



Сепсис в начале XXI века

Практические руководства

Сепсис в начале XXI века

Классификация, клинико-диагностическая
концепция и лечение.

Патолого-анатомическая диагностика

Практическое руководство

Под редакцией

В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда

Практическое руководство составлено на основе
методических рекомендаций, которые обсуждены и приняты
на Калужской согласительной конференции РАСХИ (июнь 2004)



Москва
Издательство «Литтерра»
2006

УДК 616.94-07
ББК 55.1
С31

Редакционный совет клинических рекомендаций РАСХИ: академик **В.С. Савельев (председатель)**, С.Ф. Багненко, Б.Р. Гельфанд (зам. председателя), В.К. Гостищев, Е.Г. Григорьев, А.С. Ермолов, И.А. Ерюхин (зам. председателя), Н.А. Ефименко (зам. председателя), И.И. Затевахин, О.Д. Мишнев, П.В. Подачин, Д.Н. Проценко, В.А. Руднов, А.М. Светухин, С.В. Сидоренко, В.Д. Федоров, М.И. Филимонов, С.А. Шляпников, С.В. Яковлев

Авторы клинических рекомендаций: В.Б. Белобородов, Б.Р. Гельфанд, Е.Б. Гельфанд, В.А. Гурьянов, И.А. Ерюхин, Н.А. Ефименко, А.А. Звягин, О.В. Игнатенко, Г.В. Казакова, И.Н. Лейдерман, В.М. Луфт, О.Г. Мазурина, А.Н. Мартынов, О.Д. Мишнев, И.В. Нехаев, Е.А. Оганесян, Т.В. Попов, Д.Н. Проценко, Ю.Я. Романовский, В.А. Руднов, А.М. Светухин, С.В. Свиридов, С.П. Свиридова, С.В. Сидоренко, А.В. Сытов, О.А. Трусов, А.И. Щеголев, А.Е. Шестопалов, С.А. Шляпников, Л.Ю. Черниенко, С.В. Яковлев, И.И. Яковлева, А.И. Ярошецкий

Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. — М.: Литтерра, 2006. — 176 с. — (Серия «Практические руководства»).

ISBN 5-98216-053-9

В практическом руководстве отражены основные достижения и мировой опыт в диагностике, интенсивной терапии больных с сепсисом. Изложены подходы и сформулированы основные направления интенсивной терапии сепсиса с позиций доказательной медицины. Подробно изложены современные представления о патогенезе и диагностических критериях сепсиса. Практическое руководство предназначено для врачей хирургических специальностей, анестезиологов-реаниматологов, травматологов, терапевтов, патологоанатомов, клинических фармакологов, микробиологов и других врачей лечебно-диагностических учреждений.

Основная задача практического руководства – улучшение результатов лечения и снижение летальности больных с сепсисом.

УДК 616.94-07
ББК 55.1

*При оформлении обложки использован фрагмент картины
П. Брейгеля-старшего «Триумф смерти» (1562 г.)*

ISBN 5-98216-053-9

© Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., 2006
© Оформление, оригинал-макет.
ЗАО «Издательство «Литтерра», 2006

Оглавление

Авторский коллектив клинических рекомендаций РАСХИ	9
Введение	13
Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия	16
Определение, классификация и диагностика сепсиса	16
Бактериемия и сепсис	18
Критерии органо-системной дисфункции/недостаточности и общей тяжести состояния больных	18
Микробиологическая диагностика	20
Эпидемиология	22
Особенности современной этиологии сепсиса	23
Патогенез	25
Принципиальные положения интенсивной терапии	28
Гемодинамическая поддержка	28
Респираторная поддержка	32
Нутритивная поддержка	33
Контроль гликемии	35
Кортикостероиды	35
Активированный протеин С (дротрекотин-альфа активированный, Зигрис)	36
Иммунозаместительная терапия	37
Профилактика тромбоза глубоких вен	38
Профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта	38
Методы экстракорпоральной детоксикации	38
Заключение	40
Хирургическое лечение сепсиса	49
Оценка клинической эффективности отдельных разновидностей типовых оперативных вмешательств	50
Дренажирование гнойных полостей	50
Хирургическая обработка очага с целью удаления инфицированного некроза (некрэктомия)	51
Хирургическая обработка очага с целью удаления колонизированных (инфицированных) инородных тел ...	51
Дифференцированный подход к лечению источника инфицирования в виде перфорации полого органа	52
Оценка показаний к активной хирургической тактике контроля источника при лечении свища	52
Временные категории выполнения оперативного вмешательства	53

Сепсис в начале XXI века

Использование уровней доказательности и объективности применительно к дифференцированной тактике санации источника инфекции	54
Некротизирующие инфекции мягких тканей	54
Гнойно-септические осложнения панкреонекроза	54
Дополнительные исследования для диагностики глубоко расположенных очагов инфекции	56
Санация очагов интраабдоминальной инфекции	56
Хирургическая обработка с целью удаления инфицированных некротических тканей, а также имплантатов и инородных тел	57
Выполнение разгрузочных операций, полное отведение пассажа содержимого желудочно-кишечного тракта выше дефекта стенки (перфорации или повреждения) и выбор дифференцированной оперативной тактики	58
Диагностическая неопределенность	59
Заключение	59
Антимикробная терапия сепсиса	62
Этиологическая диагностика сепсиса	62
Этиология сепсиса	66
Обоснование режимов эмпирической антимикробной терапии сепсиса	66
Сепсис с неустановленным очагом инфекции	68
Сепсис с установленным первичным очагом инфекции	70
Планирование этиотропной терапии сепсиса	72
Путь введения антимикробных средств	78
Комбинированное применение антибактериальных препаратов	79
Продолжительность антибактериальной терапии	79
Респираторная терапия при тяжелом сепсисе	81
Определения и эпидемиология	81
Легочная и системная воспалительная реакции	83
Задачи респираторной поддержки при тяжелом сепсисе	85
Оптимизация газообмена	85
Уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами	87
Предотвращение динамического перераздувания альвеол — волюмотравмы	87
Предотвращение коллабироваия альвеол и мелких дыхательных путей на выдохе — ателектатической травмы	88
Предотвращение баротравмы	89
Предотвращение прогрессирования органной легочной и системной воспалительных реакций — биотравмы	90
Параметры респираторной поддержки	90

Дыхательный объем.....	91
Минутный объем вентиляции.....	91
Частота дыхания	91
Скорость пикового инспираторного потока, ускорение потока, время нарастания давления, профиль инспираторного потока	92
Положительное давление в конце выдоха	93
Инспираторное время, инспираторная пауза, соотношение вдох/выдох, время нарастания давления ...	94
Инспираторное давление	96
АутоПДКВ.....	97
Инспираторная фракция кислорода	97
Методы коррекции острой дыхательной недостаточности при тяжелом сепсисе с доказанным эффектом на летальность и вентилятор-индуцированное повреждение легких	98
Вентиляция малыми дыхательными объемами.....	98
Применение оптимального положительного давления в конце выдоха	98
Использование маневров рекрутирования альвеол	99
Протективная вентиляция легких	99
Вентиляция легких в положении лежа на животе	100
Методы коррекции острой дыхательной недостаточности при тяжелом сепсисе (с недоказанным эффектом на летальность)	100
Высоочастотная вентиляция легких	100
Вентиляция легких с инверсным соотношением вдох/выдох и допустимая гиперкапния	100
Ингаляционное применение оксида азота (II)	101
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	102
Неэффективные методы коррекции острой дыхательной недостаточности при тяжелом сепсисе	102
Неинвазивная вентиляция легких	102
Повреждающие факторы при искусственной вентиляции легких	102
Критерии адекватности искусственной вентиляции легких	102
Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе	103
Критерии начала отмены респираторной поддержки	103
Критерии начала снижения респираторной поддержки	103
Основные причины неудач при «отлучении» от респиратора	104
Протокол респираторной поддержки при тяжелом сепсисе.....	105
Иммунокорректирующая терапия сепсиса	113
Выводы	120

Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критическом состоянии	124
Введение.....	124
Патофизиология желудка у больных в критических состояниях	125
Синдром острого повреждения желудка	127
Профилактика и лечение стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта.....	129
Антациды и гастропротекторы	130
Антагонисты H_2 -рецепторов	131
Ингибиторы протонного насоса (помпы)	132
Протокол профилактики стресс-повреждения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях	134
Протокол лечения кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.....	135
Заключение	136
Патолого-анатомическая диагностика сепсиса	139
Введение.....	139
Определения терминов и понятий	142
Этиология	144
Классификация	145
Патолого-анатомическая диагностика	146
Принципы оформления патолого-анатомического диагноза и медицинского свидетельства о смерти	155
Приложение 1	158
Приложение 2	161

Авторский коллектив клинических рекомендаций РАСХИ

В. Б. Белобородов

доктор медицинских наук, профессор РМАПО, г. Москва

Б. Р. Гельфанд

член-корр. РАМН, профессор, кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии, реаниматологии и антимикробной химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии и флебологии РГМУ, заведующий курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии, вице-президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям

Е. Б. Гельфанд

кандидат медицинских наук, доцент, кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии, реаниматологии и антимикробной химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии и флебологии РГМУ

В. А. Гурьянов

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета последипломного профессионального образования врачей ММА им. И.М. Сеченова

И. А. Ерюхин

член-корр. РАМН, профессор, кафедра военно-полевой хирургии ВМедА, вице-президент РАСХИ, г. Санкт-Петербург

Н. А. Ефименко

член-корр. РАМН, главный хирург МО РФ, генерал-майор м/с, профессор, вице-президент РАСХИ

А. А. Звягин

доктор медицинских наук, профессор, институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, г. Москва

О. В. Игнатенко

врач анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 7, г. Москва

И. Н. Лейдерман

доктор медицинских наук, профессор, институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, г. Москва

В. М. Луфт

доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Центра коррекции питания, г. Санкт-Петербург

О. Г. Мазурина

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН

А. Н. Мартынов

кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог, Центр эндоскопической хирургии и литотрипсии, г. Москва («Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела ЖКТ»)

О. Д. Мишнев

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии РГМУ, главный патологоанатом РФ

И. В. Нехаев

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН

Е. А. Оганесян

врач-хирург, г. Калуга

Т. В. Попов

кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии, реаниматологии и антимикробной химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии и флебологии РГМУ, врач-реаниматолог, Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова

Д. Н. Проценко

кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии, реаниматологии и антимикробной химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии и флебологии РГМУ, врач анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 7, г. Москва

Ю. Я. Романовский

заведующий отделением, Городская клиническая больница № 7, г. Москва

В. А. Руднов

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Уральской ГМА, г. Екатеринбург

А. М. Светухин

член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гнойной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, вице-президент РАСХИ

С. В. Свиридов

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии РГМУ

С. П. Свиридова

доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН

С. В. Сидоренко

доктор медицинских наук, профессор, кафедра микробиологии и клинической химиотерапии РМАПО, заведующий лабораторией микробиологического контроля Государственного научного центра по антибактериальным препаратам, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов

О. А. Трусов

доктор медицинских наук, профессор, кафедра патологической анатомии РГМУ

А. И. Щеголев

доктор медицинских наук, профессор, заведующий патолого-анатомическим отделением Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН

А. Е. Шестопалов

доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом парентерального и энтерального питания кафедры анестезиологии и реаниматологии РУДН

С. А. Шляпников

заведующий кафедрой хирургических инфекций Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова Росздрава, доктор медицинских наук, профессор

Л. Ю. Черниенко

кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог, Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова

С. В. Яковлев

доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ММА им. И.М. Сеченова, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов

И. И. Яковлева

доктор медицинских наук, заведующий ОРИТ Хирургического корпуса, Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, г. Москва

А. И. Ярошецкий

врач анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 7, г. Москва

Введение

В начале XXI столетия сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции роста заболеваемости и стабильно высокой летальности. Эволюция взглядов на его природу в ходе истории медицины во многом являлась отражением развития фундаментальных общеприродных представлений о реакции организма на повреждение. По мере расшифровки механизмов антиинфекционной защиты и накопления новых данных о взаимодействии инфекта и макроорганизма происходила постепенная трансформация понимания сути этого патологического процесса: от ведущей и единственной роли инфекционного начала к признанию определяющего значения реактивности организма человека. Большое значение в этом отношении имели фундаментальные работы отечественных ученых, в частности И. В. Давыдовского, А. П. Авцына, В. И. Стручкова, М. И. Кузина и многих других. Более того, современный уровень развития генетики и молекулярной биологии позволил подчеркнуть и важную роль генетической детерминации в развитии сепсиса.

