов | При проведении инфузион- ной терапии (как и для ино- тропной и вазопрессорной поддержки) следует ориен- тироваться 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), ва- риаций ударного объема и пульсового давления < 1 — 3%, ScvO2 > 70%, лактата  < 2 ммоль•л–1.  Для профилактики прогрес- сирования с епсис-инду - |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Клю- чевые понятия** | **Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)** | **Данные последующих иссле- дований (SSC-2007)** | **Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)** |
|  |  | с сепсисом разнообразна. При ве- нодилатации и продолжающейся капиллярной утечке большинство пациентов требуют продолжаю- щегося агрессивного восстанов- ления объема в течение первых 24 ч лечения. Поступление жид- кости при этом значительно пре- вышает выделение, и отношение поступление/выделение беспо- лезно для определения потреб- ности в инфузии в течение этого временного периода.  У пациентов с подозрением на гиповолемию (подозрением на неадекватное артериальное кровообращение) скорость вве- дения 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 пе- регрузки объемом) | цированного ОРДС после начальной терапии сепсиса рекомендовано ограничение гидробаланса минимум в те- чение 2–3 сут с поддержанием волюметрических показателей на уровне, достаточном для обеспечения нормальных показателей СВ и органной перфузии; при этом необхо- димо избегать повышения внесосудистой воды легких  > 10 мл•кг–1.  Дополнительной мерой кор- рекции гемодинамики и ор- ганной дисфункции при сеп- тическом шоке, рефрактерном к начальной терапии, может быть проведение продленной вено-венозной гемофильтра- ции |
| Вазопрес- соры | Низкое перфузион- ное давление тре- бует немедленного включения препа- ратов, повышающих сосудистый тонус и/или инотропную функцию сердца.  Допамин и/или но- радреналин являют- ся препаратами вы- бора для коррекции гипотензии у боль- ных с септическим шоком | Норадреналин применяетс я в дозе 2–20 мкг/мин, а допамин 5–20 мкг/кг/мин через централь- ный венозный катетер так скоро, как возможно для коррекции ги- потензии при септическом шоке. Наряду с инфузионной нагрузкой для поддержания перфузии при жизнеугрожающей гипотензии, даже если инфузионная нагрузка продолжается и гиповолемия еще не скорригирована. АДсред. долж- но поддерживаться > 65 мм рт. ст. Рекомендовалось не использо- вать адреналин, мезатон и вазо- прессин в качестве препаратов выбора при септическом шоке, но предлагалось использовать адреналин как альтернативный препарат выбора при плохом от- вете на норадреналин и допамин у пациентов с септическим шоком. При рефрактерном шоке, несмо- тря на адекватное восполнение объема и высокие дозы обычных вазопрессоров, используется ва- зопрессин. Его также не рекомен- довалось использовать вместо | Использование норэпинефри- на в качестве вазопрессора первой линии для поддер- жания АДсред. ≥ 65 мм рт. ст. при септическом шоке, при- менение эпинефрина в случае рефрактерной гипотензии. Есть данные о том, что адре- налин оказывает негативное воздействие на перфузию желудочно-кишечного тракта. Допамин не рекомендован для применения за исключением ряда состояний (брадикар- дия).  На фоне высокого СВ и артери-  альной 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 установ- лены; кроме того, допамин показывает неблагоприятные |

*Продолжение ▶*

**Таблица 4.3.** *Окончание*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Клю- чевые понятия** | **Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)** | **Данные последующих иссле- дований (SSC-2007)** | **Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)** |
|  |  | норадреналина или допамина как препарат первой линии. При использовании у взрослых ско- рость 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, эквива- лентного одному норадреналину. Низкие дозы допамина не должны использоваться для восстановле- ния почечной функции как часть лечения сепсиса.  Всем пациентам, требующим при-  менения вазопрессоров, необхо- дима постановка артериального катетера так быстро, как возмож- но, при наличии ресурсов | эндокринологические и им- мунологические побочные эффекты.  У пациентов с септическим шоком не следует использо- вать кортикостероиды, если инфузия и вазопрессоры по- зволяют эффективно достичь задач ранней целенаправлен- ной терапии. В случае неуда- чи назначают гидрокортизон внутривенно 200–300 мг•сут–1 в виде постоянной инфузии. Когда вазопрессоры больше не требуются, введение ги- дрокортизона постепенно заканчивают |
| Инотроп- ные пре- параты | Добутамин — пре- парат выбора для увели чения СВ и DO2 при нормаль- ном и повышенном уровне предна- грузки | У пациентов с низким CВ, несмо- тря на адекватное восстановление объема, для повышения СВ может использоваться добутамин. При наличии низкого АД он должен комбинироваться с терапией ва- зопрессорами.  Стратегия повышения сердечного индекса для достижения неоправ- данно высоких цифр не рекомен- дуется | Инфузия добутамина на фоне септического шока рекомен- дована при дисфункции мио- карда, проявляющейся повы- шением давлений наполнения сердца и снижением СВ, или при сохраняющихся, несмотря на достижение адекватных показателей объема предна- грузки и АДсред., признаках гипоперфузии.  При этом нецелесообраз- но повышение СВ до с у- пранормальных значений (> 3,5 л•мин –1•м –2). Несмотря на наличие у левосимендана ряда положительных эффек- тов для доказательства целе- сообразности его рутинного применения в терапии септи- ческого шока требуются даль-  нейшие исследования |
| Компонен- ты крови | По мнению боль- шинства экспертов, минимальная кон- центрация Hb для больных с сепсисом должна быть в пре- делах 90–100 г/л | При разрешении тканевой гипо- перфузии и отсутствии обширного поражения коронарных артерий, острого кровотечения, лактат-аци- доза, переливание эритроцитар- ной массы должно производиться только при падении Hb < 70 г/л для достижения уровня 70–90 г/л Однако есть ситуации, при кото- рых различные уровни Hb могут | В отсутствие признаков тка- невой гипоперфузии, ишеми- ческой болезни сердца (ИБС) и кровотечения рекомендова- но 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 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Клю- чевые понятия** | **Калужская согласительная конференция РАСХИ (2004)** | **Данные последующих иссле- дований (SSC-2007)** | **Дополнительные данные последних исследований (SSC-2012)** |
|  | Применение крио- плазмы показано при коагулопатии потребления и сни- жении коагуляци- онного потенциала крови | быть допустимыми, в основном основанные на сатурации в верх- ней полой вене (ScvO2) | исследовании TRISS (32 центра в Скандинавии, 998 больных) 2014 г. не было обнаружено различий по исходам сеп- тического 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) |
| В отсутствие кровотечения или планируемых инвазивных про- цедур рутинное использование свежезамороженной плазмы для коррекции нарушений коагуля- ции не рекомендуется |

# Литература

1. *Кузьков В.В., Киров М.Ю.* Инвазивный мониторинг гемодина- мики в интенсивной терапии и анестезиологии. — Архангельск:

«Правда Севера», 2008.

1. *Плоткин Л.Л.* Использование вазопрессина для коррекции гемодинамических нарушений у пациентов с абдоминальным сепсисом // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 2. — С. 47–49.
2. *Annane D., Vignon P., Renault A. et al*. CATS Study Group. Norepi- nephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — Р. 676–684.
3. *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. — Р. 575–590.
4. *Bauer P., Reinhart K., Bauer M.* Significance of venous oximetry in the critically ill // Med. Intensiva. — 2008. — Vol. 32. — Р. 134–142.
5. *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 compar- ison with human albumin // Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 35. — Р. 2740–2746.
6. *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.

1. *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. — Р. 1908–1920.
2. *Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al*. Surviving Sepsis Cam- paign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008 // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36. — Р. 296– 327.
3. *Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P. et al*. A trial of goal-oriented hemo- dynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — Р. 1025–1032.
4. *Kirov M.Y., Kuzkov V.V., Bjertnaes L.J.* Extravascular lung water in sep- sis // In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2005 / ed. J-L. Vincent — Berlin; Heidelberg; New York: Springer–Verlag, 2005. — Р. 449–461.
5. *Kumar A., Haery C., Parrillo J.E.* Myocardial dysfunction in septic shock // Crit. Care Clin. — 2000. — Vol. 16. — Р. 251–287.
6. *Kuzkov V.V., Kirov M.Y., Sovershaev M.A. et al*. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution cor- relates with the severity of sepsis-induced acute lung injury // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34. — Р. 1647–1653.
7. *Morelli A., De Castro S., Teboul J.L. et al*. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depres- sion // Intensive Care Med. — 2005. — Vol. 31. — Р. 638–644.
8. *Morelli A., Ertmer C., Lange M. et al*. Effects of short-term simul- taneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study // Br. J. Anaesth. — 2008. — Vol. 100. — Р. 494–503.
9. *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. — Р. 1901–1911.
10. *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. — Р. 124–134.
11. *Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al*. Early Goal-Directed Thera- py Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treat- ment of severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — Р. 1368–1377.
12. *Russell J.A., Walley K.R., Singer J. et al*. VASST Investigators. Vasopres- sin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — Р. 877–887.
13. *Singer M.* How to monitor the adequacy of tissue perfusion and function in shock? // 8th International Consensus Conference: Hae- modynamic monitoring in shock and implications for measurements. April 27–28, 2006, Paris, France.
14. *Spronk P.E., Ince C., Gardien M.J. et al*. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — Р. 1395–1396.
15. *Story D.A., Morimatsu H., Bellomo R.* Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses? // Anesth. Analg. — 2006. — Vol. 103. — Р. 144–148.
16. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine: Practice parameters for hemodynamic sup- port of sepsis in adult patients in sepsis // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — Р. 639–660.
17. *Tremblay M., Lessard M.R., Trépanier C.A. et al*. Stability of norepi- nephrine infusions prepared in dextrose and normal saline solu- tions // Can. J. Anaesth. — 2008. — Vol. 55. — Р. 163–167.
18. *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. — Р. 399–413.
19. *Trzeciak S., Dellinger R.P., Parrillo J.E. et al*. Microcirculatory Alter- ations in Resuscitation and Shock Investigators. Early microcircu- latory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival // Ann. Emerg. Med. — 2007. — Vol. 49. — Р. 88–98.
20. *Vallet B., Tavernier B., Lund N.* Assessment of tissue oxygenation in the critically ill // Eur. J. Anaesth. — 2000. — Vol. 17. — Р. 221– 229.
21. *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. — R33.
22. *Varpula M., Tallgren M., Saukkonen K. et al*. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock // Intensive Care Med. — 2005. — Vol. 31. — Р. 1066–1071.
23. *Vieillard-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. — Р. 1701–1706.
24. *Vincent J.-L, Weil M.H.* Fluid challenge revisited // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34. — Р. 1333–1337.

138 *Глава 4. Оптимизация транспорта кислорода и гемодинамики при сепсисе*

1. *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-manage- ment strategies in acute lung injury // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — Р. 2564–2575.
2. *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. — Р. 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*

# 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 дыха- тельная недостаточность (ОДН) — один из ведущих компо- нентов полиорганной дисфункции. Клинико-лабораторные проявления ОДН при сепсисе чаще соответствуют острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС).

**Острый респираторный дистресс-синдром** — остро воз- никающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на раз- личные повреждающие факторы и приводящее к формиро- ванию острой дыхательной недостаточности (как компонен- та полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы аэрированной легочной ткани.

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

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

139

**Таблица 5.1.** Основные диагностические критерии ОРДС (Берлинское опреде- ление ОРДС)

|  |  |
| --- | --- |
| Время воз- никновения | Острое начало: появление или нарастание степени острой дыхательной недостаточности в течение 1 нед. по известной клинической причине или появление новых причин |
| Рентгеногра- фия | Билатеральные инфильтраты на фронтальной рентгенограм- ме органов грудной клетки |
| Причина отека | Дыхательная недостаточность не полностью объясняется сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Необходима объективная оценка (например, эхокардио- графия), чтобы исключить гидростатический отек, если нет факторов риска |
| *Оксигенация* | |
| Легкий | 200 мм рт. ст. < PaO2/FiO2 ≤ 300 мм рт. ст. при PEEP или CPAP ≥ 5 смH2O |
| Среднетяже- лый | 100 мм рт. ст. < PaO2/FiO2 ≤ 200 мм рт. ст. при PEEP ≥ 5 см H2O |
| Тяжелый | PaO2/FiO2 ≤ 100 мм рт. ст. при PEEP ≥ 5 см H2O |

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

* *прямые повреждающие факторы* (аспирационный син- дром, утопления, вдыхание токсических веществ, легоч- ная инфекция, тупая травма груди и др.);
* *непрямые повреждающие факторы* (шок, сепсис, травма, кровопотеря, гемотрансфузии, отравления, искусствен- ное 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 морфологи- ческие изменения (в зависимости от стадии и причины). Между морфологическими изменениями в легких (разно- видностью ОРДС), их функциональными нарушениями и клиническими проявлениями существует взаимосвязь. Это приводит к различной клинической эффективности ряда респираторных, нереспираторных и фармакологических ме- тодов лечения ОРДС, в зависимости от причин его развития и стадии ОРДС [2, 4].

**Таблица 5.2.** Причины острого респираторного дистресс-синдрома (модифи- цировано)

|  |  |
| --- | --- |
| **Оказывающие прямое воздействие на легкие (легочные)** | **Не оказывающие прямого воздействия на легкие (внелегочные)** |
| Более частые   * Легочная инфекция (пнев- мония неаспирационного генеза, цитомегаловирусная инфекция) * Аспирационная пневмония вследствие аспирации жидкостей (желудочный   сок, жидкие углеводороды) | Более частые   * Шок любой этиологии * Инфекция (сепсис, перитонит и т.п.) * Тяжелая травма * Острый панкреатит * Массивные гемотрансфузии |
| Менее частые   * Ингаляция токсических ве- ществ (высокие концентра- ции кислорода, дым, едкие химикалии — двуокись азота, соединения аммония, кадмия, хлора, фосген) * Ушиб легкого * Жировая эмболия * Радиационный пневмонит * Эмболия легочной артерии * Утопление * Реперфузионное поврежде- ние легких | Менее частые   * 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 вмешатель- ства * 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 позд- них стадиях отмечается большое количество волокон коллаге- на и апоптотических нейтрофилов. ***При воздействии прямых повреждающих факторов поражение легких преимущест- венно представлено в виде очаговых уплотнений, которые часто локализуются в «зависимых» областях легких.***

При ОРДС, развившемся вследствие воздействия ***не- прямых*** повреждающих факторов («внелегочный» сепсис), происходит прежде всего повреждение эндотелия легочных капилляров, в результате чего возникают метаболические и структурные изменения, ведущие к повышению его про- ницаемости с последующим выходом плазмы и форменных элементов крови в интерстиций легких, что ведет к значитель- ному утолщению межальвеолярных перегородок. Патологи- ческие изменения сначала локализуются преимущественно паравазально с последующим развитием инфильтрации и ин- терстициального отека, а затем и вовлечением в патологиче- ский процесс интраальвеолярного пространства. Параллельно развиваются нарушения в системе легочной микроциркуля- ции 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 лег- ких наряду с жидкостью выявляется большое количество белка и форменных элементов крови, развивается диффузное воспаление, происходит коллапс альвеол. ***При воздействии непрямых повреждающих факторов патологические из- менения легких в большей степени диффузны и однородны, распространен коллапс альвеол.***

#### *Эффективность некоторых приемов современной ре-* спираторной терапии при ОРДС вследствие непрямого поражения может не соответствовать эффективности тех же маневров при прямом повреждении легких. Однако у пациентов с сепсисом может наблюдаться сочетание эти- ологических факторов в различных комбинациях. Например, тяжелая политравма с ушибом легких и сепсисом, аспира- ционная 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 накопле- ние 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 содер- жание внесосудистой воды легких (ВСВЛ) [5]. Увеличение ВСВЛ более характерно для прямого повреждения легких. Уве- личение ВСВЛ ухудшает прогноз вне зависимости от причин развития и стадии ОРДС. Легочная гипергидратация умень- шает клиническую эффективность применения РЕЕР, маневра рекрутирования альвеол, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в прон-позиции, терапии сурфактантом.

***Грудная стенка.*** Патология грудной стенки вносит свой отрицательный вклад в течение ОРДС или является одной из непосредственных причин его развития. Уменьшение по- датливости грудной стенки вследствие отека клетчатки средо- стения, ригидности ребер и межреберных мышц, ожирения, увеличения внутрибрюшного давления приводит к сдавле- нию 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.*** Интрааб- доминальная гипертензия (ИАГ) является частым спутником критического состояния, составляя от 15 до 70% [7, 8]. Наи- более частыми причинами интраабдоминальной гипертензии являются панкреатит, перитонит, ишемия ветвей брюшной аорты, кишечная непроходимость. При развитии синдрома ИАГ уменьшается растяжимость грудной стенки, что приво- дит 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 транспуль- мональное 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 ис- пользуют шкалу повреждения легких (Lung Injury Score — LIS) (*табл. 5.3*) [9].

144 *Глава 5. Респираторная терапия при сепсисе 5.2. Патогенез повреждения легких при сепсисе* 145

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Консолидация на рентге- нограмме легких** | **Баллы** | **Гипоксемия** | **Баллы** |
| Инфильтратов нет | 0 | РаО2/FIO2 > 300 | 0 |
| Инфильтраты в 1 квадранте | 1 | РаО2/FIO2 225–299 | 1 |
| Инфильтраты в 2 квадрантах | 2 | РаО2/FIO2 175–224 | 2 |
| Инфильтраты в 3 квадрантах | 3 | РаО2/FIO2 100–174 | 3 |
| Инфильтраты в 4 квадрантах | 4 | РаО2/FIO2 < 100 | 4 |
| **РЕЕР** | **Баллы** | **Податливость респира- торной системы** | **Баллы** |
| РЕЕР 0–5 см вод. ст. | 0 | * 80 мл/см вод. ст. | 0 |
| РЕЕР 6–8 см вод. ст. | 1 | 60–79 мл/см вод. ст. | 1 |
| РЕЕР 9–11 см вод. ст. | 2 | 40–59 мл/см вод. ст. | 2 |
| РЕЕР 12–15 см вод. ст. | 3 | 20–39 мл/см вод. ст. | 3 |
| РЕЕР > 15 см вод. ст. | 4 | < 19 мл/см вод. ст. | 4 |

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

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

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

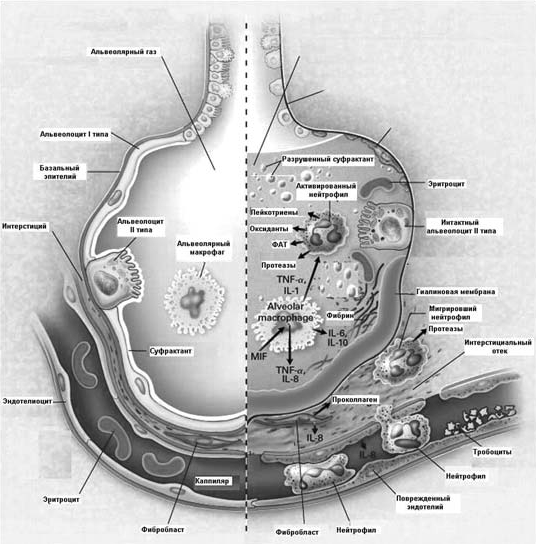
* 1. **Патогенез повреждения легких при сепсисе** [2] Ведущим механизмом ОРДС служит воздействие этиоло-

гического 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 B (NF-κB). Это ведет к повышению выработки медиаторов воспаления (цитокины, оксид азота (NO), свободные ради- калы, молекулы адгезии, эйкозаноиды, протеазы, эндотелин и др.), секвестрации нейтрофилов в легких и образованию микротромбов.

Перечисленные патофизиологические изменения ведут к повреждению легочной ткани, развитию умеренно выра- женной 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 дру- гих компонентов легочной ткани и возникновение ателектазов. Повреждение легких приводит к артериальной гипоксемии, в развитии которой большое значение имеют нарушение соот- ношения между вентиляцией и перфузией легких, нарастание внутрилегочного шунтирования крови, а также угнетение защитного механизма гипоксической легочной вазоконстрик- ции. Гипоксемия, увеличение физиологического мертвого пространства, снижение податливости легких и усиление со- противления 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 бак- терии, вирусы, грибы, простейшие), попавшие в организм, выделяют большое число разнообразных патогенных факто- ров — 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 воздей- ствия 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 IαBκ и NF-κВ и его распаду с высвобождением активного NF-κВ. На уровне ядра клетки это взаимодействие проявляется изменением транскрипции генов, отвечающих за клеточные и гуморальные компоненты ССВР.

**Рис. 5.2.** Повреждение легких при сепсисе: модуляция транскрипции генов [2, 10]: TLR — Toll-like receptors (Толл-подобные рецепторы); LPS — lipopolysaccharide (липо- полисахарид); LBP — lipopolysaccharide binding protein (липополисахарид-связыва- ющий протеин); NF-κВ — nuclear factor-κВ (ядерный фактор каппа В)



Фибробласт Фибробласт Нейтрофил

Нейтрофил

Поврежденный эндотелий

Эритроцит

Капилляр

Тромбоциты

Проколлаген

цит

Эндотелио-

отек

Интерстициальный

Суфрактант

Гиалиновая мембрана

Мигрировавший нейтрофил

Протеазы

Протеазы

Фибрин

макрофаг

Активированный нейтрофил

Лейкотриены

Оксиданты

Фат

Альвеолярный

II типа

Альвеолоцит

Интерстиций

Эритроцит

Разрушенный суфрактант

Альвеолоцит I типа

**Альвеола при ОРДС**

Альвеолярный отек

Поврежденный эпителий бронхов

**Интактная альвеола**

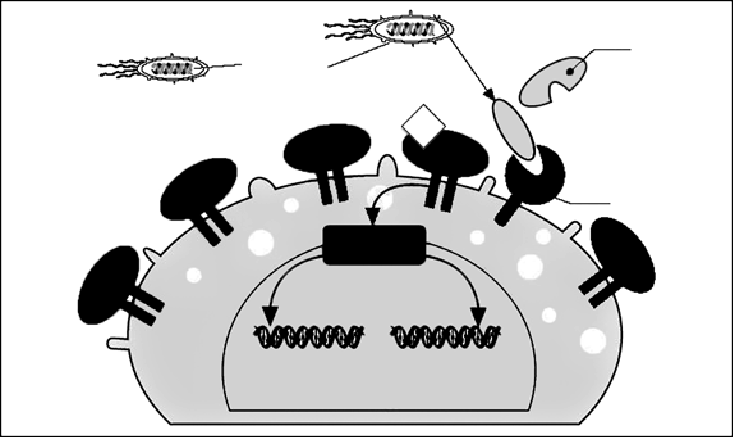
Альвеолярный газ

Интактный альвеолоцит II типа

эпителий

Базальный

Некротизированный альвеолоцит II типа



LBP

Бактерии

Флагеллин

ДНК

прокариотов

MD2

CD14 Липопротеины

Пептидогликан Грибы

Вирусная РНК

NF-kB

Транскрипция генов

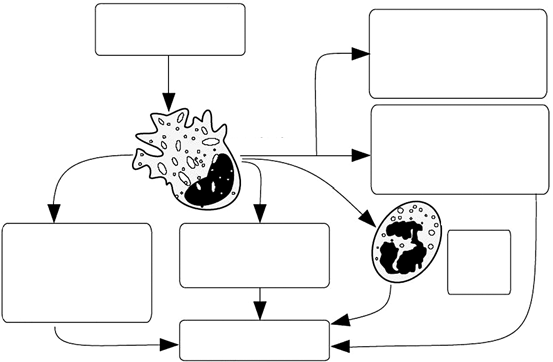
**МАКРОФАГ**

*5.2. Патогенез повреждения легких при сепсисе* 147

**Рис. 5.1.** Механизмы повреждения паренхимы легких при ОРДС

Клеточный компонент реакции иммунной системы на по- вреждающий фактор обусловлен активацией нейтрофилов, макрофагов, моноцитов и лимфоцитов и проявляется адге- зией, 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 про- цессом нейтрализации чужеродного агента, могут повреждать собственные ткани и вести к развитию ПОН (см. рис. 5.3–5.6). Клеточный и гуморальный компоненты ОРДС тесно взаи- мосвязаны. Так, выделение макрофагами цитокинов (фактор некроза опухолей-α — TNF-α, интерлейкины (IL-1 и IL-6),

**Рис. 5.3.** Легочное воспаление при ОРДС:

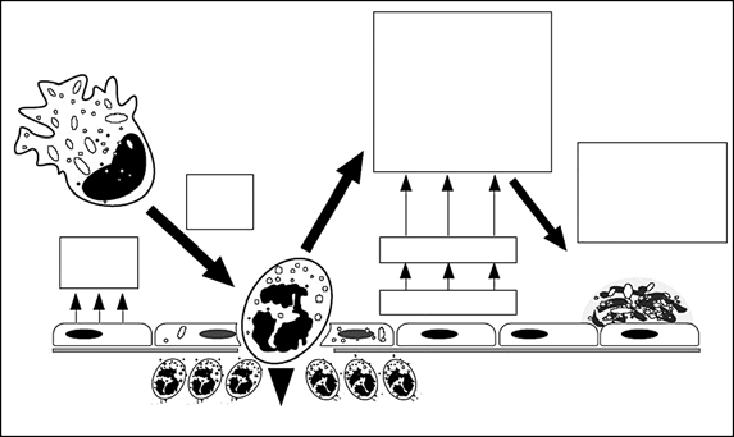


|  |
| --- |
| **Повреждающий** Противовоспалительные  **фактор** медиаторы:  **IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, IL-1RA, sTNFR, TGF**  Моноцит/ Противовоспалительные  Макрофаг медиаторы:  **TNF- , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, PAF, HMG-1, MIF**  Т-лимфоцит  Адгезия и агрегация Активация **IL-2,**  нейтрофилов, и агрегация **IFN,**  дегрануляция, тромбоцитов **G-CSF**  выделение свободных  радикалов и протеаз  Повреждение эндотелия |

IL — interleukin (интерлейкин); R — receptor (рецептор); TNF-α — tumor necrosis factor-α (фактор некроза опухолей альфа); TGF — tissue growth factor (тканевой 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-СSF — granulocyte colony stimulating factor (колониестимулирующий фактор гра- нулоцитов)

|  |
| --- |
| Нейтрофил Благоприятные эффекты   * Антибактериальный * Удаление продуктов метаболизма   Неблагоприятные эффекты   * Повреждение тканей в процессе метаболизма   Воспаление Секвестрация Повреждение  в капиллярах тканей |

**Рис. 5.4.** Роль нейтрофилов при ОРДС



**Моноцит**

TNF- , PAF,

свободные радикалы, протеазы, эйкозаноиды, лейкотриены, эндотелины

TNF- , IL-1

Адгезия IL-6, IL-8

Тромбобластин

Воспаление Гиперкоагуляция Угнетение фибринолиза

**Микротромбоз**

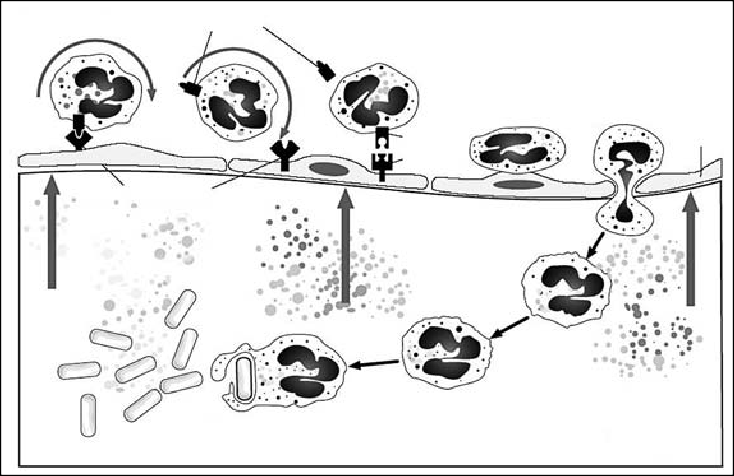
**Нейтрофил**

Повреждение

Макрофаги

**Эндотелий** Нарушение проницаемости

Миграция лейкоцитов к очагу воспаления



**Хемотаксис/Активация** L-селектин

**Сброс L-селектина**

**Адгезия**

Интегрин

Е-селектин

**Диапедез** Стенка

сосуда

Сиалил-Lewisx

Бактерии и поврежденные ткани высвобождают хемоаттрактанты

и активаторы нейтрофилов

Липополисахариды, интерлейкин-1 и TNF-

Фагоцитоз и разрушение связанных с комплементом бактерий

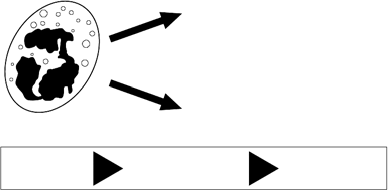
С3а, С5а,

хемокины, гистамин, простагландины и лейкотриены

**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 вме- сте с TNF-α стимулирует выход из активированных клеток

**Рис. 5.6.** Благоприятные и неблагоприятные эффекты нейтрофилов

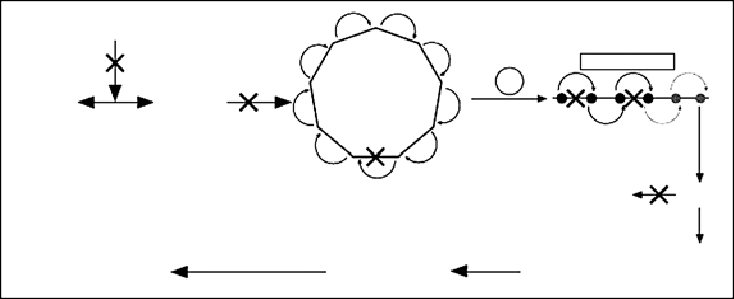
токсичных свободных радикалов и протеолитических фер- ментов. Фосфолипаза А2, в свою очередь, воздействует на кле- точные мембраны нейтрофилов и эндотелиальных клеток, что ведет к высвобождению эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов (PAF). Эйкозаноиды представляют собой произ- водные арахидоновой кислоты и включают в себя продукты ее метаболизма, протекающего по циклооксигеназному (тром- боксан 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 об- условлена, как полагают ряд исследователей, выбросом в кровь мощного вазоконстрикторного белка — эндотелина.

В настоящее время в патогенезе ОРДС при сепсисе большое

значение придается хемоаттрактантам (веществам, отвеча- ющим за мобилизацию нейтрофилов и инфильтрацию ими пораженной легочной ткани). К ним относятся, в частности, цитокин-индуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов (CINC) и группа матриксных металлопротеиназ (MMP-9, MMP-2). Кроме того, на фоне ОРДС резко повышается концентрация гормона роста (соматотропин), который, согласно эксперимен- тальным данным, может усиливать активацию нейтрофилов и утяжеляет поражение эндотелия капиллярного русла легких. Прямое и опосредованное воздействие цитокинов на генети- ческий аппарат клетки ведет не только к цепной реакции выс-

150 *Глава 5. Респираторная терапия при сепсисе 5.3. Легочная и системная воспалительная реакция* 151

# Легочная и системная воспалительная реакция



Глюкоза

?

Лактат

Пируват

?

Цикл Кребса

Цепь электронов

е–

Открытие

мит

охондриальных

? ?

пор

?

АТФ АДФ

Смерть клетки Активация каспаз

(апоптоз и некроз)

Прекращение метаболизма

Активация ПАРП

Энергети

ческий кризис

Гликолиз

Как известно, развивающийся при сепсисе ССВР харак- теризуется выбросом большого количества медиаторов вос- паления, вызывающих отек и повреждение эндотелия, «ка- пиллярную утечку», нарушения коагуляции и фибринолиза с микротромбированием сосудов и формированием органной дисфункции.

При ССВР одной из первых мишеней становится паренхи-

**Рис. 5.7.** Механизмы гибели клетки:

ПАРП – 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 ге- нов, ответственных за экспрессию внутриклеточных энзимов (АДФ-рибоза) полимеразы (ПАРП) и каспаз (биохимических маркеров апоптоза), что сопровождается фрагментацией ДНК, нарушением функции митохондрий, энергетическим кризисом и гибелью клеток. В отличие от некроза апоптоз сопровождает- ся выработкой противовоспалительных медиаторов [11].

Механизм повреждения легких на фоне ССВР обусловлен гетерогенными нарушениями перфузии и альвеолярной вен- тиляции, которые обусловлены лейкосеквестрацией в малом круге кровообращения, облитерацией и вазоконстрикцией легочных сосудов, коллабированием альвеол, отеком и вос- палением 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 сопро- вождается некардиогенным интерстициальным отеком легких и нарушением проницаемости легочных сосудов; при ОРДС к этим изменениям присоединяется повреждение альвеол.

ма легких, что приводит к нарушению вентиляционно-перфу- зионных соотношений, воспалительному процессу в легочной ткани, нарушению синтеза сурфактанта, коллабированию альвеол и нарушению газообмена.

Однако и сами легкие при ОРДС участвуют в выработке ци- токинов и выделяют эти вещества в системный кровоток, при- водя 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 воспа- лительная реакция, усиливающая системную. В случае острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-син- дрома 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 поли- органной недостаточности («вентилятор-индуцированная ПОН»). В конечном итоге неправильно подобранные параме- тры респираторной поддержки при сепсисе приводят к увели- чению летальности («вентилятор-индуцированная смерть») [15].

# 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 восста- новления функций легких. У некоторых больных сепсисом и ОДН возможно поддерживать адекватный газообмен в лег- ких при спонтанном дыхании с ингаляцией кислорода и по- ложительным давлением в конце выдоха либо посредством использования различных неинвазивных методов респиратор- ной 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 дискутабельна, так как ингаляция кислорода без создания положительного давления в дыхательных путях может приводить к усилению повре- ждения 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, оглуше- ние, сопор, кома) — только интубация трахеи, инва- зивная ИВЛ;
   * нарушение глоточных рефлексов, кашлевого толчка, парез голосовых связок (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ);
   * сохраняющаяся гипоксемия (PaO2 < 60 мм рт. ст. или SpO2 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: PaO2 55–80 мм рт. ст., SрO2 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 гиперкапни- ей), при тяжелом течении ОРДС и отсутствии патологии головного мозга, когда или не удается достичь целевого уровня PaCO2, или для этого требуется выход за рамки протокола «протективной» вентиляции легких, возмож- но использовать методологию «допустимой гиперкап- нии» с поддержанием уровня PaCO2 не более 80 мм рт. ст., для поддержания целевого значения PaCO2 можно использовать экстракорпоральное удаление углекислоты (ECCO2R — Extracorporal CO2 removal);

#### *уменьшение работы дыхания;*

* ***недопущение дальнейшего повреждения легких, в том числе аппаратом ИВЛ*** (концепция «безопасной» ИВЛ): предотвращение гипероксии (FiO2 не более 0,6, PaO2 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 (пре- дотвращение коллапса альвеол на выдохе и открытия их на вдохе за счет настройки минимально достаточ- ного РЕЕР для поддержания открытыми максимально- го количества альвеол), предотвращение баротравмы

(за счет уменьшения давления в альвеолах, по воз- можности 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 респира- торной поддержки ориентироваться на тяжесть ОРДС соглас- но следующей схеме (*схема 5.1*).

В процессе проведения респираторной поддержки следует использовать следующие основные положения.

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

50

100

150

PaO2/FiO2

200

250

300

**ЭКМО**

**ECCO2R**

**HFO**

**HFO Прон-позиция Нейромышечная блокада**

**«Высокий» PEEP**

**«Умеренный» PEEP**

**Выдыхательный объем 6–8 мл/кг ИМТ**

**ОРДС легкой степени ОРДС средней степени Тяжелый ОРДС**

**Неинвазивная ИВЛ**

**Степень интервенции**

**Схема 5.1.** Степень интервенции в зависимости от тяжести ОРДС

РаСО2 на уровне 35–45 мм рт. ст. (кроме методологии

«допустимой гиперкапнии») (C).

1. Фракция кислорода в дыхательной смеси (FiO2) — ми- нимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови (C).
2. Выбор РЕЕР — минимально достаточный для обеспе- чения максимального рекрутирования альвеол и мини- мального перераздувания альвеол и угнетения гемоди- намики («протективная» ИВЛ).
3. Скорость пикового инспираторного потока — в диапа- зоне от 30 до 80 л/мин (D).
4. Профиль инспираторного потока — нисходящий (рам- пообразный) (D).
5. Соотношение вдох/выдох (I/E) — неинвертированное (менее 1:1,2) (C).
6. Применение вентиляции в положении лежа на животе («прон-позиции») пациентам с тяжелым ОРДС, морбид- ным ожирением и пациентам, которым противопоказа- но применение протокола настройки РЕЕР (А).
7. Синхронизация больного с респиратором — использо- вание седативной терапии (в соответствии с протоколом седации) и при тяжелом течении ОРДС непродолжитель- ной (обычно менее 48 ч) миоплегии, а не гипервентиля- ции (PaCO2 < 35 мм рт. ст.) (C).
8. Поддержание поднятого положения головного конца на уровне между 30° и 45° для снижения риска аспира- ции и предотвращения развития вентилятор-ассоции- рованной пневмонии (ВАП) (В);
9. 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 преиму- ществ и рисков применения данного метода (В).
10. При выборе режима респираторной поддержки сле- дует отдать предпочтение вспомогательным режимам вентиляции, в которых нет полностью аппаратных вдохов (D).
11. Соблюдение протокола отлучения пациента от аппара- та ИВЛ — ежедневно необходимо оценивать критерии прекращения ИВЛ (C).

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

Возможно начало респираторной поддержки у пациентов с ОРДС вследствие сепсиса при помощи неинвазивной венти- ляции при сохранении сознания, контакта с пациентом, ин- дексе PaO2/FiO2 более 175 мм рт. ст., стабильной гемодинамики. У пациентов с иммуносупрессией (в том числе с пневмоцист- ной пневмонией), онкогематологических пациентов, ХОБЛ неинвазивная вентиляция является методом выбора [18–23]. При неэффективности неинвазивной вентиляции — гипок- семии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса PaO2/FiO2 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 объ- ем не более 8 мл/кг идеальной массы тела (желательно 6 мл/кг идеальной массы тела) (категория доказательств 1В) [24].

**Начальный выбор параметров респираторной поддерж- ки (модифицировано из 25).** При ***начальной установке параметров респираторной поддержки*** следует придержи- ваться следующего алгоритма.

1. Определите идеальную массу тела (ИМТ) для расчета дыхательного объема:
   * для мужчин ИМТ (кг) = 50 + 0,91 (рост [см] – 152,4);
   * для женщин ИМТ (кг) = 45,5 + 0,91 (рост [cм] – 152,4).
2. Выберите режим вентиляции с заданным объемом.
3. Установите Vt 8 мл/кг ИМТ, РЕЕР 5 см вод. ст., FiO2 40–100% для достижения SpO2 88–95%.
4. Установите частоту дыханий (ЧД, RR) для обеспечения минимально необходимого минутного объема дыха- ния (MVE) для достижения целевого значения PaCO2 (но не более 35/мин для предотвращения высокого аутоРЕЕР).
5. Отрегулируйте скорость инспираторного потока (Flow) (обычный предел 40–80 л/мин) или инспираторное время (Tinsp) (обычный предел 0,8–1,3 с) для предотвращения инверсного соотношения вдоха к выдоху (более 1 к 1,2).
6. Уменьшайте Vt на 1 мл/кг каждые 2 ч до достижения Vt = 6 мл/кг ИМТ.
7. Настройте РЕЕР в соответствии с рекомендациями раз- дела «Настройка РЕЕР» (при наличии показаний и от- сутствии противопоказаний) и/или примените маневр рекрутирования альвеол (перед настройкой РЕЕР).
8. У пациентов с потенциально высокой рекрутабельно- стью альвеол и относительно низким риском угнетения гемодинамики можно использовать маневры рекрути- рования альвеол до применения протокола настройки РЕЕР (в соответствии с рекомендациями раздела «Ма- невры 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 коллаби- рованных альвеол (а следовательно, улучшения артериаль- ной оксигенации) и предотвращения их коллапса является настройка РЕЕР.

В идеале величина РЕЕР является оптимальной при макси- мальном раскрытии коллабированных альвеол (максимальной функциональной остаточной емкости — ФОЕ), минимальном перераздувании уже открытых альвеол и минимальном вли- янии 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]. Вели- чину 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/PEEP.

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

Перед началом настройки РЕЕР следует оценить потенци- альную рекрутабельность альвеол. Для оценки потенциальной рекрутабельности легких перед началом настройки РЕЕР сле- дует 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) мето- дом разведения азота или при помощи оценки стати- ческой петли «давление–объем» при разных уровнях РЕЕР;
* измерение внесосудистой воды легких (например, мони- торинг PiCCO);
* оценка транспульмонального давления при помощи мониторинга пищеводного 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 рекрутиро-* вания альвеол. При непрямом повреждении легких величина оптимального РЕЕР выше, чем при прямом повреждении [*35, 37*]*.*

***Основным дополнительным методом оценки рекрута- бельности альвеол является компьютерная томография легких, которую следует выполнять всем пациентам с кри- териями ОРДС* (*при доступности метода и транспортабель- ности пациента*)*. При преобладании гомогенного поврежде- ния по типу «матового стекла», по данным КТ, потенциал рекрутирования чаще высокий* [*27, 38*]*. Диагностика гомо- генного 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 стати- ческой 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 являют- ся следующие факторы:

* увеличение объема легких более чем на 500 мл при по- строении статической петли «давление–объем» с удер- жанием заданного давления (около 40 см вод. ст.) в те- чение 10–40 с [34];
* увеличение EELV при увеличении РЕЕР выше ожидае- мого прироста объема [40–42];
* индекс внесосудистой воды легких менее 10 мл/кг [5, 43];
* нормальная податливость грудной стенки [44];
* высокое давление в пищеводе (отрицательное транспуль- мональное давление на выдохе) [28–30].