В результате на сегодня имеются все основания утверждать, что в основе сепсиса лежит формирование **реакции генерализованного воспаления, инициированной инфекционным агентом**. Именно неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, являются причинами органосистемных расстройств. Поэтому рассмотрение **сепсиса в виде системной реакции на инфекционный очаг** точно отражает суть происходящих изменений. Развитие отдаленных пиемических очагов — лишь один из клинических вариантов течения сепсиса, определяемый характером микрофлоры и особенностями организма больного. Изменение взглядов на генез сепсиса самым непосредственным образом сказывается и на подходах к лечению больных. В 2002 г. возникло международное движение специалистов «Переживем сепсис», поставившее задачу 25% снижения летальности в течение ближайших пяти лет.

К настоящему времени накоплено уже достаточно данных для выработки междисциплинарных национальных рекомендаций по ведению пациентов с этим патологическим процессом. В настоящем руководстве представлены методические рекомендации по диагностике и лечению сепсиса. Основная

цель клинических рекомендаций — улучшение качества лечения больных.

Разработанное руководство предназначено прежде всего для врачей хирургических специальностей, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, пульмонологов, клинических фармакологов, оно может представлять интерес и для других специалистов.

Практические рекомендации не касаются вопросов диагностики и терапии сепсиса у новорожденных и детей раннего возраста, а также не рассматривают особенности сепсиса в отдельных узкоспециализированных областях клинической медицины, которые должны быть предметом отдельного обсуждения.

С целью оценки обоснованности подходов к лечению сепсиса все представленные рекомендации классифицированы в соответствии с уровнем доказательности.

Категории доказательств для обоснованности применения в клинических рекомендациях:

■ **доказательность данных (уровни):**

- **I** — большие рандомизированные исследования с отчетливыми результатами, низкий риск ложноположительных и ложноотрицательных ошибок;
- **II** — небольшие рандомизированные исследования с неопределенными результатами. Риск ложноположительных и ложноотрицательных ошибок от умеренного до высокого;
- **III** — нерандомизированные, с одновременным контролем;
- **IV** — нерандомизированные, с ретроспективным контролем (анализ историй болезни, мнение экспертов);
- **V** — анализ серии случаев, неконтролируемые исследования, мнения экспертов;

■ **доказательность рекомендаций (категории):**

- **A** — основанные по крайней мере на двух исследованиях I уровня;
- **B** — основанные на одном исследовании I уровня;
- **C** — основанные на исследованиях только II уровня;
- **D** — основанные по крайней мере на одном исследовании III уровня;
- **E** — основанные на исследованиях IV—V уровня доказательности.

Руководство является результатом согласованного мнения экспертов, выработанного на основании тщательного анализа опубликованных исследований в этой области в отечествен-

ной и зарубежной литературе, включая современные международные рекомендации по ведению больных с сепсисом — это рекомендации Европейского общества интенсивной терапии (ESICM, 2001), интернациональной организации Сепсис—Форум (ISF, 2003), конференции экспертов медицинских обществ (2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference).

Представленные в руководстве рекомендации, подготовленные рабочими группами Комиссии по сепсису РАСХИ, были обсуждены и в целом одобрены на Калужской согласительной конференции (июнь 2004 г.), в которой приняли участие представители различных профессиональных объединений Российской Федерации. Все полезные и значимые замечания и предложения, высказанные во время конференции и присланные после нее, учтены при подготовке публикуемых материалов. К настоящему изданию в руководстве внесены дополнения, соответствующие состоянию проблемы на 2006 г.

Авторы и редакционный комитет РАСХИ понимают, что эти рекомендации касаются ключевых направлений ведения больных с тяжелым сепсисом и не могут охватывать всего многообразия и сложности клинических ситуаций, требующих принятия конкретных и нестандартных решений.

Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия

Б. Р. Гельфанд, В. А. Руднов, Д. Н. Проценко, Е. Б. Гельфанд,
А. А. Звягин, А. И. Ярошецкий, Ю. Я. Романовский, И. И. Яковлева

Раздел «Нутритивная поддержка»:

А. А. Звягин, В. М. Луфт, И. Н. Лейдерман,
А. Е. Шестопапов, С. В. Свиридов

Определение, классификация и диагностика сепсиса

Сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую).

Клинической интерпретацией такого взгляда на патогенез сепсиса явились критерии диагностики и классификация, предложенные согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины — ACCP/SCCM (*табл. 1*).

Таблица 1

**Критерии диагностики сепсиса
и классификация ACC/SCCM (1992 г.)**

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) — системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя или более признаками из следующих: температура $\geq 38^\circ\text{C}$ или $\leq 36^\circ\text{C}$; $\text{ЧСС} \geq 90/\text{мин}$; $\text{ЧД} > 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32 \text{ мм рт. ст.}$); лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелых форм $> 10\%$
Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. Проявлением последнего, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов

Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и терапия

Окончание таблицы 1

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
<i>Дополнительные определения</i>	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

Локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность — это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции. Тяжелый сепсис и септический шок (СШ) составляют существенную часть синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) организма на инфекцию и являются следствием прогрессирования системного воспаления с развитием нарушения функций систем и органов.

Подразделение пациентов с инфекционным процессом согласно критериям ACCP/SCCM в дополнение к принятым на сегодня подходам построения и формализации клинического диагноза по МКБ 10-го издания (1992 г.) необходимо для более полного понимания клинической ситуации: оценки тяжести состояния с целью определения прогноза, показаний для госпитализации в ОРИТ, выбора объема терапии и мониторинга.

Полезность же этиологического принципа, положенного в основу классификации сепсиса в МКБ 10-го издания, с позиций современных знаний и реальной клинической практики представляется ограниченной. Ориентация на септицемию как основной диагностический признак при низкой выделяемости возбудителя из крови, а также значительная продолжительность и трудоемкость традиционных микробиологических исследований делают невозможным широкое практическое использование этиологической классификации (табл. 2).

Таблица 2

Классификация сепсиса в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти 10-го издания

Рубрика	Нозологическая форма
A41.9	Септицемия неуточненная
A41.5	Септицемия, вызванная другими грамотрицательными микроорганизмами
A41.8	Другая уточненная септицемия
A40	Стрептококковая септицемия
A41.0	Септицемия, вызванная <i>S. Aureus</i>
A41.1	Септицемия другой стафилококковой этиологии
B007	Диссеминированная герпетическая болезнь. Септицемия, вызванная вирусом простого герпеса
B37.7	Кандидозная септицемия

Бактериемия и сепсис

Бактериемия — выделение микроорганизмов из крови — является одним из возможных, но необязательных проявлений сепсиса. **Отсутствие бактериемии не должно исключить возможности диагноза при наличии обозначенных выше критериев сепсиса.** При самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий даже у самых тяжелых больных частота выявления бактериемии, как правило, не превышает 45%. Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у больных без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления может расцениваться как транзиторная бактериемия, которая может не быть обусловлена септическим процессом. Однако микробиологические исследования, в том числе крови, при строгом соблюдении техники забора и транспортировки являются обязательным компонентом диагностического поиска даже при подозрении на сепсис. Стойкая гипертермия, озноб, гипотермия, лейкоцитоз, признаки полиорганной дисфункции являются категорическими показаниями для микробиологического исследования крови. Пробы крови необходимо забирать как можно раньше от начала лихорадки 2—3 раза с интервалом 30—60 мин.

Клиническая значимость регистрации бактериемии может заключаться:

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

Критерии органосистемной дисфункции/недостаточности и общей тяжести состояния больных

Оценка функциональной органосистемной состоятельности при сепсисе может осуществляться по критериям А. Вайе и др. (табл. 3) или шкалы SOFA.

Шкала SOFA (Sepsis (sequential) organ failure assessment) позволяет определять в количественном выражении тяжесть

Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и терапия

органосистемных нарушений (*приложение 1*). Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции. SOFA имеет на сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение информационной значимости при минимуме составляющих параметров, что делает возможным ее использование в большинстве отечественных лечебных учреждений.

Таблица 3

Критерии органной дисфункции при сепсисе
(A. Baue, E. Faist, D. Fry, 2000)

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая система	Систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст. или среднее АД ≤ 70 мм рт. ст. в течение не менее чем 1 ч, несмотря на коррекцию гиповолемии
Мочевыделительная система	Мочеотделение $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 1 ч при адекватном волемическом восполнении или повышение уровня креатинина в два раза выше нормального значения
Дыхательная система	Респираторный индекс $(PaO_2/FiC_2) \leq 250$, или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения ИВЛ
Печень	Увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение двух дней или повышение уровня трансаминаз в два и более раза от нормы
Свертывающая система	Число тромбоцитов $< 100\,000$ мм ³ или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение трех дней
Метаболическая дисфункция	pH $< 7,3$ Дефицит оснований $\geq 5,0$ мЭкв/л Лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы
ЦНС	Балл по шкале Глазго менее 15

В связи с тем что популяция пациентов с сепсисом является гетерогенной не только по характеру и выраженности нарушений гомеостаза, но и по возрасту и сопутствующей хронической патологии, что отражается на особенностях течения патологического процесса, необходима оценка общей тяжести состояния по шкалам APACHE II (*приложение 2*) или SAPS II.

Наличие инфекционного процесса устанавливается на основании следующих признаков:

- обнаружение лейкоцитов в жидких средах организма, которые в норме остаются стерильными, перфорация полого органа;
- рентгенографические признаки пневмонии с образованием гнойной мокроты;
- другие клинические синдромы, при которых высока вероятность инфекционного процесса.

Сепсис в начале XXI века

В процессе диагностики, в особенности при неустановленном инфекционном очаге, целесообразно ориентироваться на расширенные клинико-лабораторные критерии сепсиса (табл. 4).

Таблица 4

Диагностические критерии сепсиса

Инфекция предполагаемая или подтвержденная в сочетании с несколькими из следующих критериев	
Общие критерии	Гипертермия, температура $> 38,3^{\circ}\text{C}$ Гипотермия, температура $< 36^{\circ}\text{C}$ Частота сердечных сокращений $> 90/\text{мин}$ (> 2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона) Тахипноэ Нарушение сознания Необходимость инфузионной поддержки (> 20 мл/кг за 24 ч) Гипергликемия ($> 7,7$ ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета
Критерии воспаления	Лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$ Лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$ Сдвиг в сторону незрелых форм ($> 10\%$) при нормальном содержании лейкоцитов Содержание С-реактивного белка в крови > 2 стандартных отклонений от нормы Содержание прокальцитонина в крови > 2 стандартных отклонений от нормы
Гемодинамические критерии	Артериальная гипотензия: АДсис ^а < 90 мм рт. ст., АДср ^а < 70 мм рт. ст., или снижение АДсис более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых), или снижение АДсис как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы Сатурация $\text{SvO}_2 < 70\%$ Сердечный индекс $> 3,5$ л/мин/м
Критерии органной дисфункции	Артериальная гипоксемия $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ Острая олигурия $< 0,5$ мл/кг $\times$ ч Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%) Нарушения коагуляции: АЧТВ ^б > 60 сек или МНО ^с $> 1,5$ Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ Гипербилирубинемия > 70 ммоль/л Парез кишечника (отсутствие кишечных шумов)
Показатели тканевой гипоперфузии	Гиперлактатемия > 1 ммоль/л Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность кожи конечностей

АДсис^а — систолическое артериальное давление; АДср — среднее артериальное давление; АЧТВ^б — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО^с — международное нормализованное отношение.

Микробиологическая диагностика

Микробиологическая диагностика сепсиса является определяющей в выборе адекватных режимов антибактериальной терапии. Результаты этиотропной терапии сепсиса значительно лучше, нежели эмпирической. При соблюдении строгих требований к правильному забору материала и использовании

современных методик частота выделения микроорганизмов из биосубстрата заметно повышается.

Выделение микроорганизма из крови (в норме стерильной жидкости) весьма важно для этиологического диагноза. При выделении типичных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также грибы, диагностическую значимость имеет даже одна положительная гемокультура. Однако при выделении микроорганизмов, которые являются кожными сапрофитами и могут контаминировать пробу (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуется две положительные гемокультуры.