***Пациентам с высокой рекрутабельностью*** (например, непрямое повреждение легких, ранняя стадия ОРДС) эф- фективен деэскалационный ***эмпирический метод*** настройки РЕЕР: от высокого (16–20 см вод. ст.) к более низкому с учетом гемодинамических показателей. У этих пациентов отрицатель- ные гемодинамические эффекты обычно проявляются при РЕЕР выше 16 см вод. ст. ***Величина эффективного и относи- тельно безопасного РЕЕР у пациентов с высокой рекрута- бельностью 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 мо- жет составлять до 24 мбар* [*36*]*.***

Для пациентов с высоким потенциалом рекрутирования простым и достаточно точным методом настройки РЕЕР яв- ляется таблица FiO2/PEEP. В соответствии с ней установите со- отношение 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 негомогенное повреждение легочной ткани (ателектазы, пневмония) по данным КТ легких;

**Таблица 5.4.** Комбинации FiO2/PEEP в соответствии с рекрутабельностью альвеол

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| FiO2 | 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 |
| PEEP | 5 | 8 | 10 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 18 | 20 | 20 | 20–22 | 22 | 22–24 |

* гомогенное повреждение по данным компьютерной то- мографии 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 потенци-

альной 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 (транспуль- мональное 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 приме-* нения минимального установочного РЕЕР в эскалационном режиме: 5–8–10 мбар [*35, 49*]*.*

Противопоказания к применению PEEP при ОРДС в боль- шинстве случаев носят относительный характер, так как в большинстве ситуаций польза от применения PEEP превы- шает 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 PEEP на 20 мм рт. ст. и более;
  + жизнеугрожающие аритмии;
  + выраженная гиповолемия.

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

1. увеличение SpO2;
2. изменение аускультативной картины легких: равномер- ное проведение дыхательных шумов, появление дыхания над дорсальными отделами легких, исчезновение фено- мена инспираторного открытия легких, слышимого как задержка дыхательных шумов, исчезновение крепити- рующих или влажных хрипов;
3. увеличение PaO2/FiO2;
4. уменьшение PaCO2;
5. уменьшение площади и интенсивности инфильтратив- ных теней на рентгенограмме органов грудной клетки;
6. уменьшение площади зон «матового стекла» и умень- шение 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 электроим- педансной томографии.

#### *В процессе проведения респираторной поддержки паци-* енту 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 FiO2/PEEP, при этом в пер- вую очередь следует уменьшать инспираторную фракцию кислорода, затем инспираторное давление и в последнюю очередь — РЕЕР.

**Маневры рекрутирования альвеол.** Маневр рекрутиро- вания альвеол — это кратковременное повышение давления и объема в респираторной системе для открытия коллаби- рованных альвеол. Показания и противопоказания к рекру- тированию 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, разгерметиза- ция контура, критическая гипоксемия. Рутинное применение нецелесообразно [36].

**Вентиляция легких в положении лежа на животе («прон- позиции»).** Применение прон-позиции приводит к улучше- нию оксигенации, уменьшению летальности у пациентов толь- ко 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 (PaO2/FiO2 менее 100 мм рт. ст. с FiO2 более 60% и РЕЕР более 5 мбар);
* высокий риск отрицательного влияния РЕЕР на гемо- динамику 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 ре- спираторной поддержки*** [36] (невозможно достичь целевых значений газообмена и критериев безопасной ИВЛ) следу- ет рассмотреть альтернативные методы коррекции наруше- ний газообмена (***методы резерва***) — APRV (Airway Pressure Release Ventilation), высокочастотную осцилляторную вен- тиляцию (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 экстра- корпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

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

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

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

* отсутствие неврологических признаков отека головного мозга (например, можно отучать больных в вегетатив- ном 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 (увели- чение сердечного выброса в процессе снижения респира- торной поддержки — показатель успешности отучения);
* отсутствие гиповолемии и выраженных нарушений ме- таболизма;
* отсутствие нарушений кислотно-основного состояния;

При отсутствии возможности детально обследовать паци- ента и получить многочисленные данные, приведенные выше, следует использовать упрощенный протокол. В нем следует учитывать только два параметра: индекс PaO2/FiO2, кото- рый должен быть выше 300 мм рт. ст. при PEEP выше 5 мбар, и отношение частоты вентиляции к дыхательному объему в литрах (f/VT), которое должно быть меньше 105. Прогности- ческая ценность других параметров значительно ниже. При достижении критериев готовности к отлучению и сохранении их в течение нескольких часов следует попробовать тест само- стоятельного 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 руко- водство / 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:
   * PvO2 > 35 мм рт. ст.;

Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology // Thorax. — 2002. — Vol. 57. — P. 452–458.

* + отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома

(клинически значимой кровоточивости или гиперкоа- гуляции);

* + полноценная нутритивная поддержка пациента перед и во время процесса отлучения от респиратора, компен- сированные электролитные расстройства;
  + температура менее 38 °C;

1. *Власенко А.В., Голубев А.М., Мороз В.В. и др*. Патогенез и диффе- ренциальная диагностика острого респираторного дистресс-син- дрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами // Общая реаниматология. — 2011. — Т. 7 (3). — С. 5–13.
2. *Кузьков В.В., Сметкин А.А., Суборов Е. В., Бьертнес Л.Я., Киров М.Ю*. Внесосудистая вода легких и рекрутмент альвеол у пациентов с

* PaO /FiO более 300 мм рт. ст.;

острым респираторным дистресс-синдромом // Вестник анесте-

2 2 зиологии и реаниматологии. — 2012. — № 2. — С. 15–21.

* 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.

1. *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.
2. *Malbrain M.L. et al*. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: a mul- tiple-center epidemiological study // Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33. — P. 315–323.
3. *Malbrain M.L. et al*. Prevalence of IAH in critically ill patients: a mul- ticentre epidemiological study // Intensive Care Med. — 2004. — Vol. 30 (5). — P. 822–829.
4. *Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M. et al*. An expanded defini- tion of the adult respiratory distress syndrome // Am. Rev. Respir. Dis. — 1988. — Vol. 138. — P. 720–723 [Erratum: 1989. — Vol. 139. — P. 1065].
5. *Ware L.B., Matthay M.A*. The Acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1301–1308.
6. *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.
7. *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.
8. *Prescott S.M., McIntyre T.M., Zimmerman G.* Two of the usual sus- pects, platelet-activating factor and its receptor, implicated in acute lung injury // J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 104. — P. 1019–1020.
9. *Pugin J., Ricou B., Steinberg K.P., Suter P.M., Martin T.R*. Proinflam- matory 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.
10. *Slutsky A.S., Tremblay L.N*. Multiple system organ failure: is mechan- ical ventilation a contributing factor? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 157. — P. 1721–1725.
11. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Т. 1 / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
12. *Chatburn R.L.* Fundamentals of mechanical ventilation. — Cleveland Ohio: Mandu Press Ltd, 2003.
13. *Antonelli M. et al*. Predictors of failure of a noninvasive positive pres- sure ventilation in patients with acute hyperemic respiratory failure: a multicenter study // Intensive Care Med. — 2001. — Vol. 27 (11). — P. 1718–1728.
14. *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.
15. *Demoule A. et al.* Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation // Intensive Care Med. — 2006. — Vol. 2 (11). — P. 1756– 1765.
16. *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.
17. *Squadrone 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.
18. *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.
19. 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.
20. [www.ardsnet.org/system/files/6mlcardsmall\_2008update\_final\_](http://www.ardsnet.org/system/files/6mlcardsmall_2008update_final_) JULY2008.pdf.
21. *Gattinoni L. et al*. Lung recruitment in patients with ARDS // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1775–1786.
22. *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.
23. *Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Резепов Н.А., Гельфанд Б.Р*. Настройка положительного давления конца выдоха при парен- химатозной ОДН: статическая петля «давление–объем» или транспульмональное давление? // Анестезиология и реанимато- логия. — 2014. — № 4. — C. 53–59.
24. *Николаенко Э.М*. Управление функцией легких в ранний период после протезирования клапанов сердца: Автореф. дис. д-ра

мед. наук. — М., 1989.

1. *Loring S.H. et al*. Esophageal pressures in acute lung injury: do they represent artifact or useful information about transpulmonary pres- sure, chest wall mechanics and lung stress? // J. Appl. Physiol. — 2010. — Vol. 108. — P. 515–522.
2. *Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Горобец Е.С. и др*. Перио- перационное ведение больных с сопутствующим ожирением // Клинические рекомендации ФАР. — 2014. far.org.ru.
3. *Talmor R. et al.* Mechanical Ventilation guided by esophageal pres- sure in acute lung injury // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. — P. 2095–2104.
4. *Храпов К.Н*. Респираторная поддержка при тяжелой пневмонии: Дис. … д-ра мед. наук. — СПб., 2011.
5. *Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Ларин Е.С., Гельфанд Б.Р*. Роль оценки статической петли «давление–объем» в дифференциаль- ной диагностике и оптимизации параметров респираторной под- держки при паренхиматозной дыхательной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. — 2014. — № 2. — C. 21–26.
6. *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.
7. *Грицан А.И., Ярошецкий А.И., Власенко А.В. и др*. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-син- дрома // Клинические рекомендации ФАР. — 2015. far.org.ru.
8. *Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н.* Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респи- раторным дистресс-синдромом, развившимся вследствие воздей- ствия прямых и непрямых повреждающих факторов // Общая реаниматология. — 2012. — Т. 8 (1). — C. 13–21.
9. *Goodman et al.* ARDS due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical and functional correlations // Radiology. — 1999. — Vol. 213. — P. 545–552.
10. *Райбужис Е.Н., Сметкин А.А., Гайдуков К.М., Киров М.Ю*. Вну- трибрюшная гипертензия и абдоминальный компартмент-син- дром: современные представления о диагностике и лечении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2010. — T. 7 (4). — C. 14–21.
11. *Jonson B. et al.* PV curves and compliance in ALI: evidence of re- cruitment above LIP // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 1172–1178.
12. *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.
13. *Ручина Е.В., Шарнин А.В., Лебединский К.М., Мазурок В.А*. Оцен- ка функциональной остаточной емкости легких и показателя потребления кислорода во время настройки ПДКВ // Анестезио- логия и реаниматология. — 2013. — № 3. — C. 51–54.
14. *Smetkin А.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.
15. *Grasso S. et al*. Effects of recruiting maneures in patients with ARDS ventilated with protective ventilatory strategy // Anesthesiology. — 2002. — Vol. 96. — P. 795–802.
16. *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.
17. *Meade M.O. et al*. Ventilation strategy using low tidal volumes, re- cruitment maneures, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // JAMA. — 2008. — Vol. 299 (6). — P. 637–645.
18. *Chiumello D. et al*. Bedside selection of positive end-expiratory pres- sure in mild, moderate and severe acute respiratory distress syn- drome // Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 42 (2). — P. 252–264.
19. *Smetkin А.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.
20. *Lapinsky S.E. et al.* Safety and efficacy of a sustained inflation for al- veolar recruitment in adults with respiratory failure // Intensive Care Med. — 1999. — Vol. 25. — P. 1297–1301.
21. *Guerin C. et al*. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 368 (23). — P. 2159– 2168.
22. *Sud S. et al*. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and me- ta-analysis // Intensive Care Med. — 2010. — Vol. 36. — P. 585–599.
23. *Gattinoni L. et al*. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analy- sis // Minerva Anestesiol. — 2010. — Vol. 76. — P. 448–454.
24. *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 B, С). Все случаи, когда пациен- ты с сепсисом лишены возможности адекватного естественно- го питания (не хотят, не должны или не могут получать адек- ватное диетическое пероральное питание), есть абсолютное показание для назначения им должного субстратного обес- печения 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 барьер- ной функции слизистой оболочки кишечника [55].

# 6.1. Особенности нарушения обмена веществ при сепсисе

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

170

* 1. *Особенности нарушения обмена веществ при сепсисе* 171

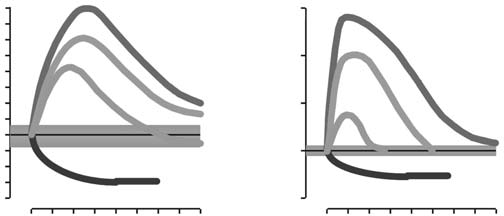
ответа инфекционного генеза. Метаболические последст- вия системной воспалительной реакции сегодня объединя- ют в единый синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, который представляет собой неспецифическую системную ответную реакцию организма на повреждение различного происхождения, в основе которой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

#### *Последствиями формирования синдрома гиперметабо-* лизма-гиперкатаболизма является развитие транзитор- ной резистентности организма к стандартной НМТ, что сопровождается явлениями аутофагии на фоне катаболи- ческой 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 уче- том особенностей клинического проявления сепсиса и имеющихся потерь азота;
    2. контроль адекватности метаболического ответа организ- ма на вводимые питательные субстраты;



сутки

сутки

(г)

**Потери азота**

**Энергопотребность**

(%)

Простое голодание

Простое голодание

Травма

Травма

СЕПСИС

СЕПСИС

Ожоги

Ожоги

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

* + 1. коррекция метаболических нарушений;
    2. раннее купирование катаболической и перевод организ- ма в анаболическую фазу обмена веществ;
    3. повышение компенсаторных возможностей организма.

# Потребности больных с сепсисом в субстратном обеспечении

Варианты определения фактической потребности пациен- тов в энергии и белке.

1. Эмпирический (*табл. 6.1*).
2. Расчетный метод:

ДРЭ = ОО × ФМТ × 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 (сеп- сис) — 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:

ОО муж. = 66,5 + (13,7 × МТ) + (5 × Р) – (6,8 × В),

ОО жен. = 655 + (9,5 × МТ) + (1,8 × Р) – (4,7 × В),

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

1. Проведение метаболического мониторинга (непрямая калориметрия).

**Непрямая калориметрия (метаболический монито- ринг)** — метод оценки реальной энергопотребности боль- ного, 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 недостаточно- сти;
* необходимость оценки потребления кислорода;
* оценка причины гипервентиляции.

### Нереспираторные:

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

### Факторы, ограничивающие проведение метаболического мониторинга:

* негерметичный дыхательный контур;
* концентрация кислорода на вдохе 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 |

* PEEP 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 калори- метрии у больного в условиях продленной ИВЛ

* Steady state — период метаболического равновесия, при котором изменения VO2 и VCO2 в течение 5 мин не пре- вышают 10% или коэффициент вариации для обеих величин не превышает 5%.
* Проведение измерений (теста) в течение определенного временного периода (не менее 25 мин) с оценкой интег- рального показателя (А).
* Проведение измерений в утренние часы и повторно через 8–12 ч повышает точность измерений и коррект- ность интерпретации результатов (С).
* Величина респираторного коэффициента (RQ) более 1,3 и менее 0,67 является мерой корректности измерений (С). Интерпретация результатов непрямой калориметрии в усло-

виях критического состояния представлена в табл. 6.2.

**Витамины и микроэлементы** — среднесуточная потреб- ность. Обсуждается применение более высоких дозировок таких микронутриентов, как витамины В1, В6, В9, С, Е и микро- элементов — селен, цинк. Однако до настоящего времени в кли- нической практике пока не получено убедительных доказа- тельств эффективности подобных подходов (категория B) [4, 5]. ***Противопоказания к проведению нутритивной поддерж-***

#### *ки 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 (рО2 менее 60 мм рт. ст.);
3. гиперкапния — рСО2 более 80 мм рт. ст.;
4. гиперлактатемия — 4 ммоль/л и более;
5. нескорригированная гиповолемия;
6. декомпенсированный метаболический ацидоз (рН < 7,2);
7. непереносимость смесей для питания.

### Алгоритмический стандарт реализации НП

* Если больной нуждается в проведении нутритивной поддержки, первым шагом является назначение энте- рального питания.
* При невозможности планируемого субстратного обес- печения больных через ЖКТ в течение 3 дней следует дополнительно назначить парентеральное введение пи- тательных субстратов в соответствующих недостающих количествах.
* При изначальной невозможности реализации энтераль- ного питания следует в первые 48–72 ч назначить полное парентеральное питание (ESPEN 2009).

**Энтеральное питание** — процесс субстратного обеспе- чения организма через желудочно-кишечный тракт необ- ходимыми 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 инвазив- ность доступа, физиологичность, относительная дешевизна, отсутствие опасных для жизни осложнений [7].

Основным показанием для назначения пациентам с сепси- сом зондового питания (ЗП) является невозможность опти- мального 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 коли- чество питательных смесей, предназначенных как для перо- рального, так и зондового питания больных. Они различаются по своему химическому составу, физическим свойствам, а так- же содержанию энергии и белка. Классификация энтеральных ПС представлена в *табл. 6.3*.

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

**Таблица 6.3.** Классификация современных ПС для энтерального питания боль- ных

|  |  |
| --- | --- |
| По химическому составу | 1. ***Полимерные***:    * без пищевых волокон;    * содержащие пищевые волокна 2. ***Олигомерные*** 3. ***Метаболически направленные***:    * при сахарном диабете и стрессорной гипергликемии;    * при печеночной недостаточности;    * при почечной недостаточности;    * при дыхательной недостаточности;    * при иммунодефицитах 4. ***Модульные*** |
| По содержанию энергии | ***Изокалорические*** (1 мл — 1 ккал)  ***Гипокалорические*** (1 мл < 1 ккал)  ***Гиперкалорические*** (1 мл > 1 ккал) |
| По содержанию белка | ***Изонитрогенные*** (35–50 г/л) ***Гипонитрогенные*** (менее 35 г/л) ***Гипернитрогенные*** (более 50 г/л) |
| По физическом свойствам | ***Порошкообразные***  ***Жидкие***, готовые к употреблению |
| По осмолярности | ***Изоосмолярные*** (280–310 мосм/л) ***Гипоосмолярные*** (менее 280 мосм/л) ***Гиперосмолярные*** (более 310 мосм/л) |
| По форме упаковки | Жидкие в гравитационной самоспадающейся упаковке  Жидкие в бутылках или пластиковых контей- нерах, требующие воздушного замещения или переливания в мешок Порошкообразные в банках или пачках для  последующего разведения |

стратные энтеральные ПС, которые выпускаются в виде го- товых жидких форм или готовятся из порошка (категория В). У больных с сепсисом наиболее показано применение эн- теральных смесей, обогащенных пищевыми волокнами, обла- дающими пребиотическим (бифидо- и лактогенным) действи- ем. В двойном слепом, проспективном, рандомизированном, контролируемом исследовании у больных с тяжелым сепсисом на продленной ИВЛ было доказано, что подобная модифика- ция энтеральных смесей существенно снижает частоту диареи

(с 32 до 8%, p < 0,001) (категория B).

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

**Специальные метаболически направленные питатель- ные смеси.** Имеют адаптированный химический состав с уче- том наиболее значимых метаболических нарушений, которые обусловлены той или иной органной недостаточностью (ды- хательной, печеночной, почечной). Применение этих смесей способствует целенаправленной коррекции имеющейся мета- болической дисфункции.

**Иммунокорригирующие питательные смеси**, содержа- щие такие фармаконутриенты, как глутамин, аргинин, нук- леотиды, омега-3 жирные кислоты, могут быть включены в программу энтерального питания больных с сепсисом при APACHE < 15 баллов (категория В). Указанные ПС не рекомендованы для применения у больных с сепсисом при APACHE > 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).

**Методика и варианты проведения зондового питания.** Выбор методики проведения и средств ЗП определяется кон- кретной клинической ситуацией и состоянием моторно-эва- куаторной, переваривающей и всасывающей функций ЖКТ. Кроме того, имеет значение не только предшествующая началу ЗП выраженность нарушений питания пациентов, но и ме- таболический 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 посту- пление в организм свободной воды. Потребность в последней составляет 1 мл/ккал (при отсутствии заболеваний сердца, печени и почек). Большинство смесей с энергетической плот- ностью 1 ккал/мл содержит около 75% необходимой воды. Поэтому при отсутствии противопоказаний к ограничению жидкости количество дополнительно вводимой в зонд свобод- ной воды должно составлять не менее 25% от общего объема питательной смеси.

Объем и скорость вводимых ПС определяются индивиду- ально. 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 сохран- ности 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 хо- рошей переносимости круглосуточного питания (отсутствие явлений кишечной диспепсии).
3. ***Болюсное питание.*** Осуществляется 4–6 раз в день. Бо- лее 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 вводи- мой питательной смеси подбирается индивидуально. Следует помнить, что после введения болюса в течение 1–1,5 ч имеет- ся риск регургитации (контроль возвышенного положения больных).

В большинстве случаев на начальных этапах ЗП, особен- но у больных с высоким риском развития острой кишечной недостаточности (ОКН), лучше начинать с непрерывного капельного введения ПС с нарастающей скоростью и конт- ролем их усвоения с последующим переходом к сеансовому макроболюсному (прерывистому) их введению каждые 3–4 ч. **Главным фактором, лимитирующим быструю реализа- цию необходимого объема ЗП, может являться синдром острой кишечной недостаточности, наиболее часто наблю- даемый при абдоминальном сепсисе.** В настоящее время ки- шечник рассматривается не только как орган переваривания и всасывания питательных веществ, но и как орган, который сам по себе нуждается в соответствующей **энтеральной под- держке (терапии)** с целью более ранней метаболической реа-

билитации ЖКТ [66, 67].

Энтеральная поддержка (терапия) — комплекс мероприя- тий, направленных на обеспечение структурной целостности и оптимизацию полифункциональной деятельности ЖКТ, и прежде всего тонкой кишки как центрального гомеостази- рующего органа.

Основная цель ранней энтеральной терапии — профи- лактика и минимизация последствий развивающихся струк- турно-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 ре- акции и ПОН.

#### *Основные задачи энтеральной поддержки* (*терапии*):

* сохранение моторно-эвакуаторной активности ЖКТ;
* обеспечение регенераторных процессов слизистой обо- лочки и барьерной функции кишечника;
* предупреждение восходящей контаминации условно-па- тогенной микрофлоры в проксимальные отделы тонкой кишки;
* раннее обеспечение стабильности облигатной микро- флоры кишечника;
* предупреждение и минимизация транслокации услов- но патогенной кишечной микрофлоры и ее токсинов в кровь;
* обеспечение сохранности гомеостазирующей функции тонкой кишки;
* сохранение и поддержка процессов пищеварения.

#### *Противопоказания к проведению энтерального пита-* ния:

* кишечная непроходимость;
* синдром нарушенного пищеварения (выраженные явле- ния мальдигестии и мальабсорбции, тяжелая диарея);
* ишемия кишечника;
* перфорация кишечника;
* продолжающееся острое ЖКТ кровотечение;
* общие противопоказания для назначения искусственно- го 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 не-* возможность должного субстратного обеспечения больных через ЖКТ.

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

Выбор того или иного вида ПП (центральное, перифери- ческое, полное дополнительное, частичное) в значительной

мере предопределяется конкретной клинической ситуацией и имеющимися показаниями.

#### *При реализации ПП в интересах обеспечения макси-* мальной 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 введе- ния 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 централь- ные вены;
* при реализации полного ПП следует достигать макси- мально приближенного к потребностям пациентов суб- стратного 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 кон- центрации, которые подразделяются на ***стандартные*** (обще- го 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 глюконеоге- неза, характерных для данной категории больных, скорость окисления аминокислот на 70% выше, чем после планового оперативного вмешательства [24]. Поэтому понятия «незаме- нимые», «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 приме- нение растворов аминокислот, содержащих в своем составе наибольшее количество аминокислот с коэффициентом био- логической ценности не менее 2,5 [32].

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

МТ × Пср

показаний может приводить к ухудшению прогноза. Самое крупное рандомизированное контролируемое исследование, посвященное применению парентерального глутамина у па- циентов в критических состояниях (n = 1223), — исследова- ние REDOX (2013) [67] — продемонстрировало, что комби- нированное введение парентерального глутамина 0,35 г/кг и энтерального глутамина 30 г/сут приводит к увеличению летальности у пациентов с полиорганной недостаточностью, что нашло отражение в рекомендациях Канадского общества клинического питания: «…Следует с осторожностью исполь-

V мл/сут =

А × 6,25

× 100,

зовать глутамин у пациентов в состоянии шока и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) ввиду возможного

где V — необходимый объем раствора АК, мл; МТ — мас- са тела, кг; Пср — средняя суточная потребность больного в условном белке, г/кг; А — количество общего азота в 100 мл раствора, г.

Количество и скорость инфузии растворов АК в каждом конкретном случае определяется не только расчетной потреб- ностью больных в белке, но и возможностями их ассимиляции организмом. Лабораторным показателем, в определенной степе- ни отражающим усвоение АК, является содержание в крови мо- чевины. ***При показателях последней более 10 ммоль/л скорость введения АК следует уменьшить. При этом следует помнить, что минимальная потребность организма в белке, составля- ющая 0,35 г/кг в сутки, должна быть обязательно обеспечена.*** В программу ПП больных с сепсисом, развившимся вслед- ствие тяжелой травмы, ожогов или панкреатита, возможно дополнительное введение аминокислоты глутамина в коли- честве 0,3–0,6 г/кг/сут в виде дипептида аланил-глутамина, так как показано улучшение исходов у этих категорий паци- ентов (категория В). У этих пациентов внутривенное введение глутамина при парентеральном питании снижает уровень бактериальной транслокации за счет предотвращения атро- фии слизистой оболочки и стимулирующего влияния на им- мунную функцию желудочно-кишечного тракта, уменьшает риск и степень полиорганной недостаточности, вызванной транслокацией бактерий и токсинов в кровь. Применение дипептида глутамина при сепсисе без определения четких

вреда, как продемонстрировано по результатам исследования REDOX», а в 2015 г. Канадское общество клинического пита- ния полностью отказалось от применения парентерального глутамина при критических состояниях [81].

Тем не менее более взвешенной может быть следующая позиция: «Внутривенное введение растворов глутамина в про- грамме парентерального питания у пациентов показано паци- ентам с сепсисом вследствие ожогов, травмы или панкреатита при отсутствии явлений шока и полиорганной недостаточно- сти (B)» [75–77].

**Энергетические субстраты.** Рекомендуемый объем энер- гетического обеспечения больных с сепсисом представлен в табл. 6.1.

В качестве основного углеводного компонента ПП в на- стоящее время ***используются только концентрированные растворы моносахарида глюкозы***, при окислении в организ- ме 1 г которой образуется 4,1 ккал. Долевое участие глюко- зы 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 присоединяю- щейся инсулинорезистентности и нередко имеющейся гипок- семии скорость окисления экзогенно поступающей глюкозы может существенно снижаться до 2 г/кг/ч, что сопровождается

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

В этой связи изначально рекомендуется вводить глюко- зу со скоростью 0,3 г/кг/ч под контролем уровня гликемии (обеспечивается максимальное ее окисление с подавлением глюконеогенеза на 80% процессов). При адекватном ее окис- лении 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, АКЕ 2008).

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

**Стрессовая гипергликемия и парентеральное питание.** Клиническая значимость проблемы стрессовой гиперглике- мии при критических состояниях активно обсуждается начи- ная 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 те- рапии 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 поврежда- ющего воздействия гипергликемии при СВР.

**Жировые эмульсии.** Представлены в виде 10 и 20% рас- творов. У больных с сепсисом липиды являются наиболее расходуемым источником энергии. Для сепсиса характерен феномен предпочтительного окисления липидов, что сопрово- ждается 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 выражен- ные явления гиперметаболизма-гиперкатаболизма, а нередко и дыхательная недостаточность, энергетическую квоту жиров следует увеличивать до 40–50% от общей энергетической ком- поненты ПП, так как дыхательный коэффициент жиров (0,7) существенно ниже, чем у глюкозы (1,0).

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

1. ***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) смеся- ми длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов, а также жировыми эмульсиями на основе оливкового масла.
2. ***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, CMOФ липид).

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

введение в периферические вены; снижение нагрузки на инсу- лярный аппарат поджелудочной железы и инсулиновые рецеп- торы клеток, что весьма важно в условиях постагрессивной инсулинорезистентности; являются донаторами эссенциаль- ных полиненасыщенных жирных кислот, фосфора и холина; способствуют более быстрому купированию у больных яв- лений 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 противовоспалитель- ному эффекту, который в определенной мере предопределя- ется соотношением омега-3 и омега-6 жирных кислот* (*чем меньше это соотношение, тем более выражен противово- спалительный 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 вмеши-



Циклооксигеназа Липооксигеназа

Эйкозапентаеновая кислота (EPA)

Арахидоновая кислота

Циклооксигеназа Липооксигеназа

Эйкозатетраеновая кислота

Дигомо-γ-линоленовая кислота

-Линолевая кислота

Линолевая кислота

**Эйкозаноиды, образующиеся из ЕРА, АА**

**Рекомендации ω-3/ω-6 от 1:2 до 1:4**

**Воспаление**

**Воспаление**

Тромбоксаны TхA3 простагландины PGD3, PGE3, PGF3

лейкотриены LTB5, LTC5, LTD5

Лейкотриены LTB4, LTC4, LTD4

Тромбоксаны TхA2 простагландины PGD2, PGE2, PGF2

ω-3

ω-6

**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 (эйкозапентае- новая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК)), позволяет рассматривать их не только и даже не столько с позиций дона- торов 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. Повы- шение доли омега-3 жирных кислот в структуре мембранных фосфолипидов лейкоцитов и тромбоцитов снижает их воспа- лительный потенциал и создает условия для контроля СВР [46]. Наряду с этим омега-3 жирные кислоты оказывают цито-

протективный эффект, улучшают микроциркуляцию, сни- жают 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 панкреа- титом в составе ПП жировых эмульсий на основе рыбьего жира приводило к снижению выраженности воспалительной реакции, улучшению функции дыхания и длительности госпи- тализации больных (17,2 по сравнению с 21,9 сут, р = 0,006).

При проведении рандомизированного контролируемо- го исследования у больных ОРИТ с сепсисом *V.M. Barbosa* (2010) применение сбалансированной ЖЭ (МСТ/ЛСТ/оме- га-3) по сравнению с эмульсией II поколения в составе то- тального 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 поли- валентного отделения реанимации и интенсивной терапии привело к значительному (почти в 2 раза — 21 и 37% соответ- ственно) снижению частоты нозокомиальных инфекций [79]. В проспективном рандомизированном исследовании (Мал- кова 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 абдоми- нальным сепсисом при проведении полного парентерального питания к 7-м сут интенсивной терапии в группе МСТ/ЛСТ/ омега-3 достоверно снижалась степень органной дисфунк- ции и уровень провоспалительных медиаторов воспаления (NO, IL-8), отмечена тенденция к увеличению выживаемости в группе пациентов с инфицированным панкреатитом (пан-

креонекрозом) 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 дозировок омега-3 жирных кислот (более 4 г/сут) может сопровождаться иммуносупрессивным действием, уменьшая пролиферацию Т-лимфоцитов и моно- цитов, способствовать апоптозу Т-хелперов, а также умень- шать 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 управ- лять процессами системного воспаления и способствовать поддержанию так называемого воспалительного гомеостаза. Необходимы дальнейшие исследования, основанные на прин- ципах 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 раз- витием ОРДС, а также при абдоминальном сепсисе с лока- лизацией очага инфекции в поджелудочной железе (панкре- онекроз) (В).

#### *Наряду с этим следует помнить, что ЖЭ способствуют* улучшению реституции легочных сурфактантов при ОРДС и оказывают антитоксическое действие при бактериаль- ной эндотоксемии.

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

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

* высокая технологичность, удобство и простота его при- менения;
* исходная сбалансированность пластического и энерге- тического 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 кате- гории:*

а) предназначенные для ПП через центральные вены — имеют высокое содержание в 1 л энергии и азота и повы- шенную в этой связи осмолярность более 1000 мосм/л;

б) предназначенные для ПП через периферические вены с меньшим содержанием энергии и азота и осмолярно- стью менее 850 мосм/л.

При использовании контейнеров «три в одном» незаплани- рованное 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 питатель- ными веществами-катализаторами практически всех метабо- лических процессов, происходящих в организме. Реализация

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

К перспективным направлениям можно отнести концеп- цию ***«малообъемной» нутритивной поддержки***, предназ- наченной для больных, которые по разным причинам плохо переносят любую внутривенную нагрузку жидкостью (абдо- минальный сепсис с прогрессирующим СПОН, ОРДС и фено- меном «капиллярной утечки»). Применение «малообъемной» нутритивной поддержки у больных абдоминальным сепсисом и высокими показателями внесосудистой воды в легких (мо- ниторинг 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 по- мощи концентрированных формул «все в одном».

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

* круглосуточный — отмечается наилучшая переноси- мость 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 суб- стратного обеспечения через ЖКТ;
* ПП следует уменьшать постепенно опережающими тем- пами, чтобы низкая калорийность пищи стимулировала аппетит. В первую очередь следует отменить введение жира, так как он сильнее угнетает аппетит и эвакуатор- ную 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 осмо- лярности 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 expedinture in mechanically ventilated critically ill patients // Clin. Nutrition. —2002. — V. 21 (2). — P. 165–172.
5. *Лейдерман И.Н*. Современная нутритивная поддержка в кор- рекции 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 appropri- ately 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 hypergly- caemia // Crit. Care Clin. — 2001. — Vol. 17. — P. 107–124.
12. *Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C*. Stress hyperglycae- mia and increased risk of death after myocardial infarction in patients

with and without diabetes: a systematic overview // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 773–778.

1. *Losser M.-R., Bernard C., Beaudeux 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.
2. *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.
3. *Ljungqvist O., Nygren J., Thorell A*. Insulin resistance and elective surgery // Surgery. — 2000. — Vol. 128. — P. 757–760.
4. G*ore D.C., Chinkes D., Heggers J. et al*. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury // J. Trauma. — 2001. — Vol. 51. — P. 540–544.
5. *Wolfe R.R., Durkot M.J., Allsop J.R., Burke J.F*. Glucose metabolism in se- verely burned patients // Metabolism. — 1979. — Vol. 28. — P. 210–220.
6. *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.
7. *Mizock B.A*. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 98. — P. 75–84.
8. *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 protract- ed critical illness // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1311–1323.
9. *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.
10. *Grimble R.F*. Inflammatory status and insulin resistance // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2002. — Vol. 5. — P. 551–559.
11. *Fink M.P., Evans T.W.* Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a round table conference held in Brussels // In- tensive Care Med. — 2002. — Vol. 28. — P. 369–375.
12. *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.
13. *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.
14. *D’Amico M., Marfella R., Nappo F. et al*. High glucose induces ventric- ular instability and increases vasomotor tone in rats // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 464–470.
15. *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.
16. *Van den Berghe G. et al*. Intensive insulin therapy in critically ill pa- tients // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1359–1367.
17. *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.
18. *Townsend S., Dellinger R.P., Levy M.M., Ramsay G.* Surviving Sepsis Campaign. Implementing The Surviving Sepsis Campaign. The Soci- ety of Critical Care Medicine, the European Society of Intensive Care Medicine, the International Sepsis Forum. — 2005.
19. *Fiaccadori E. et al*. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in critically ill patients with acute renal failure on total paren- teral nutrition and renal replacement therapy // Clinical Nutrition. — 2004. — Vol. 23. — Is. 4. — P. 848–849.
20. Energy intake and nitrogen balance in ARF // Clinical Nutrition Assistant. Literature Service. — 2006. — P. 62.
21. *Druml W. et al*. Amino acid kinetics in patients with sepsis // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73. — P. 908–913.
22. *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.
23. *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.
24. *Adolph M*. Lipid emulsions in total parenteral nutrition — state of the art and future perspectives // Clinical Nutrition. — 2001. — Vol. 20. — Supp. 4. — P. 11–14.
25. *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.
26. *Venus B., Prager R., Patel C.B. et al*. Cardiopulmonary effects of Intr- alipid infusion in critically ill patients // Crit. Care Med. — 1988. — Vol. 16 (6). — P. 587–590.
27. *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.
28. *SmirniotisV., Kostopanagiotou G. et al.* Long chain versus medi- um chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary hae- modynamics and gas exchange // Intensive Care Med. — 1998. — Vol. 24 (10). — P. 1029–1033.
29. *Faucher M., Bregeon F., Gainnier M.* Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS // Chest. — 2003. — Vol. 124. — P. 285–291.
30. *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.
31. *Driscol D. et al*. Clinical Nutrition // In: Parenterak Nutrition / eds. Rombeau, Rolandelli. — 2001. — P. 35–39.
32. *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.
33. *Pscheidl E., Schywalsky M., Tschaikowsky 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.
34. *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.
35. *Wichmann M.W., Thul P., Czarnetzki H.-D. et al*. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Li- poplus, MLF 541): Data from a prospective, randomized, multicenter trial // Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 35. — P. 700–706.
36. *Zikiria B.A. et al*. Reperfusion injury and clinical capillary leak syn- drome. — Future publishing, 1994.
37. Physicochemical stability of highly concentrated total nutrient ad- mixtures for fluid-restricted patients // Am. J. Health-Syst. Pharm. — 2006. — Vol. 63 (1).
38. *Вретлинд А., Суджян А*. Клиническое питание. — M., 1990.
39. *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.
40. The ASPEN Nutrition Support Core Curriculum: A Case-Based Ap- proach — The Adult Patient. — ASPEN, 2007. — P. 440–455.
41. *Лейдерман И.Н., Гирш А.О*. Жировые эмульсии в парентеральном и энтеральном питании. — СПб., 2008. — 95 с.
42. *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.
43. *Clemmesen O., Ott P., Larsen .S*. Splanchnic metabolism in acute liver failure and sepsis // Curr. Opin. Crit. Care. — 2004. — Vol. 10. — P. 152–155.
44. *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.
45. *Moore-Olufemi S.D., Kozar R.A., Moore F.A. et al*. Ischemic precondi- tioning protects against gut dysfunction and mucosal injury after isch- emia/reperfusion injury // Shock. — 2005. — Vol. 23. — P. 258–263.
46. *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.
47. *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.
48. *Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Лейдерман И.Н*. Нутритивная под- держка больных в критических состояниях. — М.: М-Вести, 2002.
49. *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.
50. *Griffits R.D., Allen K.D., Andrews F.J. et al*. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: Influence of gluta- mine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection // Nutrition. — 2002. — Vol. 18. — P. 546–552.
51. AKE (Austrian Society of Clinical Nutrition). Recommendations for parenteral and enteral nutrition in adults. — Version, 2008–2010. — 143 p.
52. *Ермолов А.С., Попова Т.С., Похомова Г.В., Утешев Н.С*. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хи- рургии. — М.: МедЭкспертПресс, 2005. — 460 с.
53. *Крейман Г.* Какую жировую эмульсию выбрать для пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии? // Анестезиоло- гия и реаниматология. — 2014. — № 3. — С.46–49.
54. Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руковод- ство / под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 800 с.
55. *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.
56. *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.

196 *Глава 6. Нутритивно-метаболическая терапия сепсиса*

1. *Maratea D. et al*. Glutamine in critically ill patients: trial-sequential analysis // Clin. Nutr. — 2014. — Vol. 33. — P. 735–736.
2. Руководство по клиническому питанию / под ред. В.М. Луфта, С.Ф. Багненко. — СПб.: ART-XPRESS, 2013. — 449 с.
3. 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). — Р. 82SA– 85SA.
4. *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.
5. *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.
6. *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.
7. *Rousseau A.-F. et al*. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns // Clin. Nutr. — 2013. — Vol. 32. — P. 497–502.
8. *Singer P. et al*. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care // Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 28. — P. 387–400.
9. *Gianotti L. et al*. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas // Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 28. — P. 428–435.
10. *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 pa- tients: a randomized, controlled clinical trial // Crit. Care. — 2010. — Vol. 14. — R5.
11. *Grau-Carmona T. et al.* Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical out- comes in critically ill patients: ICU lipids study // Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 43. — P. 31-39.
12. *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.
13. criticalcarenutrition.com.

## Глава 7. Адъювантная терапия сепсиса

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

**Адъювантная терапия** — это методы лечения и/или пре- параты, используемые в качестве дополнения к этиологиче- ской или поддерживающей терапии сепсиса. Современные диагностические критерии сепсиса и его подразделение по тя- жести зачастую не позволяют аргументировать включение адъювантов 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 различ- ных фазах патологического процесса у конкретного больного. Эксперты Surviving Sepsis Campaign не посчитали возможным рекомендовать внутривенные иммуноглобулины, антитром- бин III, селен в качестве дополнительной терапии сепсиса в общей популяции больных в силу отсутствия убедительных доказательств эффективности.

Нам представляется, что одним из возможных перспектив- ных путей не только в будущем, но уже в определенной степе- ни 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, по- могающий идентифицировать среди пациентов с конкретной нозологией субпопуляцию лиц, в наибольшей степени подвер-

197

женных проявлению позитивного или негативного эффекта от фармакологического средства, что в результате обеспечива- ет возможность проведения целенаправленной лекарственной терапии. Одной из задач терагностики является контроль реакции на лечение с целью повышения эффективности и без- опасности применения лекарственного средства. Более того, терагностика позволяет избежать проведения ненужного ле- чения 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 качест- ве диагностического аппарата терагностики.

Отмечая перспективность подходов терагностики в отно- шении адъювантной терапии сепсиса, должны констатиро- вать, что на настоящий момент мы вынуждены ограничиться лишь доступными для практики настоящего времени диаг- ностическими молекулярным тестами, а в выборе терапии — зарегистрированным в Российской Федерации лекарствен- ными средствами. В этих условиях решение о включении/ невключении дополнительной терапии отдается на выбор врача, который должен располагать соответствующей объ- ективной информацией в отношении эффективности кон- кретного препарата в данной клинической ситуации. В повсе- дневной 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 адекват- ную инфузионную и вазопрессорную терапию (2A).
* Применение глюкокортикостероидов (ГКС) в больших дозах не рекомендуется при лечении пациентов с сеп- сисом или септическим шоком (2D).

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

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

*Комментарий.* Предыдущие рекомендации по примене- нию гидрокортизона были в значительной степени основаны на результатах рандомизированного, мультицентрового пла- цебо-контролируемого исследования 7-дневного примене- ния внутривенного гидрокортизона в дозе 50 мг каждые 6 ч в комбинации с пероральным приемом 50 мг флудрокорти- зона каждые 24 ч, или плацебо. До терапии тест стимуляции АКТГ был выполнен с 250 μg адренокортикотропного гормо- на, чтобы идентифицировать пациентов с «относительной надпочечной недостаточностью» («не отвечающие [на тест] пациенты»: повышение уровня кортизола в плазме пациентов

≤ 9 μg/dl после 30 или 60 мин от момента введения). В данном исследовании сообщалось о снижении 28-дневной летально- сти от 63 до 53% именно в группе «неотвечающих пациентов». Однако это было установлено только после введения сложных регуляторов для шести переменных в регрессионном Cox- 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 леталь- ности не были зарегистрированы ни у «неотвечающих пациен- тов», ни во всей группе пациентов (уровень летальности 39,2 против 36,1%). Отмечено, что гидрокортизон привел к увели- чению количества гипергликемий и случаев гипернатриемии

в дополнение к увеличенному уровню суперинфекций. Авто- ры данного исследования не рекомендуют дальнейшее при- менение гидрокортизона в стандартной терапии пациентов с септическим шоком.

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

Взаимосвязь плазменных уровней кортизола с началом те- рапии гидрокортизоном в настоящее время не рекомендуется к рассмотрению клиницистами, потому что остаются неясны- ми плазменные пороговые значения кортизола, действительно отражающие наличие относительной надпочечниковой не- достаточности у больных с септическим шоком. Отсутствие увеличения плазменного уровня кортизола ≥ 9,0 μg/dl после теста стимуляции кортизола с 250 μg адренокортикотропным гормоном не имеет никакого практического значения [4]. Разброс значений полученных результатов, наблюдаемых у больных (в ходе теста c АКТГ) является значительным [5]. Кроме того, необходимо помнить, что биологической актив- ностью обладают только свободные части кортизола (до 10% от общего уровня плазменного кортизола) [6]. Однако до- ступные в настоящее время тесты измеряют только кортизол, связанный с глобулинами и белком, что означает, что у боль- ных 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 предотвра- щения гипергликемических реакций предпочтительно по- стоянное внутривенное введение. После назначения терапии гидрокортизоном возможны негативные гемодинамические и иммунологические реакции [8]. Отмеченные эффекты ГКС на клеточном уровне имели и клиническую значимость, ко- торая 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 согла- сии с клиническими данными [9].

### Контроль уровня глюкозы

*Рекомендация*

* Проводить внутривенное инфузионное введение инсу- лина с целью снижения повышенных уровней глюкозы крови в случае, когда в двух последовательных анализах крови получено значение > 10,1 ммоль/л (1A).
* Уровень глюкозы следует контролировать каждые 1–2 ч, до тех пор пока уровень глюкозы и скорость инфузии инсулина не стабилизируются, затем каждые 4 ч (1C).
* 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 иссле- дование VISEP продемонстрировало недостаточность поло- жительных эффектов интенсивной инсулинотерапии относи- тельно прогрессирования осложнений и уровня летальности у больных с сепсисом или септическим шоком. Кроме того, в данном исследовании было показано шестикратное увеличе- ние количества тяжелых гипогликемических событий на фоне использования интенсивной инсулинотерапии [14].

После того как было достигнуто соглашение с рабо- чей группой исследования NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation), инициированного Surviving Sepsis Campaign, был принят пороговый уровень глюкозы более 10,0 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 корти- костероидов, если последние применяются. Пациенты с диаг- ностированным 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 интен- сивной 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, выполняемым 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 вари- абельности > 20%) и низкой чувствительности в диапазоне низких уровней сахара в крови доступных измерительных приборов должны использоваться только те устройства, ко- торые учитывают безопасное и раннее обнаружение гипо- гликемии. 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 непре- рывных 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 гепарины (2А).

*Комментарий.* Эксперты Surviving Sepsis Campaign не ре- комендуют использование антитромбина III в терапии сеп- сиса. Лечение большими дозами антитромбина не приводи- ло 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 примене- нием гепарина [15]. В связи с тем, что противовоспалитель-

ное действие АТ III нейтрализуется при его совместном ис- пользовании с гепарином, результаты пересмотрели, выделив из группы леченных АТ III и плацебо больных, не получавших гепарин. В итоге анализа установили, что 90-дневная леталь- ность была ниже при лечении АТ III, чем плацебо — 44,9 против 52,5% (р = 0,03), тогда как у больных, получавших ге- парин, не установлено влияния АТ III на исход [15, 16]. Кроме того, оказалось, что имела значение и структура органно-си- стемной дисфункции пациентов с сепсисом. Среди 229 боль- ных 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% (р = 0,024) [17]. Таким образом, именно эта популяция больных с сепсисом должна рассматри- ваться для таргетной терапии АТ III.

### Иммуноглобулины

*Рекомендация*

* Использовать IgG + IgA + IgM (обогащенные иммуногло- булины) в терапии взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком независимо от уровня Ig пациента (2В).
* Необходимо применять продленные инфузии препара- тов (72 ч) в адекватной дозе (2В).
* Не задерживать назначение препаратов Ig, поскольку позднее применение значимо снижает эффективность (2А).
* Применение препаратов необогащенных иммуноглобу- линов в качестве заместительной терапии при выявлен- ном их дефиците у пациентов (2А).

*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 необогащенных иммуноглобулинов (имеются в виду IgG, применяемые внутривенно). В отношении взрослых пациен-

тов восемь исследований, проводимых с IgG + A + M у 60 па- циентов, показали, что относительный риск смерти составил 0,64 (95% CI; 0,54–0,84). Для сравнения был приведен объеди- ненный 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 осно- вывается на метаанализе 2007 [18]. Однако следующий ме- таанализ, 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 иссле- дование для определения значения внутривенных иммуногло- булинов в лечении сепсиса.

Вышеупомянутый метаанализ показал более низкую эф- фективность IgG как у взрослых пациентов, так и у ново- рожденных 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 ис- следования ограничил качество полученных данных.

С позиций выделения популяции больных с вероятным ответом на терапию целесообразно определение в крови ли- пополисахарида (ЛПС) у пациентов с септическим шоком с помощью люмулюс-теста.

Известно, что у пациентов с тяжелым грамотрицатель- ным 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 эн- дотоксина (Endotoxin Activity Assay — ЕАА) был предложен канадской компанией Spectral Diagnosctics. В эксперимен- тальных исследованиях было выявлено, что повышение уровня активности эндотоксина *in vitro* соответствует уве-

личению концентрации ЛПС в крови. Так, при значении ЕАА до 0,39 концентрация эндотоксина достаточно низкая и составляет около 100 пг/мл, тогда как при ЕАА 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 им- мунотерапии.

### Селен

*Рекомендация*

* Не использовать препараты селена для лечения пациен- тов с сепсисом или септическим шоком (2C).

*Комментарий.* Десять исследований с небольшим коли- чеством случаев наблюдения и различными исследуемыми критериями изучали применение селена (одного или в ком- бинации с другими антиоксидантами).

Метаанализ, который включал девять из этих исследо- ваний, показал значительные различия в летальности при использовании селена [21]. Однако рандомизированное иссле- дование с небольшим количеством наблюдений применения высоких стартовых доз селена не показало различий в леталь- ности [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], проста- гландины [25–28], пентоксифиллин [29–31], N-ацетилци- стеин в больших дозах [32], гранулоцитарный колоние- стимулирующий фактор [33–37], не рекомендуются для лечения пациентов с сепсисом или септическим шоком. **Профилактика тромбоза глубоких вен нижних конеч-**

### ностей

*Рекомендация*

* Пациенты с сепсисом должны ежедневно получать фар- макологическую тромбопрофилактику (1B). Она долж- на 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 почеч- ным метаболизмом (далтепарин) (1A).

* У пациентов с сепсисом следует использовать комбина- цию фармакотерапии с перемежающейся пневматиче- ской компрессией (при возможности) (2C).
* Пациенты, имеющие противопоказания к гепарину (например, тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, продолжающееся кровотечение, недавнее внутримоз- говое кровоизлияние), не получают фармакологическую тромбопрофилактику (1B), но у них следует использо- вать механические средства профилактики, такие как компрессионные чулки или устройства для перемежаю- щейся 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 ис- пользованием фармакологической профилактики [38, 41, 42]. Если у пациента имеется декомпенсированная почечная недо- статочность, 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 (1А).
* Для профилактики рецидивов кровотечения следует использовать ингибиторы протонной помпы (1А).
* Раннее энтеральное питание способствует снижению риска развития стресс-язв (В).

*Комментарий.* Эффективность фармакологической про- филактики стрессовых язв ЖКТ для предотвращения желу- дочно-кишечного кровотечения была доказана у различных категорий пациентов в отделениях интенсивной терапии [44–47].

Рекомендована профилактика стрессовых язв с использо- ванием гистаминовых H2-блокаторов или ингибиторов про- тонной помпы (PPIs) [46–48], однако при использовании стра- тегии 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, примене- ние 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 pa- tients 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 he- modynamic 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: Inter- national Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 // Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 41 (Suppl. 2). — P. 580–637.
10. *Annane D., Bellissant E., Bollaert P.-E. et al.* Corticosteroids in treat- ment severe sepsis and septic shock in adults. A systematic review // JAMA. — 2009. — Vol. 301 (22). — P. 2362–2375.
11. *Annane D*. Corticosteroids for severe sepsis: an evidence- based guide for physicians // Ann. Intensive Care. — 2011. — Vol. 1. — P. 7–13.
12. *Marik P*. Glucocorticods 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 cortico- steroids forv 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 witout concomitant heparin with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation // J. Thromb Hae- most. — 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.

1. *Werdan K., Pilz G., Bujdoso O. et al*. Score-based immunoglobu- lin 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.
2. *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.
3. *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). — R73. DOI: 10.1186/cc5960.
4. *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.
5. *Takala J., Ruokonen E., Webster N.R. et al*. Increased mortality as- sociated with growth hormone treatment in critically ill adults // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341 (11). — P. 785–792. DOI: 10.1056/ NEJM199909093411102.
6. *Holcroft J.W., Vassar M.J., Weber C.J*. Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospec- tive trial // Ann. Surg. — 1986. — Vol. 203 (4). — P. 371–378. DOI: 10.1097/00000658-198604000-00006.
7. *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.
8. *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.
9. *Abraham E., Baughman R., Fletcher E. et al*. Liposomal prosta- glandin 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.
10. *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). — H1036–1044.
11. *Staubach K.H., Schroder J., Stuber F. et al*. Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-con- trolled study // Arch. Surg. — 1998. — Vol. 133 (1). — P. 94–100. DOI: 10.1001/archsurg.133.1.94.
12. *Lauterbach R., Pawlik D., Kowalczyk D. et al*. Effect of the immu- nomodulating 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.
13. *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.
14. *Zhang P., Bagby G.J., Stoltz D.A., Summer W.R., Nelson S*. Enhance- ment of peritoneal leukocyte function by granulocyte colony-stimulat- ing factor in rats with abdominal sepsis // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 26 (2). — P. 315–321. DOI: 10.1097/00003246-199802000-00035.
15. *Lundblad R., Nesland J.M., Giercksky K.E*. Granulocyte colonystim- ulating factor improves survival rate and reduces concentrations of bacteria, endotoxin, tumor necrosis factor, and endothelin-1 in ful- minant intra-abdominal sepsis in rats // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24 (5). — P. 820–826. DOI: 10.1097/00003246-199605000- 00016.
16. *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.
17. *Heard S.O., Fink M.P., Gamelli R.L. et al*. Effect of prophylactic administration of recombinant human granulocyte colony-stimu- lating factor (filgrastim) on the frequency of nosocomial infections in patients with acute traumatic brain injury or cerebral hemor- rhage // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 26 (4). — P. 748–754. DOI: 10.1097/00003246-199804000-00027.
18. *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.
19. Schmid P., Fischer A., Wuillemin W. Low-molecular weight heparin in patients with renal insufficiency // Swiss. Med. Wikly. — 2009. — Vol. 139. — P. 438–452.
20. *Pérez J., Dellinger R.P.* Other supportive therapies in sepsis // Intensive Care Med. — 2001. — Vol. 27 (Suppl. 1). — S116–127.
21. *Cade J.F.* High risk of the critically ill for venous thromboembo- lism // Crit. Care Med. — 1982. — Vol. 10 (7). — P. 448–450. DOI: 10.1097/00003246-198207000-00006.
22. *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.
23. *Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al*. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboem- bolism in acutely ill medical patients // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341 (11). — P. 793–800. DOI: 10.1056/NEJM199909093411103.
24. *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.
25. *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.
26. *Basso N., Bagarani M., Materia A. et al*. Cimetidine and antacid pro- phylaxis 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.
27. *Cook D., Guyatt G., Marshall J. et al*. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in pa- tients requiring mechanical ventilation // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338 (12). — P. 791–797. DOI: 10.1056/NEJM199803193381203.
28. *Conrad S.A., Gabrielli A., Margolis B. et al.* Randomized, dou- bleblind comparison of immediate-release omeprazole oral sus- pension versus intravenous cimetidine for the prevention of up- per gastrointestinal bleeding in critically ill patients // Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33 (4). — P. 760–765. DOI: 10.1097/01. CCM.0000157751.92249.32.
29. *Levy M.J., Seelig C.B., Robinson N.J., Ranney J.E*. Comparison of ome- prazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 42 (6). — P. 1255–1259. DOI: 10.1023/A:1018810325370.
30. *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.
31. *Dial S., Delaney J.A., Barkun A.N., Suissa S*. Use of gastric acidsup- pressive 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.

212 *Глава 7. Адъювантная терапия сепсиса*

1. *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.
2. *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 являют- ся важной терапевтической задачей при сепсисе. Сложней- ший 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 воздей- ствия 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 септи- ческого процесса, а воспаление — центральный аспект защиты организма и необходимое условие для выздоровления.

У пациента, находящегося в критическом состоянии, раз- вивается вторичный (приобретенный) иммунодефицит. Ос- новные варианты критических состояний, сопровождаемые развитием вторичного иммунодефицита:

* + тканевая травма (в том числе хирургическая);
  + шок;
  + сопутствующая инфекция;
  + ожог;
  + злокачественная опухоль;
  + охлаждение;

213

* голодание;
* нарушения обмена веществ (сахарный диабет);
* пожилой возраст.

Комбинированный вторичный иммунодефицит при сеп- сисе характеризуется:

* снижением концентрации иммуноглобулинов G, M, A ниже нормальных значений;
* уменьшением фагоцитарной активности нейтрофилов (особенно его ранних этапов);
* подавлением процессов презентации антигена (сниже- ние 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 допол- нительных подтверждений в рутинной практике.*

Состояние вторичного иммунодефицита является серь- езной разбалансировкой иммунной системы. Возникнове- ние, развитие инфекционного процесса и его генерализация приводят к дальнейшим нарушениям, повреждению органов и тканей. Воспалительный ответ организма на инфекцию ста- новится дискоординированным, лавинообразным и неуправ- ляемым. Основным моментом является системное, дистантное от очага инфекции, повреждающее действие про- и противо- воспалительных цитокинов на эндотелий, с увеличением со- судистой проницаемости. Активируются система коагуляции и процессы апоптоза, резко возрастает миграция лейкоцитов в интерстициальное пространство. Иммунная система нахо- дится в состоянии гиперактивации системного воспаления, которое сочетается с анергией по отношению к инфекцион- ным агентам. При этом наблюдается разнонаправленное и ме- няющееся 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 це- лый ряд мощных лекарственных средств, должно иметь под собой четко аргументированные показания и свидетельства

* его эффективности. Основным требованием является отсутствие серьезных побочных эффектов. Иммунокор- ригирующий 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 дозозависи- мость эффекта — универсальные требования, предъявля- емые к препаратам, применяемым в интенсивной терапии. Ожидаемый эффект от лечения должен проявляться через несколько суток. Показателем эффективности проводимой терапии, кроме общеклинической оценки тяжести состоя- ния (шкалы APACHE, SOFA и др.), служат изменения именно в том патогенетическом звене сепсиса, на которое направ- лено основное действие иммунокоррекции. При необхо- димости 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 стимуля- ция В-лимфоцитов в целом.

*Для клеточного иммунитета* наиболее важно восстано- вить нормальное соотношение между Т-хелперами и Т-су- прессорами (характерно преобладание супрессоров) и акти- вировать NK-клетки.

*Неспецифический иммунитет* является первым барьером, стоящим на пути инфекции. Его функции при сепсисе наруша- ются по определению. Главные задачи — восстановление фаго- цитарной активности нейтрофилов и макрофагов; снижение гиперпродукции макрофагами провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли — TNF и интерлейкина — IL-1); нейтрализация активированных мембраноразрушающих ком- понентов комплемента (С5–9).

*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 на- рушений, происходящих при сепсисе, то принципиально не- обходимо выделить следующие функциональные дефекты:

1. нарушение барьерной функции эпителиальных клеток;
2. повреждение эндотелия с развитием синдрома капил- лярной утечки;
3. нарушение клеточного метаболизма;
4. апоптоз лимфоцитов и развитие сепсис-индуцирован- ной иммуносупрессии.

#### *В этих направлениях может быть реализована стра-* тегия 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 эпители- альных барьеров

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Механизм действия** | **Фаза исследо- ваний** |
| Интерлейкин-22 (IL-22) | Эпителиальный ростовой фактор, предотвращающий повышенную проницаемость и апоптоз эпителия | Преклиниче- ская |
| Гранулоцитарно- макрофагальный колониестимулирую- щий фактор (GM-CSF) | Ростовой фактор для эпителиаль- ных и миелоидных клеток | Преклиниче- ская, пилотное исследование на людях |
| Интерлейкин-11 (IL-11) | Эпителиальный ростовой фактор  с цитопротективным эффектом для кишечного эпителия | Преклиниче- ская, пилотное исследование на людях |
| Инсулинподобный ростовой фактор 1 | Редуцирует сепсис-индуцирован- ную проницаемость кишечной стенки, уменьшает транслокацию бактериальных продуктов | Преклиниче- ская |
| TNF-α индуциро- ванный протеин 3 (TNFAIP-3) | Предотвращает повышенную про- ницаемость эпителия | Преклиниче- ская |
| Анти-HMGB-1  моноклональные антитела | Снижают повышенную интестиналь- ную проницаемость и редуцируют цитокиновый ответ после ишеми- ческих реперфузионных повре- ждений | Преклиниче- ская |

*Примечание:* HMGB-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)

1. Препараты, защищающие сосудистый эндотелий (*табл. 8.2*). *Уменьшение выраженности полиорганной недоста- точности, развивающейся при септическом процессе и являю- щейся одной из главных его составляющих. Коррекция послед- ствий воздействия патогена и повреждений, вызванных самой иммунной системой* (По Cohen J., Vincent J.-L., Adhikari N., Machado F., Angus D. et al. 2015).
2. Препараты, влияющие на сепсис-индуцированную им- муносупрессию 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 исследо- ваний** |
| Ингибитор С5а компонента компле- мента | Предотвращает проявления повы- шенной сосудистой проницаемости и апоптоза эндотелиоцитов | Преклиниче- ская, ранняя клиническая |
| Анти-HMGB-1  моноклональные антитела | Предотвращает вызванное HMGB-1 повреждение барьерной функции эндотелия, снижает выработку цитокинов | Преклиниче- ская |
| Фибринопептид Вβ15-42 | Продукты деградации фибрина связываются с VE-кадгерином (сосу- дистого эндотелия) и стабилизиру- ют эндотелиальное взаимодействие | 2-я фаза клинических исследований |
| Моноклональные ан- титела к рецептору сосудистого эндоте- лиального ростового фактора (VEGF) | Предотвращают потери VE-кадге- рина из эндотелиального взаимо- действия | Ранние кли- нические иссле- дования |
| Рекомбинантный человеческий тром- бомодулин | Предотвращает апоптоз эндотелия, снижает активацию нейтрофилов | Доступен в Япо- нии. 3-я фаза клинических исследований |
| Селепрессин | Вазоконстриктор, связывающийся с рецептором вазопрессина V1А  и снижающий сосудистую прони- цаемость | 2-я фаза клинических исследований по септическо- му шоку |

*Примечание:* HMGB-1 — белок высокоподвижной группы 1.

*нормальной функции специфического и неспецифического имму- нитета, нарушенной в результате развития сепсиса* (по Co- hen J., Vincent J.-L., Adhikari N., Machado F., Angus D. et al., 2015)

1. Препараты, потенциально эффективные в качестве им- мунотерапии 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 им- мунокоррекции сепсиса. Это связано как с неэффективно- стью 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 иммуносупрес- сию или снижающие гиперактивацию иммунной системы

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Механизм действия** | **Фаза исследо- ваний** |
| Интерлейкин-7 (IL-7) | Способствует росту Т- и В-лим- фоцитов и их дифференцировке, ингибирует апоптоз, поддерживает многообразие Т-клеточных рецеп- торов (TCR) | Преклиниче- ская; ранние клинические исследования в онкологии |
| Интерлейкин-15 (IL-15) | Способствует росту Т-лимфоцитов, ингибирует апоптоз лимфоцитов | Преклиниче- ские иссле- дования при сепсисе; ранние клинические исследования  в онкологии |
| Моноклональные антитела к PD1 или к PD лиганду | Ингибируют ко-ингибиторный сигнал на уровне Т-лимфоцит — антигенпрезентирующая клет- ка (T cell-APC), поддерживают  функцию Т-лимфоцитов и являются анти-апоптозным агентом | Преклиниче- ские иссле- дования при сепсисе; ранние клинические исследования  в онкологии |
| IMT 504 и другие иммуностимулиру- ющие олигодеокси- нуклеотиды | Активируют Т- и В-лимфоциты, способствуют генерации мезенхи- мальных стволовых клеток | Преклиниче- ская |
| Эпигенетические регуляторы, малые ингибиторы РНК (RNAsi), микроРНК (miRNA) регуляторы | Вносят изменения в транскрипцию и трансляцию провоспалительных цитокинов | Преклиниче- ские иссле- дования при сепсисе; ранние клинические исследования  в онкологии |
| Антагонист рецепто- ра интерлейкина-1 (IL-1) | Блокирует IL-1-зависимый синдром активации макрофагов | 2-я фаза клинических исследований |
| Моноклональные ан- титела к аттенюатору В- и Т-лимфоцитов | Ингибируют ко-ингибиторный сигнал на уровне Т-лимфоцит — антигенпрезентирующая клетка (T cell-APC), поддерживают функ- цию Т- и В-лимфоцитов и являются анти-апоптозным агентом | Преклиниче- ские иссле- дования при сепсисе |
| АВ 103 пептид | Лимитирует активацию Т-лимфоци- тов суперантигенами бактерий | Ранние иссле- дования при некротизирую- щих инфекциях мягких тканей |

**Таблица 8.4.** Препараты, потенциально эффективные в качестве иммунотерапии сепсиса

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Механизм действия** | **Фаза исследо- ваний** |
| Вакцина против бактериального липополисахарида | Предотвращает вызванную эндо- токсином активацию иммунной системы | Преклиниче- ская |
| Вакцина против суперантигена стрептококков и ста- филококков | Снижает степень активации CD4+ Т-лимфоцитов и антиген-презен- тирующих клеток, вызванную суперантигеном | Преклиниче- ская |
| Моноклональные антитела к факторам вирулентности бак- терий и патогенам мультирезистент- ности | Блокируют вирулентные факто- ры, облегчают клиренс бактерий иммунной системой | Ранние кли- нические иссле- дования |
| Моноклональные ан- титела к HMGB-1 | Предотвращает HMGB-1-опосре- дованный воспалительный ответ  и повреждение барьерной функции  эндотелия | Преклиниче- ская |
| Копия растворимого TREM-1 | Блокирует TREM-1 опосредованный сигнальный путь на неспецифиче- ский иммунитет, уменьшает актива- цию лейкоцитов при сепсисе | Преклиниче- ская |
| Моноклональные антитела к PCSK9 | Блокируют пропротеин-конвертазу | Ранние кли- нические иссле- дования |
| Новые формы вну- тривенных иммуно- глобулинов | Концентрат IgM обеспечивает иммуномодулирующий эффект, элиминацию бактерий, клиренс компонентов комплемента | Ранние клинические исследования при пневмонии и сепсисе |
| Малые дозы корти- костероидов | Обладают противовоспалительным эффектом, снижают синтез белков острой фазы | Большое ис- следование 3-й фазы |
| Тимозин-α1 | Оказывает иммуностимулирующее действие при сепсис-индуцирован- ной иммуносупрессии | Клинические исследования 2-й фазы |
| Мезенхимальные стволовые клетки | Оказывают противовоспалительное действие. Восстанавливают ткани, поврежденные в результате секре- ции 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/ кексин типа 9; регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности.

поли- и панрезистентных к антибиотикам штаммов микроор- ганизмов, в особенности грамотрицательных бактерий.

HMGB-1 — одна из ключевых молекул, участвующих в раз- витии сепсиса у человека, поскольку она влияет на множество клеток и тканей макроорганизма в течение длительного перио- да системного воспаления, характеризующего сепсис. HMGB-1 нарушает эндотелиальные барьеры, повреждает актиновые филаменты клеточного цитоскелета, способствует высвобо- ждению большого количества интерлейкина-1α и целого ряда других цитокинов и хемокинов. Гиперпродукция TNF-α и IL-1 приводит к повышению сосудистой проницаемости, гиперак- тивации 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 разви- тию анергии по отношению к инфекции, или так называемого иммунного паралича. Восстановление оптимального баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, а также предотвращение персистирования 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 ба- рьерной функции кишечного эпителия и вызывает развитие гиперпроницаемости слизистых барьеров при шоке. Монокло- нальные антитела к HMGB-1 — одно из главных направлений в экспериментах по иммунотерапии сепсиса. Исследуют также возможности блокады HMGB-1 за счет растворимого рецеп- тора к нему либо за счет снижения его синтеза.

Сывороточные концентрации иммуноглобулинов су- щественно снижены при тяжелых инфекциях. У больных септическим шоком более низкие концентрации IgM и IgG сопровождаются повышенным уровнем летальности. Иммуно- глобулины 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 M) осуществляют оп- сонизацию инфекционных агентов и облегчают их фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами. Повышают бактерицидную активность фагоцитов и способствуют комплемент-опосре- дованному лизису возбудителей. Увеличивают клиренс бак- териальных экзо- и эндотоксинов. Снижают гиперсекрецию провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6), нейтрализуют активированные компоненты комплемента С3b и C4b.

Поливалентные внутривенные иммуноглобулины в составе интенсивной терапии сепсиса используются давно, в клини- ческой 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 иммуногло- булином, активность связана прежде всего с наличием IgM. IgM имеет пентамерную структуру и по своим способностям к опсонизации, нейтрализации токсинов, активации и регули- рованию системы комплемента в тысячи раз превосходит IgG. В предшествующих рекомендациях РАСХИ терапия препа- ратами обогащенного иммуноглобулина (IgM + IgA) была ре- комендована 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 иммуно- заместительной 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 обо- гащенный иммуноглобулин вдвое уменьшает летальность больных сепсисом. Наилучшие результаты были получены у пациентов с сепсисом (APACHE II — 20–25 баллов) и в ран- нюю фазу септического шока («теплый шок») — уровень дока- зательности 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 эф- фективность обогащенного иммуноглобулина при нейтро- пении, 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, основан- ного на результатах 20 испытаний с включением 2621 пациента [34]. По его результатам подтверждено, что внутривенный им- муноглобулин достоверно снижает летальность септических больных. Важно, что снижение летальности получено только у больных сепсисом и септическим шоком, а у больных с мини- мальными проявлениями сепсиса назначение внутривенного иммуноглобулина не влияет на летальность. Следует подчерк- нуть, 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 иммуноглобу- лина: 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 послед- нем 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 па- циентов не рекомендовано. В противоположность SSC в не- мецких национальных рекомендациях по лечению сепсиса рекомендовано применение препаратов обогащенного им- муноглобулина (но не IgG) в терапии сепсиса и септического шока (уровень доказательности С).

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 иммуногло- булина 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/ме- тод 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 мо- жет оказаться использование концентрата IgM, исследования по которому проводятся.

*В связи с этим считаем обоснованным рекомендовать ис- пользование препаратов обогащенного иммуноглобулина в те- рапии 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, определя- ющий разнообразие патогенетических особенностей септического процесса у людей;
* трудности в выборе момента проведения, вида и про- должительности иммунокорригирующей терапии ввиду большого количества разнонаправленных и одновремен- но происходящих изменений в иммунной системе;
* высокая стабильность каждого из звеньев иммунитета по отношению к внешним воздействиям и коррекции;
* наличие большого количества «обратных связей» в им- мунной системе;
* непосредственное и совместное участие в патогенезе сепсиса иммунной, нейроэндокринной систем и системы коагуляции;
* существенные различия между моделями сепсиса у жи- вотных и проводимыми клиническими испытаниями.

**Резюме**

1. С целью иммунокоррекции сепсиса обоснованным яв- ляется применение препаратов внутривенного обогащенно- го иммуноглобулина, в дозе 5–7 мл/кг массы тела, 3–5 дней подряд:

* для получения наилучшего клинического эффекта не- обходимо использовать полные рекомендуемые дозы обогащенного иммуноглобулина;
* следует помнить, что позднее начало применения имму- ноглобулина (в том числе пациентам с высоким риском летального исхода в ближайшие 24–48 ч) и недостаточ- ная курсовая доза являются основными причинами его клинической неэффективности.

1. В настоящее время использование других иммунокор- ригирующих препаратов не имеет доказательств об эффек- тивности и не должно осуществляться в рутинной практике.
2. Рассматривая вопрос об иммунокоррекции сепсиса, не- обходимо придерживаться вышеизложенных критериев, кото- рым должен соответствовать назначаемый препарат.
3. Научные исследования в области иммунокоррекции сеп- сиса многочисленны и далеки от завершения. Их основными задачами являются: целесообразность назначения, время, доза и режим назначения иммунокорригирующих препаратов.
4. Терапия такого патогенетически сложного процесса, как сепсис, должна включать в себя индивидуализированную им- муномодулирующую 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. — Р. 1339–1346.
2. *Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F. et al*. Intravenous immuno- globulin 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 immu- noglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock (apdate 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. — Р. 4162–4165.
6. *Bochud P.Y., Calandra T.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment // BMJ. — 2003. — Vol. 326. — Р. 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. — Р. 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 treat- ment // 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. — Р. 581–614.
11. *Deutschman C.S., Tracey K.J.* Sepsis: current dogma and new perspec- tives // Immunity. — 2014. — Vol. 40. — Р. 463–475.
12. *Fink M.P., Warren H.S.* Strategies to improve drug development for sepsis // Nat. Rev. Drug Discov. — 2014. — Vol. 13. — Р. 741–758.
13. *Friedrich I., Silber R.E., Bauman B. et al*. IgM-enriched immunoglob- ulin preparation for immunoprophylaxis in cardiac surgery // Eur. J. Med. Res. — 2002. — Vol. 7 (12). — Р. 544–549.
14. *Fujiwara T. et al*. Effect of immunoglobulin therapy on polymorpho- nuclear leucocytes in whole blood of neonates // Clin. Exp. Immu- nol. — 1997. — Vol. 107. — Р. 435–439.
15. *Glauser M.P.* Pathophysiology basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — Р. 4–8.
16. *Haque K.N. et al*. Comparsion of two types of intravenous immuno- globulins in the treatment of neonatal sepsis // Clin. Exp. Immunol. — 1995. — Vol. 101. — Р. 328–333.
17. *Hentrich M., Fehnle K., Ostermann H. et al*. IgMA-enriched immu- noglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-centre trial // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34. — Р. 1319–1325.
18. *Hotchkiss R.S., Karl I.E.* The pathophysiology and treatment of sepsis // N. Eng. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — Р. 138–150.
19. *Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D.* Sepsis-induced immunosup- pression: from cellular dysfunction to immunotherapy // Nat. Rev. Immunol. — 2013. — Vol. 13. — Р. 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. — Р. 350–362.
21. *Hutchins N.A., Unsinger J., Hotchkiss R.S. et al*. The new normal: im- munomodulatory agents against sepsis immune suppression // Trnds. Mol. Med. — 2014. — Vol. 20. — Р. 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. — Р. 2686–2692.
23. *Levi M., Van der Poll T.* Endothelial injury in sepsis // Int. Care Med. — 2013. — Vol. 39. — Р. 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). — Р. 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. — Р. 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. — Р. 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. — Р. 145–152.
28. *Poynton C.H. et al*. Use of IgM-enriched intravenous immunoglobu- lin (Pentaglobin®) in bone marrow transplantation // Bone Marrow. Transpl. — 1992. — Vol. 9. — Р. 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 Assotia- tion of Intensive Care and Emergency Medicine // German. Medical Science. — 2010. — Vol. 8. — Р. 1612–3174.
30. *Rinaldi M. et al*. Effectiveness of immunoglobulins for the prevention of sistemic infections // Clin. Drug. Invest. — 1995. — Vol. 10. — Р. 328–336.
31. *Rodriguez A., Rello J., Neira J. et al*. Effects of high dose intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis under- going surgery // Shock. — 2005. — Vol. 23. — Р. 298–304.

228 *Глава 8. Иммунокорригирующая терапия при сепсисе*

1. *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. — Р. 1–14.
2. *Tugrul S., Ozcan P.E., Akinci O. et al*. The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparation in pacients with severe sepsis // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 6. — Р. 357–362.
3. *Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al*. Meta-analysis: Intrave- nous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis // Ann. Intern. Med. — 2007. — Vol. 146. — Р. 193–203.
4. *Venet F., Lukaszewicz A.C., Payen D. et al*. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immu- noadjuvant therapies // Curr. Opin. Immunol. — 2013. — Vol. 25. — Р. 477–483.
5. *Vincent J.L., Abraham E., Annane D. et al*. Reducing mortality in sep- sis: new directions // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 6 (Suppl. 3). — Р. 1–18.
6. *Vincent J.-L.* We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit // Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 38. — S. 534– 538.
7. *Wolf H.M., Eibl M.M.* Immunomodulatory effect of immunoglob- ulins // 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, интен- сивной терапии, микробиологии, иммунологии, понимание генетических и патофизиологических аспектов развития сеп- тического процесса, результаты лечения больных сепсисом остаются неудовлетворительными, со стабильно высокой ле- тальностью, достигающей 50%. Анализ структуры летальных исходов обнаруживает прямую зависимость между частотой гнойно-септических осложнений, тяжестью органной дис- функции и показателями летальности. Становится очевид- ным, 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 экстракорпораль- ного очищения крови (ЭОК).

За последние десятилетия накопилось значительное ко- личество экспериментальных и клинических исследований по использованию методов ЭОК в лечении сепсиса. Произошло переосмысление тактики применения методов ЭОК у пациен- тов с сепсисом. Это прежде всего касается методов постоянной заместительной почечной терапии (ПЗПТ), использования высокообъемной гемофильтрации, применения сверхпрони- цаемых (до 100 kDa) мембран. Ренессанс сорбционных техно- логий 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 плаз- маферез или высокообъемную плазмофильтрацию.

229

Одним из наиболее грозных осложнений у пациентов с сеп- сисом, 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 поврежде- ние — 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 боль- ных с сепсисом и ОПП по сравнению с группой пациентов, у которых ОПП развилось вследствие других причин. Леталь- ность 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). Обнадеживающие результаты лече- ния пациентов с сепсисом получены еще в одном австралий- ском 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 повре- ждение 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 из- менениям внутрипочечной гемодинамики с развитием ише- мии коркового слоя и прогрессированием ишемического и/ или реперфузионного повреждения за счет оксидантного тканевого повреждения. Происходит повреждение тубуло- гломерулярного регуляторного механизма. Медиаторы вос- паления, молекулы DAMP/PAMP, воздействуя через ТOLL-, NOD- и RIGIY-подобные рецепторы, повреждают клетки почечных канальцев, инициируют эндотелиальную дисфунк- цию. Происходят апоптоз и некроз клеток, в конечном счете приводящие к канальцевому повреждению и обструкции. Кроме этого к развитию септического ОПП приводит дисре- гуляция 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 заместитель- ной почечной терапии у больных с сепсисом и ОПП. В то же время, учитывая согласительные рекомендации международ- ного комитета по улучшения глобальных результатов лечения заболеваний почек Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 г. [26], последующие работы, необходимо отме- тить следующее.