Для проведения адекватной микробиологической диагностики сепсиса следует строго соблюдать определенные правила:

- кровь для исследования необходимо забирать до назначения антибиотиков. В условиях невозможности отмены антибиотиков при сепсисе взятие крови следует выполнять непосредственно перед очередным введением препарата;
- необходимым минимумом забора являются две пробы, взятые из вен разных верхних конечностей с интервалом 30 мин. Оптимальным считается забор трех проб крови, что существенно повышает возможность выявления возбудителя. Взятие большего количества проб не имеет преимуществ перед трехкратным забором в плане частоты выявления бактериемии. Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода (**категория доказательности C**);
- кровь для исследования необходимо забирать только из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии (**категория доказательности C**);
- оптимальным является использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами, а не флаконов с питательными средами, закрытых ватно-марлевыми пробками, приготовленных в лаборатории;
- забор крови из периферической вены следует проводить с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте венепункции обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение как минимум минуты. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70% спиртом. При проведении венепункции используют стерильные пер-

чатки. Крышку флакона со средой обрабатывают спиртом. Для каждой пробы забирают 10 мл крови.

Достоверный диагноз сепсиса основывается на следующих признаках:

- клинические проявления инфекции или выделения возбудителя;
- наличие ССВР;
- лабораторные маркеры системного воспаления (специфичным является повышение в крови уровня прокальцитонина, С-реактивного протеина, а также интерлейкинов-1, -6, -8, -10 и фактора некроза опухоли).

С учетом новой суммы знаний о системном воспалении инфекционной природы была признана необходимость разработки концепции PIRO, которая характеризует предрасположенность к инфекции (P), описывает особенности этиологии и локализации первичного очага (I), системную реакцию организма (R) и наличие органной дисфункции (O) (табл. 5).

Таблица 5

Концепция PIRO

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

Эпидемиология

Унификация критериев диагноза позволила составить представление о распространенности сепсиса в отдельных регионах мира. В США ежегодно диагностируется более 700 000 случаев тяжелого сепсиса, то есть около 2000 случаев ежедневно. Септический шок развивался в 58% случаев тяжелого сепсиса.

В итоге сепсис является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии некоронарного профиля и занимает при этом 11-е место среди всех причин смертности населения.

В ходе многоцентрового эпидемиологического когортного проспективного исследования, охватившего 14 364 пациента 28 ОРИТ Европы, Израила и Канады, установлено, что паци-

енты с сепсисом составляют 17,4% (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок) от числа всех больных, прошедших через интенсивный этап лечения, при этом в 63,2% случаев он являлся осложнением госпитальных инфекций.

На основании весьма демонстративных эпидемиологических исследований, законченных в 2003 г. в Европе (EPISEPSIS) и Австралии (ANZICS), эксперты пришли к заключению, что частота сепсиса, по крайней мере в индустриальных странах, составляет 50—100 случаев на 100 000 населения.

К сожалению, аналогичных исследований в России не проводилось, однако представляется, что различия в уровне жизни, причинах смерти населения и системах оказания медицинской помощи не позволяют полностью переносить эти данные по распространенности сепсиса на нашу действительность. В то же время эпидемиологические данные о сепсисе в Российской Федерации крайне необходимы для реальной клинической практики, поскольку они являются основой организации, планирования и финансирования системы охраны здоровья населения.

Особенности современной этиологии сепсиса

На сегодняшний день в большинстве крупных многопрофильных медицинских центрах частота грамположительного (Gr^+) и грамотрицательного (Gr^-) сепсиса оказалась приблизительно равной. Это произошло в результате увеличения роли в патологии таких грамположительных бактерий, как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* и *Enterococcus* spp.

Инвазивность лечения и усиление действия неблагоприятных факторов, подавляющих системы противoinфекционной защиты организма, увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *S. epidermidis*. Среди популяции различных видов стафилококка — возбудителей сепсиса наблюдается неуклонное увеличение метициллин (оксациллин)-резистентных штаммов.

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

Выросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), а также *Klebsiella pneumonia* — продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и *Enterobacter cloacae*. Как правило, эти микроорганизмы выступают

в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с широким использованием длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и увеличением применения в клинической практике цефалоспоринов третьего поколения и гентамицина.

Увеличение продолжительности жизни пациентов, перенесших критические состояния, популярность схем комбинированной антибиотикотерапии и применение новых препаратов ультраширокого спектра действия обусловили также появление прежде крайне редко встречавшихся в патологии микробов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp., а также грибов различных видов и др.

Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (табл. 6). Немаловажное значение, определяющее этиологию сепсиса, имеет факт патогенетического участия в септическом процессе кишечника. Патологическая колонизация кишечной микрофлоры, нарушение микроциркуляции ведут к нарушению проницаемости слизистой оболочки, что сопровождается транслокацией бактерий и их токсинов в портальную систему, а затем — в систему общей циркуляции.

Таблица 6

Предположительная этиология сепсиса
в зависимости от локализации первичного очага

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

Патогенез

Развитие органосистемных повреждений при сепсисе прежде всего связано с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода.

Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной, трудноуловимой. Однако и этот «проскок» способен запускать выброс провоспалительных цитокинов на дистанции от очага. Экзо- и эндотоксины бактерий также могут активировать их гиперпродукцию из макрофагов, лимфоцитов, эндотелия.

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют синдром системной воспалительной реакции (СВР).

В ее развитии можно выделить три основных этапа.

1-й этап: локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов.

Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, которая контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также в той или иной степени другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул (ПКВ), тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Цитокины вначале действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов, выполняя в итоге ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защиты клеток организма от патогенных микроорганизмов.

2-й этап: выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.

Малое количество медиаторов способно активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами (интерлейкинами IL-1, IL-6, IL-8, фактором некроза опухоли — TNF и др.) и их эндогенными антагонистами, такими как IL-4, IL-10, IL-13, растворимые рецепторы к TNF и др., получившими название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотноше-

ний между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести стрессорную реактивность нейроэндокринной системы, лихорадку, выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо, усиление лейкоцитопоза в костном мозге, гиперпродукцию белков острой фазы в печени, развитие генерализованных форм иммунного ответа.

3-й этап: генерализация воспалительной реакции.

При выраженном воспалении некоторые цитокины — TNF-а, IL-1, IL-6, IL-10, TGF-P, INF-у (при вирусных инфекциях) могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количестве, достаточном для реализации своих эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции. В качестве факторов системного повреждения могут выступать и любые нарушения гомеостаза, способные восприниматься иммунной системой как повреждающие или потенциально повреждающие.

На этой стадии синдрома СБР с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов возможно условное выделение двух периодов.

Первый, начальный период, — **период гипervоспаления**, характеризующийся выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота, что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Однако уже в данный момент происходит компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов, и скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастают с параллельным снижением содержания медиаторов воспаления. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, — **период «иммунного паралича»**. У некоторых больных в силу генетической детерминации или измененной под действием факторов внешней среды реактивности сразу происходит формирование устойчивой противовоспалительной реакции.

Грамположительные микроорганизмы не содержат в своей клеточной оболочке эндотоксин и вызывают септические реакции через другие механизмы. Запускающими септический ответ факторами могут являться компоненты клеточной стенки, такие как пептидогликан и тейхоевая кислота, стафилококковый протеин А и стрептококковый протеин М, расположенные на поверхности клеток, гликокаликс, экзотоксины. В этой связи комплекс реакций в ответ на инвазию грамположительными микроорганизмами является более сложным.

Ключевым провоспалительным медиатором является TNF (tumor necrosis factor). Стержневая роль TNF в развитии сепсиса связана с биологическими эффектами данного медиатора: повышением прокоагулянтных свойств эндотелия, активацией адгезии нейтрофилов, индукцией других цитокинов, стимуляцией катаболизма, лихорадки и синтеза «острофазных» белков. Генерализация повреждающих эффектов опосредована широкой распространенностью рецепторов к TNF и способностью других цитокинов осуществлять его либерацию. С практической точки зрения чрезвычайно важно отметить, что скорость реакций септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

В генезе острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится окиси азота (NO), концентрация которой увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов TNF, IL-1, IFN, а в дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов, и сами моноциты активируются под действием NO. В нормальных условиях NO выполняет роль нейротрансммиттера, участвует в вазорегуляции, фагоцитозе. Характерно, что нарушения микроциркуляции при сепсисе носят неоднородный характер: зоны дилатации сочетаются с участками вазоконстрикции.

В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые факторы повреждающего воздействия. В роли таковых выступают промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочеви́на, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреинкининовой, свертывающей, фибринолитической, ПОЛ, нейромедиаторы), продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола, путресцина.

Принципиальные положения интенсивной терапии

Эффективная интенсивная терапия (ИТ) сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной антимикробной терапии. Неадекватная стартовая антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода у больных с сепсисом. Вместе с тем поддержание жизни больного, предотвращение и устранение органной дисфункции невозможны без проведения целенаправленной ИТ.

Основная цель этой терапии — оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для тяжелого сепсиса и септического шока. Это направление лечения реализуется посредством гемодинамической и респираторной поддержки. Важную роль занимают другие аспекты ИТ: нутритивная поддержка, иммунозаместительная терапия, коррекция нарушений гемокоагуляции и профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболических осложнений, профилактика стресс-язв и возникновения желудочно-кишечных кровотечений у больных сепсисом.

Гемодинамическая поддержка

Инфузионная терапия принадлежит к первоначальным мероприятиям поддержания гемодинамики и прежде всего — сердечного выброса (**категория доказательности В и С**). Основными задачами инфузионной терапии у больных с сепсисом являются: восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализация клеточного метаболизма, коррекция расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов (**категория доказательности С и D**).

При сепсисе с ПОН и септическом шоке необходимо стремиться к быстрому достижению (в первые шесть часов после поступления) целевых значений следующих параметров: ЦВД — 8—12 мм рт. ст., АДср. — более 65 мм рт. ст., диурез — 0,5 мл/кг/ч, гематокрит — более 30%, сатурация крови в верхней полой вене или правом предсердии — не менее 70%.

Использование данного алгоритма (*рис. 1, 2*) повышает выживаемость при септическом шоке и тяжелом сепсисе (**категория доказательности В**).

Мониторинг гемодинамики с помощью катетера Swan—Ganz расширяет возможности контроля и оценки эффективности гемодинамической терапии, однако доказательств снижения летальности при его использовании не получено.

Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и терапия

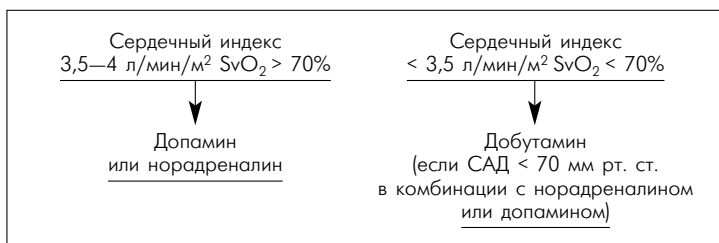


Рис. 1. Алгоритм выбора адренергических средств

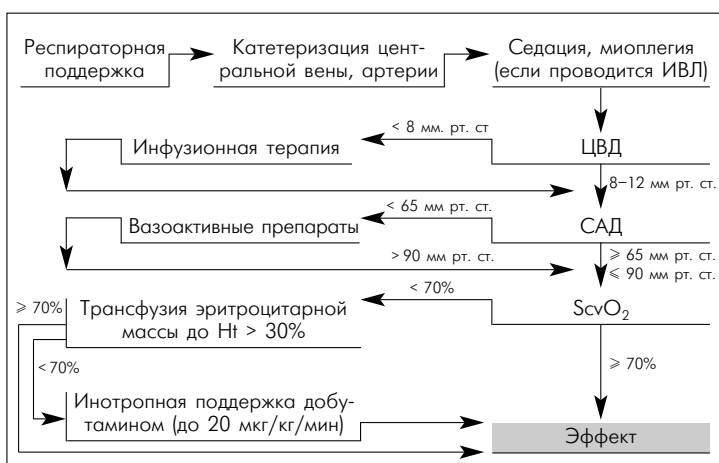


Рис. 2. Алгоритм ранней целенаправленной терапии

В силу значительной вариабельности степени повреждения эндотелия и состояния лимфодренажа в легких, диастолической функции желудочков, а также влияния изменений внутригрудного давления однозначно определить величину оптимальной преднагрузки затруднительно, она должна подбираться индивидуально. Объем инфузионной терапии следует поддерживать так, чтобы давление заклинивания в легочных капиллярах не превышало коллоидно-онкотического (КОД) давления плазмы (во избежание отека легких) и сопровождалось повышением сердечного выброса (**категория доказательности C**). Следует принимать во внимание параметры, характеризующие газообменную функцию легких, — PaO_2 и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, динамику рентгенологической картины (**категория доказательности D**).

Для инфузионной терапии в рамках целенаправленной ИТ сепсиса и септического шока практически с одинаковым результатом применяют кристаллоидные и коллоидные инфузионные растворы (**категория доказательности В и С**).