Одним из основных направлений конференции KDIGO являлась разработка тактики профилактики и лечения паци- ентов в зависимости от стадии острого повреждения, про- ведения диагностических и лечебных мероприятий в группе высокого риска (*рис. 9.1*). Это связано с тем, что на сегод- няшний день нет специфических препаратов, позволяющих останавливать развитие ОПП. Выявление пациентов высокого риска, раннее начало целенаправленной терапии, возмож- но, будет способствовать улучшению результатов лечения. Необходимо учитывать суммирование рисков, например на- значение 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 нефротических 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 рандомизиро- ванных, 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 разви- тия почечного повреждения, а у пациентов с ОПП улучшить результаты лечения [43]. По данным ряда исследований [39, 45], либеральная стратегия инфузионной терапии с положи- тельным 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 электролит- ными растворами. По данным крупных исследований, исполь- зование растворов гидроксиэтилкрахмала 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 допамина (≤ 5 мкг/кг/мин), фенолдопама, предсердного на- трийуретического пептида, рекомбинантного человеческого инсулиноподобного фактора роста 1 (*табл. 9.1*).

|  |  |
| --- | --- |
| **Рекомендации** | **Уровень доказатель- ности** |
| 3.3.1. У пациентов в критическом состоянии предлагается проводить инсулинотерапию, направленную на поддержа- ние 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 обеспечи- вать 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 гипер- катаболизма; 1,0–1,5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ЗПТ; и вплоть до 1,7 г/кг/сут максимально — пациентам, по- лучающим продленную заместительную почечную терапию и больным с гиперкатаболизмом | (2D) |
| 3.4.1. Рекомендуется не использовать диуретики для предот- вращения развития ОПП | (IB) |
| 3.4.2. Предлагается не использовать диуретики для лечения ОПП, за исключением случаев перегрузки объемом | (2C) |
| 3.5.1. Рекомендуется не использовать низкие дозы допамина для предотвращения или лечения ОПП | (1A) |
| 3.5.2. Предлагается не использовать фенолдопам для предот- вращения или лечения ОПП | (2C) |
| 3.5.3. Предлагается не использовать предсердный натрийурети- ческий пептид для предотвращения или лечения ОПП | (2C)  (2B) |
| 3.6.1. Рекомендуется не использовать рекомбинантный чело- веческий инсулиноподобный фактор роста 1 для предотвра- щения или лечения ОПП | (IB) |
| 3.8.1. Предлагается не использовать аминогликозиды для ле- чения инфекций, за исключением ситуаций, когда не доступны альтернативные менее нефротоксичные препараты | (2A) |
| 3.8.6. Предлагается использовать амфотерицин В в виде ли- пидного комплекса, а не стандартную форму этого препарата | (2А) |
| 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 послеопераци- онного ОПП | (1A) |
| 4.4.1. У пациентов с риском развития контраст-индуцирован- ного ОПП рекомендуется внутривенное восполнение объема физиологическим раствором натрия хлорида или растворами натрия бикарбоната, проведение инфузионной терапии пред- почтительней, чем отказ от нее | (1A) |

### Пути оптимизации заместительной почечной терапии.

Предметом научных дискуссий до сих пор остаются вопросы

**Таблица 9.1.** Рекомендации по предотвращению и лечению ОПП

|  |  |
| --- | --- |
| **Рекомендации** | **Уровень доказатель- ности** |
| 3.1.1. При отсутствии геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском развития ОПП в качестве начальной тера- пии для поддержания внутрисосудистого объема предлагается использовать главным образом изотонические растворы кри- сталлоидов, 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 вазопрессо- ры в комбинации с растворами | (1С) |

оптимизации тактики применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) у больных с септическим ОПП. Это прежде всего выработка четких критериев начала и окончания про- цедур 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 на- чалу заместительной почечной терапии у больных с ОПП (*табл. 9.2*). К ним относятся: острая гиперкалиемия (особенно при наличии изменений на ЭКГ), выраженная гипергидрата- ция (отек легких, мозга), метаболический ацидоз, необструк- тивная олигоанурия или анурия, уремические осложнения (перикардит, энцефалопатия) [3]. В последнее время предме- том обсуждения становятся показания к более раннему началу ЗПТ для предотвращения органных нарушений, коррекции

**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 ≤ 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 прогрес- сирующее ОПП | Критерии RIFLE F или 3-я стадия ОПП (AKIN, KDIGO) |

|  |  |
| --- | --- |
| **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 ожо- ги, острый респираторный  дистресс-синдром, кардиохи- рургические 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 равно- весия, системной воспалительной реакции, гиперкатаболизма, при сепсисе, синдроме острого легочного повреждения. При- нимая 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 со- стояния пациента и органную дисфункцию, фоновые и со- путствующие заболевания, оценить пользу и риск проведения метода (гипотония, кровотечение, нарушение ритма). Возмож- но 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 ме- тодологическое качество исследования было низким в связи со значительной гетерогенностью (I2 = 78%). И если среди всех пациентов отмечалось достоверное снижение 28-днев- ной летальности (ОР = 0,45), то при анализе подгрупп до- стоверного снижения летальности не наблюдалось. Среди пациентов с ранним началом ЗПТ отмечалось лучшее восста- новление почечной функции, снижение длительности пребы- вания в ОРИТ. Средний уровень сывороточного креатинина

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, проведен- ного в 191 ОРИТ США, с 2001 по 2006 г. [55]. Из 324 999 паци-

ентов, 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 мак- симального уровня креатинина соответственно) сопровожда- лось 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 позво- ляют 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 ра- ботах 1990-х гг. [6] сообщалось о лучшем контроле азотемии, водно-электролитного баланса, большей гемодинамической стабильности и лучшей выживаемости у больных, получа- ющих ПЗПТ по сравнению с интермиттирующим гемодиа- лизом. По результатам исследования BEST, проведенного в 2000–2001 гг. [53], основным методом ЗПТ у 80% пациентов в ОРИТ были постоянная гемофильтрация/гемодиафильтрация (ПВВГФ/ПВВГДФ), у 16,9% — интермиттирующий гемодиализ на аппаратах «искусственная почка» (ИГД), в 3,1% — перито- неальный диализ, гибридные технологии (SLED) или высоко- объемная гемофильтрация. Но в 2005–2006 гг. были опублико- ваны результаты двух рандомизированных, контролируемых исследований. Одно, проведенное *D.E. Uehlinger* и соавт. [57], не выявило достоверных различий по клиренсу низкомолеку- лярных веществ, влиянию на гемодинамику, длительности ЗПТ и выживаемости в группах больных, получавших ежедневный ИГД и ПЗПТ. Другое исследование — Hemodiafe [58] — не пока- зало достоверных отличий в выживаемости как во всей группе больных (32,6% для ПВВГДФ, 31,5% для ИГД), так и для под- группы с сепсисом (23,5% для ПВВГДФ, 28,6% для ИГД, р = 0,23).

Три метаанализа [2, 17, 44] не выявили достоверных отличий в выживаемости, частоте развития гипотонии, длительности госпитализации при сравнении ПЗПТ и ИГД. Преимущест- вом ПЗПТ является большая гемодинамическая стабильность у больных с гипотонией, меньшее влияние на внутричерепное давление, большая мобильность аппаратов (нет необходимо- сти в системе водоподготовки). Недостатками ПЗПТ являют- ся 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 ка- честве взаимодополняющих методов. Рекомендовалось отдавать предпочтение ПЗПТ у больных с нестабильной гемодинамикой (2B) и повышением внутричерепного давления или генерали- зованным отеком головного мозга (2B). 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 недоста- точность, 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 отли- чий 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 явля- ется ПЗПТ, ИГД может применяться у стабильных больных [49]. В последние годы появились публикации об использова- нии гибридных технологий ЗПТ, в том числе SLED (Sustained low-efficiency dialysis — продолженный низкоэффективный диализ). Эти технологии концептуально и технически совме- щают преимущества ПЗПТ и ИГД. Использование методов с низкой скоростью кровотока (150–250 мл/мин), низким потоком диализирующего раствора (200–300 мл/мин) на про- тяжении 8–12 ч дают следующие преимущества: в связи со снижением скорости ультрафильтрации достигается большая гемодинамическая стабильность, низкая скорость удаления

растворенных веществ препятствует развитию дисэквилибри- ум-синдрома, продолженная процедура способствует увели- чению диализной дозы и сопровождается такой же гемодина- мической стабильностью, как ПЗПТ [16].

**Выбор дозы заместительной почечной терапии.** До сере- дины 2000-х гг. небольшие контролируемые и неконтролируе- мые исследования отмечали лучшие результаты лечения при использовании более интенсивной стратегии ЗПТ: преиму- щество ПВВГДФ перед ПВВГФ [50], ежедневного ИГД перед стандартным режимом (через день) [51], лучшей выживаемо- сти при использовании диализной дозы 35 мл/кг/ч, а у паци- ентов 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, активиро- ванных 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 мате- риала, строения и площади мембраны, от концентрации бел- ков, 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 комплекс- ном лечении сепсиса.

Пожалуй, неожиданными для всех стали результаты двух крупных рандомизированных исследований, проведенных в США и Австралии, которые не выявили достоверных раз- личий в летальности при использовании различных доз ЗПТ у больных с ОПП. Так, в исследовании *P.M. Palevsky* и со- авт. [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 австра- лийском 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 гибрид- ных технологий таковы: достигнутая доза должна соответ- ствовать 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-часо- вой процедуры. При уменьшении времени процедуры (вы- полнение 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 контроли- руемых и неконтролируемых работ показывали улучшение газообмена, гемодинамики и элиминацию цитокинов при применении высокообъемной гемофильтрации (ВОГФ) [28]. Проводились исследования по оценке эффективности ис- пользования ПВВГФ 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 до- стоверное улучшение доставки кислорода, лучшее выведение цитокинов, иммуномодулирующий эффект процедур, уве- личение лимфооттока, снижение тяжести органной недоста- точности 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 ПВВГФ 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, pH в артериальной крови становился боль- ше 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 те- рапию 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 управ- ления воспалительным ответом.

Но в 2012 г. были опубликованы результаты рандомизиро- ванного 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% соот- ветственно). Авторы не обнаружили достоверных различий между группами в длительности нахождения в ОРИТ и ста- ционаре, дозах вазопрессорной поддержки, тяжести орган- ной 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, ко- торым 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 нецеле- сообразно. Увеличение объема замещающего раствора при ПЗПТ резко увеличивает стоимость процедуры и может со- провождаться нарушением терморегуляции.

### Использование высокопроницаемых мембран и мем- бран с высокой сорбционной емкостью. Перспективным

направлением дальнейшего применения постоянных методик ЗПТ у пациентов с сепсисом служат мембраны — высокопро- ницаемые для средних молекул, так называемые HCO (High Cut-Off ) мембраны с высоким коэффициентом отсечки. В опу- бликованном 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 мембра- ны EMiC2 (Fresenius Medical Care) с коэффициентом отсечки 40 кДа отмечался достоверно больший клиренс свободных лег- ких цепей иммуноглобулина — каппа (κ-FLC) с молекулярным весом 23 кДа и альбумина (68 кДа) по сравнению с мембраной из полисульфона (коэффициент отсечки 30 кДа). Необходимо отметить, что клиренс альбумина при применении высокопро- ницаемой мембраны резко снижается уже в первые часы про- цедуры. Так, через 4 ч он снизился с 0,2 до 0,05 мл/мин. Кли- ренсы по креатинину (113 Да) и β2-микроглобулину (11,8 кДа) достоверно не различались между группами. Однако нельзя забывать, что применение гемофильтров с повышенной пори- стостью сопряжено с риском потери необходимых субстанций (лекарственные препараты, гормоны, питательные и противо- воспалительные компоненты).

Следующим направлением исследований для лечения па- циентов с сепсисом является разработка мембран для гемо- фильтров с расширенными сорбционными свойствами. Так, в Японии разработаны мембраны для гемодиафильтрации из полиметилметакрилата (ПММА), с высокой сорбцион- ной 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 покры- тием из полиэтиленимина. 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-1β.

**Применение сорбционных технологий.** В патогенезе сеп- сиса значимая роль принадлежит бактериальному эндотокси- ну, представляющему собой липополисахарид (LPS), который составляет до 75% внешней мембраны грамотрицательных бактерий. В кровотоке он связывается с острофазным ли- пополисахарид-связывающим белком (LBP) и образует ком- плекс (LPS–LBP), который взаимодействует с CD14 рецепто- ром 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 ингибиторно- го белка kB, и другие факторы транскрипции, запускающие ядерный фактор каппа бета (NF-kB). Гены цитокинов, хемо- кинов, факторов свертывания, комплемента, острофазных белков и синтетазы оксида азота содержат участки связы- вания NF-kB в своих промоторных зонах [56]. В результате происходит изменение транскрипции генов, отвечающих за клеточный и гуморальный компоненты системной вос- палительной реакции, запускаются механизмы выработки цитокинов и других факторов воспаления. Липополисахарид, изменяя экспрессию более 300 генов, активирует эндотелио- циты и лейкоциты, которые продуцируют провоспалитель- ные медиаторы (особенно TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), запу- скает процесс активации комплемента и свертывания крови [32]. Провоспалительные цитокины, медиаторы воспаления приводят к высвобождению активных метаболитов кисло- рода, 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, активиро- ванного протеина С, статинов, антагонистов к TNF (цитофаб) не показали улучшения выживаемости в рандомизированных контролируемых исследованиях. В связи с этим возможность

элиминации LPS с помощью селективной сорбции представ- ляет значительный интерес.

В ряде исследований отмечается эффективность исполь- зования гемоперфузии с полимиксином В, адсорбированным на полистироловой мембране (PMX-F) для элиминации эндо- токсина грамотрицательных бактерий и медиаторов воспали- тельного 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 сопро- вождалось 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. Исполь- зование 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 аб- доминальным 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 контроль- ной группе). Опубликовано небольшое количество работ, оценивающих влияние PMX-F на показатели системного вос- паления. Так, в работе *T. Nakamura* и соавт. [35] применение PMX-F достоверно снижало уровень матричной металло- протеиназы (ММР-9) и ее ингибитора (TIMP-1), играющих важную роль в патогенезе острого легочного повреждения. В экспериментальном исследовании [10] отмечалось сниже- ние апоптоза эпителиальных клеток почечной ткани за счет снижения экспрессии FАS лиганда, активности каспаз 3, 8, 9 после проведения PMX-F, что, в конечном итоге, способство- вало снижению выраженности повреждения почек у больных с сепсисом.

В то же время в 2015 г. опубликованы результаты фран- цузского исследования ABDO-MIX [40], которое не показало улучшение выживаемости больных с абдоминальным сепси- сом 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 количе- ство 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, проводя- щегося 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, ди- намику эндотоксина и цитокинов в плазме крови, показали снижение концентрации в крови ЛПС, медиаторов воспале- ния и улучшение показателей гемодинамики, и прежде всего сердечного выброса [1, 27, 62].

Также разработаны новые неселективные сорбционные технологии, позволяющие связывать растворенные вещест- ва за счет гидрофобных ионных взаимодействий, водород- ных связей и силы Ван-дер-Ваальса. Новые сорбенты обла- дают высокой биосовместимостью и лишены того широкого спектра побочных реакций, присущего угольным сорбентам. В США разработан сорбент CytoSorb™ (CytoSorbents Corpora- tion, Monmouth Junction, NJ, USA). Так, в экспериментальном исследовании [41] применение гемосорбционных колонок CytoSorb у крыс после болюсного введения эндотоксина спо- собствовало достоверному снижению уровня цитокинов: TNF, интерлейкинов IL-1β, IL-6 и IL-10. По сравнению с контроль- ной группой отмечались лучшие гемодинамические параме- тры и достоверное увеличение выживаемости. Следующая экспериментальная работа этой группы авторов оценивала эффективность CytoSorb у крыс на смоделированном абдоми- нальном 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 выжива- емости в основной группе.

Кроме того, были разработаны и внедрены в практическое здравоохранение комбинированные методики очищения кро- ви, среди которых наиболее известная coupled plasma filtration adsorption (CPFA) — комбинированная плазмофильтрация и адсорбция. Аппарат Lynda фирмы «Bellco» позволяет в еди- ном экстракорпоральном контуре проводить две процедуры. Во-первых, это плазмосорбция на гидрофобной стироль- ной 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 экстракор- порального очищения крови оценивалась в значительном количестве экспериментальных и клинических работ [54], получены противоречивые результаты по влиянию CPFA на элиминацию цитокинов, влиянию процедур на централь- ную 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. опу- бликован метаанализ по применению CPFA у больных с сеп- сисом. Отмечено, что, несмотря на недостатки исследований, применение процедуры CPFA сопровождается улучшени- ем выживаемости [20]. Перспективная область применения CPFA — лечение печеночной недостаточности. Ряд авторов описывают значительное снижение уровня общего билиру- бина при использовании данной методики [11].

**Плазмотехнологии в лечении сепсиса.** В начале 2000-х гг. были получены обнадеживающие результаты по использова- нию плазмообмена у больных сепсисом. Так, в 2002 г. были опубликованы результаты исследования [9], показывающие достоверное снижение 28-дневной летальности при примене- нии плазмообмена у больных сепсисом (33,3% по сравнению

с 53,8% в контрольной группе). В ряде публикаций отмечались положительное влияние процедур плазмообмена на систем- ную 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 оче- редь приводит к значительной потере факторов свертывания крови, альбумина, иммуноглобулинов и требует адекватного замещения свежезамороженной плазмой и растворами аль- бумина. 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 обусловливает полиорганное повреждение, развитие септического шока. Современное лечение данной патоло- гии заключается в контроле очага инфекции, своевремен- ной 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 проце- дур селективной ЛПС-адсорбции с применением колонок с иммобилизированным 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 по- зволяют 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, восстанав- ливая гомеостаз организма (процедура комбинированной плазмофильтрации и адсорбции (CPFA), конвекционно-филь- трационные методики с применением сверхвысокопроница- емых мембран).

Сочетанное применение разнонаправленных сорбционных и фильтрационных комбинаций методик: ЛПС-адсорбция +

+ CPFA либо ЛПС-адсорбция + гемодиафильтрация/гемоди- ализ 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 те- рапии фильтрационных методик (CPFA, гемодиафильтрация с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров) также оправдано благодаря их способности корригировать водно- электролитные, метаболические нарушения, уремию, нередко сопровождающие сепсис-ассоциированную полиорганную дисфункцию [60]. ЛПС-адсорбция с применением картрид- жей с иммобилизированным полимиксином В показала свою эффективность, воздействуя одновременно на бактериальный эндотоксин, молекулы — посредники развития системной воспалительной реакции и на активированные клетки им- мунной системы посредством сорбции и афереза [37]. Наряду с вышеописанным, для гемоперфузии с использованием ко- лонок с иммобилизированным полимиксином В характерно плейотропное иммуномодулирующее действие, являющееся ценным терапевтическим эффектом, учитывая, что сепсис характеризуется трансформацией гипервоспаления в имму- носупрессию или их параллельным сосуществованием [15].

Методика СPFA нацелена на неселективное удаление рас- творимых медиаторов воспаления (IL-1β, 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, ан- гиогенин и др.), что обеспечивается комплексом различных механизмов массопереноса, таких как диффузия, конвекция, адсорбция, комплекс которых выполняет иммуномодули-

рующую роль [7]. К преимуществам CPFA относится про- хождение плазмы (а не крови) через сорбционную колонку, что позволяет увеличить время контакта с сорбционной по- верхностью, тем самым улучшая эффективность процедуры. Объем обработанной плазмы за сессию является важной детерминантой, статистически значимо влияющей на леталь- ность пациентов [8].

Методика гемодиафильтрации с применением сверхвысо- копроницаемых фильтров (например EMiC2) 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 свер- тывания [34]. Эти фильтры аналогичны по проницаемости порам базальной гломерулярной мембраны почек, что позво- ляет сделать предположение о физиологическом характере его терапевтического воздействия.

К критериям инициации сочетанной экстракорпоральной терапии относятся: клинико-лабораторные признаки сепсиса, концентрация прокальцитонина более 2 нг/мл, уровень актив- ности эндотоксина (ЕАА) выше 0,6. Модальность сочетанной терапии — в условиях «единого» экстракорпорального конту- ра или последовательный вариант проведения — определяют- ся конкретной клинической ситуацией. Оценка эффективно- сти сочетанной экстракорпоральной терапии осуществляется по изменению параметров гемодинамики, оксигенации, степе- ни снижения вазопрессорной поддержки, маркеров микроб- ной нагрузки, концентрации прокальцитонина.

В НЦССХ им. А.Н. Бакулева в период с 2009 по 2014 г. было проведено исследование по применению сочетанной экстракорпоральной терапии в составе комплексного лече- ния у кардиохирургических пациентов с грамотрицательным сепсисом. Пациентам, вошедшим в исследование, проводили комбинации процедур: ЛПС-сорбция + СPFA либо ЛПС-сорб- ция + EMiC2. Было показано, что применение сочетанной терапии безопасно и эффективно у кардиохирургических паци- ентов, позволяет оптимизировать результаты интенсивной те- рапии 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 позволя- ют воздействовать на патогенетические механизмы развития и прогрессирования синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса, а также предупреждать возникновение тя- желых, а порой и фатальных осложнений синдрома полиор- ганной 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). — Р. 47.
5. *Bellomo R., Cass A., Cole L. et al*. Intensity of continuous renal-re- placement 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 hemofiltra- tion: 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. Vin- cent. — 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 pro- calcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treat- ed 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 hemoper- fusion 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 ad- sorption 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 hemo- filtration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 18. — Р. 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). — Р. 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 (Carl- ton). — 2008. — Vol. 13. — P. 570–578.
18. *Gomez H., Ince C., De Backer D. et al*. A unified theory of sepsis-in- duced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dys- function, 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. Or- gans. — 2007. — Vol. 30 (12). — P. 1031–1041.
20. *Hazzard I., Jones S., Quinn T.* Coupled plasma haemofiltration filtra- tion in severe sepsis: systematic review and meta-analysis // J. R. Army Med. Corps. — 2015. — Vol. 161 (Suppl. 1). — 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. — Р. 32.

1. *Honore P.M., Joannes-Boyau O., Gressen B.* Blood and plasma treat- ments: The rationale of high-volume hemofiltration // Contrib. Nephrol. — 2007. — Vol. 156. — P. 387–389.
2. *Joannes-Boyau O., Honoré 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.
3. *Karvellas C.J., Farhat M.R., Sajjad I. et al*. A comparison of early ver- sus 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. — Р. 72.
4. *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.
5. 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.
6. *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.
7. *Laurent I., Adrie C., Vinsonneau С. et al*. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: A randomized study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 46. — P. 432–437.
8. *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.
9. *Livigni S., Bertolini G., Rossi G. et al*. Efficacy of coupled plasma filtra- tion adsorption (CPFA) in patients with septic shock: A multicenter randomised controlled clinical trial // BMJ. — 2014. — Vol. 4 (1).
10. *Madelaine T., Page M., Prothet J. et al*. Super high-flux continuous he- modialysis in septic shock: a case report // Nephrol. Ther. — 2013. — Vol. 9 (7). — P. 497–500.
11. *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.
12. *Mårtensson J., Bellomo R.* Sepsis-Induced Acute Kidney Injury // Crit. Care Clin. — 2015. — Vol. 31 (4). — P. 649–660.
13. *Naka T., Haase M., Bellomo R.* Super high-flux or high cut-off ’ hemofiltration and hemodialysis // Contrib. Nephrol. — 2010. — Vol. 166. — P. 181–189.
14. *Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T. et al*. Effect of polymyxin B-im- mobilized 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.
15. *Nishida O., NakamuraT., Kuriyama N.* Sustained High-Efficiency Dai- ly 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.
16. *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.
17. *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.
18. *Payen D., De Pont A.C., Sakr Y. et al*. A positive fluid balance is associ- ated with a worse outcome in patients with acute renal failure // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 12. — R74.
19. *Payen D.M., Guilhot J., Launey Y. et al*. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a mul- ticenter randomized control trial // Intensive Care Med. — 2015. — Vol. 41 (6). — P. 975–984.
20. *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). — Р. 1573–1577.
21. *Prowle J.R., Bellomo R.* Fluid administration and the kidney // Curr. Opin. Crit. Care. — 2013. — Vol. 19. — P. 308–314.
22. *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 sys- tematic review // Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 16. — P. 230.
23. *Rabindranath K., Adams J., Macleod A.M. et al*. Intermittent ver- sus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Vol. 18. — CD003773.
24. *Rahbari N.N., Zimmermann J.B., Schmidt T. et al*. Metaanalysis of stan- dard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery // Br. J. Surg. — 2009. — Vol. 96. — P. 331–341.
25. *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.

1. *Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al*. Effects of different doses in contin- uous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 26–30.
2. *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.
3. *Ronco С., 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.
4. *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.
5. *Schiffl H.* Daily haemodialysis in acute renal failure. Old wine in a new bottle? // Minerva Urol. Nefrol. — 2004. — Vol. 56. — P. 265–277.
6. *Schneider A.G., Bellomo R., Bagshaw S.M. et al*. Choice of renal re- placement 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.
7. *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.
8. *Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A. et al*. Coupled plasma filtration ad- sorption in experimental peritonitis-induced septic shock // Shock. — 2009. — Vol. 31 (5). — P. 473–480.
9. *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.
10. *Triantafilou M., Triantafilou K.* Sepsis: molecular mechanisms un- derlying lipopolysaccharide recognition // Expert. Rev. Mol. Med. — 2004. — Vol. 6 (4). — P. 1–18.
11. *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.
12. *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 mul- ticentre randomised trial // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 379–385.
13. *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. — Р. 191.

254 *Глава 9. Современные методы экстракорпоральной детоксикации*

1. *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.
2. *Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N. et al*. Combined extra- corporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery // Blood Purif. — 2014. — Vol. 37 (1). — P. 39–46.
3. *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.
4. *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.
5. *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 при- чин госпитальной летальности у детей. В США ежегодно госпитализируются 75 000 детей, и почти 50% всех госпи- тализированных в мире детей умирают от сепсиса [1]. Хотя смертность от сепсиса среди педиатрических пациентов су- щественно ниже в сравнении с взрослыми, эпидемиологи- ческие исследования показали, что имеется двухфазная мо- дель возрастных отличий частоты развития и летальности при сепсисе. Частота неонатального сепсиса составляет от 1 до 8/1000 живорожденных, смертность — 16%. В период дет- ства 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 эпи- демиологии педиатрического сепсиса с 1995 по 2005 г. [4], среди 17 542 детей, госпитализированных по поводу сепсиса в клиники семи штатов США, было выявлено существен- ное 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

255

кодам МКБ-9 [5] было обнаружено, что его распространен- ность выросла с параллельным снижением смертности. При этом было выявлено, что оценки распространенности, исполь- зования ресурсов и смертности педиатрических пациентов с сепсисом в детских больницах сильно варьируют в зависи- мости от используемого метода эпидемиологического анализа. Долгое время отсутствовали многоцентровые исследова- ния при сепсисе у детей в различных странах с применени- ем проспективной методологии. Такое исследование Sepsis PRevalence OUtcomes and Therapies (SPROUT) [6] среди 7 тыс. детей (средний возраст 3 года) в 128 педиатрических отделе- ниях реанимации и интенсивной терапии (ПОРИТ) 26 различ- ных стран показало, что педиатрический сепсис в соответст- вии с консенсусными критериями выявлен у 569 детей (8,2%) пациентов, что фактически соответствовало пропорциям у взрослых критических пациентов [7]. Это означает, что в ти- пичном ПОРИТ на 16 коек в среднем должен находиться хотя

бы один ребенок с сепсисом!

Между тем в реальности распространенность педиатри- ческого сепсиса и связанная с ним смертность существенно занижена, как и ассоциированная с сепсисом последующая заболеваемость нейродегенеративными и когнитивными рас- стройствами [8, 9].

Хотя у детей смертность ниже, чем у взрослых, дети так- же 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 сеп- тический шок выявлен у 48%, тяжелый сепсис — у 25% и сеп- сис — у 27%. Смертность по всем группам в среднем состав- ляла 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 де- тей 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]. *A.S. 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%), Ав- стралии и Новой Зеландии (32%), в то время как в Азии и Аф- рике 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 из- учении 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 обсу- ждению 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 Рос- сийского консенсуса следует остановиться на определениях сепсиса и септического шока.

Прежде всего необходимо отметить, что определения сеп- сиса, 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 патологоанато- мического 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 терминоло- гии для отечественных педиатрических отделений интенсив- ной терапии была подтверждена в мультицентровом иссле- довании [31].

С учетом особенностей течения сепсиса необходимо выде- лять шесть клинически и физиологически значимых возраст- ных групп детей (*табл. 10.1*).

В *табл. 10.2, 10.3 и 10.4* представлены специфические оп- ределения ССВР, инфекции, сепсиса, тяжелого сепсиса и шока, критериев органной недостаточности и система оценки тяже- сти состояния при сепсисе у детей (специфические педиатри- ческие особенности выделены жирным шрифтом).

Конечно, представляется привлекательным по аналогии со взрослыми термин «сепсис» идентифицировать с тяжелым сепсисом. Однако отсутствие полномасштабных контролиру- емых испытаний в педиатрической популяции не позволяет в настоящее время осуществить это. Пока для более точного выявления риска гибели ребенка с инфекционно-воспали- тельным заболеванием рекомендуется учет как септического статуса, так и оценки по PELOD (*табл. 10.5*).

#### *Оценка возможности гибели пациента* =

= 1÷ (1 + exp[7,64 – 0,30 × PELOD]).

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

|  |
| --- |
| **ССВР**  Присутствие, по меньшей мере, двух из следующих четырех критериев, ***один из которых обязательно аномальная температура или число лейкоцитов:***   * центральная температура > 38,5 °C; * тахикардия, определяемая как средняя частота сердечных сокращений, превышающая 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы в отсут- ствие внешних стимулов, длительного приема лекарств, болевого сти- мула 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 перцен- тиля 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 заболева- ниями или воздействием общей анестезии;   * число лейкоцитов увеличено или снижено по сравнению с возрастной нормой (только не вторичная индуцированная химиотерапией лейкопе-   ния) или > 10% незрелых нейтрофилов |
| **Инфекция**  Предполагаемая или доказанная (высев возбудителя, гистологическое под- тверждение инфекции или положительные данные полимеразной цепной реакции), вызванная любым патогеном, или клинические синдромы, ассоци- ированные 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, рентгенографи- ческие данные, подтверждающие наличие пневмонии, петехиальная, или пурпурная сыпь, или острая пурпура) |
| **Сепсис**  ССВР в присутствии или как результат предполагаемой или доказанной инфекции |
| **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) |
| **Септический шок**  Сепсис и кардиоваскулярная органная дисфункция |

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 септи- ческом шоке. Если мы принимаем во внимание отношение

**Таблица 10.3.** Возраст-специфические пороговые диагностические значения ССВР

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Возрастные группы** | **ЧСС в мин Тахибрадикар- дия** | | **Число дыханий в минуту** | **Число лей- коцитов 103 mm2** | **Систоли- ческое АД мм рт. ст.** |
| 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

|  |
| --- |
| **Кардиоваскулярная дисфункция**  Несмотря на назначение изотонической жидкости внутривенно болюсно   * 40 мл/кг:   + 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.  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 |
| **Респираторная дисфункция**   * PaO2/FiO2 < 300 в отсутствие порока сердца синего типа или наличия сопутствующей патологии легких; * **или** PaCO2 > 65 torr или 20 мм рт. ст. сверх обычного содержания PaCO2; * **или** доказанная необходимость в кислороде или > на 50% FiO2 для поддержания сатурации > 92%; * **или** необходимость в неэлективной инвазивной или неинвазивной   искусственной вентиляции легких |
| **Неврологическая дисфункция**   * оценка по шкале комы Глазго < 11 баллов * острое изменение ментального статуса с уменьшением оценки по шка- ле комы Глазго < 3 баллов от исходного |
| **Гематологическая дисфункция**  – число тромбоцитов < 80 000 мм3 или их снижение на 50% от наивыс- шего уровня, наблюдаемого за последние 3 дня (для хронических онкогематологических больных) |
| **Почечная дисфункция**  – креатинин плазмы крови более чем в 2 раза выше возрастной нормы или его двукратное увеличение от базового уровня |

|  |
| --- |
| **Печеночная дисфункция**   * уровень общего билирубина > 4мг/дл (за исключением новорожденных) * АЛТ в два раза превышает возрастной лимит |

**Таблица 10.5.** Шкала оценки тяжести состояния PELOD

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцениваемые органные системы** | **Балльная оценка тяжести поражения** | | | |
| **0** | **1** | **10** | **20** |
| **Респираторная система** РаО2 мм рт. ст./FiO2 (kPa/%) РаСО2 мм рт. ст. (kPa)  ИВЛ | > 70 (9,3) и  ≥ 90 (11,7)  нет | —  —  есть | < 70 (9,3) или  > 90 (11,7)  — | —  —  — |
| **Кардиоваскулярная система** Число сердечных сокраще- ний в минуту  < 12 лет   * 12 лет   Систолическое артериаль- ное давление, мм рт. ст.  < 1 мес.  1 мес. — 1 год  1–12 лет  ≥ 12 лет | ≤ 195  ≤ 150  и  > 65  > 75  > 85  > 95 | —  —  —  —  —  — | > 195  > 150  или  35–65  35–75  45–85  55–95 | —  —  < 35  < 35  < 45  < 55 |
| **Неврологическая система** Оценка по шкале комы Глаз- го (баллы)  Реакция зрачков | 12–15 и  есть | 7–11 | 4–6 или зрачки фик- сированы | 3  — |
| **Печеночная система** АЛТ или SGOT, ЕД/л Протромбиновое время (% от нормы) | < 950 и  > 60 или < 1,4 | ≥ 950 или  ≤ 60 или 1,4 | —  — | —  — |
| **Почечная система**: креати- нин, мкмоль/л (мг/дл)  < 7 дней  7 дней — год 1–12 лет  ≥ 12 лет | < 140 (1,59)  < 55 (0,62)  < 100 (1,13)  < 140 (1,59) | —  —  —  — | ≥ 140 (1,59)  ≥ 55 (0,62)  ≥ 100 (1,13)  ≥ 140 (1,59) | —  —  —  — |
| **Гематологическая система** Число лейкоцитов (109/л) Число тромбоцитов (109/л) | > 4,5 и  > 35 | 1,5–4,4 или  < 35 | < 1,5  — | —  — |

рисков для шкалы PELOD (1,096PELODpoint), то согласованное отношение риска составляло 9,04 для сепсиса, 18,8 — для тяжелого сепсиса и 32,6 — для шока. Комбинированное от- ношение риска подсчитывается по формуле (ОРPELODpoint × ОР септический статус).

Физиологический ответ у детей на инфекцию отличается от взрослых вследствие различных механизмов компенсации, так что при инфекции чаще наблюдаются температура и тахи- кардия при отсутствии артериальной гипотензии [26].

В педиатрической практике **тяжелый сепсис** — это сепсис плюс одно из следующих осложнений: кардиоваскулярная не- достаточность, острый респираторный дистресс-синдром или дисфункция двух и более других систем (респираторной, ре- нальной, неврологической, гематологической, гепатобилиарной). Критерии органной дисфункции у детей приведены в табл. 10.4. **Септический шок** идентифицирован как сепсис в присут- ствии кардиоваскулярной недостаточности (т.е. шок — это один из вариантов течения тяжелого сепсиса) с изменениями кислородного транспорта и клеточного метаболизма. Сле- дует отметить, что у детей септический шок обычно связан с критической гиповолемией, что обусловливает 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 состоя- ния декомпенсации. Поэтому шок у ребенка может наступить задолго до гипотензии. Ранее *J.A. Carcillo* и соавт. [32] опреде- лили септический шок в педиатрии как тахикардию (которая может отсутствовать у пациентов с гипотермией) с признака- ми пониженной перфузии. У детей гипотензия является при- знаком позднего, декомпенсированного шока. Она хоть и не имеет значения в определении, но подтверждает состояние шока, если присутствует у ребенка с подозреваемой или дока- занной инфекцией. Поэтому рекомендуется раннее определе- ние состояния септического шока у детей на основании кли- нических 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 вазоди- латация (теплый шок) или вазоконстрикция с капиллярным наполнением более 2 с (холодный шок), снижение темпа диу- реза < 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 пер- фузии, 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 сер- дечного выброса с увеличением периферического сосудистого сопротивления.

Одной из наиболее значимых проблем остается идентифи- кация педиатрического сепсиса по клиническим признакам. *М. Thompson* и соавт. [35] обнаружили, что клиницисты продол- жают 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 Американ- ского сообщества критической медицины (ACCM) по диаг- ностике сепсиса, который включает в себя подозрение на ин- фекцию (температурные аномалии) и признаки неадекватной перфузии тканей [36]. Дети с одним или несколькими измене- ниями витальных признаков (температура > 39 °C, тахикардия, SpO2 ≤ 94%) или увеличенным временем наполнения капилля- ров 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 ACCM 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 част- ности установка центрального сосудистого доступа, инвазив- ный 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 специали- зированное ЛПУ. Внедрение методов скрининга и клинических протоколов в педиатрических отделениях показало улучшение результатов, хотя необходимы дальнейшие исследования [38, 39]. Стандартные дефиниции сепсиса зачастую трудно исполь- зовать в клинической практике. Например, многие стабильные грудные дети с бронхиолитом имеют критерии сепсиса [40]. Чувствительность и специфичность для классической кли- нической триады (термодисрегуляция, нарушения перфузии и изменения психического статуса) формально не установле- ны [41]. В добавление 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 та- ким образом, чтобы его низкий уровень помогал клиницисту в остановке эмпирической антибиотикотерапии у пациентов с сепсисом. При этом ПКТ не следует использовать для дока- зательства наличия инфекции [30].

Рандомизированные исследования свидетельствуют об эф- фективности 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 отрица- тельны. 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 иссле- дований у детей обнаружили, что ПКТ является надежным маркером наличия или отсутствия бактериальной инфекции.

*Д.А. Попов* [48] при исследовании у более 1000 кардиохи- рургических пациентов (детей и взрослых) обнаружил, что ПКТ-тест является эффективным инструментом объективи- зации подхода к назначению антибиотиков. В соответствии с разработанным алгоритмом нормальный результат ПКТ (< 0,1 нг/мл) позволяет отказаться от форсирования антибио- тикотерапии, несмотря на наличие клинических признаков инфекционного процесса. Уровень ПКТ ≥ 10 нг/мл является основанием для выбора в пользу применения препаратов уль- траширокого спектра активности.

В метаанализе, включающем в себя 30 высококвалифициро- ванных работ и 3244 пациента по использованию ПКТ, выяв- лена 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 термиче- ской травмой [51] было выявлено, что глубина проникновения микроорганизмов в ткани ожоговых ран достаточно точно со- ответствовала 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 разру- шающегося волосяного фолликула, более 2 нг/мл — в просвете сосудов кожи и более 10 нг/мл — колонии микроорганизмов в глубоких слоях дермы. Эти данные подтверждают диагно- стическую ценность применения ПКТ для определения нали- чия инфекционного процесса у пострадавших с термической травмой.

В другом исследовании [52] проведена оценка возможно- стей ПКТ для диагноза тяжелой бактериальной инфекции в ПОРИТ. Авторы заключают, что ПКТ помогает идентифи- цировать пациентов без тяжелой бактериальной инфекции и ограничивать применение антимикробных средств.

*Mathew Вin* и соавт. [53] у 150 детей, поступивших в ОРИТ для детей и новорожденных, исследовали ПКТ при поступле- нии, 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 от- мечено снижение ПКТ в ответ на применение антибиотиков. Следовательно, это подтверждает полезность ПКТ в ранней диагностике сепсиса у детей и может быть использовано в ка- честве 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 трав- мой [4] ПКТ позволил оптимизировать антибиотикотерапию с выделением групп для проведения стандартной антибио- тикотерапии (ПКТ < 1,3 нг/мл), старта режима деэскалации (ПКТ 5,3 нг/мл) и при концентрации ПКТ более 10 нг/мл рас- ширение терапии с использованием обогащенных иммуногло- булинов. Это позволило сократить не только длительность ан- тибиотикотерапии, 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 образ- цом крови, необходимым для микробиологического анализа [58]. Существенно, что для проведения ПКТ можно исполь- зовать 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 поста- новки или исключения диагноза сепсиса у новорожденных и недоношенных детей.

В большом метаанализе по вопросам неонатального сепси- са *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 соответст- вующей 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 сеп- тического шока, причем прогностическая оценка на основе динамики ПКТ может быть существенно лучше, чем оценка исходного уровня. Можно считать обоснованным использо- вание 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 ком- плексного лечения. В ситуациях клинической неопределен- ности 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 клиниче- ской практике у детей?**

При скрининге тяжелого сепсиса у детей в 26 странах (SPROUT) [3] было установлено, что во всем мире при уста- новке диагноза тяжелого сепсиса у критических детей не ис- пользуют критерии консенсуса. Аналогичные данные были получены в одноцентровом исследовании в США [21]: только у 42,6% пациентов врачебный диагноз совпадал с консенсус- ными критериями, у 31% пациентов с врачебным диагнозом

«тяжелый сепсис», который не соответствовал критериям консенсуса, была ниже смертность в ПОРИТ, чем у пациен- тов 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 длительно- сти 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 об- наружено, 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 воздейство- вать на выживаемость детей с сепсисом.

В США соблюдение принципов протоколов ACCM для детей с септическим шоком привело к снижению смертно- сти 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. Kissoon* [70] в статье, посвященной внедрению гайдлайнов по сепсису у детей, отмечает, что они полезны в улучшении качества медицинской помощи и результатов лечения, одна- ко 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. Су- щественную роль в этом играет внедрение различных прото- колов диагностики и лечения в клиническую практику.*

**Особенности интенсивной терапии сепсиса у детей.** Ко- нечные цели при лечении септического шока у детей не отли- чаются 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-лабо- раторных признаков выделяют: капиллярное наполнение

< 2 с, поддержание нормального АД и ЧСС согласно возрасту, PvO2 > 70%, сердечный индекс (СИ) > 3,3 и < 6,0 л/мин/м2, ди- урез > 1 мл/кг/ч, нормальный ментальный статус, нормальная концентрация глюкозы и ионизированного кальция. Таким образом, концепция ранней целенаправленной терапии впол- не обоснована и в педиатрической практике.

Гайдлайн SSC-2012 у детей с тяжелым сепсисом рекомен- дует 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 сепси-

са 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 взро- слых. 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 увеличени- ем смертности [23, 72]. Также раннее введение антибиотиков было независимо связано со снижением длительности пребы- вания в ПОРИТ, длительностью ИВЛ и снижением по шкале PELOD.

При ретроспективном исследовании у детей ПОРИТ каж- дый час задержки с введением антибиотиков от начала гипо- тензии 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 на- чале и быстро, чтобы не допустить осложнений неконтроли- руемой инфекции [74].

Также считается, что принципы протективной искусствен- ной вентиляции легких, используемые у взрослых, применимы

и у детей. К сожалению, не упоминается значимость высоко- частотной ИВЛ у детей первых месяцев жизни, хотя имеются работы с высокой степенью доказательности, свидетельству- ющие о ее эффективности при остром повреждении легких у новорожденных и младенцев [75].

Из-за низкого функционального остаточного объема лег- ких детям первых месяцев жизни может потребоваться более ранняя интубация трахеи [76]. При выборе лекарственного средства для интубации трахеи рекомендуется обращать вни- мание на его побочные эффекты, в частности нежелательность применения с данной целью у детей с менингококковой ин- фекцией этомидата из-за его адреналосупрессорного эффекта [77]. Перед интубацией трахеи и/или для катетеризации цент- ральной вены могут использоваться атропин и кетамин, а для дальнейшей седации бензодиазепины.

Существенно увеличилось количество обоснованных ре- комендаций в плане респираторной поддержки пациентов с тяжелым сепсисом и шоком. Целевой объем вдоха составляет 6 мл/кг долженствующей массы тела. Плато давления должно быть < 30 см Н2О. Положительное конечное экспираторное давление (РЕЕР) применяется, чтобы избежать альвеолярно- го 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 рефрак- терной гипоксемии. Прон-позиция показана при наличии опыта его применения ранее. При ИВЛ головной конец кро- вати повышается на 35–40% для предупреждения аспирации и вентилятор-ассоциированной пневмонии. При неинвазив- ной 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 экс- пираторном давлении,

д) низкая FiO2, которая может быть безопасно достигнута лицевой маской или назальной канюлей.