Все инфузионные среды имеют как достоинства, так и недостатки. Принимая во внимание результаты экспериментальных и клинических исследований, отметим, что на сегодняшний день нет оснований отдавать предпочтение какой-то из инфузионных сред.

Однако следует иметь в виду, что для адекватной коррекции венозного возврата и уровня преднагрузки требуются значительно большие объемы (в 2—4 раза) инфузии кристаллоидов, чем коллоидов, что связано с особенностями распределения растворов между различными секторами. Кроме того, инфузия кристаллоидов сопряжена с более высоким риском отека тканей, а их гемодинамический эффект менее продолжителен, чем у коллоидов. В то же время кристаллоиды более дешевы, не влияют на коагуляционный потенциал и не провоцируют анафилактикоидных реакций. В этой связи качественный состав инфузионной программы должен определяться особенностями пациента: степенью гиповолемии, фазой синдрома ДВС, наличием периферических отеков и уровнем альбумина крови, тяжестью острого легочного повреждения (**категория доказательности С и D**).

Плазмозаменители (декстраны, желатиноль, гидроксипропилоккрахмалы) показаны при выраженном дефиците ОЦК. Гидроксипропилоккрахмалы (ГЭК) с молекулярной массой 200/0,5 и 130/0,4 имеют потенциальное преимущество перед декстранами в силу меньшего риска утечки через мембрану и отсутствия клинически значимого воздействия на гемостаз. Применение альбумина при критических состояниях может способствовать повышению летальности (**категория доказательности В**). Увеличение КОД при инфузии альбумина носит транзиторный характер, а затем в условиях синдрома «капиллярной протечки» происходит дальнейшая экстравазация альбумина (*rebound syndrome*). Переливание альбумина, возможно, будет полезным только при снижении уровня альбумина менее 20 г/л и отсутствии признаков его утечки в интерстиций (**категория доказательности D**). Применение криоплазмы показано при коагулопатии потребления и снижении коагуляционного потенциала крови (**категория доказательности С и D**). По мнению большинства экспертов, минимальная концентрация гемоглобина для больных с тяжелым сепсисом должна быть в пределах 90—100 г/л (**категория доказа-**

тельности С). Более широкое использование донорской эритроцитарной массы необходимо ограничивать ввиду высокого риска развития различных осложнений (ОПЛ, анафилактические реакции и пр.).

Низкое перфузионное давление требует немедленного включения препаратов, повышающих сосудистый тонус и/или инотропную функцию сердца. Допамин и/или норадреналин являются препаратами первоочередного выбора для коррекции гипотензии у больных с септическим шоком (**категория доказательности С**).

Допамин повышает АД прежде всего за счет увеличения сердечного выброса с минимальным действием на системное сосудистое сопротивление (в дозах до 10 мкг/кг/мин). В дозе выше 10 мкг/кг/мин преобладает α -адренергический эффект допамина, что приводит к артериальной вазоконстрикции, а в дозе менее 5 мкг/кг/мин допамин стимулирует дофаминергические рецепторы в почечном, мезентериальном и коронарном сосудистом русле, что приводит к вазодилатации, увеличению гломерулярной фильтрации и экскреции натрия.

Норадреналин повышает среднее артериальное давление и увеличивает гломерулярную фильтрацию. Оптимизация системной гемодинамики под действием норадреналина ведет к улучшению функции почек без применения низких доз допамина. Работы последних лет показали, что применение норадреналина в сравнении с комбинацией допамина в высоких дозировках $\pm$ норадреналин ведет к статистически значимому снижению летальности (**категория доказательности С**).

Адреналин — адренергический препарат с наиболее выраженными побочными гемодинамическими эффектами. Адреналин обладает дозозависимым действием на ЧСС, среднее АД, сердечный выброс, работу левого желудочка, доставку и потребление кислорода. Однако это действие адреналина сопровождается тахикардиями, ухудшением спланхического кровотока, гиперлактатемией. Поэтому применение адреналина должно быть ограничено случаями полной рефрактерности к другим катехоламинам.

Добутамин должен рассматриваться как препарат выбора для увеличения сердечного выброса и доставки и потребления кислорода при нормальном или повышенном уровне преднагрузки. Благодаря преимущественному действию на β_1 -рецепторы добутамин в большей степени, чем допамин, способствует повышению данных показателей.

В экспериментальных исследованиях доказано, что катехоламины помимо поддержки кровообращения могут вмести-

ваться в течение системного воспаления, влияя на синтез ключевых медиаторов, обладающих дистантным эффектом. Под действием адреналина, допамина, норадреналина и добутамина снижался синтез и секреция TNF-альфа-активированными макрофагами.

Респираторная поддержка

Легкие очень рано становятся одним из первых органов-мишеней, вовлекаемых в патологический процесс при сепсисе. Острая дыхательная недостаточность (ОДН) — один из ведущих компонентов полиорганной дисфункции. Клинико-лабораторные проявления ОДН при сепсисе соответствуют синдрому острого повреждения легких (ОПЛ), а при прогрессировании патологического процесса — острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Показания к проведению ИВЛ при тяжелом сепсисе определяются развитием паренхиматозной дыхательной недостаточности (ОПЛ или ОРДС): при снижении респираторного индекса ниже 200 показаны интубация трахеи и начало респираторной поддержки. При респираторном индексе выше 200 показания определяются в индивидуальном порядке. Наличие адекватного сознания, отсутствие высоких затрат на работу дыхания, выраженной тахикардии (ЧСС до 120 в минуту), нормализация венозного возврата крови и $SpO_2 > 90\%$ на фоне кислородной поддержки спонтанного дыхания вполне позволяет воздержаться от перевода на ИВЛ, но не от строгого контроля за динамикой состояния больного. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом ($\sim 90\%$) можно поддерживать с помощью различных методов кислородотерапии (лицевые маски, носовые катетеры) при использовании нетоксичной концентрации кислорода ($FiO_2 < 0,6$). Больным, которым показана ИВЛ, неинвазивная респираторная поддержка противопоказана (**категория доказательности В**).

Учитывая результаты исследований, доказывающих возможность усиления секреции цитокинов легкими и увеличение тяжести синдрома ПОН на фоне высокообъемной ИВЛ (ДО — 12 мл/кг), следует избегать подобных режимов при подборе параметров респираторной поддержки. Необходимо придерживаться концепции безопасной ИВЛ (**категория доказательности А**), в соответствии с которой она малоагрессивна при соблюдении следующих условий: пиковое давление в дыхательных путях ниже 35 см вод. ст., инспираторная фракция кислорода ниже 60%, ДО меньше 6 мл/кг, неинвертированное соотношение вдоха к выдоху. Подбор параметров ды-

хательного цикла осуществляется до достижения критериев адекватности ИВЛ: PaO_2 больше 60 мм рт. ст., SaO_2 больше 93%, pVO_2 — 35—45 мм рт. ст., SvO_2 больше 55%.

Одним из эффективных методов оптимизации газообмена является проведение ИВЛ в положении на животе (*Prone Positioning*). Прон-позиция может иметь эффект у наиболее тяжелых пациентов (стратифицированных по балльным шкалам оценки тяжести состояния), хотя снижение летальности в отдаленном периоде статистически незначимо (**категория доказательности В**).

Нутритивная поддержка

Развитие синдрома ПОН при сепсисе, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма. В этой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур (аутоканнибализм), что усугубляет имеющуюся органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. Поэтому проведение искусственной питательной поддержки является крайне важным компонентом лечения и входит в комплекс обязательных лечебных мероприятий.

Нутритивная поддержка рассматривается в качестве метода, предотвращающего развитие тяжелого истощения (белково-энергетической недостаточности) на фоне выраженного гиперкатаболизма и гиперметаболизма, являющихся наиболее характерными метаболическими характеристиками генерализованной воспалительной реакции инфекционного происхождения. Включение энтерального питания в комплекс интенсивной терапии предупреждает транслокацию микрофлоры из кишечника, развитие дисбактериоза, повышает функциональную активность энтероцита и защитные свойства слизистой оболочки, снижая степень эндотоксикоза и риск возникновения вторичных инфекционных осложнений.

При проведении нутритивной поддержки целесообразно ориентироваться на следующие рекомендации (**категория доказательности С**):

- энергетическая ценность — 25—35 ккал/кг/24 ч — острая фаза;
- 35—50 ккал/кг/24 ч — фаза стабильного гиперметаболизма;
- глюкоза — менее 6 г/кг/24 ч;
- липиды — 0,5—1 г/кг/24 ч;
- белки — 1,2—2,0 г/кг/24 ч (0,20—0,35 г азота/кг/24 ч), тщательный контроль за азотистым балансом;

- витамины — стандартный суточный набор + вит. К (10 мг/24 ч) + вит. В₁ и В₆ (100 мг/24 ч) + вит. А, С, Е;
- микроэлементы — стандартный суточный набор + Zn (15—20 мг/24 ч + 10 мг/л при наличии жидкого стула);
- электролиты — Na⁺, K⁺, Ca² соответственно балансным расчетам и концентрации в плазме + P² (> 16 ммоль/24 ч) + Mg² (> 200 мг/24 ч).

Раннее начало нутритивной поддержки в сроки 24—36 ч более эффективно, чем с 3—4 суток интенсивной терапии. Особенно это касается протоколов раннего и позднего начала энтерального зондового питания (**категория доказательности В**).

Раннее энтеральное питание рассматривается как более дешевая альтернатива полному парентеральному питанию.

Выбор метода нутритивной поддержки зависит от степени выраженности питательной недостаточности и состояния функций желудочно-кишечного тракта — пероральный прием энтеральных диет, энтеральное зондовое питание, парентеральное питание, парентеральное + энтеральное зондовое питание.

Пероральный прием энтеральных смесей (сиппинг в виде напитка в сочетании с естественным питанием) применяют в тех ситуациях, когда больной может питаться самостоятельно через рот, но потребности в белковых и энергетических нутриентах высокие либо больной не может усвоить весь объем лечебного рациона. В качестве смесей энтерального питания по показаниям могут быть использованы стандартные полимерные смеси высокой питательной плотности. Среднесуточный объем готовой смеси — 500—1000 мл (1 мл = 1 ккал). Доля энтерального питания в суточном рационе составляет от 25 до 75%. Адаптация больного к смесям проводится постепенно в течение 2—3 дней с увеличением суточной дозы на 50—100 мл.

В условиях, когда функции ЖКТ сохранены, но нарушен акт глотания и сознание, внутрижелудочное зондовое питание сбалансированными рационами полностью обеспечивает энергетические и пластические потребности организма в условиях повышенных энергозатрат.

При структурных и функциональных нарушениях ЖКТ применяют внутрикишечное введение питательной смеси. В зависимости от степени кишечной недостаточности на первом этапе применяют полуэлементные (олигопептидные) смеси в возрастающей концентрации: 10—15—20% объемом до 2000—3000 мл. По мере восстановления основных функций ЖКТ переходят на энтеральное введение стандартной смеси в тех же объемах и концентрации.

Для эффективного синтеза эндогенного белка важно соблюдение метаболического соотношения: **небелковые калории/общий азот** в диапазоне 1 г азота к 110—130 ккал. Углеводы не должны вводиться в дозе более 6 г/кг/сут в связи с тем, что существует риск развития гипергликемией и активации процессов катаболизма в скелетных мышцах. При парентеральном введении жировых эмульсий рекомендуется режим круглосуточного введения. Необходимо отдавать предпочтение жировым эмульсиям второго поколения типа МСТ/ЛСТ, которые демонстрируют более высокую скорость утилизации из кровеносного русла и окисления у больных с тяжелым сепсисом (**категория доказательности С**).

Противопоказания к нутритивной поддержке:

- рефрактерный шок (доза допамина более 15 мкг/кг/мин и сист. АД менее 90 мм рт. ст.);
- непереносимость сред для проведения нутритивной поддержки;
- тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия;
- некорригированная гиповолемия;
- декомпенсированный метаболический ацидоз.

Контроль гликемии

Важным аспектом комплексной ИТ тяжелого сепсиса является постоянный контроль уровня гликемии и инсулинотерапия. Высокий уровень гликемии и необходимость в инсулинотерапии являются факторами неблагоприятного исхода у больных с диагностированным сепсисом (**категория доказательности С**). В этой связи необходимо стремиться к поддержанию уровня гликемии в пределах 4,5—6,1 ммоль/л. При уровне гликемии более 6,1 ммоль/л должна проводиться инфузия инсулина (в дозе 0,5—1 ЕД/ч) для поддержания нормогликемии (4,4—6,1 ммоль/л). Контроль концентрации глюкозы проводят каждые 1—4 ч в зависимости от клинической ситуации. При выполнении данного алгоритма регистрируется статистически значимое повышение выживаемости (**категория доказательности В**).