Рекомендации выступают против рутинного использо- вания катетеризации легочной артерии. В отсутствие дока- зательств тканевой гипоперфузии отдается предпочтение ограничительной, а не либеральной стратегии введения жид- кости. В отсутствие таких специфических симптомов, как бронхоспазм, не используются бета-2 агонисты [78].

В 2015 г. были опубликованы данные результатов кон- сенсусной 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 Н2О, следовательно, данные для взрослых по управлению РЕЕР не могут быть приме- нены 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 (РаО2/FiO2) использовать индекс оксигенации. Для его определения в расчетную формулу до- бавлено среднее давление в дыхательных путях: *ИО — индекс оксигенации* (*OI*) *=* (*FiO2 × mean airway pressure*)*/PaO2.* При этом показатели ИО 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 сосу- дистому 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 внутри- костно в низких дозах разведенных инотропов (допамин или эпинефрин). У новорожденных предпочтительна катетериза-

ция 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 волемической 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 харак- терна компенсаторная реакция в виде увеличения сердечного выброса с увеличением периферического сосудистого сопро- тивления. Поэтому у детей артериальная гипотензия — по- следний признак гиповолемии: при потере 20% и более ОЦК может сохраняться нормальное АД. Наиболее значимым при- знаком 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 состоя- нии 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 термодилюции у детей в критическом состоянии с шоком показали, что адекватный анализ жид- костного восстановления может быть проведен на основании комплекса показателей, включающих в себя динамическую оценку сердечного выброса, ГКДО и периферического сосу- дистого сопротивления [87].

У детей с септическим шоком, согласно рекомендациям АССМ, лечение включает раннюю ресусцитацию кристал- лоидами, последующее введение вазоактивных препаратов (первая линия — допамин или эпинефрин, вторая линия — эпинефрин для холодного шока и норэпинефрин для тепло- го шока) и гидрокортизон при риске развития адреналовой недостаточности [36]. Большинство исследований сообщают

о стартовой ресусцитации с помощью изотонического раство- ра хлористого натрия. Некоторые используют Рингер-лактат или альбумин. Вазоактивная терапия и стероиды использу- ют с некоторыми вариациями. Это связано с ограниченным числом исследований сравнения вазоактивных препаратов и стероидов при педиатрическом сепсисе [88–90].

В рандомизированных контролируемых испытаниях, срав- нивающих 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 старто- вую 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, галопирую- щего ритма, гепатомегалии. Особо тщательный мониторинг волемической нагрузки необходимо проводить у детей с пнев- монией.

*D.N. Medeiros* и соавт. [91] подвергли анализу 12 статей, посвященных клиническим проспективным исследованиям применения кристаллоидов и коллоидов или только коллои- дов 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 преимущества коллоидов перед кристаллоидами. В некоторых исследованиях объем жидкости для получения начальной стабилизации был меньше в группе коллоидов. Авторы считают, что кристаллоиды пред- почтительнее 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 объемоза- мещающей терапии является наиболее важным при лечении

септического шока у детей [69], причем жидкостная ресус- цитация 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 указа- но, что инфузионная терапия у детей носит более агрессивный характер, нежели у взрослых: стартовое волемическое возме- щение начинают с инфузии изотонических растворов кристал- лоидов 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 по- пуляции ПОРИТ сверхнагрузка жидкостью напрямую связана с летальностью [93]. *А.А. Arikan* и соавт. обнаружили, что жид- костная перегрузка была связана с ухудшением оксигенации, увеличением сроков ИВЛ и длительности нахождения в ПО- РИТ. 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 вы- жившими [95]. Высокие болюсные объемы жидкости у детей с септическим шоком независимо связаны с удлинением пре- бывания в ПОРИТ, большей длительностью ИВЛ [65].

Наконец, в 2011 г. в журнале New England Journal of Medi- cine было опубликовано знаменитое исследование, которое затем массово тиражировалось в медицинской научной печати [96]. В этом исследовании, проведенном совместно специали- стами Великобритании и африканских стран в шести госпита- лях в Кении, Танзании и Уганде, наблюдали более 3000 детей (средний возраст около 2 лет), поступивших с тяжелой ин- фекцией, фебрильной лихорадкой, нарушениями перфузии и сознания. Все дети были разбиты на три равномерные груп- пы 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 груп- пой, 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 уве- личению 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 исследо- ваниях [67, 81], причем эти дети были зависимы от введения инотропов и терапия проводилась под контролем катетеров Свана—Ганса. Другие, несравнительные исследования пола- гают, что такая терапия может уменьшить смертность и дли- тельность нахождения детей в госпитале [99, 100]. Однако роль болюсной ресусцитации для большинства этих исследова- ний 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 пер- вые 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 механиз- мов, индуцированный гиперхлоремический метаболический ацидоз, ишемически-реперфузионные нарушения, перегруз- ка жидкостью и деградация эндотелиального гликокаликса [104–107]. В качестве альтернативы предлагается медленная объемная инфузия или раннее применение вазоактивных препаратов.

Существенно в последние годы увеличилась доказатель- ность рекомендаций по терапии вазопрессорами. Допамин рекомендуется в качестве препарата выбора для детей с ги- потензией, рефрактерной к инфузионной терапии. При допа- мин-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 добу- тамин. Кроме того, в начальной стадии волемического возме- щения терапия вазопрессорами может потребоваться для под- держания перфузионного давления, даже при некупированной гиповолемии. Для ребенка с персистентно низким сердечным выбросом и высоким сосудистым сопротивлением, несмотря на волемическое возмещение и инотропную поддержку, ре- версия 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 со- судистую резистентность, может быть показано назначение ингибиторов фосфодиэстераз. В случае экстремально низкой сосудистой резистентности, не купируемой норадреналином, можно использовать вазопрессин, хотя до настоящего време- ни 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 паци- ентов с септическим шоком рекомендует с высокой степенью доказательности: норэпинефрин — препарат выбора среди ва- зопрессоров; добутамин — должен быть использован у паци- ентов 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 де- тей 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 вве- дения жидкости. Целевые точки: увеличение ударного выброса со снижением ЧСС к нормально-возрастной, капиллярное на- полнение < 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 дока- зательств наличия адреналовой недостаточности. Ретроспек- тивное 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 рандоми- зированных контролируемых испытаниях по этому поводу у детей с септическим шоком. Тем более что наиболее круп- ное из последних контролируемых испытаний у взрослых CORTICUS не показало однозначной необходимости назна- чения 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 при- менение глюкокортикостероидов у пациентов с септическим шоком, если они не имеют адекватного ответа на волемиче- скую и вазоактивно-инотропную терапию. Несмотря на это, на практике достаточно часто применяют ГКС у детей и взро- слых [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 ретро- спективному анализу геномной экспрессии у детей с септи- ческим шоком при сравнении между группами получавших и не получавших кортикостероиды. Они выявили, что в со- ответствии с ранее обнаруженными ими данными [119] и па- тобиологией септического шока [120] педиатрический септи- ческий 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 кортикостеро- идов у детей с септическим шоком связано с дополнительной регрессией соответствующих генов. Эти данные должны быть приняты во внимание при применении ГКС у детей с септи- ческим шоком.

Необходимо отметить, что это единственное в настоящее время исследование, свидетельствующее о возможности ис- пользования принципов «персонализированной медицины» в лечении сепсиса. Доказательств подобного рода примени- тельно к взрослым пока не существует.

Рекомендуется осуществление профилактики тромбоза глубоких вен у детей только постпубертатного возраста.

До настоящего времени нет каких-либо обоснованных до- казательств целесообразности профилактики стрессовых язв у детей, обычно она проводится у детей, находящихся на ИВЛ с помощью Н2-блокаторов.

Относительно необходимости экстракорпоральной тера- пии при сепсисе у детей следует упомянуть экстракорпораль- ную мембранную оксигенацию (ЭКМО) и различные методы почечно-заместительной терапии (ПЗТ). У детей с тяжелым сепсисом при применении ЭКМО в сравнении с ранее опу- бликованными данными [121] выявлено значимое увеличе- ние выживаемости [122] — соответственно 38,6 и 68%. При рефрактерном септическом шоке у детей в одноцентровом исследовании также продемонстрированы удовлетворитель- ные результаты применения ЭКМО [123, 124].

Что касается методов ПЗТ, то одно ретроспективное ис- следование позволяет заключить, что продленная вено-ве- нозная 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 корригирован ранним использо- ванием ПЗТ [127].

При ретроспективном анализе *А. Ruth* и соавт. [128] среди почти 50 тыс. детей с тяжелым сепсисом с 2004 по 2012 г. вы- явили, что у 9,8% из них был использован хотя бы один вид экстракорпоральной терапии. При этом смертность составля- ла 39%: 47,8% — при проведении ЭКМО, 32,3% — ПЗТ и 58% — ЭКМО + ПЗТ. Авторы отметили в этой группе высокую ча- стоту 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 используют- ся 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 пациен- тов 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, свиде- тельствующих о предпочтительности какого-либо препарата для долговременной седации. Причем у детей не следует ис- пользовать с этой целью пропофол, так как имеются сооб- щения 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 ис- следование 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 при- емлемый уровень гемоглобина должен быть не менее 100 г/л.

Дискутабельным остается вопрос об использовании вну- тривенных иммуноглобулинов (ВвИг) детям с тяжелым сеп- сисом 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 тя- желой инфекцией, которые получали или ВвИг, или плацебо, авторы обнаружили, что использование ВвИг не было свя- зано 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 ВиИг (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 выявле- но статистически значимое увеличение выживаемости у взро- слых и новорожденных с сепсисом и септическим шоком при использовании ОВвИг в сравнении со стандартной терапией [18]. В другом исследовании у новорожденных и детей от- мечено увеличение выживаемости при применении ОВвИг в пределах 28–56% [136].

При проведении двойного слепого исследования использо- вание 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 ретроспектив- ное исследование показало, что ОВвИг эффективны в сниже- нии краткосрочной смертности у таких пациентов.

Анализируя приведенные, порой противоречивые данные, можно отметить, что, вероятно, существует «окно возможно- стей» для ВвИг в первые дни клинических проявлений сеп- сиса [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 имму- ноглобулина [140–142]. Также это может быть связано с более эффективной активацией комплемента, лучшей опсонизацией, большей нейтрализацией стрептококкового суперантигена SpeA 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 рандоми- зированные клинические исследования, нам представляется *рациональным использование обогащенных внутривенных иммуноглобулинов при тяжелом сепсисе и септическом шоке у детей и новорожденных.* Также важно отметить, что их вве- дение надо начинать сразу же по установлении этого диагноза. **Заключение.** Вполне возможно, что данные подходы к ин-

тенсивной терапии будут способствовать реализации ос- новной 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, профи- лактика стрессовых язв, заместительная почечная терапия, показания к гемотрансфузии), хотя ряд отличий в подходах к адъювантной терапии сепсиса требует более расширенного клинического подтверждения. Кроме того, в педиатрии нет ис- следований, 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 identifica- tion 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 epidemiolo- gy 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 Chil- dren’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 meningoenceph- alitis, 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 pro- spective national survey // Intens. Care Med. — 2008. — Vol. 10. — P. 1432–1438.
15. *Quenot, Binquet, 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.](http://www.cdc.gov/) Accessed November 13, 2013.
17. *Czaja A.S., Zimmerman J.J., Nathens A.B*. Readmission and late mor- tality 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 cor- relates 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 pedi- atric 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 pe- diatric 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 ad- vanced 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.

1. *Thompson G.C., Macias C.G*. Recognition and management of sepsis in children // J. Emerg. Med. — 2015. — Vol. 49 (4). — P. 391–399.
2. *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.
3. *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.
4. *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.
5. *Carcillo J.A., Fields A.I.* Task Force Committee members: Clinical practice variables for hemodynamc support of pediatric and neonatal patients in septic shock // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 1365–1378.
6. *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.
7. *Fisher et al*. Clinical spectrum of shock in the pediatric emergency department // Pediatr. Emerg. Care. — 2010. — Vol. 26. — P. 622–625.
8. *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.
9. *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.
10. *Angus D.C., Linde Zwirble W.T., Liddicker J. et al*. Epidemiology of se- vere sepsis in the U.S.: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29. — P. 1303–1310.
11. *Finfer, Chittock, Yu-Shuo et al*. Intensive versus Conventional Glu- cose Control in Critically Ill Patients // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360. — P. 1283–1297.
12. *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.

1. *Randolph A.G., McCulloh R.J*. Pediatric sepsis: important consider- ations for diagnosing and managing severe infections in infants, chil- dren, and adolescents // Virulence. — 2014. — Vol. 5. — P. 179–189.
2. *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.
3. *Schorr C.A., Zanotti S., Dellinger R.P*. Severe sepsis and septic shock: management and performance improvement // Virulence. — 2014. — Vol. 5. — P. 190–199.
4. *Белобородова Н.В., Попов Д.А.* Поиск «идеального» биомаркера бактериальных инфекций // Клиническая анестезиология и ре- аниматология. — Т. 3. — № 3. — М., 2006. — С. 30‒39.
5. *Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В., Сошкина В.В*. Маркеры воспаления у детей в критических состояниях при проведении нутритивной поддержки // Анестезиология и реаниматология. — 2006. —

№ 6. — С. 24–26.

1. *Esposito et al.* Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia // Respiratory Med. — 2011. — Vol. 105. — P. 1939–1945.
2. *Baer G. et al*. Procalcitonin Guidance to reduce antibiotic treat- ment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): RCT // PLoS ONE. — 2013. — Vol. 8 (8). — e68419. DOI:10.1371.
3. *Pierce R., Bigham M.T., Giuliano J.S*. Use of procalcitonin for the pre- diction and treatment of acute bacterial infection in children // Curr. Opin. Pediatr. — 2014. — Vol. 26 (3). — P. 292–298.
4. *Попов Д.А*. Оптимизация диагностики, антимикробной терапии и профилактики инфекционных осложнений в кардиохирургии: Автореф. докт. дис. — М., 2014. — 48 с.
5. *Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-anal- ysis // Lancet Infect. Dis. — 2013. — Vol. 13. — P. 426–435.
6. *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.
7. *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.
8. *Cies, Chopra*. Procalcitonin use in a pediatric intensive care unit // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2014. — Vol. 33 (9). — P. 984–990.
9. *Bin Mathew et al*. Use of procalcitonin as a marker of sepsis in chil- dren // J. Clin. Diagnost. Res. — 2013. — Vol. 7. — P. 305–307.
10. *Лекманов А.У., Будкевич Л.И., Сошкина В.В*. Оптимизация анти- бактериальной терапии у детей с обширной ожоговой травмой, основанная на уровне прокальцитонина // Вестник интенсивной терапии. — 2009. — № 1. — C. 33–37.
11. *Schroeder S., Hochreiter M., Koehler T. et al*. Procalcitonin (PCT)-guid- ed algorithm reduceslength of antibiotic treatment in surgical in- tensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study // Langenbecks Arch. Surg. — 2009. — Vol. 394. — P. 221–226.
12. *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.
13. *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.
14. *Barton L., Hodgman J.E., Pavlova Z*. Causes of death in the extremely low birth weight infant // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103 (2). — Р. 446‒451.
15. *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.
16. *Joram N., Muller J.B., Denizot S. et al*. Umbilical cord blood procal- citonin 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.
17. *Vouloumanou E.K., Plessa E., Karageorgopoulos D.E*. Serum pro- calcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // Intensive Care Medicine. — 2007. — Vol. 33 (6). — P. 1025−1032.
18. *Chiesa C., Pacifico M., Rossi N*. Procalcitonin as a marker of noso- comial infections in the neonatal intensive care unit // Clin. Chim. Acta. — 2011. — Vol. 412. — P. 1053‒1059.
19. *Stocker M., Hop W.C.J., van Rossum A.M*. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): effect of procalcitonin-guided deci- sion making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: a multi-centre randomized superiority and non-in-

feriority intervention study // BMC Pediatr. — 2010. — Vol. 10. — P. 89−98.

1. *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.
2. *Paul R., Neuman М., Monuteaux М., Melendez Е.* Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay // Pediatrics. — 2012. — Vol. 130. — e273–280.
3. *Santschi М., Leclerc F.* Management of children with sepsis and septic shock: a survey among pediatric intensivists of the Réseau Mère-En- fant de la Francophonie // Ann. Intensive Care. — 2013. — Vol. 3. — P. 7–14.
4. *Han Y.Y., Carcillo J.A., Dragotta M.A. et al*. Early reversal of pediat- ric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome // Pediatrics. — 2003. — Vol. 112 (4). — P. 793–799.
5. *Cruz A.T., Perry A.M., Williams E.A. et al*. Implementation of goal-di- rected therapy for children with suspected sepsis in the emergency department // Pediatrics. — 2011. — Vol. 127. — e758–766.
6. *Larsen G.Y., Mecham N., Greenberg R*. An emergency department sep- tic shock protocol and care guideline for children initiated at triage // Pediatrics. — 2011. — Vol. 127. — e1585–1592.
7. *Kissoon N*. Sepsis guideline implementation: benefits, pitfalls and possible solutions // Crit. Care. — 2014. — Vol. 18. — P. 207. http:// ccforum.com/content/18/2/207.
8. *de Oliveira C.F*. Early goal-directed therapy in treatment of pediatric septic shock // Shock. — 2010. — Vol. 34 (Suppl. 1). — P. 44–47.
9. *Fletcher M., Hodgkiss H., Zhang S. et al*. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutro- penia in children with cancer // Pediatr. Blood Cancer. — 2013. — Vol. 60. — P. 1299–1306.
10. *van Paridon Bregje M., Sheppard C., Garcia Guerra G., Joffe A.R*. Tim- ing 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.
11. *Kumar A*. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy // Virulence. — 2014. — Vol. 5. — P. 80–97.
12. *Clark R.H., Gerstmann D.R., Null D.M.Jr., de Lemos R.A.* Prospective randomized comparision of high-frequency oscillatory and conven- tional ventilationr in respiratory distress syndrome // Pediatrics. — 1992. — Vol. 89. — P. 5–12.
13. *Rettwitz-Volk W., Veldman A., Roth B. et al*. A prospective, ran- domized, multicenter trial of high-frequence oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with re- spiratory distrss syndrome receiving surfactant // J. Pediatr. — 1998. — Vol. 132. — P. 249–252.
14. *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 func- tion and mortality // Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 5110–5117.
15. *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.
16. *Khemani R.G. et al.* Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: Proceedings from the Pedi- atric Acute Lung Injury Consensus Conference // Pediatr. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 16 (5) (Suppl.). — P. 23–40.
17. *Ngo N.T., Cao X.T., Kheen R. et al*. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparision of 4 intra- venous fluid regimens in the first hour // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 204–213.
18. *Carcillo J.A., Davis A.L., Zaritsky A.* Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock // JAMA. — 1991. — Vol. 266. — P. 1242–1245.
19. *Ranjit S., Kissoon N., Jayakumar I*. Aggreissve management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: A suggested protocol // Pediatr. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 6. — P. 412–419.
20. *Willis B.A., Dung N.M., loan H.T. et al.* Comparision of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome // New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 877–889.
21. *Dung N.M., Day N.P., Tam D.T. et al*. Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparision of four intravenous fluid regimens // Clin. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 29. — P. 787–794.
22. *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.
23. *Gil A.J., Cecchetty J., Menendez S. et al*. Experiencia clinica preliminary can el sistema PiCCO en ninos can shock // An. Pediatr. — 2009. — Vol. 71. — P. 135−140.
24. *Лекманов А.У., Азовский Д.К., Пилютик С.Ф. и др*. Коррекция гемодинамики у детей с тяжелыми травматическими поврежде- ниями на основе транспульмональной термодилюции // Анесте- зиология и реаниматология. — 2011. — № 1. — С. 32‒36.
25. *Ceneviva G., Paschall J., Maffei F., Carcillo J*. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock // Pediatrics. — 1998. — Vol. 10. — e19.
26. *Lampin M.E., Rousseaux J., Botte A. et al*. Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complica- tions // Acta Paediatr. — 2012. — Vol. 101. — e426–430.
27. *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.
28. *Medeiros D.N., Ferranti J.F., Delgado A.F., de Carvalho W.B*. Colloids for the initial management of severe sepsis and septic shock in pediat- ric 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.
29. *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.
30. *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.
31. *Arikan A.A., Zappitelli M., Goldstein S.L. et al*. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critical- ly ill children // Pediatr. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 13. — P. 253‒258.
32. *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.
33. *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.
34. *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.
35. *Gelbart B., Glassford N.J., Bellomo R*. Fluid bolus therapy-based re- suscitation for severe sepsis in hospitalized children: A systematic review // Pediatr. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 16 (8). — e297–307. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000507.
36. *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.

1. *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.
2. *Sankar J., Sankar M.J., Suresh C.P., Dubey N.K., Singh A.* Early goal-di- rected therapy in pediatric septic shock: comparison of outcomes

«with» and «without» intermittent superior venacaval oxygen satu- ration monitoring: a prospective cohort study // Pediatr. Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 15. — e157–167.

1. *Ford N., Hargreaves S., Shanks L*. Mortality after fluid bolus in children withshock due to sepsis or severe infection: a SR and MA // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — e43953.
2. *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.
3. *Myburgh J., Finfer S.* Causes of death after fluid bolus resuscitation: new insights from FEAST // BMC Med. — 2013. — Vol. 11. — P. 67.
4. *Brown S.G.A*. Fluid resuscitation for people with sepsis: it’s time to challenge our basic assumptions // BMJ. — 2014. — Vol. 349. — g4611.
5. *Inwald D.P., Butt W., Tasker R.C*. Fluid resuscitation of shock in chil- dren: what, whence and whither? // Intensive Care Med. — 2015. — Vol. 41. — P. 1457–1459. DOI:10.1007/s00134-015-3905-z.
6. *Chelazzi C., Billa G., Mancinelli P., de Gaudio A.R., Adembri C*. Glyco- calyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability // Crit. Care. — 2015. — Vol. 19. — P. 26.
7. *Masutani S., Senzaki H., Ishido H. et al.* Vasopressin in the tretment of vasodilatory shock in children // Pediatr. Inf. — 2005. — Vol. 47. — P. 132–136.
8. *Beck V., Chateau D., Bryson G.L. et al*. Timingof vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study // Crit. Care. — 2014. — Vol. 18. — R97.
9. *Waechter J., Kumar A., Lapinsky S.E. et al*. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, obser- vational study // Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 42. — P. 2158–2168.
10. *Djogovic D., MacDonald S., Wensel A. et al*. Vasopressor and Inotrope Use in Canadian Emergency Departments: Evidence Based Consen- sus Guidelines // CJEM. — 2015. — Vol. 17 (S1). — P. 1–16.
11. *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.
12. *Markovitz B.P., Goodman D.M., Watson S. et al*. A retrospective cohort study of prognostic factor asociated with outcome in pediatric severe sepsis. What is the role steroids? // Pediatr. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 6. — P. 270–274.
13. *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.
14. *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.
15. *McIntyre L.A., Hébert P.C., Fergusson D. et al*. A survey of Canadi- an intensivists’ resuscitation practices in early septic shock // Crit. Care. — 2007. — Vol. 11. — R742.
16. *Carmean A., Fortenberry J.D., McCracken C., Hebbar 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.
17. *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.
18. *Wong H.R.* Genome-wide expression profiling in pediatric septic shock // Pediatr. Res. — 2013. — Vol. 73. — P. 564–569.
19. *Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D*. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic ap- proach // Lancet Infect. Dis. — 2013. — Vol. 13. — P. 260–268.
20. *Meyer D.M., Jessen M.E*. Results of extracorporeal membrane oxy- genation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 63. — P. 756–761.
21. *Skinner S.C., Iocono J.A., Ballard H.O. et al*. Improved survival in venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygen- ation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracor- poreal Life Support Organization registry // J. Pediatr. Surg. — 2012. — Vol. 47. — 63–67.
22. *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.
23. *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.
24. *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.
25. *Selewski D.T., Cornell T.T., Blatt N.B. et al*. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygen- ation requiring continuous Renal replacement therapy // Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 40. — P. 2694–2699.
26. *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.
27. *Ruth A., McCracken C.E., Fortenberry J.D., Hebbar K.B*. Extracorpo- real 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.
28. *Wolf A.R., Potter F*. Propofol infusion in children: when does an anes- thetic tool become an intensive care liability? // Paediatr. Anaesth. — 2004. — Vol. 14 (6). — P. 435–438.
29. *Cam P.C., Cardone D*. Propofol infusion syndrome // Anaesthesia. — 2007. — Vol. 62. — P. 690–701.
30. *Lacroix J., Hebert P.C., Hutchinson J.S. et al*. Transfusion strategies for pathients in pediatric intensive care units // New Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 256. — P. 1609–1619.
31. *El-Nawawy A., Еl-Кinany H., Hamdy El-Saed M. et al.* Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome pa- tients: A prospecive study in a pediatric intensive care unit // J. Trop. Pediatr. — 2005. — Vol. 51. — P. 271–278.
32. *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.
33. *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.](http://dx.doi/) org/10.1055/s-0033-1363771.
34. *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.
35. *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.
36. *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.
37. *Capasso L., Borrelli A.C., Parrella C. et al.* Are IgM-enriched immu- noglobulins an effective adjuvant in septic VLBW infants? // It. J. Pediatr. — 2013. — Vol. 39. — P. 63.
38. *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).
39. *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.
40. *Kissoon N., Carcillo J.A., Espinosa V. et al*. World Federation of Pedi- atric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initia- tive // Pediatr. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 12. — P. 494–503.
41. *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 ret- rospective analysis // J. Crit. Care. — 2012. — Vol. 27. — P. 167–171.
42. *Stehr S.N., Knels L., Weissflog C. et al*. Effects of IGM-enriched solu- tion 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 выхажи- вания глубоконедоношенных детей с массой тела при рожде- нии от 500 г на фоне увеличения рождаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела улучшается и по- казатель выживания маловесных детей [5]. Все это привело к дальнейшему изменению клинической картины сепсиса, осо- бенно у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и к переосмыслению ряда критериев органной недостаточности и системной воспалительной реак- ции. Определение понятия «сепсис новорожденных», утверж- денное рабочей группой экспертов Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) с целью упорядочения постановки данного диагноза в клинической практике и изложенное в «Национальном руководстве по нео- натологии» (2007, 2013) [4], остается следующим.

«**Неонатальный сепсис** — это генерализованное инфекци- онное заболевание, вызванное условно-патогенной бактери- альной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием очага (очагов) гнойного воспаления и/или бактериемии, системной воспа- лительной реакции (СВР) и полиорганной недостаточности (ПОН) у детей первого месяца жизни».

294

*Сепсис у новорожденных и детей раннего возраста* 295

#### *Код по МКБ-10*

Р36 Бактериальный сепсис новорожденного, врожденная септицемия

Р36.0 Сепсис новорожденного, обусловленный стрепто- кокком 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 анаэробны- ми 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, двухсторон- няя мелкоочаговая пневмония, некротизирующий энтеро- колит 2 ст., омфалит), острая дыхательная недостаточность 3-й степени, недостаточность кровообращения 2Б, острая

почечная недостаточность, ДВС-синдром».

**Эпидемиология.** В отечественной литературе отсутству- ют достоверные сведения о частоте возникновения сепсиса среди новорожденных, что обусловлено отсутствием обще- принятых критериев постановки диагноза. По зарубежным данным, частота развития сепсиса среди новорожденных составляет от 0,1 до 0,8%. Частота раннего неонатального сеп- сиса 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. Показа- тель 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 Федера- ции сепсис как причина смерти в течение нескольких десятиле- тий находится на 4–5-й позиции. Показатели летальности от сеп- сиса также остаются стабильно высокими и составляют 30–40%. **Классификация.** Выделяют ***ранний сепсис***, при котором клинические симптомы появляются в первые трое суток жиз- ни ребенка, и ***поздний сепсис новорожденных*** — сепсис, ко-

торый манифестирует клинически позднее 4-го дня жизни.

Для ***раннего сепсиса*** типично внутриутробное (антена- тальное) или интранатальное инфицирование восходящим, контактным или гематогенным путем. Очевидный первичный очаг инфекции у ребенка часто отсутствует. *Источником* ин- фекции является чаще всего микрофлора родовых путей мате- ри. К *факторам риска* развития раннего неонатального сепсиса относятся: недоношенность, внутриутробная гипотрофия, за- держка 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 обо- стрения хронических инфекций у матери в течение данной беременности, хориоамнионит, осложненное течение перина- тального периода (перинатальная гипоксия, родовая травма). Характерно фульминантное развитие клинических симптомов, СВР и ПОН при отсутствии метастатических гнойных очагов. При позднем сепсисе инфицирование новорожденного про- исходит, 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 яв- ляются недоношенность, гипотрофия, нарушение естественных защитных барьеров кожи и слизистых оболочек при проведе- нии реанимационных мероприятий, интубации трахеи, катете- ризации вен, неблагоприятная эпидемиологическая обстановка. Заболевание может характеризоваться как гиперергическим, фульминантным течением, так и гипореактивным, медленно прогрессирующим развитием клинических симптомов.

Сепсис также классифицируют по этиологическому прин- ципу и входным воротам инфекции. Этиологию заболевания определяют по результатам микробиологического исследо- вания крови, спинномозговой жидкости, аспирата из трахеи, мочи, содержимого гнойно-воспалительных очагов у больного ребенка. При отрицательных результатах посевов крови и спин- номозговой жидкости спектр наиболее вероятных возбудителей заболевания следует прогнозировать на основании данных анамнеза матери и ребенка, динамики клинического состояния больного на фоне предшествующего курса антибиотиков, эпи- демиологической ситуации в отделении, знание которых важно для рационального выбора антибактериальной терапии.

При сепсисе целесообразно указывать в клиническом диаг- нозе этиологию и локализацию входных ворот инфекции, по- скольку эта характеристика заболевания имеет определенное эпидемиологическое значение и важна для разработки про- тивоэпидемиологических и профилактических мероприятий. Выделяют пупочный, кожный, отогенный, ринофарингеаль- ный, урогенный, катетеризационный, пульмоногенный, абдо- минальный и другие виды позднего сепсиса новорожденных.

Синдромы органной недостаточности определяют тяжесть и исход заболевания, требуют проведения определенной те- рапии, и поэтому их также целесообразно выделять в клини- ческом 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, сопро- вождающейся 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 лока- лизацией входных ворот. Часто встречающийся возбудитель —

*S. agalactiae*, относящийся к стрептококкам группы B, может быть причиной антенатального инфицирования, но чаще инфицирует плод интранатально. *E. coli* и реже другие пред- ставители 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 B, но значительно большее число случаев заболевания приходится на долю *E. coli*, *Staph. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, коагулазонегативных стафилококков. Частота встре- чаемости грамположительных и грамотрицательных услов- но-патогенных микроорганизмов в общей этиологической структуре сепсиса новорожденных примерно одинакова. Воз- будителями 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 суще- ственное влияние оказывает локализация первичного сеп- тического 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 нозоко- миального сепсиса в зависимости от входных ворот инфек- ции: при катетер-ассоциированном сепсисе преобладающую роль играют метициллин-резистентные стафилококки или

смешанная микрофлора, обусловленная ассоциацией стафило- кокков и/или грамотрицательной микрофлоры с грибами рода *Candida*; при абдоминальном госпитальном сепсисе актуальны такие возбудители, как энтеробактер, анаэробы.

***Патогенез*** неонатального сепсиса имеет те же закономер- ности, что и у детей старшего возраста и у взрослых.

**Клиническая картина.** Для клинической картины неона- тального сепсиса всегда характерна тяжесть общего состоя- ния новорожденного ребенка. В связи с этим рабочая группа экспертов РАСПМ в классификации неонатального сепсиса не выделяет тяжелый сепсис. Тяжесть состояния проявля- ется выраженными нарушениями терморегуляции (у доно- шенных, морфофункционально зрелых новорожденных чаще наблюдают лихорадку, у недоношенных, маловесных детей и детей с отягощенным преморбидным фоном более вероят- на прогрессирующая гипотермия при отсутствии источника лучистого тепла или согревания ребенка в родильном зале или ОРИТН), нарушением функционального состояния ЦНС (прогрессирующее угнетение или быстро истощаемое беспо- койство, постанывание). Характерны грязновато-бледный или грязновато-серый оттенок кожных покровов, нередко с гемор- рагиями, участками склеремы, выраженная мраморность кожи, акроцианоз. В раннем неонатальном периоде могут рано появ- ляться 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 рентгено- грамме, нарушения функции сердца по типу токсической кар- диопатии, 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 вро- жденная 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 раз- личной степени выраженности полиорганной недостаточно- сти у новорожденных детей (*табл. 11.1*).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системы органов** | **Клинические** | **Лабораторные** |
| Печеночная недостаточ- ность | Увеличение печени Желтуха | Повышение в сыворотке крови концентрации АСТ, АЛТ в 2 и бо- лее раз (синдром цитолиза) Нарушение синтетической функции печени (концентрация альбумина в сыворотке крови  ≤ 30 г/л, снижение уровня фибриногена < 2 г/л и/или сни- жение ПТИ ≤ 60, снижение кон- центрации холестерина в сыво- ротке крови < 2,5 ммоль/л) Нарушение конъюгации билирубина и/или синдром холестаза  Удлинение протромбинового времени (ПВ)  Удлинение АЧТВ |
| Недостаточ- ность систе- мы гемостаза | Склонность к спонтанной кровоточивости, кровото- чивости из мест инъекций Тромбозы | Увеличение ПВ и/или АЧТВ Удлинение тромбинового вре- мени, повышение содержания растворимых комплексов фи- брин-фибриноген мономеров (РКФМ), продуктов деградации фибрина (ПДФ), удлинение активированного времени свертывания, положительный этаноловый тест  Депрессия фибринолиза Снижение уровня протеина С Тромбоцитопения  Анемия |
| Недостаточ- ность систе- мы органов пищеваре- ния | Срыгивания, рвота  Застой в желудке, неусвое- ние энтерального питания Диарея  Парез кишечника Желудочно-кишечные кровотечения Патологические примеси в стуле и/или содержимом желудка (слизь, зелень, кровь)  Ишемия или инфаркт кишечной стенки, под- твержденные при УЗИ, допплерометрии или  морфологически | Рентгенологические признаки пареза кишечника или некроти- зирующего энтероколита Нарушение колонизации  и микробиоценоза слизистых оболочек желудочно-кишечно- го тракта |

**Первичный септический очаг.** После внедрения в клини- ческую 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 недостаточно- сти при сепсисе новорожденных

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системы органов** | **Клинические** | **Лабораторные** |
| Дыхательная недостаточ- ность | Тахипноэ или реже бра- дипноэ  Цианоз пероральный, общий Аускультативно осла-  бленное дыхание, хрипы, возможна крепитация Необходимость в респира- торной поддержке путем создания РЕЕР Потребность в ИВЛ Необходимость в увели- чении концентрации O2  в дыхательной смеси более 21% для поддержания целевой сатурации 90% ≤  SaO2 ≤ 95% | PaO2 < 60 мм рт. ст. SaO2 < 90%  PaСO2 ≥ 50 мм рт. ст. PaO2/FiO2 < 300  Респираторный или смешанный ацидоз |
| Сердечно- сосудистая недостаточ- ность | Тахикардия или брадикар- дия  Расширение границ сердца Нарушения ритма Артериальная гипотензия Увеличение печени, отеки Необходимость гемодина-  мической поддержки | Изменение центрального венозного давления, давле- ния заклинивания легочной артерии  Снижение фракции выброса Снижение сердечного выброса Изменения метаболического  характера по данным ЭКГ |
| Почечная недостаточ- ность | Снижение диуреза ≤ 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 клубочко- вой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды и натрия, гиперкалиемия  Протеинурия |

*Продолжение ▶*

**Таблица 11.1.** *Окончание*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системы органов** | **Клинические** | **Лабораторные** |
| Нарушения функций нервной системы | Синдром угнетения без- условно-рефлекторной деятельности  Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости Гипертензионно-гидроце- фальный 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 концен- трации белка при нормальном или повышенном цитозе спин-  номозговой жидкости |
| Недостаточ- ность желез внутренней секреции | Потеря массы тела Признаки надпочечнико- вой недостаточности Отечный синдром Синдром транзиторной недостаточности гормонов щитовидной железы | Гипогликемия (вначале гипер- гликемия)  Транзиторное снижение уровня кортизола (в начальной фазе шока возможна гиперкортизо- лемия)  Снижение уровня Т3, Т4, осо- бенно 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 × 109/л Нейтропения < 1,5 × 109/л Лимфопения < 2 × 109/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%). Пер- вичные очаги других локализаций встречаются значительно реже, их частота не превышает 2–6%. В отдельных случаях входные ворота инфекции установить не удается. Это особен- но характерно для детей с ОНМТ и ЭНМТ.

**Септический шок.** Септический шок наблюдается, по дан- ным различных авторов, в 10–15% случаев сепсиса новорожден- ных. В большинстве случаев септический шок развивается при сепсисе, вызванном грамотрицательными микроорганизмами. Кокковая грамположительная микрофлора реже бывает при-

чиной развития шока. Исключение составляют стрептококки группы B и энтерококки: при этой этиологии сепсиса шок раз- вивается практически с такой же частотой, как и при грамотри- цательной этиологии болезни. Летальность при развитии сеп- тического шока у новорожденных детей составляет более 40%. Для клинической картины септического шока у новоро- жденных детей характерно стремительное катастрофическое нарастание тяжести состояния, прогрессирующая тенденция к гипотермии, бледность кожи, нарастающее угнетение без- условных рефлексов и реакции на раздражители. Тахикардия может сменяться брадикардией, характерна усиливающаяся одышка, нередко при отсутствии инфильтративных измене- ний на рентгенограммах легких. Появляется кровоточивость из мест инъекций, иногда петехиальная сыпь или кровоточи- вость слизистых, пастозность, а затем и отечность всех тканей, в ряде случаев — эксикоз в сочетании с отеком тканей и па-

ренхиматозных органов.

Самые характерные признаки септического шока — нара- стающая артериальная гипотензия, нечувствительная к введе- нию адреномиметиков, резкое нарушение микроциркуляции (симптом «бледного пятна» более 3 с) и перфузии перифери- ческих тканей, ДВС-синдром с развитием тромбоцитопении потребления, коагулопатии потребления и депрессии фибри- нолиза. В таких случаях наряду с кровоточивостью могут стре- мительно 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 забо- левания составляет в среднем 4–6 нед. Период острых про- явлений, клиническая картина которого сходна с описанной

выше, длится 3–14 дней при современных методах лечения. Затем наступает репарационный период, для которого ха- рактерны угасание симптомов токсикоза, постепенное вос- становление функций отдельных органов и систем, санация очагов. Наряду с этим в клинической картине сохраняются увеличение печени и/или селезенки, бледность кожных по- кровов, лабильность функций центральной и вегетативной нервной системы, нарушение микробиоценоза практически всех локусов тела, контактирующих с внешней средой, отсут- ствие 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 харак- теризуется выраженным лейкоцитозом, реже нормальными показателями количества лейкоцитов, лейкопенией, сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм нейтрофилов. Могут развиться тромбоцитопения, лимфопения, тенденция к мо- ноцитозу, анемия. В репарационный период могут быть уме- ренные эозинофилия и моноцитоз; нейтрофилез в 1/3 случаев сменяется нейтропенией, в 2/3 случаев — нормальными по- казателями; 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 неона- тального сепсиса, как возможность анте- или интранаталь- ного инфицирования плода. На основании анализа данных анамнеза, физикального обследования, соответствующей лабораторной и инструментальной диагностики, динамики патологических симптомов следует исключить или подтвер- дить 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 поддержа- ния гомеостаза и диагностика органной недостаточности****.* В табл. 11.1 приведены основные клинические, лабораторные и инструментальные характеристики полиорганной недо- статочности, которые могут сопровождать сепсис у новоро- жденного ребенка и определяют его исход. Мониторирование этих показателей необходимо для проведения адекватной этиотропной и посиндромной терапии.
3. ***Оценка системной воспалительной реакции организма новорожденного ребенка.*** К критериям системной воспали- тельной реакции у новорожденных детей относят:
4. аксиллярную температуру > 37,5 °C или < 36,2 °C при соблюдении адекватного температурного режима;
5. 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 использо- вать соответствующий показатель (× 109/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 (отно- шение количества юных форм нейтрофилов к общему количе- ству нейтрофилов) | ≥ 0,2 | |
| Лимфопения | 1–7 дней | < 3 |
| * 7 дней | < 2 |

1. повышение концентрации **С-реактивного белка (СРБ)**

в сыворотке крови более 6 мг/л;

1. 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;
2. повышение концентрации **интерлейкина-8 (IL-8)** в сы- воротке крови более 100 пг/мл.

При возможности дополнительной лабораторной диаг- ностики информативными показателями системного воспа- ления являются увеличение сывороточных уровней других ***провоспалительных цитокинов*** (IL-1β, 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 реактан- тов (уменьшаются при воспалении, например, С4-компонент комплемента, преальбумин).