Кортикостероиды

Главным итогом современных исследований является получение высокого уровня доказательств, которые можно суммировать следующим образом:

- использование ГКС в высоких дозах (метилпреднизолон — 30—120 мг/кг/сут 1 день или 9 дней; дексаметазон — 6—18 мг/кг/сут 1–7 дней)

зон — 2 мг/кг/сут 2 дня; бетаметазон — 1 мг/кг/сут 3 дня) в терапии септического шока нецелесообразно в связи с отсутствием влияния на снижение летальности и увеличением риска госпитальных инфекций;

- добавление гидрокортизона в дозах 240—300 мг/сут на протяжении 5—7 дней к комплексу терапии септического шока (СП) позволяет ускорить момент стабилизации гемодинамики, отмены сосудистой поддержки, а также снизить летальность в популяции больных с сопутствующей относительной надпочечниковой недостаточностью (категория доказательности В).

Необходимо отказаться от необоснованного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона. При отсутствии лабораторных доказательств развития относительной надпочечниковой недостаточности к использованию гидрокортизона в дозе 300 мг/сут (на 3—6 введений) следует прибегать при рефрактерном СП или при необходимости введения для поддержания эффективной гемодинамики высоких доз катехоламинов. Эффективность гидрокортизона при СП может быть связана главным образом со следующими механизмами действия ГКС в условиях системного воспаления: активацией ингибитора ядерного фактора (I κ B-a) и коррекцией относительной надпочечниковой недостаточности. В свою очередь торможение активности ядерного фактора (NF-kB) ведет к снижению синтеза индуцибельной NO-синтетазы (NO — наиболее мощный эндогенный вазодилататор), а также образования провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы и молекул адгезии.

Применение глюкокортикоидов при отсутствии септического шока и/или признаков адреналовой недостаточности на фоне сепсиса необоснованно.

Активированный протеин С (дротрекогин-альфа активированный, Зигрис)

Одним из характерных проявлений сепсиса является нарушение системной коагуляции (активация коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза), которое в итоге приводит к гипоперфузии и органной дисфункции. Воздействие активированного протеина С (АПС) на систему воспаления реализуется через несколько механизмов:

- снижение присоединения селектинов к лейкоцитам, что сопровождается предохранением целостности сосудистого эндотелия, играющего важнейшую роль в развитии системного воспаления;

- снижение высвобождения цитокинов из моноцитов;
- блокирование высвобождения TNF- α из лейкоцитов;
- ингибирование выработки тромбина, который потенцирует воспалительный ответ.

Антикоагулянтное, профибринолитическое и противовоспалительное действие АПС обусловлено:

- деградацией факторов *Va* и *Villa*, что ведет к подавлению тромбообразования;
- активацией фибринолиза за счет подавления PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена);
- прямым противовоспалительным эффектом на эндотелиальные клетки и нейтрофилы;
- защитой эндотелия от апоптоза.

Введение АПС (дротрекогин-альфа активированный, Зигрис) в дозировке 24 мкг/кг/ч в течение 96 ч снижает риск летального исхода на 19,4% (**категория доказательности А**).

Показания к применению Зигриса — сепсис с тяжестью состояния более 25 баллов по шкале APACHE II или развитие двухкомпонентной полиорганной недостаточности. Обязательное условие назначения — надежное устранение очага инфекции и как можно более раннее начало инфузии АПС.

Иммунозаместительная терапия

Целесообразность включения внутривенных иммуноглобулинов (IgG и IgG + IgM) связана с их возможностью ограничивать избыточное действие провоспалительных цитокинов, повышать клиренс эндотоксина и стафилококкового суперантигена, устранять анемию, усиливать эффект бета-лактамовых антибиотиков. Использование внутривенных иммуноглобулинов в рамках иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и СШ является в настоящее время единственным реально доказанным методом иммунокоррекции при сепсисе, повышающим выживаемость. Наилучший эффект зарегистрирован при использовании комбинации IgG и IgM «ПЕНТАГЛОБИН» (**категория доказательности А**). Стандартный режим дозирования заключается во введении 3—5 мл/кг/сутки в течение трех дней подряд. Наиболее оптимальные результаты получены при использовании иммуноглобулинов в раннюю фазу шока («теплый шок») и у пациентов с тяжелым сепсисом и диапазоном индекса тяжести по шкале APACHE II — 20—25 баллов (**категория доказательности С**).

Профилактика тромбоза глубоких вен

Имеющиеся данные подтверждают, что профилактика тромбоза глубоких вен существенно влияет на результаты лечения больных с сепсисом (**категория доказательности А**). С этой целью могут использоваться как нефракционированный гепарин, так и препараты низкомолекулярного гепарина. Главными преимуществами препаратов низкомолекулярного гепарина являются меньшая частота геморрагических осложнений, менее выраженное влияние на функцию тромбоцитов, пролонгированное действие, то есть возможность однократного введения в сутки.

Профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта

Это направление играет существенную роль в благоприятном исходе при ведении больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, так как летальность у больных с кровотечениями из стресс-язв ЖКТ колеблется от 64 до 87%. Частота возникновения стресс-язв без проведения их профилактики у больных в критическом состоянии может достигать 52,8%. Профилактическое применение блокаторов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонной помпы в два и более раза снижает риск осложнений (**категория доказательности В**). Основное направление профилактики и лечения — поддержание pH выше 3,5 (до 6,0). При этом эффективность ингибиторов протонной помпы выше, чем применение H_2 -блокаторов. Следует подчеркнуть, что помимо вышеуказанных препаратов важную роль в профилактике образования стресс-язв играет энтеральное питание.

Методы экстракорпоральной детоксикации

Различные биологически активные вещества и продукты метаболизма, участвующие в развитии генерализованного воспаления, являются мишенью для применения методов детоксикации, что становится особенно актуальным при отсутствии естественного печеночно-почечного клиренса в условиях полиорганной недостаточности. Перспективными в этом отношении являются методы заместительной почечной терапии, которые способны не только воздействовать на уремические нарушения гомеостаза у больных с острой и хронической почечной недостаточностью, но и оказывать положительное влияние на другие нарушения гомеостаза и органные дисфункции, выяв-

ляемые у больных с сепсисом, шоком и полиорганной недостаточностью.

Гемодиализ, основанный на диффузии веществ преимущественно малой молекулярной массы (5×10 Д) через полупроницаемую мембрану и удалении избыточного количества жидкости из организма по градиенту давления, широко применяется для лечения больных как с хронической, так и с острой почечной недостаточностью. Скорость диффузии находится в экспоненциальной зависимости от величины молекулярной массы веществ. По мере увеличения молекулярной массы веществ до 5×10^3 Д скорость диффузии уменьшается до предельно низкого уровня и не соответствует скорости генерации потенциально токсичных субстанций, таких как олигопептиды. Для удаления веществ с молекулярной массой от 5×10^3 до 5×10^4 Д гемодиализ малоэффективен, и в этом случае гемофильтрация, основанная на конвекционном способе массопереноса, является единственным методом элиминации большой группы биологически активных веществ и метаболитов. Помимо адекватной коррекции азотемии в процессе гемофильтрации хорошо элиминируются анафилотоксины С3а, С5а, провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8), b2-микроглобулин, миоглобин, паратгормон, лизоцим (м.м. 6000 Д), а-амилаза (м.м. 36 000—51 000 Д), креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза, трансаминазы и др. Действие гемофильтрации распространяется также на плазменные белки, включая иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, аминокислоты. Наиболее мощным способом очищения крови является гемодиафильтрация, сочетающая в себе два способа массопереноса — диффузия плюс конвекция и охватывающая весь спектр веществ, которые удаляются при гемодиализе и гемофильтрации. Дополнительный вклад в процесс детоксикации вносит сорбционный компонент патологических веществ на мембране гемодиафилтра.

Плазмообмен (плазмаферез, плазмофильтрация) также рассматривается в контексте возможности коррекции генерализованного воспаления у больных с сепсисом и септическим шоком. Оптимальным считается применение плазмообмена в постоянном режиме с титрованным удалением в среднем 3—5 объемов плазмы с одновременным замещением ее свежезамороженной плазмой, альбумином, коллоидными и кристаллоидными растворами. При коэффициенте просеивания, равном 1, в процессе плазмофильтрации хорошо элиминируются С-реактивный протеин, гаптоглобин, С3-фрагмент комплемента, 1-антитрипсин, а также IL-6, тромбосан В2, грануло-

цит-стимулирующий фактор, TNF. Использование сорбентов для очистки плазмы самого пациента от патогенных субстратов способствует уменьшению риска контаминации, связанного с применением чужеродных белков в процессе процедур, и снижению стоимости затрат на проведение процедуры.

В настоящее время отсутствуют контролируемые исследования, подтверждающие необходимость применения методов экстракорпорального очищения крови как одного из основных направлений патогенетической терапии сепсиса и септического шока. Использование их оправданно в случае развития полиорганной недостаточности с доминированием почечной недостаточности. По уровню доказательности показания для проведения методов заместительной почечной терапии распределены следующим образом:

- острая почечная недостаточность (**категория доказательности C, D**);
- острая почечная недостаточность с угрозой развития или развитием отека головного мозга (**категория доказательности C**);
- внепочечные показания (лекарственные интоксикации, сердечная недостаточность, ОРДС, сепсис, генерализованная реакция воспаления, детская кардиохирургия) (**категория доказательности D, E**).

Эти же положения касаются отбора пациентов реанимационного профиля для заместительной почечной терапии, начала и окончания процедур, выбора вида процедуры, длительности и режима лечения, расходных материалов (**категория доказательности E**).

Заключение

Таким образом, основными направлениями интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока являются следующие:

- гемодинамическая поддержка для стабилизации параметров на уровне: ЦВД — 8—12 мм рт. ст., АДср — более 65 мм рт. ст., мочеотделение — 0,5 мл/кг/ч, гематокрит — 30%, сатурация смешанной венозной крови — не менее 70%;
- респираторная поддержка: пиковое давление в дыхательных путях ниже 35 см вод. ст., инспираторная фракция кислорода ниже 60%, дыхательный объем меньше 6 мл/кг, неинвертированное соотношение вдох/выдох;
- кортикостероиды: малые дозы — 240—300 мг в сут;

- активированный протеин С: 24 мкг/кг/ч в течение четырех суток при тяжелом сепсисе (APACHE II более 25) или недостаточность двух и более систем органов;
- иммунокоррекция: заместительная терапия препаратом пентаглобин;
- профилактика тромбоза глубоких вен;
- профилактика образования стресс-язв ЖКТ: применение блокаторов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонной помпы;
- заместительная почечная терапия при острой почечной недостаточности вследствие тяжелого сепсиса;
- нутритивная поддержка: энергетическая ценность питания — 25—30 ккал/кг массы тела в сут; белок — 1,3—2,0 г/кг/сут; глюкоза — 30—70% небелковых калорий с поддержанием уровня гликемии ниже 6,1 ммоль/л; липиды — 15—20% небелковых калорий.

Список литературы

1. Бочоришвили В.Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. Тбилиси: Мецниереба, 1988.
2. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. СПб.; М.: Невский диалект, 2000.
3. Интенсивная терапия. Под ред. В.Д. Малышева. М.: Медицина, 2002.
4. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Лыткин М.И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. СПб.: Спецлит, 2000.
5. Раны и раневые инфекции. Под редакцией М.И. Кузина и Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990.
6. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Под ред. В.С. Савельева. М.: Триада-Х, 2004.
7. Руководство по хирургическим инфекциям. Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. СПб.: Путер, 2003.
8. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B.V. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2002, 4. Oxford: Update Software.
9. American Society of Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directions. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients. J Parent. Enter Nutr. 1993; 17: 1SA—26SA.
10. Annane D., Seville V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses hydro-cortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288: 862—871.

11. Bauer T.T., Monton C., Torres A. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax* 2000; 55 (1): 46—52.
12. Ben-Menachem T., Fogel R., et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: a randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 568—575.
13. Bernard G. R., Vincent J.-L., Laterre P.-E, et al. The Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 699—709.
14. Bernard G.R. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (1 Suppl): S85—89.
15. Boldt J., Muller M., Mentges D., et al. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med.* 1998; 24: 28—36.
16. Bone R.C. A personal experience with SIRS and MODS. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (8): 1417—1418.
17. Bone R.C. Pathogenesis of sepsis *Ann Intern Med.* 1991; 115: 457—469.
18. Bone R.C. Sepsis and controlled clinical trials: the odyssey (editorial; comment) *Crit. Care Med.* 1995; 23 (7): 1165—1166.
19. Bone R.C. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plain for comparable definitions *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 332-333.
20. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and Care. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (7): 1125—1128.
21. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit. Care Med.* 1996; 24: 163—170.
22. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guide-lines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee *Chest* 1992; 101: 1644—1655.
23. Bonten M.J.M., Froon A.H.M., Gaillard C.A., et al. The Systemic Inflammatory Response in the Development of Ventilator-Associated Pneumonia *AM J RESPIR Crit. Care Med.* 1997; 156: 1105—1113.
24. Caswell J.L., Middleton D.M., Sorden S.D., Gordon J.R. Expression of the neutrophil chemoattractant interleukin-8 in the lesions of bovine pneumonic pasteurellosis. *Veterinary Pathology* 1998; 35 (2): 124—131.

25. Chollet-Martin S., Montravers P., Gibert C., et al. High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome *Infect. Immun.* 1993; 61 (11): 4553—4559.
26. Cole L., Bellomo R., Hart G., et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 100—106.
27. Cole L., Bellomo R., Hart G., et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 100—106.
28. Cundell D.R., Weiser J.N., Shen J., et al. Relationship between colonial morphology and adherence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun.* 1995; 63: 757—761.
29. Danner R.L., Elin R.I., Hoseini I.M., et al. Endotoxin determinations in 100 patients with septic shock *Clin. Res.* 1988; 36: 453.
30. De Werra I., Jaccard C., Corradin S. Cytokines, nitrite/nitrite, sTNF, and procalcitonin concentrations comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, bacterial pneumonia. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 607—613.
31. Dehoux M.S., Boutten A., Ostinelli J., et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 710—716.
32. Dellinger R.P., Bone R.C. To SIRS with love. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (1): 178.
33. Dellinger R.R. Cardiovascular management of septic shock. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 946—955.
34. Dobb G.J. Multiple organ failure «words mean what it say they mean» *Intensive Care World* 1991; 8: 157—159.
35. Dunham C.M. Clinical impact of Continuous Renal Replacement Therapies on MOE World *JSurg.* 2001.
36. Efferen L.S. Update on Renal Replacement Techniques: After Prevention, What Works? <http://www.medscape.com> Oct. 10, 2003.
37. Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M., et al.: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1510—1514.
38. Fox-Dewhurst R., Alberts M., Kajikawa O., et al. Pulmonary and systemic inflammatory responses in rabbits with Gram-negative pneumonia. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 2030—2040.
39. Frevert C.W. The inflammatory response of gram-negative pneumonia and its relation to clinical disease.
40. Frevert C.W., Huang S., et al. Functional characterization of the rat chemokine KC and its importance in neutrophil recruitment

- in a rat model of pulmonary inflammation. J Immunol. 1995; 154: 335—344.*
41. Gardlund B., and Heparin Prophylaxis Study Group: A randomized, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infections diseases. *Lancet* 1996; 347: 1357—1361.
 42. Gattinoni L., Togoni G., et al. Effect of pron positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001; 345: 568—573.
 43. Gibot S., Cariou A., Drouet L., et al. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 969—973.
 44. Gourang P., Patel, David P. Gurka and Robert A. Balk: New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit. Care* 2003; 9: 390—396.
 45. Gramm H.J., Dollinger P., Beier W. Procalcitonin - ein neuer marker der inflamatorischen. *Chir. Gastroenterol.* 1995; 11, 2: 51—54.
 46. Green G.M. The role of the alveolar macrophage in the clearance of bacteria from the lung. *J. Exp. Med.*, 1964; 119: 167—175.
 47. Hakansson A., Kidd A., Wadell G., et al. Adenovirus infection enhances the in vitro adherence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect. Immun.* 1994; 62: 2707—2714.
 48. Hauser A.R., Cobb E., Bodi M., et al. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (3): 521—528.
 49. Heath L., Chrisp C., Huffnagle G., et al. Effector mechanisms responsible for gamma interferon-mediated host resistance to *Legionella pneumophila* lung infection: the role of endogenous nitric oxide differs in susceptible and resistant murine hosts. *Infect. Immun.* 1996; 64: 5151—5160.
 50. Heering P., et al. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with CWH. *Int Care Med.* 1997; 23 (3): 288—296.
 51. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 765—788.
 52. Knaus W.A., et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818—829.
 53. Kobayashi A., Hashimoto S., Kooguchi K., et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in alveolar macrophages of ARDS following sepsis. *Chest* 1998; 113: 1632—1639.
 54. Kollinga U.K., Hansena F., Brauna J., et al. Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia. *Thorax* 2001 (February); 56: 121—125.
 55. Kolls J.K., Lei D., Nelson S., et al. Exacerbation of murine *P. carinii* infection by adenoviral-mediated gene transfer of a TNF soluble receptor. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 13.

56. Kopko P.M., Marshall C.S., Mackenzie M.R. Transfusion-related acute lung injury. *JAMA* 2002; 287: 1968—1971.
57. Kurahashi K., Kajikawa O., Sawa T., et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin. Invest.* 1999; 104 (6): 743—750.
58. Kuse E.R., Langefeld I., Jaeger K. Procalcitonin — a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intensive Care Med.* 2000; 2: 187—192.
59. Le Gall J.R., et al. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European. North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957—2963.
60. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 1250—1256.
61. MacLean A., Wei X.Q., Huang F.P., et al. Mice lacking inducible nitric-oxide synthase are more susceptible to herpes simplex virus infection despite enhanced Th1 cell responses. *J Gen Virol.* 1998; 79: 825—830.
62. MacMicking J.D., North R.J., LaCourse R., et al. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5243—5248.
63. Malyak M., Smith M.F., Abel A.A., et al. Peripheral blood neutrophil production of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta. *J Clin. Immunol.* 1994; 14: 20—30.
64. Marik P.R., Zaloga G.P. Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 2002; 122: 1784—1796.
65. Martin C., Viviani X., Leone M., et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 2758—2765.
66. Martin C., Viviani X., Leone M., et al. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 2758—2765.
67. Maus U., Rosseau S., Knies U., et al. Expression of pro-inflammatory cytokines by flow-sorted macrophages in severe pneumonia. *Eur Respir J* 1998; 11: 534—541.
68. Meduri G.U., Headley S., Kohler G., et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. *Chest* 1995; 107: 1062—1073.
69. Medzhitov R., Janeway C.A., Jr. An ancient system of host defense. *Curr Opin Immunol.* 1998; 10 (1): 12—15.
70. Meisner M. Procalcitonin. A new innovative infection parameter. *Biochemical and clinical aspects.* 2000 Georg Thieme Verlag. Stuttgart—New York.
71. Monton C., Torres A., El-Ebiary M., et al. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit. Care Med.* 1999.

72. Moussa K., Michie H.J., Cree I.A., et al. Phagocyte function and cytokine production in community-acquired pneumonia. *Thorax* 1994; 49: 107—111.
73. Nelson S., Mason C.M., Kolls J., et al. Pathophysiology of pneumonia. *Clin. Chest Med.* 1995; 16: 1—12.
74. Nelson S., Noel P., Bokulic R., et al. Murine recombinant tumor necrosis factor enhances pulmonary host defense against *Staphylococcus aureus*. *Am Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 357.
75. Noble D.W. Proton pump inhibitors and stress ulcer prophylaxis: pause for thought? *Crit. Care Med.* 2002; 30 (5): 1175—1176.
76. Pastrick P., Webster K., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress syndrome without prior chronic respiratory failure. *Am J Resp. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1005—1011.
77. Pfeffer K., Matsuyama T., Kundig T.M., et al. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. Monocytogenes* infection. *Cell* 1993; 73: 457—467.
78. Pinhu L., Whitehead T., Evans T., et al. Ventilator associated lung injury. *Lancet* 2003; 361: 332—340.
79. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 639.
80. Pugin J., Heumann I.D., Tomasz A., et al. CD14 is a pattern recognition receptor. *Immunity* 1994; 1 (6): 509—516.
81. Rackow E.C., Falk J.L., Fein I.A., et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit. Care Med.* 1983; 11: 839—850.
82. Riesenfeld-Orn I., Wolpe S., Garcia-Bustos J.F., et al. Production of interleukin-1 but not tumor necrosis factor by human monocytes stimulated with pneumococcal cell surface components. *Infect. Immun.* 1989; 57: 1890—1893.
83. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1368—1377.
84. Rolfe M.W., Kunkel S.L., Standiford T.J., et al. Pulmonary fibroblast expression of interleukin-8: a model for alveolar macrophage-derived cytokine networking. *Am. J Respir. Cell Molecular Biology* 1991; 5 (5): 493—501.
85. Ronco C., et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (6): 1250—1255.

86. Rottenberg M.E., Gigliotti Rothfuchs A.C., Gigliotti D., et al. Role of innate and adaptive immunity in the outcome of primary infection with *Chlamydia pneumoniae*, as analyzed in genetically modified mice. *J Immunol.* 1999; 162: 2829—2836.
87. Sackett D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95: 2—4.
88. Saint S., Matthay M. Risk reduction in intensive care unit. *Am J Med.* 1998; 105: 515—523.
89. Sasaki S., Miura T., Nishikawa S., et al. Protective role of nitric oxide in *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Infect. Immun.* 1998; 66: 1017—1022.
90. Saukkonen K., Sande S., Qoffe C., et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp. Med.* 1990; 171: 439—448.
91. Sha W., Liou H., Tuomanen E., et al. Targeted disruption of the p50 subunit of NF- κ B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell* 1995; 80: 321—330.
92. Shellito J.E., Kolls J.K., Olariu R., et al. Nitric oxide and host defense against *Pneumocystis carinii* infection in a mouse model. *J Infect Dis.* 1996; 173: 432—439.
93. Siegel J.P.: Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1030—1034.
94. Singh S., Wort S.J., Evans T.W. Inducible nitric oxide and pulmonary infection *Thorax* 1999; 54: 959—960.
95. Stewart T.E.: Controversies around lung protective mechanical ventilation. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1421—1422.
96. Stuber R., Petersen M., Bokelmann R., et al. *Crit. Care Med.* 1996; 24: 381—384.
97. Stuehr D.J., Kwon N.S., Gross S.S., et al. Synthesis of nitrogen oxides from L-arginine by macrophage cytosol: requirement for inducible and constitutive components. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 1989; 161: 420—426.
98. Takala A., Jousela I., Olkkola K., et al. SIRS without systemic inflammation in acutely ill patients admitted to hospital in a medicfl emergency. *Clin. Sci* 1999; 96: 287—295.
99. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J., et al: Change in the ratio of IL-6 to IL-10 predicts a poor outcome with patients SIRS Ctit. *Care Med.* 1999; 27: 1262—1264.
100. Taylor R.W., Manganaro L., O'Brien J., et al.: Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in critically ill patient. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 2249—2254.
101. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal vo-

- lumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med.* 2000; 342: 1301—1308.
102. Tomasz A., Saukkonen K. The nature of cell wall-derived inflammatory components of pneumococci. *Pediatr Infect. Dis. J* 1989; 8: 902—903.
 103. Tsai W.C., Strieter R.M., Wilkowski J.M., et al. Lung-specific transgenic expression of KC enhances resistance to *Klebsiella pneumoniae* in mice. *J Immunol.* 1998; 161 (5): 2435—2440.
 104. Tuomanen E., Hengstler B., Rich R., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the therapy for experimental pneumococcal meningitis. *J Infect. Dis.* 1987; 155: 985—990.
 105. Tuomanen E., Liu H., Hengstler B., et al. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect. Dis.* 1985; 151: 859—868.
 106. Tuomanen E., Rich R., Zak O. Induction of pulmonary inflammation by components of the pneumococcal cell surface. *Am Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 869—874.
 107. Tuomanen E.J., Austrian R., Robertmeasure H. Pathogenesis of pneumococcal infection. *The new england journal of medicine* May 11, 1995; 332 (191): 280—284.
 108. Ueda S., Nishio K., Minamino N., et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with SIRS. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 132—136.
 109. Van den Berghe G., Wouters P.J., Boruillon R., et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 359—366.
 110. Van der Poll T., van Deventer S.J., ten Cate H., et al. Tumor necrosis factor is involved in the appearance of interleukin-1 receptor antagonist in endotoxemia. *J Infect. Dis.* 1994; 169: 665—667.
 111. Villard J., Dayer-Pastore F., Hamacher J., et al. GRO alpha and interleukin-8 in *Pneumocystis carinii* or bacterial pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1549—1554.
 112. Vincent J.-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 372—374.
 113. Vincent J.-L. Hemodynamic support in sepsis shock. *Intens. Care Med.* 2001; 27 (suppl.): 80—89.
 114. Wheeler A.P., Bernard G.R. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med.* 1999; 40: 207—214.
 115. Wheeler M.A., Smith S.D., Garcia-Cardena G., et al. Bacterial infection induces nitric oxide synthase in human neutrophils. *J Clin. Invest.* 1997; 99: 110—116.
 116. Zimmerman I.I., Ringer T.V. Inflammatory responses in sepsis. *Crit. Care Clin.* 1992; 8: 163—189.