В первые трое суток жизни наличие хотя бы трех из пере- численных выше признаков является веским основанием для предположения диагноза «сепсис» и немедленного назначения эмпирической антибактериальной терапии, а также проведе- ния всего необходимого объема лечебных мероприятий.

У новорожденных детей старше 4-дневного возраста диаг- ноз «сепсис» следует предполагать при наличии первичного инфекционно-воспалительного очага, нарушении функций двух или более систем организма и хотя бы трех из перечи- сленных признаков СВР. Это также является основанием для немедленного начала антибактериальной терапии и комплекса лечебных мероприятий.

Однако, понимая, что диагноз сепсиса до настоящего вре- мени остается клиническим диагнозом, целесообразно в тече- ние 5–7 дней ретроспективно подтвердить его или отвергнуть. Исчезновение признаков системного воспалительного ответа параллельно с санацией очага инфекции и тем более отсутст- вие связи клинических проявлений СВО с инфекцией свиде- тельствует 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* необ- ходимо осуществлять в асептических условиях при пункции интактной периферической вены или первой пункции цент- ральной вены для постановки катетера. Недопустимо прово- дить забор крови для посева из длительно функционирующего катетера (это целесообразно лишь при изучении эпидемиоло- гической 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.

Бактериемия — не абсолютный диагностический признак сепсиса, хотя в ряде стран диагноз «неонатальный сепсис» под- тверждают только при положительном результате микробио- логического исследования крови. *Ложноотрицательные ре- зультаты посева крови* можно получить при заборе материала после начала антибактериальной терапии. Кроме того, ложно- отрицательные результаты посева крови могут определяться малым объемом крови при небольшой степени бактериемии и несовершенством лабораторной диагностики на современ- ном этапе, так как целый ряд возбудителей требует особых, специфических питательных сред и не может быть определен при стандартном исследовании. *Ложноположительные резуль- таты посева крови* также возможны, поскольку бактериемию можно транзиторно наблюдать при любом инфекционном заболевании бактериальной природы.

Наряду с исследованием гемокультуры этиологическая диагностика сепсиса включает микробиологическое исследо- вание отделяемого из первичного и метастатических очагов.

**Дифференциальный диагноз.** Неонатальный сепсис сле- дует дифференцировать с ***врожденными генерализованными формами вирусных инфекций***. Дифференциальная диагности- ка 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, се- рологических исследований уровней специфических IgM и IgG в сыворотке крови, а также их авидности.

Сепсис необходимо дифференцировать с ***генерализован- ными микозами***, в первую очередь кандидозом и значительно реже — аспергиллезом. Дифференциальный диагноз основы- вается на результатах микроскопического, микологического (посев на среду Сабуро) и молекулярно-биологического ис- следований крови, ликвора, отделяемого пиемических очагов. Наконец, у новорожденных детей сепсис необходимо дифференцировать с ***наследственной патологией обмена веществ***. Так, при наследственных дефектах обмена амино- кислот характерны быстрое ухудшение состояния новорож- денного после рождения, прогрессирующая одышка, легоч- но-сердечная недостаточность, угнетение функций ЦНС, гипотермия, лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Отли- чительный признак — стойкий и выраженный метаболиче- ский 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 дан- ного заболевания характеризуется ухудшением состояния новорожденного ребенка, нарастанием срыгиваний и рвоты, повышением температуры тела, развитием галактозурии, ге- молитической желтухи и гемолитической анемии, нарастани- ем патологической неврологической симптоматики, наруше- ниями 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 мо- лекулярно-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 уста- новленным диагнозом сепсиса новорожденных необходимо госпитализировать в ОРИТН или отделение патологии но- ворожденных 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 натив- ным материнским молоком (кормление грудью, кормление свежесцеженным нативным молоком из бутылочки, введение его через зонд в зависимости от состояния новорожденного). При отсутствии материнского молока используют адаптиро- ванные смеси для вскармливания новорожденных детей, в том числе обогащенные бифидобактериями и лактобактериями.

Однако следует помнить, что у детей с транзиторной лак- тазной недостаточностью и выраженным ацидозом исполь- зование кисломолочных смесей нередко приводит к срыгива- ниям 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 ис- пользуют фортификацию грудного молока, а при отсутствии грудного молока используют специальные адаптированные смеси для недоношенных новорожденных детей. При разви- тии энтероколита и перитонита энтеральное питание отменя- ют на 7–14-й день до стойкой стабилизации состояния и нор- мализации кровотока в бассейне верхней мезентериальной артерии, а при последующем возобновлении питания у детей с патологией кишечника и мальабсорбцией рекомендуют ис- пользовать смеси, содержащие гидролизат белка и среднеце- почечные триглицериды.

В период острых проявлений целесообразно пребывание больного ребенка в кувезе при температуре не ниже 30 °C и влажности не ниже 60%.

Коррекцию жизненно важных функций проводят под контролем следующих параметров:

* оценка кислотно-основного состояния (КОС), pO2, pСO2, насыщения гемоглобина кислородом (SaO2);
* уровень Hb, Ht;
* уровни глюкозы, креатинина (мочевины), К, Na, Ca, Mg, по показаниям — билирубина, трансаминаз, общего белка, альбумина и др. показателей;
* оценка АД, ЭКГ.

Лечение сепсиса должно включать медицинские меропри- ятия, одновременно проводимые в двух направлениях:

1. ***этиотропная терапия*** — воздействие на инфекци- онный агент (возбудитель заболевания), которое включает наряду с системной антибиотикотерапией местную терапию, направленную на санацию первичного и/или метастатиче- ских очагов, коррекцию нарушений биоценоза поверхностей организма ребенка, соприкасающихся с окружающей средой;
2. ***патогенетическая терапия***, направленная на восста- новление изменений гомеостаза, включая нарушения иммун- ной системы и органные нарушения.

***Этиотропная терапия.*** Антибактериальная терапия — кардинальное и неотложное направление, определяющее этио- логическую составляющую лечения сепсиса.

Общие принципы выбора антибактериальной терапии в неонатологии следующие.

1. Выбор препаратов в начале терапии (до уточнения этио- логии заболевания) осуществляется в зависимости от времени возникновения (ранний, поздний сепсис), условий возникно- вения (в условиях терапевтического или хирургического от- делений или ОРИТН), локализации первичного септического очага, если он есть.
2. Препаратами выбора при эмпирической терапии долж- ны быть антибиотики или комбинация антибактериальных препаратов с бактерицидным типом действия, обладающих активностью в отношении потенциально возможных воз-

будителей сепсиса, включая возбудителей-ассоциантов (де- эскалационный принцип выбора антибиотикотерапии). При уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности антибактериальную терапию корригируют путем смены пре- парата и перехода на препараты более узкого, целенаправлен- ного спектра действия.

1. При выборе антибиотиков предпочтение отдают пре- паратам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в спинномоз- говой жидкости, в веществе мозга и других тканях организма (костная, легочная и т.д.).
2. При выборе препаратов во всех случаях предпочтение отдают антибиотикам с наименьшей токсичностью, при этом обязательно учитывают характер органных нарушений.
3. Предпочтительны препараты с возможностью внутри- венного 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 цефа- лоспоринам в связи с широким спектром их действия и полу- чением доказательств резкого увеличения риска развития си- стемных и генерализованных микозов у недоношенных детей при лечении цефалоспориновыми антибиотиками. Поэтому при назначении первой и последующих схем антибактериаль- ной терапии рекомендуется воздерживаться от назначения цефалоспоринов, отдавать предпочтение препаратам узкого спектра (ванкомицин, амикацин), а при наличии витальных показаний и индивидуальной чувствительности только к це- фалоспориновым антибиотикам сразу же одновременно с на- чалом 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 подозре- нии 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 пе- нициллины (оксациллин и ампициллин), применяемые в ком- бинации 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), уреидо- пенициллины (пиперациллин) или цефалоспорины III поко- ления, 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 вероятно- сти 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 ка- честве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

Альтернативные антибиотики при кишечном и урогенном сепсисе — имипенем/циластатин, а при абдоминальном сепси- се — тикарциллин/клавулановая кислота, уреидопеницилли- ны (пиперациллин), метронидазол, линкозамиды, линезолид в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами (амикацином).

*Катетер-ассоциированный сепсис* — одна из форм нозоко- миального 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 ко- торой 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, под- ключению иммунотерапии.

При успешной антибактериальной терапии ее длитель- ность составляет в среднем 4 нед., причем за исключением аминогликозидов, длительность курса которых не может пре- вышать 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 при- знаков 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, спин- номозговой жидкости, аспирата из трахеи, мочи.

Учитывая необходимость длительной и интенсивной анти- бактериальной терапии и большое значение нарушения микро- биоценоза в патогенезе инфекционного процесса, при сепсисе новорожденных целесообразно проведение антибактериальной терапии сочетать с «терапией сопровождения». К ней относится одновременное назначение пробиотиков, содержащих бифи- добактерии и лактобактерии, а через 7–14 дней после начала антибактериальной терапии подключение антимикотика флу- коназола в дозе 6–8 мг/кг массы тела в сутки на 1 введение вну- тривенно капельно или внутрь, если он не был назначен ранее по результатам микробиологических исследований. Низкая те- рапевтическая и профилактическая эффективность нистатина не позволяет рекомендовать его для профилактики кандидоза у этой категории больных, однако в ряде стран нистатин назна- чают новорожденным детям при подозрении на неонатальный сепсис с целью деконтаминации желудочно-кишечного тракта. ***Патогенетическая терапия сепсиса включает следую-***

#### *щие основные направления:*

* иммунокорригирующую терапию;
* инфузионную терапию;
* восстановление водного и электролитного баланса, кор- рекцию 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 опреде- ляться 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 иммуногло- булинов плода и новорожденного в ходе опсонизации патогенов и фагоцитоза при сепсисе, а также недостаточный трансплацен- тарный перенос антител от матери плоду до 36-й недели геста- ции и при фетоплацентарной недостаточности. Иммунозаме- стительную терапию при неонатальном сепсисе целесообразно проводить препаратом пентаглобин, обогащенным IgM и IgA.

Пентаглобин рекомендуется вводить внутривенно капель- но в дозе 5 мл/кг массы тела в сутки со скоростью ≤ 1,7 мл/кг массы тела в час с помощью инфузионного насоса ежедневно в течение трех дней или через день. *Уровень доказательно- сти — 1А*.

1. *Коррекция клеточного звена иммунитета* (*по показа- ниям*)*.*
2. Критическое снижение абсолютного количества лимфо- цитов, 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 выяв- ленного 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; р = 0,002, двух- сторонний точный критерий Фишера (ТКФ)). Показатель ле- тальности в группе больных новорожденных с повторяющими- ся эпизодами лимфопении был статистически значимо выше, чем у детей с однократным эпизодом лимфопении (29,3 против 9,4%, соответственно; р = 0,02, ТКФ), что может указывать на непосредственную взаимосвязь между развитием лимфопе- нии как проявлением иммунной недостаточности и летальным исходом. Обнаружение у ребенка стойкой лимфопении явля- ется 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 объяс- няется количественным дефицитом всех важнейших функцио- нальных субпопуляций лимфоцитов: зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+), естественных киллерных клеток (CD16+CD56+), T-лимфоцитов-хелперов (CD4+), производящих интерлейкин-2 как фактор роста лим- фоцитов. Это приводит к недостаточности клеточных меха- низмов врожденного и адаптивного иммунного ответа у ново- рожденных детей и подчеркивает необходимость применения при регистрации абсолютной лимфопении патогенетически обоснованных способов иммунокоррекции.

При выявлении абсолютной лимфопении (менее 2 × 109/л) у детей с осложненным течением неонатального периода по- казано внутривенное капельное введение препарата реком- бинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2) человека (ронколейкин) в дозе 50 000–100 000 МЕ/кг массы тела в сутки. Перед вве- дением ронколейкин необходимо развести 0,9% раствором натрия хлорида из расчета 5–10 мл/кг в сутки в зависимо- сти от особенностей водно-электролитного обмена ребенка.

Препарат вводится с использованием инфузомата 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 фев- раля 2008 г. Включение его в комплексную терапию тяжелых неонатальных инфекций показано при критическом сниже- нии абсолютного количества лимфоцитов. В этих случаях его применение является патогенетически обоснованным и эффективным. Показатель летальности в группе детей, по- лучивших иммунотерапию препаратом рИЛ-2 человека, соста- вил 8% (7/85), а в группе сравнения — 20% (12/60) (р = 0,047, ТКФ). Среди детей с сепсисом, не имевших показаний к хи- рургическому лечению, умерли 1 ребенок из 60 получавших ронколейкин, и 7 из 50 детей группы сравнения (1,7 про- тив 14% соответственно; р = 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 летально- сти 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, рχ2 = 0,028). О клинической эффектив- ности 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.*

1. При сочетании с вирусной инфекцией или при инфек- циях, вызванных внутриклеточными патогенами, а также для усиления цитотоксической активности лимфоцитов и макро- фагов при неонатальном сепсисе показано проведение имму- нотерапии препаратом рекомбинантного интерферона-α2b человека (виферон). Препарат разрешен к применению в не- онатологии 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 нео- натальных бактериальных и вирусных инфекциях и при перинатальной гипоксии;

в) быстрое развитие абсолютной лимфопении при тяжелых неонатальных инфекциях вследствие гибели неонаталь- ных лимфоцитов путем апоптоза при массивной анти- генной нагрузке, снижение количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов, снижение цитотоксического потенциала лимфоцитов и макрофагов периферической крови но- ворожденных 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 те- рапии тяжелых инфекций и не зависит от этиологии инфекции.
2. Усиливает противовирусный и антибактериальный им- мунитет посредством активации цитотоксичности лимфоци- тов 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 пря- мую кишку.

Показатель летальности в группе детей с внутриутроб- ной инфекцией бактериально-вирусной этиологии, по- лучивших иммунотерапию вифероном, составил 4,9% (4/81), а в группе детей, получавших только базисную те- рапию, — 18,4% (7/38) (р = 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 сана- ции очагов инфекции, нормализации показателей гемограммы и иммунного статуса у детей, получавших иммунотерапию вифероном, по сравнению с детьми, получавшими только ба- зисную терапию [3, 6, 7]. *Уровень доказательности — 3В.*

1. При нейтропении и/или гипоэргическом течении сепсиса патогенетически обоснованным является проведение иммунотерапии препаратами рекомбинантного гранулоци- тарного или гранулоцитарно-макрофагального колоние- стимулирующего фактора человека (Г-КСФ или ГМ-КСФ). Однако данные препараты не прошли регистрации в Рос- сийской Федерации для применения у новорожденных де- тей. 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 доказа- тельности — 1В.*

***Инфузионная терапия*** позволяет восполнить дефицит объ- ема циркулирующей крови, провести коррекцию электролит- ных расстройств и улучшить гемореологические характеристи- ки циркулирующей крови. В ряде случаев (при невозможности вскармливания) инфузионная терапия становится составляю- щей парентерального питания новорожденного ребенка.

При расчете объема инфузионной терапии используют стандартные рекомендации, учитывающие срок гестации но- ворожденного, его постнатальный возраст, массу тела, нали- чие обезвоживания или отечного синдрома, 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 обеспе- ченности препаратами крови, используются 0,9% водный рас- твор NaCl, 5% раствор донорского альбумина, при кровопоте-

ре — свежезамороженная плазма и/или эритроцитарная масса. Согласно предварительным статистическим данным, в случае выявления симптомов гиповолемического шока в родиль- ном 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.

1. В случаях развития шока необходима постоянная вну- тривенная 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 вышеуказан- ных 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 ско- рости введения, тем более перерывов во введении;
* не смешивать допамин и/или добутамин в одной линии с антибиотиками, мочегонными препаратами, бикар- бонатом натрия и препаратами для парентерального питания.

Детям, перенесшим тяжелую асфиксию, необходимо ин- дивидуально подбирать адекватные дозы допамина и до- бутамина, ориентируясь на показатели медицинского мо- ниторинга и исходя из знания фармакологических свойств каждого из препаратов. Главным принципом в подборе дозы является постепенное увеличение скорости инфузии

320 *Глава 11. Сепсис у новорожденных и детей раннего возраста Литература* 321

на 1–2 мкг/кг/мин до получения необходимого терапевти- ческого эффекта.

1. В случаях развития септического шока помимо вышепе- речисленного в терапии ребенка целесообразно внутривенное введение поливалентных иммуноглобулинов, обогащенных IgM (пентаглобин) (см. выше).
2. В случаях рефрактерного к восполнению ОЦК и терапии кардиотоническими препаратами шока показано использо- вание глюкокортикоидных препаратов. Предпочтительным является введение гидрокортизона в разовой дозе 5 мг/кг, у глубоконедоношенных 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, бетаме- тазона — 0,5–1,0 мг/кг, дексаметазона — 0,5 мг/кг.

***Коррекция гемостаза*** при кровоточивости включает трансфузии свежезамороженной плазмы в сочетании с на- значением гепарина в дозе 50–100 мг на килограмм массы тела в сутки. Свежезамороженная плазма содержит анти- тела, белки и, кроме того, содержит факторы свертывания крови, в частности антитромбин ІІІ, уровень которого существенно падает при развитии сепсиса, что в свою оче- редь обусловливает депрессию фибринолиза и развитие ДВС-синдрома.

**Восстановительная терапия сепсиса новорожденных.** В восстановительный период необходимы строгое соблюде- ние гигиенического режима, коррекция биоценоза кишеч- ника, проведение антимикотической терапии (при необхо- димости), обеспечение грудного вскармливания. В этот же период времени целесообразно проведение нейротрофи- ческой и метаболической терапии, направленной на вос- становление 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*. Эффектив- ность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека — Ронколейкина в комплексной терапии неонатального сепси- са 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*. Диагности- ческое и прогностическое значение лимфопенических состояний у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2009. —

№ 1. — С. 49–54.

1. *Долецкий С.Я., Соловьев В.Д. и др*. Авторское свидетельство

№ 1309984. — 1987.

1. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “неонатология”».
3. *Солдатова И.Г., Панкратьева Л.Л., Дегтярева М.В. и др*. Кли- нические и иммунопатогенетические особенности раннего нео- натального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка клинико-экономической эффективности иммуноза- местительной терапии // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10. — № 6. — С. 52–61.
4. *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.
5. *Haque K.N.* Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neonatal Sepsis: A Pragmatic Review and Analysis // J. Med. Scienc- es. — 2010. — Vol. 3 (3). — Р. 160–167.
6. *Mukhopadhyay S., Puopolo K.M.* Neonatal Early-Onset Sepsis: Epide- miology and Risk Assessment // Neo Reviews. — 2015. — Vol. 16. — Р. 221.
7. Neonatal-Perinatal Infections: An Update // Clinics in Perinatology. Consulting Editor Lucky Jain. — Elsevier Inc, 2015. — Vol. 42 (1).
8. *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.
9. *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. Зайратьянц, Л.В. Леонова, А.И. Щеголев*

*Можно без преувеличения утверждать, что ни одна проблема инфекционной патологии так долго не за- держивалась 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 заболева- ние (осложнение, состояние, синдром), характеризующееся генерализованной воспалительной реакцией (ССВР) в ответ на инфекцию различной природы (бактериальную, грибковую и, возможно, вирусную), ацикличностью течения, измененной реактивностью организма, иммуносупрессией, клеточными и органными повреждениями, с развитием полиорганной недостаточности. Сепсис развивается из местных очагов ин- фекции и является, как правило, осложнением заболеваний, послуживших первоначальной причиной генерализации инфекции. Последние годы, несмотря на достижения ин- тенсивной 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 провоспа- лительные и противовоспалительные процессы, гуморальные и клеточные реакции, а также повреждения в системе микро- циркуляции [98]. Сепсис — это инфекционный процесс в ответ на инвазию микроорганизмов, но с существенным качествен- ным изменением характера воспаления. При развитии сепсиса

322

*Патологическая анатомия сепсиса* 323

под влиянием различных факторов патогенеза, в том числе и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждения- ми 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, разви- тию шока, полиорганной недостаточности и к высокой веро- ятности неблагоприятного исхода [63]. Множество сложных процессов можно условно объединить в два основных взаи- модействующих и противоборствующих фактора, которые лежат в основе такого развития событий: степень адаптивных возможностей защитных систем организма и патогенности микроорганизма [5, 64]. При сепсисе происходит несбаланси- рованная активация иммунной системы вследствие конвер- гированного 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, повреж- дений внутриклеточных, клеточных, тканевых и органных структур, в сопоставлении с современными клинико-лабора- торными данными, позволяет патологоанатому проследить путь от начала инфекционного процесса до опасной для жизни полиорганной недостаточности или септического шока [47].

В отношении этиологии, патогенеза, патологической анато- мии, диагностики, лечения сепсиса всегда были и еще, несом- ненно, будут продолжаться дискуссии. Клиницисты обраща- ются к патологоанатомам в надежде получить желаемое и в то же время, по их мнению, объективное и адекватное объясне- ние 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 ла- бораторных 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. Мно- гие клиницисты интересуются на вскрытии, т.е. *a posteriori*, не столько познанием на морфологическом субстрате все- го спектра причинно-следственных отношений при сепсисе и сходных состояниях, сколько прагматичным согласованием формальных параметров, определяемых при сличении клини- ческого и патологоанатомического диагнозов (совпадение-рас- хождение диагнозов). Это определяет первоочередную задачу совместной междисциплинарной работы — нахождения об- щих точек соприкосновения клиницистов и патологоанатомов для полноценного анализа результатов патологоанатомическо- го исследования умерших от сепсиса.

Теоретические аспекты проблемы сепсиса, представленные в мировой литературе конца ХХ — начала нынешнего века и воспринимаемые ныне как революционные и во многом совершенные, дающие основания для разработки оптималь- ных 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. Смольянникова*, *Д.С. Саркисова*, *А.П. Авцына*, *Н.К. Пермякова* и других, которые первоочеред- ное 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. Смо- льянниковым* и *Д.С. Саркисовым*: «Сепсис — общее генера- лизованное инфекционное заболевание, характеризующееся ацикличностью течения, полиэтиологичностью и особым образом измененной реактивностью организма», — и сопо- ставим с клиническим определением сепсиса ACCP/SCCM, предложенным *R.C. Bone* в 1992 г.: «Сепсис — синдром си- стемной воспалительной реакции на внедрение микроор- ганизмов различной природы. Характеризуется наличием очага инфекции и двух или более признаков ССВР» [55]. Еще больший акцент на значении фактора макроорганизма сде- лан в определении сепсиса, предложенном в феврале 2016 г.

специальной комиссией SCCM/ESICM (Sepsis-3) с учетом достижений в патобиологии (изменений органной функции, морфологии, клеточной биологии, биохимии, иммунологии, циркуляции), менеджмента и эпидемиологии сепсиса: «Сепсис является опасной для жизни дисфункцией органов, развив- шейся вследствие дизрегуляторной реакции макроорганизма на инфекцию» *(«Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunc- tion caused by a dysregulated host response to infection»*) [106, 108, 110]. Подчеркивая важную роль сепсиса в глобальном бремени болезней, авторы Sepsis-3 предлагают для непрофессиональ- ной публики упрощенное определение сепсиса: «Сепсис — это опасное для жизни состояние, которое возникает тогда, когда ответ макроорганизма на инфекцию повреждает его собст- венные 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 положи- тельным 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 тенден- ция ограничения широкого использования продолжительных и трудоемких традиционных микробиологических исследова- ний в клинике. То, что «маятник качнулся в другую сторону», может вызвать лишь сожаление.

Мы полагаем, что полноценные клинические и патоло- гоанатомические диагнозы сепсиса должны учитывать осо- бенности возбудителя, тем более что до настоящего време- ни идентификация возбудителей сепсиса остается сложной задачей, которую следует решать, используя и классические, и современные методы исследования. Выявление возбудителя тем более важно, что имеются существенные патоморфологи- ческие особенности разновидностей сепсиса в зависимости от этиологического фактора, которые могут быть использо- ваны при проведении дифференциальной диагностики. Более того, целенаправленная антибактериальная терапия и опреде-

ление сроков проведения основаны на этиологической вери- фикации сепсиса с учетом чувствительности возбудителя, а патологоанатом должен дать ретроспективное заключение об адекватности проводимого лечения.

Принятие и выполнение решений Согласительной кон- ференции пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии (ACCP/SCCV), состоявшейся в 1991 г. в Чикаго, при- вело к унификации терминологии и, в определенной мере, к упрощению клинической диагностики сепсиса. В 2001 г. на международной конференции пяти авторитетных медицин- ских обществ (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS), включая Амери- канский колледж торакальных врачей и Американское тора- кальное общество, ведущими экспертами Европы и Северной Америки были приняты уточнения по диагностике и методам лечения больных с сепсисом. В Российской Федерации карди- нальные вопросы междисциплинарного взаимопонимания современной диагностики и тактики лечения сепсиса были рассмотрены и поддержаны на Всероссийской научно-практи- ческой конференция «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 участ- никами разработки критериев для полноценных клинико- морфологических сопоставлений, отражающих всю полноту и сложность взаимосвязи обсуждаемых клинических проблем с концептуальной патоморфологической оценкой изменений и процессов, происходящих в организме при сепсисе и сход- ных состояниях. Данное положение, на наш взгляд, послужит основой для полного взаимопонимания клиницистов и пато- логоанатомов при оценке формы и танатогенеза заболевания, а также при обсуждении причин расхождений клиническо- го 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 сеп- тическом очаге. Так, превышение критического уровня бакте- риальной обсемененности в гнойной ране установлено более чем у 80% больных сепсисом [35]. Следует признать важную роль септического очага как источника и триггера генера- лизованного 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, отсро- ченного сепсиса. Выявление первичного очага крайне важно для успешного лечения сепсиса любого генеза. Особое зна- чение 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 оста- навливает 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 сеп- сиса по входным воротам, поскольку генерализованная реак- ция организма на инфекцию по своей сути является единой и требует незамедлительного лечения. Возможно, что такой прагматичный подход является обоснованным в определен- ных клинических ситуациях, однако мы рекомендуем не за- бывать о клинико-морфологических 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 не- обходимости использования в практической деятельности ме- ждународной 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 сепси- са [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-морфологи- ческой диагностики сепсиса. На наш взгляд, это положение яв- ляется весьма важным. Таким образом, можно констатировать некоторое сближение крайних позиций в сторону достижения консенсуса, а также наметившееся стремление к большей «мор- фологичности» диагноза сепсиса. О необходимости дости- жения консенсуса в этом направлении высказывали мнение многие авторы [4, 25, 28].

Для патологоанатома и клинициста не будет представлять большой сложности достижение взаимопонимания при ана- лизе результатов секции больного, погибшего от сепсиса, при наличии типичных морфологических признаков и соответ- ствующих клинических данных. Гораздо бóльшие 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-прак- тические), но также социальные и экономические вопросы, ко- торые в настоящее время никогда не следует упускать из вида. Также сложными для патологоанатомической диагностики являются наблюдения леченного сепсиса (лечебный патомор- фоз!) в плане танатогенеза и установления непосредственной причины смерти. Наконец, наблюдения посмертно диагно- стированного сепсиса, который не был выявлен в клинике, должны стать предметом подробного обсуждения на клинико- патологоанатомических конференциях.

# Определения терминов и понятий

**Инфекция, инфекционный процесс** — внедрение и раз- множение микроорганизмов в организме человека или живот- ных, с развитием различных форм их взаимодействия в ши- роком диапазоне проявлений (от носительства до различных

форм инфекционной болезни). В клинике вместо термина

«инфекционная болезнь (заболевание)» обычно применяется термин «инфекция».

**Инфект** — микроорганизм, инфекционный патоген, воз- будитель инфекции.

**Сепсис** (с греч. *sēpsis* — гниение; «заражение крови») — представляет собой мультисистемный патологический ответ организма на генерализацию инфекционного патогена, раз- вивающийся по типу системной воспалительной реакции, приобретающей при сепсисе деструктивный характер. Термин

«сепсис» носит обобщающий характер, как и термин «септиче- ский процесс». Рекомендуется в клинике использовать термин

«сепсис» и его конкретные варианты. Термин «септическое состояние» не представляется адекватным, так как лишен конкретной основы.

**Бактериемия** — 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 учиты- вать, что у многих больных с сепсисом может не определяться бактериемия, и, наоборот, явная бактериемия в клинике может не проявляться картиной сепсиса. Бактериемия без подтвер- жденного ССВР является транзиторной.

**Входные ворота инфекции** — место внедрения инфекци- онного патогена в организм.

**Диссеминация** — употребляется, как правило, для харак- теристики распространения поражений при инфекционном процессе в пределах одного органа.

**Генерализация, генерализованная инфекция** — обозна- чает, как правило, поражение многих органов и систем.

**Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)** — систем- ный ответ организма, обусловленный одной из форм инфек- ционного заболевания или альтерации ткани неинфекционной природы (травма, панкреатит, ожог, ишемия, аутоиммунные повреждения тканей и др.), характеризующийся общей вос- палительной реакцией вне зависимости от очага поражения. ССВР, согласно классификации ACCP/SCCM, может быть

начальной стадией развития сепсиса. В эту стадию инфекци- онного процесса уже имеется первичный очаг, но нет выра- женных морфологических признаков генерализации. Систем- ная воспалительная реакция — неотъемлемая составляющая любой формы сепсиса.

**Септицемия (сепсис)** — традиционная клинико-патоло- гоанатомическая форма сепсиса, при которой отсутствуют метастатические септические очаги. Термин предложен *Hugo Schottmüller* и используется с 1914 г. [57]. По поводу правомоч- ности 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 сове- товали вообще отказаться от этого термина [23]. В модифици- рованном англоязычном варианте МКБ-10 (2016 ICD-10-CM) термин «септицемия» заменен на термин «сепсис».

**Септикопиемия (сепсис)** — традиционная клинико-па- тологоанатомическая форма сепсиса. Для нее характерно наличие гнойного воспаления (абсцессы, апостемы, флег- моны, 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 оча- гами, 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 (полиорган- ной недостаточностью), гипотензией и гипоперфузией. Термин был предложен в клинической классификации ACCP/SCCV, при этом его явно нельзя признать удачной терминологической на- ходкой [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 деструктив- ных 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 «сеп- сис» без указания его тяжести [106, 108, 110].

**Септический шок** — форма сепсиса, в основе которой лежат циркуляторные, клеточные и метаболические нару- шения, 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 «бактериаль- ный шок», и рядом авторов предлагается использовать термин

«инфекционно-токсический (эндотоксиновый) шок» для оп- ределения варианта септического шока, развивающегося при грамотрицательной бактериальной инфекции.

**Инфекционный (бактериальный, уст. — септический) эндокардит** (острый и подострый) — самостоятельное забо- левание или осложнение других заболеваний и состояний; характеризуется прежде всего воспалительными поражени- ями клапанного аппарата сердца, развивающимися наряду с септическими проявлениями. Представления об инфек- ционном эндокардите за последние десятилетия претерпе- ли кардинальные изменения. Из нозологической единицы, особой формы сепсиса, он трансформировался в групповое понятие класса болезней системы кровообращения, объеди- няющее первичные инфекционные поражения клапанного и/ или пристеночного эндокарда, эндотелия аорты и крупных сосудов (инфекционный эндартериит), а также внутрисердеч- ных искусственных материалов, которые могут протекать как сепсис или осложняться его развитием. Это группа заболева- ний 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 эндо- карда при сепсисе, протекающем в виде септикопиемии (т.е. от одного из метастатических септических очагов).

**Септический очаг** — различают первичный и метаста- тические 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 тромбофлебит 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 эн- цефалите, пищеварительной при шигеллезе и т.д. — в отличие от *мультисистемного, генерализованного* при сепсисе).

**Гнойно-резорбтивная лихорадка.** Понятие гнойно-ре- зорбтивной лихорадки было предложено *И.В. Давыдовским* для обозначения общих клинических и патологоанатоми- ческих проявлений местных гнойно-некротических оча- гов, которые, в отличие от септических очагов, ограничены от окружающих тканей демаркационным валом [6]. В насто- ящее 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 эн- дотоксикоза является воздействие токсических продуктов, образующихся в организме в результате нарушения тех или

иных функций.

**Эндотоксемия** — циркуляция в крови различных токси- ческих субстанций.

**Эндотоксинемия** — циркуляция в крови бактериальных эндотоксинов (липополисахаридов).

# Общие вопросы этиологии и патогенеза

Возбудителями сепсиса могут являться различные ми- кроорганизмы: стрептококки, стафилококки, менингокок- ки, пневмококки, кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиеллы, протей, сальмонеллы, а также грибы преиму- щественно *Candida* и *Aspergillus*. Развитием сепсиса может осложниться течение туберкулеза, сыпного тифа, брюшного тифа и других инфекционных заболеваний. Микроорганизмы обладают различными молекулярно-биологическими свой- ствами, способными индуцировать септический ответ. Для грамотрицательных бактерий — это липополисахарид, пеп- тидогликан, порины, липопротеины, липопептиды, липид А-ассоциированный протеин, пили, экзотоксины, ДНК/РНК; для грамположительных — экзотоксины, пептидогликан, ли- потейхоевая и тейхоевая кислоты; для грибов — маннопроте- ины и β-гликан [71].

Инициальным моментом при грамотрицательном сепсисе является воздействие липополисахарида на ЛПС-связываю- щий белок и CD14 посредством TLR4. При грамположитель- ных бактериях (стафилококки, стрептококки) ведущая роль в развитии ССВР отводится взаимодействию компонентов их клеточной оболочки (пептоглицина, липопротеина, липотей- хоевой кислоты) с TLR2 [54]. Последующие внутриклеточные процессы характеризуются продукцией провоспалительных цитокинов и других факторов, провоцирующих развитие ССВР и сепсиса. Продолжающееся повреждение эндотелия и расстройства микроциркуляции приводят к глобальной тка- невой 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 пер- вичного 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 анти- бактериальное лечение, а в случае летального исхода позво- ляет оценить эффективность лечения.

В этой связи проведение бактериологического исследова- ния на материале аутопсий должно иметь четкие показания. К ним относятся: во-первых, отсутствие прижизненного бак- териологического исследования, во-вторых, необходимость экспертной оценки качества диагностики и лечения в сложных клинических наблюдениях, в-третьих, *необходимость прове- дения раннего вскрытия*. Необходимо отметить, что характер выделяемых возбудителей при сепсисе может изменяться в за- висимости 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, необ- ходимо гистобактериоскопическое 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 пиеми- ческими очагами. У пациентов с сепсисом на фоне посттрав- матических гнойных ран чаще выявляются микроассоциации и развивается септицемия [32].

Под полиэтиологичностью сепсиса следует понимать бак- териальную, либо грибковую этиологию процесса, либо — микст. Генерализованные вирусные инфекции не принято рассматривать в качестве сепсиса, хотя об этом имеются ука- зания 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 A (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 пора- жение эндотелия, с другой стороны, многие вирусы способны вызывать поражение эндотелиоцитов [138]. Следовательно, не вызывает сомнений сама возможность развития ССВР, об- условленного вирусной инфекцией. Можно ли в этих случаях трактовать процесс как вирусный сепсис или лучше говорить об «инфекционно-токсическом шоке» (дефиниция, остающа- яся 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 сопоставле- ния при гриппе A (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 аргументи- ровано и, главное, оно может разрушить теорию первичного септического очага, а также ряд других фундаментальных положений, которые традиционно являются основными кри- териями патоморфологической диагностики сепсиса.

Следует подчеркнуть, что перестал быть казуистикой сеп- сис, вызываемый грибковой флорой, прежде всего грибами рода *Candida*. Риск возникновения грибкового сепсиса суще- ственно повышается у больных в терминальной стадии ВИЧ- инфекции, с тяжелыми формами сахарного диабета и у про- чих больных с иммуносупрессией, число которых неуклонно возрастает [43, 70, 134]. *Candida sepsis* является в большинстве наблюдений нозокомиальной проблемой и, по-видимому, име- ет преимущественно эндогенное происхождение, как, впрочем, и многие другие инфекции у иммуносупрессивных пациентов. При этом совершенно очевидно, что бактериемия (при-

сутствие инфекта в системном кровотоке) является только

одним из возможных, но абсолютно не обязательным прояв- лением сепсиса, тем более что бактериемия может быть в фи- зиологических условиях (при стрессе, тяжелой физической нагрузке, гипоксии и даже каждодневной — после обычной чистки зубов) и при патологических состояниях с различными реакциями макроорганизма, вплоть до сепсиса. Для патоло- гоанатома 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 под- робно останавливаться на весьма сложных и довольно хорошо изученных, особенно в последние десятилетия, вопросах па- тогенеза и патофизиологии сепсиса, учитывая, что в данном руководстве имеется соответствующий раздел, в котором отражены основы местной и системной воспалительной ре- акции и патофизиологические концепции сепсиса. Следует подчеркнуть, что вопросы патогенеза сепсиса, включая данные экспериментальных исследований, подробно обобщены в мо- нографии *Ю.Г. Пархоменко*, *О.В. Зайратьянца*, *О.В. Макаровой* [21]. Отдельные наиболее важные, на наш взгляд, стороны патогенеза будут нами кратко обсуждены при описании об- щих морфологических изменений и органопатологии сепсиса. Что касается современных зарубежных публикаций, то ана- лиз работ последнего времени показывает, что исследования аутопсийных материалов при сепсисе крайне немногочислен- ны. За последние десятилетия большинство работ по патоло- гии сепсиса посвящены экспериментальным исследованиям, вопросам патофизиологии и более углубленному изучению

молекулярной патологии сепсиса [102].

Благодаря исследованиям в области общей и эксперимен- тальной патологии произошли концептуальные изменения в понимании этиологии и патогенеза сепсиса. Классическая теория и согласованные дефиниции сепсиса еще несколько десятилетий тому назад рассматривали сепсис как последо- вательное 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 имму- нологические нарушения к сепсису. Современные представ- ления базируются на альтернативной модели интегрального соотношения синдрома системной воспалительной реакции и компенсаторного противовоспалительного синдрома (SIRS/ CARS) как двух иммунологических полюсов или сил. Вследст- вие инвазии микроорганизмов развивается гемодинамическая нестабильность, происходит повреждение органов-мише- ней. Однако сепсис, согласно современным представлениям, возникает при дисбалансе этих двух синдромов с преобла- данием 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-1β, IL-6, TNF-α) и про- тивовоспалительных (IL-4, IL-10, TGF-β) цитокинов. В органах иммунитета могут одновременно происходить нарастание апоптоза лимфоцитов и их пролиферация [133].

Дисбаланс между иммунологическими полюсами варьи- рует у разных больных и влияет на клинические проявления и исходы сепсиса: у одних больных преобладают гемодина- мические нарушения, коллаптоидные состояния и ишемия органов, другие же оказываются способными преодолеть гемо- динамическую нестабильность, однако у них прогрессируют иммуносупрессия и восприимчивость к вторичной оппор- тунистической инфекции. Подробный анализ эксперимен- тальных исследований по проблеме изменений иммунитета при сепсисе под влиянием мультифакторных воздействий (метаболического стресса, оксидативного стресса, воспале- ния, апоптоза и других повреждений клеточных и тканевых структур) представлен в недавних обзорах литературы [58, 62]. Иммунный паралич чрезвычайно часто выявляется в сред- нюю и позднюю стадии сепсиса, установлена его связь с ро- стом нозокомиального инфицирования и с высокой смертно- стью 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 иммуно- супрессия 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 па- радигмы с акцентом на иммуностимуляцию [85]. По мнению

*D.C. Angus* и *T. Van der Poll*, одним из самых больших разочаро- ваний последних 30 лет стала неспособность преобразования результатов расшифровки биологических механизмов сепсиса в высокоэффективные новые методы его лечения [50].

Работа *Р. Ward* и *M. Bosmann* посвящена исторической пер- спективе исследований в области сепсиса. Авторы приводят анализ публикаций в American Journal of Pathology по про- блеме 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 ис- следований, которые могут принести реальную пользу в клини- ке, как в процессе диагностики, так и для адекватного лечения сепсиса. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований роли различных клеток (Т- и B-лимфоцитов, NK-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, при- дается 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 сужде- ние о том, что за рубежом крайне редко проводится вскрытие умерших от сепсиса, может иметь исключения. Так, по данным

1. *Torgersen* и соавт. [122], в отделении интенсивной терапии клиники университета Инсбрука находились на лечении 415 больных с сепсисом, 442 — с септическим шоком. Общая смерт- ность составила 32,3%, т.е. 277 наблюдений, и аутопсия была проведена у 256 умерших (92,4%). К сожалению, авторы приво- дят данные только о макроскопических изменениях и не прини- мают 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% — тра- хеобронхит, 23,4% — перитонит, 9,1% — внутрибрюшные аб- сцессы, 6% — пиелонефрит. При этом авторы указывают на от- сутствие 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 систе- мы, в том числе в трети наблюдений указана неокклюзивная ишемия миокарда. Авторы также указывают на преобладание острой дилатации правого, а не левого желудочка, свидетель- ствующей о правожелудочковой недостаточности в танатоге- незе при сепсисе и септическом шоке. У 15% погибших боль- ных имелись признаки отека головного мозга, причиной которого, по мнению авторов, явилась выраженная гипоксия. Такого рода работы являются очень важными для стати- стического 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 экспери- ментальных работах, для проведения современных, продви- нутых патологоанатомических исследований; прижизненное патоморфологическое исследование в полном объеме обычно не проводится. Мы полагаем, что, при всей важности и необ- ходимости изучения сепсиса на экспериментальных моделях, их результаты в своем большинстве далеко не всегда могут быть экстраполированы на клиническую и патологоанатоми-

ческую практику.

**Классификация.** Классическими клинико-анатомически- ми 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 **Т82.6.** В СССР и РФ он в обязатель- ном 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 эндо- карда — 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 при- меняться как унифицированный термин для кодирования всех видов сепсиса. В то же время термин «септицемия» с самого на- чала не был упомянут в клинических классификациях сепсиса ACCP/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 при- нято 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 англоязыч- ной 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 ACCP/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 меж- дисциплинарных обсуждений, широко применяется отечест- венными патологоанатомами и клиницистами при написании диагноза. Вплоть до последних лет он приводится в методиче- ских изданиях и рекомендациях как вариант сепсиса. Нередко во время клинико-анатомических разборов для доказатель- ства 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, клини- цистов 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 клас- са **R**. Принятие концепции ССВР привело к существенному пересмотру кардинальных положений о патогенезе, клинике, лечении, профилактике возникновения сепсиса и его ослож- нений. 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). Подоб- ные клинические признаки встречаются не только при сепсисе, однако для диагностики сепсиса обязательным является инва- зия инфекта, наличие инфекционного очага поражения в тка- нях или органах, на который и развивается системная воспа- лительная 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 ком- пенсаторные процессы при ее развертывании от собственно

патологических изменений при сепсисе, в последующем про- являющихся деструктивными поражениями, хаосом регуля- ции и параличом иммунных функций.

Согласно *клинической классификации ACCP/SCCV*, в за- висимости от тяжести состояния больного до последнего времени различали следующие виды сепсиса:

* + [собственно — добавлено нами] ***сепсис*** (очевидно, без острой органной дисфункции, или с органной дисфунк- цией 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 соб- ственно сепсис и тяжелый сепсис являлись исключительно клинической задачей, решение которой необходимо для на- значения 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 госпитализирован- ных, 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 недоста- точности, ее критерии (в соответствии со шкалами органной дисфункции у клиницистов). В этих критериях, по нашему мне- нию, должны найти свое место не только повреждения и рас- стройства кровообращения, но и пиемические, и некротиче- ски-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 бо- лезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ-10) на-

блюдения сепсиса классифицируются по этиологическому принципу **(А40–41)**. Отдельно в МКБ-10 выделены формы сепсиса в период после абортов, родов, постпроцедурный сеп- сис, после иммунизации, инфузий, трансфузий, а также сепсис пупочный и сепсис новорожденного, которые классифициру- ют 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-ана- томической 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: гинекологи- ческий, урогенный, одонтогенный, тонзиллярный, пупочный, раневой и другие формы сепсиса. МКБ-10 не предусматривает подобного подразделения, хотя все эти виды сепсиса нашли свое отражения 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 пневмониегенный сепсис в свя-

зи с нозокомиальным инфицированием у больных, нахо- дящихся на ИВЛ. К тяжелому сепсису приводят вне- и вну- трибольничные инфекции, из которых 50% приходится на пневмонию, за ними следуют инфекции брюшной полости и мочевых путей [50]. Подробный анализ нозокомиальных пневмоний, включая их патологоанатомическую характери- стику, представлен в Российских национальных рекомендаци- ях [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 Ав- стралии [119].

Особое место среди осложнений гнойно-воспалительных заболеваний занимает так называемый хирургический сепсис, который развивается:

* + в случае генерализации инфекции у пострадавших от ра- нений 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 абортов (акушерско-гинеколо- гический сепсис).

Сепсис также может явиться осложнением после взятия биопсийного материала.

В зависимости от остроты и длительности течения выде- ляют 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), длительно- стью более 3 мес. [1].

Мы рекомендуем патологоанатому в современных услови- ях при составлении патологоанатомического диагноза и по- смертного эпикриза при сепсисе, а также при проведении клинико-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 фак- торы, как предрасположенность (**P**redisposition), повреждаю- щие свойства возбудителя (**I**nfection), ответ макроорганизма (**R**esponse) и выраженность органной дисфункции (**O**rgan dysfunction). Концепция PIRO существенно расширяет обо- снованность постановки диагноза сепсиса не только в клинике, но и в патологоанатомической практике как доказательная база полиорганной недостаточности. Комиссия Sepsis-3 ре- комендует 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 полиорган- ной дисфункции и недостаточности. Выраженность данных процессов может быть представлена с помощью объективных клинико-лабораторных систем-шкал оценки тяжести состо- яния больных (APACHE II, SAPS) и степени полиорганной дисфункции/недостаточности (MODS, SOFA). При анализе истории болезни для оценки функциональной органно-сис- темной состоятельности патологоанатом может использовать, в частности, критерии *A. Baue* (2000) [52]. Особое внимание обращают на результаты бактериологического исследования и проведенную антибактериальную терапию. Считаем необ- ходимым в очередной раз рекомендовать патологоанатому составлять подробную выписку основных клинических дан- ных, подшивать их к протоколу вскрытия и использовать при написании клинико-патологоанатомического эпикриза.

Первым этапом аутопсии является ***тщательный наруж- ный осмотр тела умершего***. Так, у трети больных с сепси- сом 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 палоч- кой. 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 мелкоточечные кровоизлияния отмечаются и при исследовании внутренних органов и тканей, в частно- сти на слизистых оболочках и серозных покровах (плевре, эпикарде). В основе таких высыпаний лежит развитие рас- пространенного васкулита и формирование множественных микротромбов сосудов, что документируется при микроско- пическом исследовании.

Кроме этого относительно специфичными макроскопиче- скими 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, развиваю- щихся при сепсисе, нередко достаточно характерна и позво- ляет поставить или предположить этот диагноз во время вскрытия на основании макроскопических данных. Основны- ми классическими макроскопическими признаками сепсиса являются наличие первичного септического очага, вторич- ных 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, отсут- ствие на вскрытии макроскопических признаков не является достаточным основанием для отрицания данного диагноза без результатов подробного ***гистологического исследования*** внутренних органов, а также тканей в области предполага-

емых входных ворот. При подозрении на внутриутробный сепсис необходимо исследовать плаценту, пуповину, обо- лочки плода.

Кусочки тканей, предназначенные для гистологического ис- следования, 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 свежезамороженном состоянии, с помещением их для этого в жидкий азот. При отсутствии по- следнего 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 пара- фин, и дальнейшая гистологическая обработка производится в основном на парафиновых срезах.

Для получения общего представления о характере обнару- живаемых гистологических изменений и выявления наиболее значительных скоплений микробных возбудителей в тка- нях 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 окраши- вать азур-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 ори- ентировочно установить и ее видовой состав (стафилококки, стрептококки, большинство грибов) или хотя бы ее групповую принадлежность (энтеробактерии). Большинство бактерий и некоторые грибы (например, кандида) также хорошо вы- являются при их окраске метиловым зеленым — пиронином, используемой с целью выявления плазматических клеток (по Унна–Папенгейму) или РНК (по Браше). Кроме того, бак- терии могут быть выявлены в тканях с помощью предло- женной специально с этой целью методики их импрегнации

серебром по Левадити или еще лучше с помощью импрегна- ции тканей серебром по Гримелиусу.

Применение иммуноморфологических методов обнару- жения возбудителей сепсиса в органах и тканях с использо- ванием люминесцирующих противомикробных сывороток позволяет не только выявлять в тканях инфекты, но и точно установить их вид. Такие исследования удается проводить в парафиновых срезах, однако лучшие результаты получают- ся при обработке свежезамороженных криостатных срезов. В случае ранних вскрытий (через 30–60 мин после констата- ции смерти) гистобактериоскопические исследования могут быть произведены с помощью полутонких срезов и последу- ющей 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 соблю- дении правил хранения обычно не происходит или наблюда- ется 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 иссле- дований. Одним из исключений в этом отношении являются возбудители анаэробных инфекций — клостридии, бурное размножение которых уже в течение первых часов после смер- ти приводит к ярко выраженным признакам аутолиза, что значительно затрудняет выявление прижизненных изменений. Следует отметить, что и при другой микрофлоре патоло- гоанатомическое вскрытие тел больных, умерших от сепсиса, необходимо проводить как можно раньше в связи с быстро развивающимися процессами аутолиза. Вследствие выражен- ных 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 сеп- сис 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 вы- явить возможную смену этиологического фактора [33]. Для бактериологических исследований на аутопсийном материа- ле, как правило, ранних вскрытий, производят взятие крови из сердца (правого предсердия) или крупных сосудов (чаще всего из локтевой или бедренной вены) с соблюдением пра- вил 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 бактерио- скопического исследований современная патологическая ана- томия обладает и другими высокоэффективными методами выявления микроорганизмов. Так, использование полимераз- ной цепной реакции и иммуноцитохимии позволяет иденти- фицировать 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-лабора- торные 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 ау- топсийном материале. Эти изменения отражают фатальные нарушения иммунного гомеостаза, метаболизма, прогресси- рующие 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 ана- лиза сыворотки крови в патологоанатомической диагностике полиорганной (почечной, печеночной) недостаточности ука- зывал *Н.К. Пермяков* [24].

В этой связи, несомненно, представляют интерес исследо- вания, проведенные *M. Tsokos* в Институте судебной медици- ны 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 диаг- ноз сепсиса у больных в клинике (*рис. 12.1*).

Известно, что достаточно надежным клиническим кри- терием сепсиса является определение повышенного уров- ня прокальцитонина в сыворотке крови. В прозекторской

Срочное исследование

Сыворотка

Быстрое замораживание сыворотки до –80 °C

Центрифугирование

Трупная кровь из бедренной вены

Иммунолюминометрическое исследование: *прокальцитонин*

Хемилюминесцентное иммунометрическое исследование: *интерлейкины и их растворимые рецепторы*

**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 повы- шается, прогрессивно возрастает при сепсисе в зависимости от тяжести клинических проявлений [105]. Локальные инфек- ции 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 вирус- ных инфекциях, аутоиммунных нарушениях, аллергических реакциях и локальных инфекционных поражениях, его опре- деление у больных помогает в проведении дифференциальной диагностики между сепсисом и ССВР небактериальной приро- ды. 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 тяже- лом сепсисе и септическом шоке. Полагают, что это является следствием транслокации бактерий или бактериальных про- дуктов, 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 про- кальцитонина для посмертного установления и верификации диагноза сепсиса, что и было автором проведено.

Было установлено, что уровень сывороточного прокаль- цитонина в трупной крови при сепсисе превышает 2 ng/ml, а при его тяжелом течении — 100 ng/ml. Определение сыво- роточного прокальцитонина в трупной крови проводится при помощи специального иммунолюминометрического 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 исполь- зуют 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 септи- ческих очагов***. Первичным септическим очагом может быть любой местный инфекционный процесс: фурункулы, флег- моны и другие нагноительные процессы в коже и подкожной клетчатке, раны и различные гнойные осложнения опера- тивных вмешательств, гнойный отит и гнойное воспаление придаточных пазух носа, воспалительные и язвенно-некроти- ческие процессы слизистой оболочки полости рта, желудоч- но-кишечного тракта, пневмония и нагноительные процессы в легких и плевре, пиелонефрит, гнойный эндометрит и т.д. Источником сепсиса являются распространенные глубокие ожоги кожи, гнойный тромбофлебит, нередко развивающийся в местах длительной катетеризации вен, а также эндокардит как осложнение операции на клапанах сердца либо возника- ющий у наркоманов при внутривенном введении наркотиков. При этом в случае доказанной первичной локализации воз- будителя на эндокарде, эндотелии аорты и легочной артерии, а также на различного рода внутрисердечных материалах инфекционный эндокардит следует рассматривать как само- стоятельное заболевание или осложнение, которое, в свою очередь, также может протекать с септическими проявления- ми. 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 стафилококко- вой 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 незначи- тельная, среди некротических масс содержатся обломки ядер лейкоцитов, а также моноциты и лимфоциты. *Ps. aeruginosa* интенсивно размножается в некротизированных стенках раз- рушенных сосудов и в некротических массах.

Классическая картина сепсиса включает в себя такие мест- ные изменения, как лимфангит, регионарный лимфаденит и тромбофлебит. 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 состо- яниях, 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 кле- точные реакции выражены минимально, что существенно за- трудняет патоморфологическую диагностику сепсиса, в том числе у «интравенозных наркоманов», число которых в со- временных 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 клинико-анатомических сопоставлений с анализом динамики и развития клинических проявлений и учетом локализации метастатических септических очагов. Метастатические сеп- тические 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 желе- зе, поджелудочной железе, подкожной клетчатке и клетчатке органов, скелетных мышцах, суставах, костях. Метастатиче- ские 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 не- обходимо провести дифференциальную диагностику с инфек- ционным эндокардитом, что может оказаться трудной задачей. В ряде случаев пиемические очаги могут иметь крайне малые размеры, не определяться при макроскопическом ис- следовании. Для их выявления необходимо проведение пол- ноценного гистологического исследования органов и тканей: типичным их признаком является очаговая (преимущественно нейтрофильная) инфильтрация вокруг скоплений микроорга- низмов. Воспалительный ответ при сепсисе может быть гете- рогенным. Так, в наблюдениях выраженного иммунодефицита (у онкологических больных на фоне цитостатической или лучевой терапии, а также при длительном применении корти- костероидов, 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 ско-

плениями инфекта.

При проведении клинико-патологоанатомических сопо- ставлений в процессе поиска пиемических проявлений нами были изучены гистологические и ультраструктурные осо- бенности 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 выражен- ную утолщенную наружную оболочку. В некоторых вакуолях отмечались бактерии в стадии деления, что указывало на со- хранность их жизнедеятельности при нахождении в цито- плазме 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 (преимуществен- но *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 соответ- ствующая фиксация материала. При этом идентификация ин- фекционных 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 во- рота»), 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 отложе- ния липидов. Обнаружение метастатических септических оча- гов в органах, не соприкасающихся с внешней средой, напри- мер 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 прово- дившихся катетеризаций. Не допускается извлечения катетера до проведения аутопсии. Во время вскрытия необходимо тща- тельно исследовать мягкие ткани и венозные сосуды на глуби-

ну стояния катетера. При выявлении признаков воспаления или тромбоза сосуда соответствующие участки следует взять для бактериологического и гистологического исследования.

Достаточно специфичным макроскопическим проявле- нием 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). Вслед- ствие выраженного напряжения капсулы последняя иногда рвется во время выделения селезенки при аутопсии. Поверх- ность разреза красновато-сероватого цвета, полнокровная, от- мечается выраженность трабекул, фолликулов. Легким погла- живанием обушка ножа по поверхности разреза оценивается характер и количество соскабливаемой ткани: для сепсиса, как правило, характерен обильный соскоб, аналогично он выгля- дит и при острых кровопотерях, однако в этих случаях селе- зенка уменьшена в размерах и имеет морщинистую капсулу. Во время аутопсии следует изучить состояние селезеноч- ной 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 выбуха- ния или западения ткани в этом участке со стороны капсулы. Термин «острый спленит» (септическая селезенка) употреб- лялся 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). От- сутствие увеличения селезенки считается плохим прогно- стическим признаком. Классические описания септической селезенки были установлены в доантибиотиковую эру, и се- годня 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]. *Эндоте- лиальная дисфункция* (*деструкция*)*, васкулиты и нарушения в системе микроциркуляции* являются типовыми морфоло- гическими 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, обуслов- ленные освобождением широкого спектра цитокинов, лежат в основе нарушений оксигенации и питания тканей, повы- шения сосудистой проницаемости, вазодилатации и лейко- диапедеза. 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 эндотелио- цитов и лейкоцитов [59, 116]. Базисом патоморфологических изменений при системной воспалительной реакции и при сепсисе являются активация эндотелиоцитов, эндотелиальная дисфункция и эндотелиальная деструкция, развивающие- ся не только под влиянием цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IFN, TNF-α), но также протеаз (тромбина, фактора Xa), различных факторов роста, вазоактивных веществ (брадикинина, гиста- мина, эндотелина-1) и факторов комплемента. Последующие изменения — краевое стояние, роллинг, адгезия и миграция лейкоцитов происходят под влиянием селектинов, интегри- нов, иммуноглобулинов (ICAM-1, VCAM-1). Достижением последних лет следует считать исследования, в которых обо- сновывается возможность применения на аутопсийном ма- териале иммуногистохимических методов выявления в эндо- телиоцитах экспрессии Е-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 пораже- ние органов, приводя также к ПОН. Малоизученным факто- ром патогенеза ПОН являются гистоны, ядерные белки, участ- вующие 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 карти- на 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 высоко- токсичный цитокиновый медиатор. Введение HMGB-1 мышам приводило к диссеминированному микротромбозу и гибели животных, назначение антител к HMGB-1 сопровождалось снижением уровня эндотоксина, угнетением степени повре- ждения 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) при- водят к синтезу целого каскада цитокинов, повреждающих эндотелий. То есть формируется порочный круг развития эндотелиальной деструкции и полиорганной недостаточности при сепсисе.

Инфекционные артерииты подразделяются на эндарте- рииты, мезартерииты и периартерииты. Эндартериит может протекать со слабой очаговой пролиферацией и десквамаци- ей эндотелиальных клеток или выраженной пролиферацией последних с облитерацией просвета. При присоединении тромбоза развивается пристеночный или обтурирующий тромбартериит. Процессы повреждения и некроза могут рас- пространяться только на эндотелий или охватывать внутрен- нюю, среднюю и наружную оболочку, в том числе с разру- шением 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 цир- кулирующих 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 повре- ждениями эндотелия и микронекрозами сосудистой стенки, практически без признаков клеточной реакции [26]. В свою очередь морфология системной воспалительной реакции в ее продвинутую стадию проявляется гиперплазией костного мозга и органов иммуногенеза, увеличением лейкоцитов в пе- риферической крови, поражениями сосудов, межуточным воспалением, а также обратимыми и необратимыми повре- ждениями клеток паренхиматозных органов [1].

Под влиянием воздействия микробов и их токсинов неред- ко возникают явления гемолитической анемии, что может проявляться признаками геморрагического синдрома и не- значительной 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 недоста- точности, характеризующей развитие так называемого тяже- лого 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 от- мечается утолщение коры с уменьшением в ней липидов, затем развиваются процессы атрофии и делипоидизации. Могут встречаться очаговая дискомплексация и некроз коры. Моз- говой слой резко полнокровен, иногда с очагами кровоизлия- ний, 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 пе- редней доле. При этом очаговая дискомплексация гипофиза в сочетании с атрофическими изменениями надпочечников считается морфологическим проявлением функционального истощения гипофизарно-адреналовой системы при сепсисе.

Наряду с признаками повреждения паренхиматозных ор- ганов в ряде случаев можно выявить проявления компенса- торных 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 пато- генеза сепсиса и развития ПОН является активация процессов апоптоза, которому подвергаются лимфоциты в лимфатиче- ских узлах, тимусе, селезенке и в лимфоидной ткани, ассо- циированной со слизистыми оболочками [62]. При сепсисе усиливается апоптоз и других клеточных элементов: эндоте- лиоцитов, дендритических клеток, макрофагов/моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов, эпителиальных клеток [135]. Наши данные, полученные в результате иммуногистохими- ческого выявления р53 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 ин- формативная, что необходимо учитывать при анализе имму- номорфологических реакций [92].

***Изменения миокарда***, как правило, представлены рас- стройствами кровообращения в виде субэпикардиальных кровоизлияний, выраженность которых в значительной мере

зависит от перенесенных реанимационных мероприятий, в частности от массажа сердца. Нарушения в системе микро- циркуляции и очаговая ишемия миокарда стабильно наблю- даются при сепсисе. Для септического шока характерны ша- ровидная 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 кровоизли- яния Шихена (*H.L. Sheehan*), локализующиеся субэндокарди- ально. 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 инфек- ционных заболеваниях такие кровоизлияния наблюдаются под эндокардом обоих желудочков сердца, но в большей сте- пени выражены справа. Кроме того, на препаратах миокарда отмечаются такие неспецифические признаки, как умеренный или выраженный интерстициальный отек, миоцитолизис, кон- трактурные 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 из- учении сердец больных, погибших от тяжелого сепсиса/сеп- тического шока, подтверждают роль структурных измене- ний миокарда в развитии сердечной недостаточности [100]. В кардиомиоцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках интрамуральных сосудов сердца имеется выраженная поло- жительная экспрессия индуцированной NO-синтазы (iNOS). Этот факт может объяснить отрицательный инотропный эффект у больных, повреждения кардиомиоцитов по типу миоцитолизиса и развитие гипотензии. Подтверждена роль TLR4, TNF-α, IL-1, IL-8 в эндотоксин-обусловленной депрес- сии миокарда. На фоне отека стромы и микроциркуляторных расстройств в миокарде выявляются небольшие очаги «вол- нистых» кардиомиоцитов с конденсированной саркоплазмой и сохранными ядрами. Ишемия миокарда, как правило, оча-

говая, однако при тяжелом течении могут развиваться обшир- ные 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 карди- омиоцитов, что можно рассматривать как морфологический субстрат сократительной дисфункции кардиомиоцитов [100]. *Schmittinger* и соавт. (2013) представили распределение частоты конкретных признаков поражения сердца при сеп- сисе, а именно: миоцитолиза — в 100% наблюдений, участков контрактурного некроза — в 95%, мононуклеарных инфиль- тратов — в 90%, интерстициального фиброза — в 100%, оте- ка — в 90%, а также участков кровоизлияний — в 30%. В 33% наблюдений больных, погибших от сепсиса, обнаружены признаки интерстициального миокардита. Используя имму- ногистохимическую реакцию на CD68, авторы выявили зна- чительное 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 пиемиче- ские очаги — абсцессы, локализующиеся в основном в субэн- докардиальных 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, на- блюдается увеличение печени в размерах и массе, вследствие чего глиссонова капсула напряжена. В случае присоединения ДВС-синдрома печень как со стороны капсулы, так и на разре- зе 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 ин- фекционного 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 после- дующего повреждения гепатоцитов.

При сепсисе всегда отмечаются выраженные в различной степени повреждения и некрозы гепатоцитов преимущественно III зон ацинусов (центральных отделов долек), а также повре- ждения и уменьшение числа эндотелиоцитов и уменьшение чи- сла клеток Купфера. Эти клетки вносят свою лепту в патогенез клеточных повреждений, продуцируя под влиянием микроор- ганизмов 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 исследова- ния, 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, ха- рактеризующейся гипоперфузией и ишемией коры с тубуляр- ными некрозами, а также ренальной формы острой почечной недостаточности, клинико-морфологическим проявлением которой служит острый гломерулонефрит или интерстициаль- ный нефрит [1]. Почки при макроскопическом изучении, как правило, увеличены в размерах, капсула напряжена. Мозговое вещество темно-красного цвета, корковое вещество — блед- ное. При наличии ДВС-синдрома в наблюдениях септического шока отмечаются микротромбы в капиллярах клубочков. Для септического шока также характерно выраженное полнокро- вие прямых сосудов мозгового слоя, нередко с наличием в них незрелых кроветворных клеток. Основным морфологиче- ским субстратом острой почечной недостаточности является острый тубулярный некроз, характеризующийся некрозом нефроцитов с расширением просвета канальцев.

В клинике сепсис-индуцированное острое поражение по- чек по определению проявляется олигоанурией, нарушением

выведения азотистых продуктов обмена, нарушением регуля- ции внеклеточной жидкости и электролитов у пациента с име- ющейся или предполагаемой инфекцией. В ОРИТ примерно у половины больных причиной ОПП является тяжелый сепсис. При наличии бактериемии острое поражение почек выявля- лось 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 клини- ческих проявлений ОПН и развития в этот временнóй период умеренных морфологических изменений в почках. Ранее мы отмечали этот феномен при изучении влияния эндотоксине- мии 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 ау- топсийном 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]. *K. Ishikawa* и соавт. (2010) предположи- ли 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-1α, IFN-γ способ- ны приводить как к некрозу, так и к апоптозу нефроцитов проксимальных канальцев почек [79]. Максимальная выра- женность апоптоза клеток при моделировании сепсиса путем введения липополисахарида развивается через 8–12 ч. До- бавление в культуру клеток плазмы крови, взятой у больных с ожоговым сепсисом, приводит к повреждениям актиновых волокон цитоскелета нефроцитов, а также к усилению апопто- за подоцитов и эпителия канальцев [89]. Одним из биомарке- ров 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 последу- ющим ускоренным апоптозом нефроцитов, что, видимо, и яв- ляется морфологическим субстратом органной дисфункции, в том числе и ОПН.

При диагностике полиорганной недостаточности патоло- гоанатом традиционно выявляет и определяет значимость сепсис-индуцированной острой дыхательной (в рамках ОРДС), сердечно-сосудистой, почечной, печеночной недостаточности. Соответствующие макро- и микроскопические изменения ор- ганов 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 обыч- но описывается на секции, выраженными в различной степени циркуляторными нарушениями (отеком, полнокровием, пе- техиями, набуханием вещества). Мы считаем необходимым обратить внимание патологоанатомов на существенную, а иногда и ведущую роль поражений головного мозга в танато- генезе при сепсисе [13]. Уже в ранние сроки заболевания мо- жет развиваться сепсис-индуцированная острая энцефалопа- тия (CИЭ), которая помимо клинической симптоматики имеет особые морфофункциональные проявления и играет важную роль в ухудшении состояния больного и в наступлении ле- тального исхода [112]. Динамика изменений головного мозга при сепсисе, в связи с актуальностью проблемы диагностики, предупреждения и коррекции СИЭ, представлена в литера- туре на экспериментальных моделях, а также на основании результатов МРТ и ЯМР. В клинике септическая энцефалопа- тия 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 по- ражений его тканей.

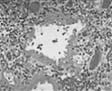
Патогенез СИЭ можно представить, используя логи- ческую матрицу ССВР, в то время как отсутствует инфи- цирование ЦНС *sui generis*. Особенность патогенеза СИЭ заключается в активации неврогенного пути воздействия

на афферентные нервы наряду с эндотелиальной активацией и последующим включением гуморального патогенетиче- ского пути. Вследствие этого возникают как церебральные, так и системные, сосудистые и метаболические, нарушения. Центральное место в патогенезе СИЭ занимает поврежде- ние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с последующей микроглиальной активацией и гиперпродукцией провоспа- лительных цитокинов. При сепсисе в процесс вовлекаются циркумвентрикулярные органы, влияющие на сохранность ГЭБ и экспрессирующие компоненты врожденной и адаптив- ной иммунных систем в головном мозге. Следующим этапом, в связи с повреждением ГЭБ, является развитие воспали- тельной реакции в головном мозге: отека, нейтрофильной инфильтрации, активации астроцитов [49]. Повреждения ГЭБ имеют локализацию в корковом веществе по ходу про- странств Virchov–Robin или более диффузную — с вовле- чением белого вещества головного мозга [112]. Вследствие эндотелиальной активации происходит освобождение про- воспалительных цитокинов и NO, что приводит к их повре- ждающему 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 проапопто- тических (BAX) и снижения интрацеллюлярных антиапоп- тотических факторов (BCL2) [109].

Провоспалительные и противовоспалительные цитокины, а также оксид азота и простагландины обладают прямым и опосредованным повреждающим действием на клетки ми- кроглии, астроциты, нейроны. Кроме этого гиппокамп чрез- вычайно уязвим к изменениям гемодинамики и метаболизма, включая нарушения кислотно-основного состояния и уровня глюкозы в сыворотке крови. Важным звеном патогенеза эн- цефалопатии является и активация процессов апоптоза. Так, у больных, погибших в результате сепсиса, установлены при- знаки апоптоза микроглии в нейровегетативных и нейроэндо- кринных ядрах, а также в миндалинах головного мозга. При этом выраженность процессов апоптоза коррелирует с уров- нем экспрессии эндотелиальной синтазой оксида азота [109].

**Изменения легких при сепсисе.** В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что легкие являются централь- ным и наиболее уязвимым органом при сепсисе и септическом шоке (как и при многих других критических состояниях), участвующим в инициации и прогрессировании сепсиса и по- следующего СПОН. Сложный патологический процесс, разви- вающийся в легких при системном токсическом воздействии, в том числе инфекционной природы, обозначают как острый респираторный дистресс-синдром. Синонимы — шоковое легкое, респираторный дистресс-синдром взрослых, влаж- ный ателектаз, острое легочное повреждение, легкое Дананга и многие другие [15, 40, 66, 72, 121].

Патоморфология ОРДС (*рис. 12.2*) сводится к интрааль- веолярному и интерстициальному отеку, нейтрофиллезу и мегакариоцитозу микроциркуляторного русла легких, фор- мированию гиалиновых мембран, развитию мелкоочаговой пневмонии и ряду других признаков. ОРДС представляет



Первоначальное повреждение Инфекция

Каскад эндогенных медиаторов воспаления

Сепсис

Гликопротеины Лектины

Факторы роста VEGF

Орган-мишень ЛЕГКИЕ

Антибактериальные

протеины

Лактоферин Лизоцим

Молекулы адгезии Е-селектин

ICAM-1 VLA-4

**Рис. 12.2.** Легкие как первичный орган-мишень при сепсисе и системной вос- палительной реакции (по Tsokos M., 2007 [124], с изменениями)

собой острое воспалительное повреждение легких, с резким повышением сосудистой проницаемости, увеличением веса и выраженным уменьшением поверхности аэрогематиче- ского барьера [53, 61, 99]. При этом особое диагностическое значение придается феномену гиалиновых мембран, который считается патогномоничным для ОРДС (не соотносить с гиа- линово-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 инфу- зий. На плевре могут отмечаться множественные петехии. На- личие субплевральных мелких абсцессов свидетельствует, как правило, о пиемических метастазах. При микроскопическом исследовании выявляются: выраженный интерстициальный и альвеолярный отек, инфильтрация стенок альвеол лейкоци- тами с участками разрушения перегородок, гиалиновые мем- браны, 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 интерсти- циального отека и ателектазы, в поздний период присоединя- ются очаги пневмонии с абсцедированием и процессы фибро- за. 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 началь- ное 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** |
| *Макроскопические изменения* | | |
| Легкие увеличены в размерах и массе | Легкие увеличены в раз- мерах и массе | Легкие увеличены в размерах и массе |
| Плотные | Плотные | Бугристые |
| Влажные | Влажные | Плотные, мясистой кон- систенции с эмфизема- тозными очагами |
| Полнокровные | Умеренно полнокровные | Умеренно полнокровные |
| Темно-розового цвета | Серовато-розового цвета | Серовато-розового цвета |
| *Микроскопические изменения* | | |
| Отек (интерстициаль- ный и внутриальвео- лярный) | Отек (интерстициальный и внутриальвеолярный) | Полное нарушение ар- хитектоники ацинусов |
| Дисфункция и деструк- ция эндотелия | Нейтрофильные гра- нулоциты и макрофаги в просвете альвеол и в интерстиции | Диффузный и очаговый фиброз |
| Нейтрофильные гра- нулоциты и макрофаги в просвете альвеол и в интерстиции | Повреждения структур аэрогематического барьера | Лимфоидно-макрофа- гальные инфильтраты |
| Апоптоз и некроз аль- веолоцитов | Коллапс альвеол | Очаги эмфиземы |
| Гиалиновые мембраны | Диффузные мелкоочаго- вые ателектазы | Пенистые макрофаги |
| Мегакариоцитоз микроциркуляторного русла | Мегакариоцитоз микро- циркуляторного русла | Мегакариоцитоз микро- циркуляторного русла |
| Признаки шунтирова- ния кровотока | Кровоизлияния, призна- ки шунтирования | Организация матрикса |
| Местный тромбоз | Лизис гиалиновых мембран | Признаки шунтирова- ния кровотока |
| Диапедез эритроцитов | Лизис и организация экс- судата и микротромбов | Извилистость сосудов и миоинтимальные утолщения их стенок |
| Пролиферация альвео- лоцитов 2-го типа |
| Пролиферация фибро- бластов (миофибробла- стов) |
| Уменьшение объема функционирующей капиллярной сети |

и дистелектатических изменений легких. Для подострой — пролиферативные изменения поврежденного альвеолярного и бронхиолярного эпителия и эндотелия; как правило, выявля- ется мелкоочаговая бронхопневмония. В хронической стадии, которая по понятным причинам редко становится предметом исследования патоморфологов, преобладают признаки обрат- ного развития. Наблюдается организация пневмонического экссудата с участками карнификации, уплотнение и фраг- ментация гиалиновых мембран, формирование интерстици- ального фиброза легких. ОРДС является причиной развития тяжелой дыхательной недостаточности, которая максимально выражена при острой и подострой стадии процесса. В этот период больные, как правило, находятся на ИВЛ. Поэтому пневмония, развивающаяся в большинстве случаев в подо- строй фазе ОРДС, имеет сложный генез, который определя- ется патофизиологическими механизмами, связанными как с дистресс-синдромом, так и с длительной ИВЛ, т.е. является вентилятор-ассоциированной [136].

В исследованиях *А.В. Спирина* и *Л.М. Гринберга* [39] были получены данные о диагностической ценности различных морфологических признаков ОРДС при материнской смерт- ности. Оказалось, что наиболее информативный диагности- ческий признак — мегакариоцитоз сосудов микроциркуля- торного русла легких — был обнаружен в 96,1%, тогда как гиалиновые мембраны встретились всего в 62,3% случаев. Мегакариоцитоз при септическом и других видах шока разви- вается в результате резкого повышения продукции мегакарио- цитов в костном мозге за счет активации тромбоцитарного звена гемостаза, и можно полагать, ассоциирован в первую очередь с ДВС-синдромом. Мегакариоциты «застревают» в ка- пиллярах альвеолярной стенки из-за своего большого размера, т.е. по существу развивается мегакариоцитарная эмболия. В норме мегакариоциты в легких практически не встречают- ся, а при мегакариоцитозе 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 вид- ны расширенные межклеточные пространства сосудистого эндотелия, а также скопления нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов в межальвеолярных перегородках. Применение иммуногистохимического метода, в частности с CD45, поз- воляет 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 матери- ала ткани легких больных, погибших от сепсиса и перитонита, свидетельствуют о значительном снижении числа эндоте- лиальных клеток преимущественно в капиллярах и мелких артериях [18].

Морфологические изменения эндотелиоцитов при ОРДС лежат в основе методов клинико-лабораторной диагности- ки эндотелиальной дисфункции и деструкции, основанных на выявлении антигенов фактора Виллебранда в сыворотке крови. Так, повышение в 4,5 раза и более содержания в сы- воротке 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 на- дежным морфологическим диагностическим критерием ОРДС является положительная экспрессия остеопонтина в альвео- лярных макрофагах. Остеопонтин является цитокином, спо- собным ингибировать продукцию оксида азота. При иммуно- гистохимическом исследовании легких больных, страдавших ОРДС и погибших от сепсиса, отмечена выраженная положи-

тельная реакция на остеопонтин в участках скопления альве- олярных макрофагов и слабоположительная с макрофагами, лежащими в интерстиции. При этом в контрольных легких реакция остеопонтина 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 воз- можность для поиска на материале аутопсий диагностиче- ских маркеров сепсиса и системной воспалительной реакции (см. рис. 12.2). Одним из таких маркеров является Е-селектин, мощный рецептор первичной адгезии нейтрофильных гра- нулоцитов, благодаря которому происходят краевое стояние, роллинг и прилипание циркулирующих в крови лейкоцитов к эндотелию [87]. В 2000 г. *M. Tsokos*, *F. Fehlauer* и *K. Püschel* удалось на аутопсийном материале успешно применить имму- ногистохимическое выявление Е-селектина в легких с полуко- личественной оценкой для подтверждения диагноза сепсиса [127]. В последующем были получены убедительные данные о возможностях диагностики сепсиса на аутопсийном мате- риале 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 инт- раальвеолярных, интерстициальных и внутрисосудистых лей- коцитах, а также выраженная реакция Е-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 практи- ке иммунопатологической диагностики сепсиса представлен в статье *S. Hostiuc* и соавт. [74].

**Септический шок.** Известно, что основными макроско- пическими признаками септического шока являются изме- нения 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 дис- семинированного 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 сладжи- рованием эритроцитов в других. Закономерностью развития ДВС-синдрома является последовательная смена двух фаз: гиперкоагуляции и гипокоагуляции. Для первой фазы харак- терны гиперфибриногенемия, внутрисосудистое свертывание крови, агрегация клеток крови и блокада микроциркуляции. Для второй — гипофибриногенемия, тромбоцитопения по- требления, геморрагические проявления.

Примечательно, что для сепсиса без развития пиемических метастатических очагов более характерна активация противо- свертывающего звена (повышение уровня растворимых ком- плексов 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 проведе- нии клинико-патологоанатомических сопоставлений.

Часто ДВС сопровождается, как мы уже отмечали, мегака- риоцитозом капилляров микроциркуляторного русла легких. Кроме ДВС, при сепсисе может также встречаться локализо- ванное внутрисосудистое свертывание крови, как правило, в органах, где имеется тяжелый воспалительный процесс. Характерным для ДВС-синдрома является наличие мелко- очаговых некрозов в тканях и органах (вследствие тромбоза) и язв в желудочно-кишечном тракте, а также различных по ве- личине кровоизлияний и кровотечений в серозные полости

и в просвет полых органов. К наиболее тяжелым проявлениям ДВС-синдрома относят некроз трабекулярного слоя и апо- плексию надпочечников, кортикальный некроз почек, некроз аденогипофиза, эрозивно-язвенные поражения желудка, кро- воизлияния и геморрагические инфаркты в легких.

Таким образом, посмертная диагностика сепсиса базиру- ется на результатах вскрытия, позволяющих определить как конкретные традиционные клинико-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 впол- не может использоваться в клинической практике. В случаях сепсиса без метастатических очагов (септицемия) в основу диагноза должны быть положены клинико-морфологиче- ские сопоставления, наличие первичного септического очага, характерные для септического шока морфологические из- менения, данные микробиологических исследований и при возможности определение маркеров сепсиса в трупной крови и в тканях.

# 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 профес- сора *Т.Е. Ивановской* 35-летней давности до настоящего вре- мени не утратило своей актуальности [11]. Успехи современ- ной антибактериальной терапии инфекционных заболеваний подтвердили справедливость сформулированного *И.В. Давы- довским* постулата, что сепсис прежде всего проблема макро- биологическая. Поэтому созданная *M.M. Levy* и соавт. в 2003 г. концепция диагностики сепсиса PIRO в первую очередь учи-

тывает предрасполагающие условия к развитию у пациентов сепсиса (Р), т.е. наличие факторов риска развития сепсиса [86]. Ведущим фактором, от которого зависит риск развития и ис- ход педиатрического сепсиса, является состояние иммунной системы ребенка, представленной компонентами врожденного и адаптивного иммунитета. У детей с врожденными или на- следственными классифицируемыми иммунными дефицитами сепсис развивается как закономерное осложнение основного заболевания, каким является сам иммунодефицитный син- дром. У детей с более легкими дефектами иммунной системы, морфологически проявляющимися, например, незрелостью тимуса и периферической лимфоидной ткани, преждевремен- ным жировым метаморфозом корковой зоны тимуса, имму- нодефицитное 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 имму- нодефицитными 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 сердеч- но-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 сеп- сис 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 глубоконедо- ношенных 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 неона- тальной смертности, по данным разных авторов, составляет от 13–15 до 30–50% [29, 107].

Сепсис новорожденных в МКБ-10 в группе «Инфекци- онные болезни, специфичные для перинатального периода» обозначен как «Бактериальный сепсис новорожденного» (Р36), включающий «врожденную септицемию». В качестве отдель- ных подгрупп выделены этиологические виды сепсиса: сепсис новорожденных, обусловленный стрептококками группы В (Р36.0), другими и неуточненными стрептококками (Р36.1), золотистым стафилококком (Р36.2), другими и неуточнен- ными стафилококками (Р36.3), кишечной палочкой (Р36.4), анаэробными микроорганизмами (Р36.5), другими бактери- альными агентами (Р36.8), неуточненный бактериальный сепсис (Р36.9).

Сепсисом новорожденных, или неонатальным сепсисом, называется сепсис, возникающий на первом месяце жизни. При внутриутробном (антенатальном, в том числе и транс- плацентарном, 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 манифеста- ция которого происходит на 4–7-е сут до истечения 28 сут жизни. При постнатальном инфицировании развивается внебольничный (ненозокомиальный) и госпитальный (но- зокомиальный) сепсис.

Основными факторами риска развития раннего неонаталь- ного 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 длитель- ным безводным промежутком более 12 ч;
  + инфекция мочевыводящих путей и половых органов;
  + лихорадка у матери до и после родов;
  + гнойный хориоамнионит, виллузит, фуникулит и васку- лит сосудов пуповины;
  + задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития [138].

Факторами риска позднего нозокомиального (госпиталь- ного) 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 способ- ствует появлению полирезистентных возбудителей.