Хирургическое лечение сепсиса

И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников,
Н. А. Ефименко, А. М. Светухин

В общем смысле принципы хирургического вмешательства на очагах инфекции, столь ярко и образно представленные в классических трудах В. Ф. Войно-Ясенецкого и постоянно совершенствующиеся в ведущих специализированных клиниках, достаточно хорошо известны практическим хирургам, однако для методических рекомендаций, способных принести реальную пользу, этого мало. Необходимо объективное, статистически-корректное обоснование, полученное в условиях рандомизированного проспективного исследования, и здесь-то и возникают значительные трудности. Они связаны с неоднородностью клинических ситуаций, развивающихся в условиях тяжелого сепсиса и требующих нестандартных клинических решений, разнообразие которых превышает численность типовых вариантов любого из перечисленных выше методов интенсивной терапии и даже их совокупности. Вместе с тем и 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.

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

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

- дренирование гнойных полостей;
- удаление очагов инфицированного некроза;
- удаление внутренних источников контаминации — колонизированных имплантатов (искусственных клапанов сердца, сосудистых или суставных протезов), инородных тел, временно с лечебной целью введенных в ткани или внутренние среды организма (трубчатых дренажей и катетеров), 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 дренировании абсцессов. Абсцесс — ограниченное скопление тканевого детрита, бактерий и лейкоцитов. Отграничение является следствием воспалительной инфильтрации окружающих тканей и сопутствующего воспалению коагуляционного каскада, сопровождающихся генерацией и организацией фибрина. В результате образуется фиброзная капсула, формирующая стенки абсцесса.

Смысл дренирования — в поддержании постоянного оттока жидкого содержимого из ограниченной полости, образовавшейся вследствие инфекционно-деструктивного процесса. Дренирование может быть закрытым (герметичным) или открытым (допускающим поступление воздуха в дренажную систему), аспирационным или ирригационно-аспирационным, постуральным (зависимым от положения тела пациента), сифонным (обеспечивающим попеременное заполнение и опорожнение полости), проточным (осуществляемым с помощью перфорированной трубки, проходящей через полость и орошающей ее током жидкости). Следует иметь в виду, что современные марлевые салфетки, приготовленные из синтетических и полусинтетических материалов, полностью утратили капилляроскопичность и не могут использоваться в целях дренирования.

Если абсцесс представляет собой хорошо отграниченную замкнутую полость, он может быть достаточно быстро ликвидирован путем чрескожного дренирования. Если одна из стенок абсцесса тесно прилежит к стенке полого органа (кишки) или находится с ней в общем инфильтрате, может наступить естественная самоликвидация абсцесса путем внутреннего дренирования в полый орган. Однако если в аналогичной ситуации осуществить чрескожное дренирование глубокого абсцесса, содержимое абсцесса устремится по пути наименьшего сопротивления, то есть через кожную рану, увлекая за собой содержимое кишки. В результате образуется глубокий кишечный свищ, закрытие которого представляет самостоятельную проблему. Указанные обстоятельства определяют необходимость более полноценной дооперационной диагностики расположения межпе-

тельного абсцесса в целях выбора адекватной хирургической тактики. По той же причине представляет опасность чрескожное вскрытие перифокальных абсцессов при дивертикулах сигмовидной или реже других отделов ободочной кишки. В таком случае вследствие перфорации тонкостенного дивертикула перифокальный абсцесс имеет изначальное сообщение с полостью толстой кишки, и поэтому чрескожное его дренирование нерационально. Операция должна быть спланирована таким образом, чтобы риск контаминации окружающих тканей был минимальным.

Хирургическая обработка очага с целью удаления инфицированного некроза (некрэтомия)

Удаление некротически измененных тканей может быть выполнено только после полноценного раскрытия очага деструкции и оценки состояния измененных тканей. При наличии явных признаков инфицирования некротические ткани подлежат иссечению. Полезность иссечения инфицированных некротизированных тканей зависит от размеров некроза, сроков существования очага и выраженности воспалительной реакции окружающих тканей. На ранних стадиях форсирования некроза зона демаркации выражена неотчетливо на фоне переходной зоны гипервоспаления, которая отличается повышенной кровоточивостью. Если подобная ситуация достоверно установлена до начала операции, лучшие перспективы имеет выжидательная тактика с динамическим контролем. Нарастание местных и общих признаков воспалительной реакции свидетельствует об инфицировании некроза и обосновывает показания к активной хирургической тактике. В том случае когда неинфицированный некроз обнаружен в ходе операции, иссечению подлежат только явно нежизнеспособные ткани вне переходной зоны воспаления, чтобы избежать опасности кровотечения. При тонком слое некротических тканей они могут быть удалены с помощью гидрофильных повязок или путем использования некролитических свойств продуктов, содержащих ферменты.

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

Инородные тела (инфицированные внутрисосудистые катетеры, дренажи, забытые марлевые шарики, тампоны) служат резервуарами, поддерживающими вегетацию микроорганиз-

мов и защищающими их от воздействия естественных противомикробных факторов организма. Они увеличивают риск развития прогрессирующего инфекционного процесса и поэтому в принципе подлежат удалению. Однако при этом следует оценить и сопоставить не только формальные показания к операции, но и общесоматический статус пациента, от которого во многом зависит риск вмешательства.

Дифференцированный подход к лечению источника инфицирования в виде перфорации полого органа

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

Оценка показаний к активной хирургической тактике контроля источника при лечении свища

Прежде всего должна быть оценена потенциальная эффективность мероприятий по контролю за источником инфекционного процесса. В ряде ситуаций — распространенный перитонит, клостридиальный мионекроз — очевидность показаний не вызывает сомнений. В некоторых случаях это значительно менее очевидно.

Так, развивающиеся при пневмонии абсцессы легких могут быть дренированы оперативно, однако с большим эффектом и меньшими осложнениями тот же эффект достигается с помощью постурального дренажа или других мероприятий, не сопровождающихся травматичными вмешательствами.

Зависимость вероятности положительного эффекта от степени санации очага инфекционного процесса остается недо-

статочно доказанной для большинства инфекционных процессов. В то же время анализ больших групп пациентов, включенных в различные исследования, показывает, что неадекватный контроль над источником инфекционного процесса чаще ассоциируется с худшим прогнозом.

Оценка качества оказания хирургической помощи базируется на мнении экспертов.

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

Временные категории выполнения оперативного вмешательства

Своевременность выполнения операции подразумевает, что эффект вмешательства сопоставим с риском его выполнения. Общая анестезия или снижение интенсивности мониторинга в рентгенооперационной приводят к повышению риска развития осложнений у пациента, не получившего полного объема мероприятий интенсивной терапии. Хирургическое вмешательство у больного с острым панкреонекрозом может элиминировать потенциальный или уже реальный очаг инфекции, но достоверно увеличивает риск развития жизнеопасного кровотечения в связи с отсутствием линии демаркации.

Общим принципом должно быть выполнение оперативного вмешательства только у пациента, достигшего стабилизации витальных функций, при этом темп выполнения мероприятий интенсивной терапии должен быть максимально быстрым. Иногда операция может быть частью комплекса реанимационных мероприятий (операции при разрыве микотической аневризмы).

При септическом шоке, обусловленном обширным инфарктом кишечника или распространяющимся клостридиальным мионекрозом, достижение полной реанимации невозможно до тех пор, пока распространение инфекционного процесса не будет остановлено. Тем не менее даже в этих условиях быстрая и агрессивная реанимация может снизить риск развития осложнений наркоза.

Надо помнить, что в большинстве ситуаций хирургический контроль над источником инфекции относится к **неотложным**, а не к **экстренным** оперативным вмешательствам.

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

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

Некротизирующие инфекции мягких тканей

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

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

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

Гнойно-септические осложнения панкреонекроза

Результаты многолетних исследований, проводимых в клинике академика В. С. Савельева, позволяют сформулировать основные положения хирургической тактики при стерильных и инфицированных формах панкреонекроза (подробно этот вопрос изложен в «Руководстве по неотложной хирургии органов брюшной полости», опубликованном в 2004 г. под редакцией В. С. Савельева). Многообразие вариантов хирургической тактики при панкреонекрозе определяется распространенностью некротического поражения железы и забрюшинной клетчатки, инфицированием зон некроза и общим состоянием больного (*табл. 1, 2*).

Таблица 1

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

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

Таблица 2

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

Характер гнойно-некротического очага	Клинико-морфологическая форма		
	Инфицированный панкреонекроз	Инфицированный панкреонекроз + абсцесс	Абсцесс или инфицированная псевдокиста
	Некротическая масса преобладает над экссудативным компонентом	Некротическая масса соизмерима с экссудативной	Экссудативный компонент преобладает над некротическим или последний минимален
Сроки заболевания	1—2-я неделя	2—3-я неделя	3—4-я неделя и более

Варианты хирургической тактики

I этап	Лапаротомия	Транскутанное дренирование под УЗИ- или КТ-контролем	Транскутанное дренирование под УЗИ- или КТ-контролем
II этап		При неэффективности транскутанных методов — лапаротомия	
III этап	Транскутанное дренирование резидуальных очагов под УЗИ- и КТ-контролем		

Сепсис в начале XXI века

Окончание таблицы 2

Характер гнобно-некротического очага	Клинико-морфологическая форма		
	Инфицированный панкреонекроз	Инфицированный панкреонекроз + абсцесс	Абсцесс или инфицированная псевдокиста
Сроки заболевания	1–2-я неделя	2–3-я неделя	3–4-я неделя и более
Доступ	Бисубкостная или срединная лапаротомия ± синхронная люмботомия	Одно- и/или двусторонняя субкостная лапаротомия	Внебрюшинный (люмботомия) или субкостная лапаротомия
Дренирование забрюшинного пространства	«Открытый», реже «полукрытый» методы		«Закрытый», реже «полукрытый» методы
Оптимальные режимы некрэкстрэктомии	По программе через 24–72 ч	По программе через 48–72 ч	По требованию

Дополнительные исследования для диагностики глубоко расположенных очагов инфекции

Диагностика глубоких, в том числе интраабдоминальных, очагов инфекции может быть выполнена с помощью УЗИ или КТ. УЗИ имеет определенные преимущества за счет портативности аппаратуры и дешевизны, однако является в значительной степени оператор-зависимой методикой. КТ особенно эффективна в оценке состояния ретроперитонеума.

Два ретроспективных исследования оценили эффективность КТ и УЗИ для диагностики интраабдоминальных абсцессов. Точность УЗИ варьировала от 75 до 96%, в то время как КТ — от 71 до 100%. Статистически значимой разницы 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

Транскутанное дренирование диагностированного и доступного очага внутриабдоминальной инфекции должно рассматриваться в качестве мероприятия первого выбора. Дренирование с помощью катетера также может быть использовано в качестве временной меры, чтобы обеспечить условия для стаби-

лизации основных витальных функций. Лапаротомия остается операцией выбора для тех ситуаций, когда скопления жидкости и (или) некротические ткани не могут быть эффективно удалены путем чрескожного дренирования. Лапаротомия также показана при необходимости устранения продолжающегося поступления в свободную брюшную полость инфекта из какого-либо источника за пределами сформировавшегося абсцесса. Если клиническое состояние пациента не улучшается в результате первичного дренирования, последующее КТ-исследование 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, что релапаротомия по требованию, то есть в связи с ухудшением клинического состояния, отсутствием улучшения, развитием полиорганной недостаточности, является вполне эффективной, как и более активный подход по сравнению с консервативным наблюдением и обследованием. Плановая релапаротомия показана для пациентов:

- с ишемическими повреждениями кишечника, когда необходимо выполнить second look для оценки жизнеспособности кишки;
- для пациентов с панкреонекрозом, когда зона демаркации не полностью определена;
- когда кровотечение не позволило в полной мере выполнить некрэктомию;
- при явной неэффективности первичной санации брюшной полости в ходе операции.

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

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

Хотя некроз тканей достаточно часто может быть выявлен рентгенологически по наличию газа, отсутствию контрастирования при проведении исследования с внутривенными контрастными методиками, не существует консервативного метода, который мог бы достоверно исключить наличие не-

ротических тканей. Поэтому в ситуациях, когда развивается жизнеугрожающая инфекция, возникает необходимость верификации диагноза оперативным путем.