Послеродовое заражение новорожденного условно-па- тогенной бактериальной флорой связано преимущественно с экзогенным нозокомиальным инфицированием, что являет- ся отражением неблагополучия санитарной обстановки в ста- ционаре. Поздний ненозокомиальный 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 ново- рожденных, и особенно недоношенных с экстремально низкой массой тела, иммунная система к моменту рождения полностью не сформирована, характеризуется незрелостью и недостаточ- ностью факторов врожденного и приобретенного иммунитета в сочетании с незрелостью других регуляторных систем [90, 120]. Иммунная система новорожденного, особенно недоношенного, имеет отчетливые черты морфологической незрелости, осо- бенно выраженные в В-зависимых зонах лимфоидных органов. Кроме того, у новорожденных имеется относительная функци- ональная недостаточность системы нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов. Это обстоятельство оказывает решающее влияние на системный воспалительный ответ при сепсисе, существенная роль в реализации которого принадлежит макрофагальной сис- теме. Важным компонентом врожденного иммунитета являются передаваемые от матери после 32-й недели гестации иммуногло- булины G, которые, участвуя в процессах опсонизации бакте- рий, обеспечивают завершенность фагоцитоза, нейтрализацию бактерий и вырабатываемых ими токсинов. Поэтому в период

новорожденности доношенный и особенно недоношенный ре- бенок проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, гноеродной микрофлоре, такой как стрептококк группы В, коа- гулазонегативные стафилококки, *E. coli*, *Klebsiellae spp.* и другие грамотрицательные микробы [12, 29].

В настоящее время насчитывается более 40 видов условно- патогенных микроорганизмов, которые рассматриваются в ка- честве возбудителей сепсиса новорожденных (*табл. 12.2–12.4*). Основным источником условно-патогенной микрофлоры при антенатальном и интранатальном пути заражения плода явля- ются бактерии родовых путей беременной женщины. Установ- лено, что характер возбудителя заболевания во многом зависит от времени инфицирования плода или новорожденного — ан- тенатальное, интранатальное и постнатальное [30, 97]. При им-

**Таблица 12.2.** Наиболее частые возбудители сепсиса в зависимости от времени инфицирования плода и новорожденного

|  |  |
| --- | --- |
| **Период инфициро- вания** | **Вероятный возбудитель** |
| Антенатальный | *Listeria monocytogenes*, *Str. agalactiae*, *Е. coli* |
| Интранатальный | *Str. agalactiae*, *E. coli*, *St. aureus* |
| Постнатальный | *St. aureus*, *St. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Str. pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* |

**Таблица 12.3.** Наиболее частые возбудители сепсиса в зависимости от локали- зации первичного очага при постнатальном инфицировании новорожденных

|  |  |
| --- | --- |
| **Локализация первич- ного очага** | **Вероятные возбудители** |
| Пупочная рана | *St. aureus* и *St. epidermidis*, *E. coli* |
| Легкие, в том числе в условиях ИВЛ | *К. pneumoniae*, *St. aureus* и *St. epidermidis*, *Ps. aeruginosa* (при ИВЛ), *Acinetobacter spp.* (при ИВЛ) |
| Кишечный | *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterobacter spp.* |
| Абдоминальный (хи- рургический) | *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcus spp.*, *Ps. aeruginosa*, анаэробы |
| Кожа | *St. epidermidis* и *St. aureus*, *Str. pyogenes* и *Str. viridans* |
| Ротоносоглотка | *St. epidermidis* и *St. aureus*, *Str. pyogenes* и *Str. viridans* |
| Среднее ухо | *E. coli* |
| Мочевые пути | *E. coli* и другие виды семейства *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.* |
| Внутривенный катетер | *St. aureus* и *St. epidermidis* |

**Таблица 12.4.** Наиболее частые возбудители генерализованных инфекций при иммунодефицитных состояниях у новорожденных детей

|  |  |
| --- | --- |
| **Характер иммунодефицит- ного состояния** | **Вероятные возбудители** |
| Вторичные иммунные дис- функции, включая дисфункции при гестационной незрелости | *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Str. pyogenes*, грибы рода *Candida* |
| Лекарственная иммуносу- прессия | ЦМВ, *Enterobacteriaceae spp.*, *St. aureus*, грибы рода *Aspergillus* и *Candida* |
| Нейтропения | *St. aureus*, *E. coli*, грибы рода *Candida* |
| СПИД | Оппортунистическая микрофлора (грибы, микобактерии, ЦМВ и др.) |
| Первичные иммунодефициты | *Enterobacteriaceae spp.*, *St. aureus* и *St. epidermidis*, гемолитические стрептококки группы А |

мунодефицитных состояниях свойства возбудителя проявля- ются в зависимости от патогенетических особенностей дефекта иммунной системы. При врожденных иммунодефицитах часто выявляется смешанная микрофлора, например внутриутробно развившийся кандидоз в сочетании с постнатально присоеди- нившейся синегнойной инфекцией и т.д. [10]. В наших наблю- дениях 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 ис- следования крови, мочи, ликвора, кала, аспирата из трахеи, зева, а также ПЦР-исследования аутопсийного материала септических очагов, проводившегося при позднем неона- тальном сепсисе, наряду с *Candida albicans* чаще всего вы- являлись: *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 пра- вило, отсутствует, за исключением случаев внутриутробной деструктивной пневмонии при антенатальном заражении, ко- торая может быть первичным септическим очагом. При вну- триутробном инфицировании септический очаг локализуется

в тканях последа — 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 явля- ются пупочная ранка и пупочные сосуды, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы, катетеризиро- ванные вены, поэтому поздний неонатальный сепсис различа- ется 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 пере- ходом гнойного воспаления на переднюю брюшную стенку и париетальную брюшину вплоть до развития флегмоны пе- редней 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 лекарствен- ных препаратов в родильной комнате. Первичным септическим очагом может быть гнойный, продуктивно-гнойный или про- дуктивный тромбофлебит 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 тромбофлебит, который характеризуется наличием воспалительных инфиль- тратов в стенке сосуда, альтернативными изменениями ин- тимы и наличием колоний микроорганизмов с септическим расплавлением тромба [12]. Тромбофлебит 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 разви- ваются пилефлебитические 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 кровообраще- ния, 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 гипо- плазии вилочковой железы и периферической лимфоидной ткани, метастатические очаги могут иметь характер ареактив- ных некрозов. Распространение воспалительного процесса на внепеченочную часть воротной вены может осложниться перитонитом. Реже первичным септическим очагом является тромбартериит пупочной артерии. Стенки чаще одной из пу- почных артерий утолщены, деформированы, инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами, просвет сосуда сужен, содер- жит гнойный экссудат. Наличие тромбов в просвете пупочных артерий и асептические некрозы с последующей петрифика- цией стенок и облитерацией просвета артерий наблюдаются в норме. Этот процесс необходимо отличать от последствий перенесенного артериита. Важным моментом, свидетельствую- щим 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 гра- нуляционной ткани и в мазках могут не обнаруживаться [36].

Продуктивный или продуктивно-гнойный флебит и артери- ит характерен для бактериально-грибковой этиологии пупоч- ного сепсиса. Омфалит, особенно у недоношенных, может быть изолированной патологией и не являться септическим очагом, а обнаружение бактерий в мазках из пупочной ямки может яв- ляться 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 новоро- жденных с экстремально низкой массой тела большой про- блемой является незрелость легких, респираторные отделы

которых к 22–26-й неделе гестации соответствуют каналику- лярной стадии развития. У большинства детей с экстремально низкой массой тела в первые минуты и часы после рождения развивается связанный с дефицитом сурфактанта респира- торный 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 развива- ется самое тяжелое осложнение респираторного дистресс-син- дрома — бронхолегочная дисплазия с высоким риском присое- динения респираторной инфекции и деструктивной пневмонии, которая становится первичным септическим очагом. В наших наблюдениях при нозокомиальной пневмонии и неонатальном сепсисе у недоношенных новорожденных значительно ускоря- ется процесс формирования бронхолегочной дисплазии.

Первичным септическим очагом при кишечном сепсисе у недоношенных новорожденных является язвенно-некро- тический энтероколит, осложняющийся перфорацией стенки кишки и развитием перитонита. О постнатальном инфици- ровании свидетельствуют более позднее появление клиниче- ской симптоматики и отсутствие воспалительных изменений в плодных оболочках.

Посткатетеризационный сепсис новорожденных является ятрогенным осложнением длительной катетеризации цент- ральных вен, преимущественно подключичной вены, у больных, которым проводится интенсивная терапия. В этих случаях увеличивается риск инфицирования внутривенных инфузион- ных сред с септическим расплавлением пристеночного тромба, неизбежно образующегося при длительной катетеризации вен. У больных развиваются катетеризационные тромбофлебиты, которые могут служить первичным очагом неонатального сеп- сиса. Если интенсивная терапия проводилась по поводу пупоч- ного или других видов неонатального сепсиса, тромбофлебит может быть вторым септическим очагом с другой микрофлорой. Кроме подключичной вены, пристеночные тромбы с последу- ющим септическим аутолизом могут распространяться вплоть до правого предсердия с развитием панкардита с пристеночным тромбозом правого предсердия, язвенно-бородавчатого эндо-

кардита трехстворчатого клапана с множественными эмболиче- скими абсцессами в легких [11]. В случае комбинации метаста- тических абсцессов с абсцедирующей пневмонией необходимо ориентироваться на особенности морфологии этих процессов, а также проводить подробный анализ клинических данных. Следует иметь в виду возможность развития посткатетериза- ционного 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 неонаталь- ного сепсиса является септицемия, септикопиемия встреча- ется 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-токсиче- ского шока является проявлением тяжелого сепсиса, харак- теризующегося особенно высокой летальностью (более 40%). Смерть новорожденных может наступить в течение несколь- ких часов в связи с неуправляемой активацией свертыва- ющей 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 грамотри- цательные палочки, стрептококки группы В и энтерококки. Результатом септического шока является снижение ткане- вого 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 про- явлением 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, коагуло- патии потребления и депрессии фибринолиза. В капиллярах, венулах и артериолах легких, почек, головного мозга, надпочеч- ников и других органов могут обнаруживаться стазы, сладжи, эритроцитарные и фибриновые тромбы. Возникает повышение проницаемости сосудов с развитием диапедезных кровоиз- лияний в коже, слизистых оболочках, внутренних органах. Особенно выражены проявления ДВС при молниеносной сеп- тицемии и септическом шоке. При затяжном течении сепсиса могут быть эндоваскулиты, сопровождающиеся тромбозом со- судов, что приводят 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 сопровожда- ется развитием тяжелой полиорганной недостаточности. Кро- воизлияния 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 реакция стромы легких;
  + гиперплазию синусовых макрофагов лимфатических узлов; этот признак непостоянно выражен в связи с не- зрелостью периферических органов иммунной системы новорожденных;
  + экстрамедуллярное кроветворение в печени;
  + очаги экстрамедуллярного кроветворения в других ор- ганах (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 выявляет- ся при гистологическом исследовании;

* + акцидентальную инволюцию вилочковой железы, сте- пень которой зависит от длительности течения сепсиса: от начальных фаз до атрофии тимуса.

При неонатальном сепсисе ССВР проявляется в виде ги- перпластической или гипопластической формы, что соот- ветствует гиперэргической и гипоэргической клиническим формам сепсиса [9]. При гиперпластической форме морфоло- гические проявления ССВР выражены, это сочетается с адек- ватным по степени выраженности лейкоцитозом перифери- ческой крови, выраженными реакциями иммунной системы новорожденного, что свидетельствует о высокой жизнеспо- собности новорожденного. Гиперпластическая форма ССВР выявляется у доношенных новорожденных. Гипопластическая форма ССВР является прямой противоположностью гипер- пластической формы, характеризуется отсутствием адекват- ного ССВР, структурно-функциональной неполноценностью механизмов антибактериальной защиты и выявляется преи- мущественно у недоношенных новорожденных или у доно- шенных с врожденными иммунодефицитными синдромами. При этом макрофагальная реакция легких и лимфатических узлов минимальная, гемопоэз в печени подавлен, тимус ареак- тивный, тканевой лейкоцитоз и интерстициальное воспаление отсутствуют, в периферической крови — лейкопения.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) патоге- нетически связан с ССВР, его возникновение так или иначе связано с исходной недостаточностью или вторичным истоще- нием ССВР и практически всегда выявляется в случае леталь- ного исхода. Морфологическим выражением СПОН являются глубокие метаболические клеточные повреждения в парен- химатозных 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 ко- личество клеток врожденного и адаптивного иммунитета: CD4-

и CD8-лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток. Харак- терными морфологическими признаками апоптоза являются дегидратационное сжатие клеток, утрата межклеточных контак- тов, 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 патогене- за 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 проявле- ниями синдрома дыхательных расстройств, родовой травмы и внутриутробной гипоксии, доношенные с задержкой внутри- утробного развития, новорожденные с врожденными пороками развития, врожденными иммунодефицитами и др.

Аутопсийной диагностике неонатального сепсиса пред- шествует тщательное изучение истории развития новоро- жденного, где должны быть отражены сведения о соматиче- ском состоянии матери, особенностях течения беременности и родов, клинических проявлениях заболевания, результатах прижизненных лабораторных, бактериологических и инстру- ментальных исследований, лечебных, хирургических и реани- мационных мероприятиях, терминальном периоде. Важными являются результаты гистологического исследования последа. Присутствие лечащих врачей на вскрытии является обязатель- ным. 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 сеп- тического очага, наличия метастатических очагов вос- паления;
  + оценка состояния иммунной системы (центральных и пе- риферических 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 из- учение 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 гистологи- ческом исследовании. Основными методами гистологическо- го исследования являются окраска гематоксилин-эозином, окраска по Граму–Вейгерту, ШИК-реакция. При подозрении на жировую дистрофию паренхиматозных органов применя- ется 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 иммуногистохи- мические реакции. Дополнительными методами установления возбудителей инфекционного процесса является окраска ци- тологических препаратов по Романовскому–Гимзе, по Граму (предпочтительно в модификации Броун–Хоппс или Бро- ун–Бренн), по Павловскому, а также ШИК-реакция. Важным методом выявления этиологии сепсиса является как прижиз- ненное бактериологическое и ПЦР-исследование, так и анало- гичное исследование аутопсийного материала.

После окончания вскрытия формулируется предваритель- ный патологоанатомический диагноз, предварительное патоло- гоанатомическое заключение о наличии сепсиса, его входных

воротах и первичном септическом очаге, клинико-анатоми- ческой форме и причине смерти. На основании результатов вскрытия оформляется предварительное или окончательное врачебное свидетельство о смерти (или свидетельство о пери- натальной смерти). Окончательный патологоанатомический диагноз и окончательное врачебное свидетельство о смерти оформляются после гистологического, бактериоскопического и бактериологического исследования материала вскрытия.

# Принципы оформления патологоанатомического диагноза

**и медицинского свидетельства о смерти**

Принципы междисциплинарного взаимопонимания кли- ницистов и патологоанатомов должны основываться на чет- кой нозологической идентификации сепсиса с непременным использованием шифров действующей МКБ-10 до возможного (необходимого!) внесения изменений. На первой согласитель- ной конференции в г. Калуге нами были предложены и нашли при определении консенсуса полную поддержку следующие нозологически-патогенетические варианты сепсиса:

* + сепсис как осложнение местных воспалительных про- цессов, хирургических вмешательств, травм;
  + сепсис как самостоятельная нозологическая единица — первоначальная (основная) причина смерти;
  + сепсис как проявление (вариант течения) инфекционно- го заболевания;
  + сепсис как осложнение инфекционных заболеваний.

При сличении клинического и патологоанатомическо- го 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 возмож- ности использования понятия «системная воспалительная реакция» в качестве проявления или осложнения основного заболевания, прежде всего в клиническом диагнозе, и особен- но при благоприятном течении заболевания. По-видимому,

для написания такого диагноза в клинике отсутствуют только формальные основания, тем более что вся современная клини- ческая диагностика построена на выявлении и качественной характеристике признаков СВР в ее динамике вплоть до сеп- сиса и последующего развития событий.

Совершенно не исключается и только приносит пользу использование понятия ССВР при клинико-патологоанато- мических сопоставлениях и в эпикризах. Синдром системной воспалительной реакции до развития сепсиса по морфологиче- ской 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 кон- статируем своего рода «возрождение» учения *И.В. Давыдов- ского* о гнойно-резорбтивной лихорадке и сепсисе [34, 37, 38].

Если же в исходе сепсиса больной погибает, то причиной летального исхода является не ССВР, а сепсис («тяжелый» сепсис), септический шок или «гнойно-резорбтивная лихо- радка». 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 сеп- тический шок, и ***традиционной*** (септицемия, септикопиемия, септический шок). Речь идет не о названии, а о кардинальных особенностях течения сепсиса: 1) вариант с быстрым насту- плением гемодинамических нарушений и развитием септи- ческого шока: сепсис («тяжелый» сепсис), септический шок;

1. 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 предложе- ния комиссии специалистов Sepsis-3 о включении клеточной и органной дисфункции (морфологически: клеточного и ор- ганного повреждения) в качестве критериев прижизненной и посмертной диагностики сепсиса [47, 106, 108, 110]. Имму- носупрессия может предшествовать сепсису, однако ее раз- витие 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 патологоана- томической практике традиционная классификация сепсиса, предусматривающая подразделение сепсиса на септицемию и септикопиемию, современным и, возможно, более совер- шенным представлениям, возникшим в конце ХХ в. Оставляя в стороне подобные рассуждения, мы полагаем, что традици- онная классификация детализирует патологоанатомическую картину сепсиса, выявляемую при летальных исходах, т.е. патологическую анатомию **(*тяжелого*) *сепсиса и септиче- ского шока***. Тяжелый сепсис проявляется в двух вариантах: септицемии и септикопиемии с возможным развитием септи- ческого 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

|  |
| --- |
| **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  **R65.0**  Systemic Inflammatory Response Syndrome of infectious origin without organ failure  **R65.1**  Systemic Inflammatory Response Syndrome of infectious origin with organ failure  Severe sepsis  **R65.2**  Systemic Inflammatory Response Syndrome of non-infectious origin without organ failure  **R65.3**  Systemic Inflammatory Response Syndrome of non-infectious origin with organ failure  **R65.9**  Systemic Inflammatory Response Syndrome, unspecified |

**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 неинфекционно- го происхождения без органического нарушения |
| **R65.3** | Синдром системного воспалительного ответа неинфекционно- го 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 вер- сии ICD-10: *«Эта категория не используется для кодирования основного заболевания. Эта категория предназначена для мно- жественного кодирования с целью идентификации состояния, возникшего в силу действия разных причин. Для указания при- чины или основного заболевания следует применять первым код другого раздела»*. К сожалению, это примечание не было приведено в упомянутом выше письме МЗ РФ, что создало впе- чатление о введении в МКБ-10 первоначального кода для ССВР. Что касается структуры клинического и патологоанатоми- ческого 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 рас- сматривается 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 послеопера- ционного периода;
  + осложнение гнойного тромбофлебита;
  + «шунт-сепсис»;
  + осложнение иммунодефицитных состояний;
  + осложнение, развившееся в терминальном периоде тя- жело протекающих заболеваний.

Особое положение при формулировке диагноза сепсиса при ВИЧ-инфекции: сепсис может входить в состав основного заболевания (первоначальной причины смерти) как «вторич- ное», 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 трав- ме;
  + 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, катетери- зационный сепсис) относится к ятрогениям в случаях ме- дицинской 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 (бактери- альный, уст. — септический) эндокардит относится к болезням органов кровообращения (коды по МКБ-10: **I33.0** и **Т82.6**). При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95–B97).

Следует еще раз подчеркнуть, что многие дискуссии свя- заны с терминологическими проблемами, поскольку в русско- язычной версии МКБ-10 пока отсутствует понятие «сепсис» в его объединяющем значении, что нашло свое полное отра- жение 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. выде- лены 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 предназ- начен 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 пере- вода на русский язык и принятия МЗ РФ регламентирующих документов) вести статистику сепсиса по рекомендациям МКБ-10, используя соответствующие коды. Следует конста- тировать, что сегодня назрела необходимость полного ста- тистического 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 патологоана- тома ДЗ города Москвы, в 2014 г. диагноз «сепсис — первона- чальная 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 тре- вожные публикации о том, что имеется существенная недо- оценка роли сепсиса как важной составной части глобального 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 аналитиче- ских 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 лю- дей после тяжелого сепсиса имеется повышенная летальность в последующие месяцы и годы, что сепсис достоверно ускоряет физическое и неврологическое увядание организма. С увели- чением 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 со- жалению, до настоящего времени зачастую не принимаются во внимание новые данные о патогенезе сепсиса, полученные, кстати, на основе методов биохимической, молекулярной и им- мунной диагностики. Действительно, ни медиаторы воспаления, ни механизмы их патофизиологических влияний не обнару- живаются при обычной световой микроскопии и тем более макроскопически. Соответственно, закономерный, но неспеци- фичный эффект их действия в виде нарушения проницаемости эндотелия, отека, полнокровия, расстройств микроциркуля- ции и тяжелых метаболических нарушений не воспринима- ются в качестве критериев сепсиса. В этой связи мы считаем желательным внедрение в патологоанатомическую практику исследования трупной крови для определения не только воз- будителей, но и маркеров сепсиса, а также проведение их им- муногистохимической 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 не- достаточность: 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 бо- лезни, заключительном клиническом диагнозе и/или эпикризе. В свою очередь ими также должны владеть врачи-патолого- анатомы и учитывать при проведении клинико-анатомиче- ских сопоставлений и выявлении морфологического субстрата полиорганной недостаточности на аутопсийном материале.

Особая роль принадлежит концепции, или системе, PIRO, которая является своего рода матрицей для дальнейших иссле- дований как в прижизненной, так и в посмертной диагностике сепсиса и сходных состояний. Необходимо учитывать иммун- ный и генетический статус больного, предрасполагающий к возникновению сепсиса; особенности свойств возбудителя и ответа макроорганизма (развитие шока, уровень провоспа- лительных маркеров, а также протеина С, TNF-α и других); органную дисфункцию (комплексная оценка органной не- достаточности 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-лабо- раторных исследований, так и данных современных методов патологоанатомических исследований, позволят понять слож- ные патофизиологические процессы, приводящие к развитию полиорганной недостаточности и к гибели больного. Это будет способствовать устранению не только формальных расхожде- ний диагнозов, но и расхождений во взглядах на проблему сепсиса, к сожалению, еще имеющихся между клиницистами и патологоанатомами. Наиболее оптимальным путем реше- ния этой задачи является создание комплексной междисци- плинарной 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-гене- тических) на биопсийном и аутопсийном материале (ранние вскрытия) и на адекватных экспериментальных моделях.

Мы полагаем, что в настоящее время имеются все основа- ния для сближения современных клинических и классических патологоанатомических позиций по проблеме сепсиса на осно- ве стремления к детализации органной дисфункции, а следова- тельно, органного повреждения, что сделает морфологические проявления более значимыми в диагнозе сепсиса. Анализ литературных данных и личный опыт авторов свидетельству- ют 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 реак- ции, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Можно полагать, что только проведение реальных клинико-патоло- гоанатомических сопоставлений и разумное использование экспериментальных моделей позволит нам приблизиться к ре- шению 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 сибире- язвенного сепсиса по материалам инфекционной вспышки 1979 г. в Свердловске (некоторые вопросы морфо-, пато- и танатогене- за) // Архив патологии. — 1993. — № 1. — С. 23–26.
4. *Гринберг Л.М., Руднов В.А.* Сепсис и теория системной воспа- лительной 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 выяв- ления белка CD54 в посмертной диагностике острого респи- раторного 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 реанима- тологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия). — М., 2004. — С. 34–37.
9. *Иванов Д.О.* Клинико-лабораторные варианты течения сепси- са новорожденных: автореф. дис. … д-ра мед. наук. — СПб., 2002.
10. *Ивановская Т.Е., Зайратьянц 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.: Сов- ременные 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 реваскуляризации // 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 патоморфо- логия перитонита // В кн.: Перитонит: практическое руководст- во / 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 вза- имодействия 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 пато- логии. — 2005. — № 6. — С. 53–57.
21. *Пархоменко Ю.Г., Зайратьянц О.В., Макарова О.В.* Сепсис. Ин- фекционный эндокардит. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия. — М., 2013. — 64 с.
22. *Пауков В.С.* Инициальные механизмы сепсиса //Архив патоло- гии. — 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.

1. *Рыбакова М.Г., Байков В.В., Антипова Л.М.* Сепсис. Клинико- морфологические параллели // В кн.: Общие вопросы патоло- гии. — Омск, 2001. — С. 85–101.
2. *Савельев В.С.* Сепсис в хирургии: состояние проблемы и перспек- тивы // В кн.: 50 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева. — М., 2003. — С. 317–320.
3. *Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишнев О.Д. и др*. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты // Архив пато- логии. — 2007. — № 4. — С. 59–63.
4. *Самсыгина Г.А.* О предрасполагающих факторах и факторах ри- ска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения // Педиатрия. — 2012. — № 91 (3). — С. 32–37.
5. *Самсыгина Г.А.* Сепсис и септический шок у новорожденных детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 87. — С. 120–127.
6. *Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. и др*. Сепсис ново- рожденных // Архив патологии. — 2004. — Приложение. — 48 с.
7. *Самыкина Т.Д., Колкер И.И., Светухин А.М.* Микробиология хирургического сепсиса // В кн.: Хирургический сепсис. — Тула, 1989. — С. 33–35.
8. *Светухин А.М., Жуков А.О., Курлыкин П.С. и др*. Клинико-мор- фологические аспекты диагностики сепсиса // Новые технологии в диагностике и лечении хирургической инфекции на основе доказательной медицины. — М., 2003. — С. 93–95.
9. *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.
10. *Светухин А.М., Карлов В.А., Жуков А.О. и др*. Ключевые вопросы патогенеза сепсиса // Хирургия. — 1992. — № 7–8. — С. 8–13.
11. *Скворцов М.А.* Пупочный сепсис // В кн.: Руководство по па- тологической анатомии / под. ред. М.А. Скворцова. — Медгиз, 1960. — Т. 3. — С. 425–437.
12. *Смольянников А.В.* О гнойно-резорбтивной лихорадке и раневом сепсисе // Архив патологии. — 1998. — № 1. — С. 10–14.
13. *Смольянников А.В., Саркисов Д.С.* Н.И. Пирогов — великий ученый, врач, гражданин // Архив патологии. — 1982. — Вып. 3. — С. 3–13.
14. *Спирин А.В., Гринберг Л.М.* Острый респираторный дистресс- синдром: история, дефиниции, патологическая анатомия, мор- фологическая семиотика // Урал. мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 5–11.
15. *Спирин А.В., Гринберг Л.М.* Респираторный дистресс-синдром взрослых, ассоциированный с беременностью (по данным пато- логоанатомических исследований) // Урал. мед. журн. — 2007. —

№ 12. — С. 72–75.

1. *Спирин А.В., Гринберг Л.М., Игнатова К.Ю.* Феномен мегакари- оцитоза легких в практике патоморфолога // Урал. мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 65–70.
2. *Федоров В.Д., Мишнев О.Д., Щеголев А.И.* Взаимопонимание в ра- боте хирургов и патологоанатомов: проблемы сепсиса. Матери- алы 4-й Всеармейск. международ. конф. — М., 2004. — С. 27–28.
3. *Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М.* Оппортунистические глубокие микозы // В кн.: Патоморфология микозов человека. — СПб., 2009. — С. 152–355.
4. *Черняев А.Л., Самсонова М.В.* Этиология, патогенез и патоло- гическая анатомия диффузного альвеолярного повреждения // Общая реаниматология. — 2005. — № 5. — С. 13–16.
5. *Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р.* (ред). Нозокомиальные пневмонии у взрослых. Российские национальные рекомендации. — М., 2009. — 90 с.
6. *Щеголев А.И., Трусов О.А.* Патологическая анатомия полиорган- ной недостаточности при сепсисе // В кн.: Инфекционные ослож- нения в реаниматологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия). — М., 2004. — С. 106–110.
7. *Abraham E.* New Definitions for Sepsis and Septic Shock Continuing Evolution but With Much Still to Be Done // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — Р. 757–759.
8. *Adrie C., Pinsky M.R.* The inflammatory balance in human sepsis // Intensive Care Med. — 2000. — Vol. 26. — Р. 364–375.
9. *Alexander J.J., Alexander J., Cunninghav P. et al.* TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF recep- tor-1 // Neurochem. Int. — 2008. — Vol. 52 (3). — Р. 447–456.
10. *Angus D.C., Van der Poll T.* Severe sepsis and septic shock // New Eng. J. Med. — 2013. — Vol. 369. — Р. 840–851.
11. *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. — Р. 871–881.
12. *Baue A.E.* Multiple organ failure — the discrepancy between our sci- entific knowledge and understanding and the management of our pa- tients // Langenbecks Arch. Surg. — 2000. — Vol. 385. — Р. 441–453.
13. *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). — Р. 788–800.
14. *Bochud P.Y., Calandra T.* Pathogenesis of sepsis. New concepts and implications for future treatment // BMJ. — 2003. — Vol. 326. — Р. 262–264.
15. *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). — Р. 864–874.
16. *Boomer J., To K., Chang K. et al*. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure // JAMA. — 2011. — Vol. 306 (23). — Р. 2594–2605.
17. *Budelmann G.* Hugo Schottmüller, 1867–1936. The problem of sepsis [in German] // Internist (Berl.). — 1969. — Vol. 10 (3). — Р. 92–101.
18. *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). — Р. 767–777.
19. *Carlos T.M., Harlan J.M.* Leukocyte-endothelial adhesion molecules // Blood. — 1994. — Vol. 84. — Р. 2068–2101.
20. *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). — Р. 273–283.
21. *Clark B.J., Moss M.* The Acute Respiratory Distress Syndrome. Dialing in the Evidence? // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — Р. 759–761.
22. *Condotta S.A., Gabrera-Perez J., Badovinac V. et al*. T-cell mediated immunity and the role of TRAIL in sepsis induced immunosuppres- sion // Crit. Rev. Immunol. — 2013. — Vol. 33 (1). — Р. 23–40.
23. *Czura C.J.* «Merinoff Symposium 2010: Sepsis». Speaking with One Voice // Mol. Med. — 2011. — Vol. 1–2. — Р. 2–3.
24. *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). — Р. 580–637.
25. *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. — Р. 888–889.
26. *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 // Inflamma- tion. — 2004. — Vol. 28 (4). — Р. 237–244.
27. *Gibot S., Béné M.C., Noel R. et al*. Combination biomarkers to di- agnose sepsis in the critically ill patient // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186. — Р. 65–71.
28. *Grinberg L.M., Abramova A.A., Yampolskaya O.V. et al.* Quantitative Pathology of Inhalational Anthrax I: Quantitative Microscopic Find- ings // Modern Pathology. — 2001. — Vol. 5 (14). — Р. 482–495.
29. *Hacker G.* The morphology of apoptosis // Cell. Tissue Res. — 2000. — Vol. 301. — Р. 5–17.
30. *Haque A.K., McGinnis M.R.* Bacterial Infection // In: Dail and Ham- mar’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.
31. *Heumann D., Glauser M.P., Calandra T.* Molecular basis of host-patho- gen interaction in septic shock // Curr. Opin. Microbiol. — 1998. — Vol. 1 (1). — Р. 49–55.
32. *Hofstra J.J., Juffermans N.P., Schultz M.J. et al*. Pulmonary coag- ulopathy as a new target in lung injury — a review of available pre-clinical models // Curr. Med. Chem. — 2008. — Vol. 15 (6). — Р. 588–595.
33. *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.
34. *Hostiuc S., Dermengiu D., Ceaşu M. et al*. Pathology and immu- nopathology of the lung in sepsis // Rom. J. Leg. Med. — 2011. — Vol. 19. — Р. 83–88.
35. *Hotchkiss R., Monneret G., Payen D.* Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic ap- proach // Lancet. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 13 (3). — Р. 260–268.
36. *Hotchkiss R.S., Karl I.E.* Endothelial cell apoptosis in sepsis: a case of habeas corpus? // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32. — Р. 901–902.
37. *Hunter J.D., Doddi M.* Sepsis and Heart // Brit. J. Anaesth. — 2010. — Vol. 104 (1). — Р. 3–11.
38. ICD-10 Version: 2016; apps.who.int/classifications/icd10.
39. *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. — Р. 18–27.
40. *Jaward I., Lukšić I.,Rafnsson S.B.* Assesing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality // J. Glob. Health. — 2012. — Vol. 2 (1). — Р. 1–9.
41. *Keller S.A., Paxian M., Ashburn J.H. et al*. Kupffer cell ablation im- proves hepatic microcirculation after trauma and sepsis // J. Trau- ma. — 2005. — Vol. 58. — Р. 740–749.
42. *Kim Y.N., Kim K.M.* Clinical usefulness of PCR for differential diag- nosis of tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infection in paraffin-embedded lung tisues // JMD. — 2015. — Vol. 17 (5) — Р. 597–604.
43. *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. — Р. 38. DOI:10.1186/cc6823.
44. *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 Child- birth. — 2012. — Vol. 12. — Р. 48.
45. *Leentjens J., Kox M., Van der Hoeven J.G. et al*. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to im- munostimulation. Time for a paradigm change? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 187 (12). — Р. 1287–1293.
46. *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. — Р. 1250–1256.
47. *Ley K., Allietta M., Bullard D.C. et al*. Importance of E-selectin for firm leukocyte adhesion in vivo // Circ. Res. — 1998. — Vol. 83. — Р. 287–294.
48. *MacGarvey N.C., Suliman H.B., Bartz R.R. et al*. Activation of mito- chondrial biogenesis by heme oxygenase-1-mediated NF-E2 — related factor-2 induction rescues mice from lethal Staphylococcus aureus sep- sis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 185. — Р. 851–861.
49. *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. — Р. 42.
50. *Marodi L.* Innate cellular immune responses in newborns // Clin. Immun. — 2006. — Vol. 18 (2/3). — Р. 137–144.
51. *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. — Р. 1546–1554.
52. *Martin T.R., Hagimoto N., Nakamura M. et al*. Apoptosis and epitheli- al injury in the lungs // Proc. Amer. Thorac. Soc. — 2005. — Vol. 2. — Р. 214–220.
53. *Meisner M., Tschaikowsky K., Schnabel S. et al*. Procalcitonin — influ- ence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations // Eur. J. Clin. Chem. Biochem. — 1997. — Vol. 35. — Р. 597–601.
54. *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. — Р. 270–275.
55. *Murray C.J.L., Lopez A.D.* Measuring of global burden of disease // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369 (5). — Р. 448–457.
56. *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. — Р. 195–200.
57. *Naher H.S., Khamael A.B.* Neonatal Sepsis; The bacterial causes and the risk factors // Intern. Res. J. Med. Sci. — 2013. —Vol. 1 (6). — Р. 19–22.
58. *Namas R., Zamora R. et al*. Sepsis: Something Old, Something New, and a Systems View // J. Crit. Care. — 2012. — Vol. 27 (3). — Р. 314–314.
59. *Ranieri M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T.* Acute Respiratory Dis- tress Syndrome. The Berlin Definition // JAMA. — June 20, 2012. — Vol. 307 (23). — Р. 2526–2533.
60. *Rossi M.A., Celes M.R., Prado C.M. et al*. Myocardial structural chang- es in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction // Shock. — 2007. — Vol. 27. — Р. 10–18.
61. *Rubin D.B., Wiener-Kronish J.P., Murray J.F. et al*. Elevated von Wil- lebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome // J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 86. — Р. 474–480.
62. *Russel J.A.,Walley K.R.* Update in Sepsis 2012 // Amer. J. Respir. Care Med. — 2013. — Vol. 187 (12). — Р. 1303–1307.
63. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Con- ference // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31 (4). — Р. 1250–1256.
64. *Schmittinger C.A., Dünser M.W.,Torgersen C. et al*. // Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective obser- vational study // Shock. — 2013. — Vol. 39 (4). — Р. 329–335.
65. *Schroder J., Staubach K.H., Zabel P. et al*. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock // Langenbecks Arch. Surg. — 1999. — Vol. 384. — Р. 33–38.
66. *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). — Р. 762–774.
67. *Shah B.A., Padbury J.F.* Neonatal Sepsis. An old problem with new insights // Virulence. — 2014. — Vol. 5 (1). — Р. 170–178.
68. *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). — Р. 775–787.
69. *Sharshar T., Gray F., De la Grandmaison G.L. et al*. Apoptosis of neu- rons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — Р. 1799–1805.
70. *Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al*. The Third Interna- tional Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — Р. 801–810.
71. *Sommers M.S.* The cellular basis of septic shock // Crit. Care Nurs. Clin. North Amer. — 2003. — Vol. 15. — Р. 13–25.
72. *Sonneville R., Verdonk F., Rauturier C. et al*. Understain brain dis- function in sepsis // Ann. Intens. Care. — 2013. — Vol. 3. — Р. 15– 26.
73. *Spronk P.E., Zandstra D., Ince C.* 2004. Bench-to-bedside review: sep- sis is a disease of the microcirculation // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 8. — Р. 462–468.
74. SSC-Guidelines sepsis 2012 // Crit. Care Med. J. — 2013. — Vol. 41 (2).
75. *Stearns-Kurosawa D., Osuchowski M., Valentine C. et al.* The patogen- esis of Sepsis // Ann. Rev. Pathol. — 2011. — Vol. 6. — Р. 19–48.
76. *Strieter R.M., Kunkel S.L.* Acute lung injury: the role of cytokines in the elicitation of neutrophils // J. Invest. Med. — 1994. — Vol. 42. — Р. 640–651.
77. *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. — Р. 231–236.
78. *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. — Р. 173–185.
79. *Timsit J.-F., Perner A., Bakker J. et al*. Year in review in Intensive Care Medicine 2014: III. Severe infections, septic shock, healthcare-asso- ciated infections, highly resistant bacteria, invasive ungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and paediatrics // Intens. Care Med. — 2015. — Vol. 41. — Р. 575–578.
80. *Tissieres P., Ochoda A.I., Dunn-Siegrist I. et al*. Innate immune de- fisiency of extremely premature neonatas. Can be reversed by inter- feron-γ // Plos ONE. — 2012. — Vol. 7. — Is. 3.
81. *Tomashefski J.F. Jr.* Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome // Clin. Chest. Med. — 2000. — Vol. 21 (3). — Р. 435–466.
82. *Torgersen С., Moser P., Luckner G. et al*. Macroscopic postmortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis // Anesth. Analg. — 2009. — Vol. 108. — Р. 1841–1847.
83. *Tracey K.J., Lowry S.F.* The role of cytokine mediators in septic shock // Adv. Surg. — 1990. — Vol. 23. — Р. 21–56.
84. *Tsokos M.* Postmortem diagnosis of sepsis // Forens. Scien. Internat. — 2007. — Vol. 165. — Р. 155–164.
85. *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. — Р. 181–186.
86. *Tsokos M., Fehlauer F.* Post-mortem markers of sepsis: an immunohis- tochemical 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. — Р. 291–294.
87. *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.
88. *Tsokos M., Reichelt U., Nierhaus A. et al*. Serum procalcitonin (PCT): a valuable biocemical parameter for the post-mortem diagnosis of sepsis // Inter. J. Legal. Med. — 2001. — Vol. 114. — P. 237–243.
89. *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). — Р. 813–818.
90. *Valderez A., Vendemiato R., Nowakonski A. et al*. Microbiological characteristics of sepsis in a University hospital // BMC. Infectious Diseases. — 2015. — Vol. 15 (58). — Р. 2–7.
91. *Vincent J., Opal S., Marshall J. et al*. Sepsis definitions: time for change // Lancet. — 2013. — Vol. 381. — Р. 774–775.
92. *Walley K.R., Lukacs N.W., Standiford T.J. et al*. Balance of inflamma- tory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis // Infect. Immun. — 1996. — Vol. 64. — Р. 4733–4738.
93. *Ward N.S., Casserly B., Ayala A.* The Compensatory anti-inflam- matory response syndrome(CARS) in Critically ill patients // Clin. Chest med. — 2008. — Vol. 29 (4). — 617–625. DOI:10.1016/j. ccm.2008.06.010.

406 *Глава 12. Патологическая анатомия сепсиса Для заметок*

1. *Ward Р., Bosmann M.* A Historical Perspective on Sepsis // Am. J. Pathol. — 2012. — Vol. 181 (1). — Р. 2–7.
2. *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. — Р. 1230–1251.
3. *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 Sci- ence + Business Media, LLC. — NY, 2008. — P. 228–315.
4. *Xu J., Zhang X., Pelayo R. et al*. Extracellular histones are major me- diators of death in sepsis // Nat. Med. — 2009. — Vol. 15. — Р. 1318– 1321.
5. *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.
6. *Zarjou A., Agarval A.* Sepsis and Acute Kidney Injury // J. Am. Soc. Nephrol. — 2011. — Vol. 22. — Р. 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](mailto:miapubl@mail.ru) [http://www.medagency.ru](http://www.medagency.ru/)

Интернет-магазин: [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.ru/)