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

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

Выполнение разгрузочных операций, отведение пассажа содержимого желудочно-кишечного тракта выше дефекта стенки (перфорации или повреждения) и выбор дифференцированной оперативной тактики

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

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

Хотя принцип проксимального отведения потока остается широко распространенным, как наиболее безопасный и консервативный, его универсальность подвергается сомнению.

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

Диагностическая неопределенность

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

Заключение

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

Попытка найти ответы через использование принципов доказательной медицины оказывается не всегда состоятельной. Опытные клиницисты, способные инициировать новые подхо-

ды или модифицировать распространенные способы контроля за источниками хирургической инфекции, прекрасно знают, что клиническая интуиция иногда может подсказывать другое решение. В лечении конкретного пациента только положительная клиническая динамика является наиболее важным маркером эффективности избранного лечебного подхода.

Оценка адекватности хирургической санации очага инфекции может быть сложной. Итоговая оценка может основываться лишь на клиническом улучшении, которое выражается в:

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

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

Клиническая динамика в случае ухудшения определяет необходимость повторной ревизии очага инфекции. Остаточная полость абсцесса может быть продемонстрирована в ходе КТ- или УЗИ-исследования. Ретроперитонеальный некроз может быть выявлен в ходе КТ-исследования. Диагноз инфекции инородного тела требует соответствующего анамнеза транзиторной bacteriemi. Продолжающаяся контаминация в результате дефекта стенки ЖКТ может быть выявлена в ходе рентгеноконтрастного исследования.

Таковыми представляются общие принципы хирургического контроля очага инфекции. Их практическая реализация, однако, значительно дифференцирована и, как правило, не может быть использована в виде простого алгоритма, пригодного во всех случаях. Более того, принципы доказательной медицины для этих методов слабо реализуемы. В завер-

шающем анализе неувимый процесс опытного хирургического суждения является неопенимым при решении если не всех, то большинства клинических проблем.

Список литературы

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; 27: 49—62.
2. Knochel J.Q., Koehler P.R., Lee T.G., Welch D.M. Diagnosis of abdominal abscesses with computed tomography, ultrasound, and (sup III) In leukocyte scans. *Radiology* 1980; 137: 425—432.
3. Korobkin M., Callen P.W., Filly R.A., et al. Comparison of Computed tomography, ultra-sonography, and gallium-67 scanning in the evaluation of suspected abdominal abscess *Radiologe* 1978; 129: 89—93.
4. Machado M.C., Bacchella T., Monteiro da Cunha J.E. Surgical treatment of pancreatic necrosis *Dig Dis Sci* 1986; 31: 25.
5. Majesci J.A., Alexander J.W. Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 1983; 145: 784—787.
6. Miller J.D. The importance of early diagnosis and surgical treatment of necrotizing fasciitis *Surg. Gynecol Obstetr* 1983; 157: 197—200.

Антимикробная терапия сепсиса

С. В. Яковлев, С. В. Сидоренко,
Т. В. Попов, В. Б. Белобородов

Антимикробные средства являются важнейшим компонентом комплексной терапии сепсиса. В последние годы были получены убедительные данные о том, что ранняя адекватная эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса приводит к снижению летальности и частоты осложнений (**уровень доказательности С**). Серия ретроспективных исследований позволяет также заключить, что адекватная антибактериальная терапия снижает летальность при сепсисе, вызванном грамотрицательными микроорганизмами (**уровень доказательности С**), грамположительными микроорганизмами (**уровень доказательности D**) и грибами (**уровень доказательности С**).

С учетом данных об улучшении исхода заболевания при ранней адекватной антибактериальной терапии антибиотики при сепсисе должны назначаться неотложно после уточнения нозологического диагноза и до получения результатов бактериологического исследования (эмпирическая терапия). После получения результатов бактериологического исследования режим антибактериальной терапии может быть изменен исходя из выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности.

Этиологическая диагностика сепсиса

Микробиологическая диагностика сепсиса является определяющей в выборе адекватных режимов антибактериальной терапии. Антибактериальная терапия, направленная на известного возбудителя, обеспечивает значительно лучший клинический эффект, чем эмпирическая, направленная на широкий круг вероятных возбудителей. Именно поэтому микробиологической диагностике сепсиса следует уделять не меньше внимания, чем вопросам выбора режима терапии.

Микробиологическая диагностика сепсиса предполагает исследование вероятного очага (очагов) инфекции и периферической крови. В том случае если из предполагаемого очага инфекции и из периферической крови выделяется один и тот же микроорганизм, его этиологическую роль в развитии сепсиса следует считать доказанной.

При выделении различных возбудителей из очага инфекции и периферической крови необходимо оценивать этиологическую значимость каждого из них. Например, в случае сепсиса, развившегося на фоне поздней нозокомиальной пневмонии, при выделении из дыхательных путей *P. aeruginosa* в высоком титре, а из периферической крови — коагулазонегативного стафилококка последний, скорее всего, следует расценивать как контаминирующий микроорганизм.

Эффективность микробиологической диагностики полностью зависит от правильности забора и транспортировки патологического материала. Основными требованиями при этом являются: максимальное приближение к очагу инфекции, предотвращение контаминации материала посторонней микрофлорой и пролиферации микроорганизмов во время транспортировки и хранения до начала микробиологического исследования. Перечисленные требования удастся соблюсти в наибольшей степени при использовании специально разработанных приспособлений промышленного производства (специальные иглы или системы для забора крови, совместимые с транспортными средами, контейнерами и т.д.).

Использование приготовленных в лаборатории питательных сред для гемокультуры, ватных тампонов для забора материала, а также различного рода подручных средств (посуда из-под пищевых продуктов) должно быть исключено. Конкретные протоколы забора и транспортировки патологического материала необходимо согласовать с микробиологической службой учреждения и строго выполнять.

Особо важное значение в диагностике сепсиса имеет исследование периферической крови. Наилучшие результаты удается получить при использовании сред промышленного производства (флаконов) в сочетании с автоматическими анализаторами роста бактерий. Однако необходимо иметь в виду, что бактериемия — присутствие микроорганизма в системном кровотоке — не является патогномоничным признаком сепсиса. Обнаружение микроорганизмов даже при наличии факторов риска, но без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспалительного ответа должно расцениваться не как сепсис, а как транзиторная бактериемия. Ее возникновение описано после лечебных и диагностических манипуляций, таких как бронхо- и фиброгастроскопия, колоноскопия.

При строгом выполнении требований забора материала и использовании современных микробиологических методик положительная гемокультура при сепсисе наблюдается более

чем в 50% случаев. При выделении типичных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также грибов для постановки диагноза, как правило, достаточно одного положительного результата. Однако при выделении микроорганизмов, являющихся кожными сапрофитами и способных контаминировать образец (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуются две положительные гемокультуры. Современные автоматические методы исследования гемокультуры позволяют зафиксировать рост микроорганизмов в течение 6—8 ч инкубации (до 24 ч), что позволяет еще через 24—48 ч получить точную идентификацию возбудителя.

Для проведения адекватного микробиологического исследования крови следует строго соблюдать определенные правила:

- кровь для исследования необходимо забирать до назначения антибиотиков. Если больной уже получает антибактериальную терапию, то кровь следует забирать непосредственно перед очередным введением препарата. Ряд коммерческих сред для исследования крови имеет в своем составе сорбенты антибактериальных препаратов, что повышает их чувствительность;
- стандартом исследования крови на стерильность является забор материала из двух периферических вен с интервалом до 30 мин, при этом из каждой вены кровь необходимо отбирать в два флакона (со средами для выделения аэробов и анаэробов). Однако в последнее время целесообразность исследования на анаэробы подвергается сомнению из-за неудовлетворительного соотношения между стоимостью и эффективностью. При высокой стоимости расходных материалов для исследования частота выделения анаэробов крайне низка. На практике при ограниченных финансовых возможностях достаточно выполнить забор крови в один флакон для исследования аэробов. При наличии подозрений на грибковую этиологию необходимо использовать специальные среды для выделения грибов.

Показано, что большее количество проб не имеет преимуществ в плане частоты выявления возбудителей. Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода (**уровень доказательности C**). Имеются рекомендации по забору крови за два часа до пика лихорадки, однако это выполнимо только у тех пациентов, у кого подъем температуры имеет устойчивую периодичность;

- кровь для исследования необходимо забирать из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии (**уровень доказательности С**).

Не допускается забор крови из катетера! Исключением являются случаи подозрения на катетер-ассоциированный сепсис. В этом случае целью исследования является оценка степени контаминации микробами внутренней поверхности катетера и забор крови из катетера является адекватным поставленной цели исследования. Для этого следует провести одновременное количественное бактериологическое исследование крови, полученной из интактной периферической вены и из подозрительного катетера. Если из обоих образцов выделяется один и тот же микроорганизм, а количественное соотношение обсемененности образцов из катетера и вены равно или более 5, то катетер, по всей видимости, является источником сепсиса. Чувствительность данного метода диагностики составляет более 80%, а специфичность достигает 100%;

- забор крови из периферической вены следует проводить с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте венепункции дважды обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение как минимум 1 мин. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70% спиртом. При венепункции оператор использует стерильные перчатки и стерильный сухой шприц. Каждую пробу (около 10 мл крови или в объеме, рекомендованном инструкцией производителя флаконов) забирают в отдельный шприц. Крышку каждого флакона со средой перед прокалыванием иглой для инокуляции крови из шприца обрабатывают спиртом. В некоторых системах для посева крови используются специальные магистрали, позволяющие производить забор крови из вены без помощи шприца — самотеком, под присасывающим действием вакуума во флаконе с питательной средой. Эти системы имеют преимущество перед остальными, так как исключается один из этапов манипуляции, потенциально повышающий вероятность контаминации, — использование шприца. Тщательная обработка кожи, крышки флакона и использование коммерческих систем для забора крови с переходником позволяют снизить степень контаминации образцов до 3% и менее.

Этиология сепсиса

Возбудителями сепсиса могут быть бактерии и грибы, причем на долю первых приходится более 95% случаев. В настоящее время в большинстве многопрофильных медицинских учреждений частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса приблизительно одинакова. Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (см. табл. 6 в главе «Антимикробная терапия сепсиса»). Немаловажное значение, определяющее этиологию сепсиса, имеет факт участия в септическом процессе кишечника. Нарушение микроциркуляции ведет к патологической проницаемости слизистой оболочки, что сопровождается транслокацией бактерий и их эндотоксинов в портальную систему, а затем — в систему общей циркуляции.

Увеличение продолжительности жизни пациентов, перенесших критические состояния, популярность схем комбинированной антибиотикотерапии и применение новых препаратов широкого спектра обусловили появление в последние годы прежде редко встречавшихся микроорганизмов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium* spp. В отделениях трансплантологии и онкологии не является исключением сепсис, вызванный грибами (обычно *Candida* spp.).

Обоснование режимов эмпирической антимикробной терапии сепсиса

Эмпирический выбор антибактериальных препаратов уже на первом этапе лечения диктует необходимость применения антибиотиков с достаточно широким спектром активности, иногда в комбинации, так как существует обширный перечень потенциальных возбудителей с различной чувствительностью. При локализации первичного очага в брюшной полости и ротоглотке следует также подразумевать участие в инфекционном процессе анаэробных микроорганизмов. Более определенное суждение об этиологии сепсиса возможно в случаях бактериемии после спленэктомии и катетер-ассоциированной бактериемии.

Другим важным параметром, определяющим программу стартовой эмпирической терапии сепсиса, является тяжесть

заболевания. Тяжелый сепсис, характеризующийся наличием полиорганной недостаточности (ПОН), имеет более высокий процент летальности и чаще приводит к развитию терминального септического шока. Результаты антибактериальной терапии тяжелого сепсиса с ПОН значительно хуже по сравнению с сепсисом без ПОН, поэтому применение максимального режима антибактериальной терапии у больных с тяжелым сепсисом должно осуществляться на самом раннем этапе лечения (**уровень доказательности С**).

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

Таким образом, рекомендации по выбору эмпирического режима терапии сепсиса должны базироваться на следующих основных факторах:

- спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага (*см. табл. 6 в главе «Антимикробная терапия сепсиса»*);
- уровень резистентности нозокомиальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга¹;
- условия возникновения сепсиса (внебольничный или нозокомиальный);
- тяжесть инфекции, оцененная по наличию полиорганной недостаточности или шкале АРАСНЕ II.

В приведенных ниже программах терапии антибактериальные препараты ранжированы по двум уровням — средства 1-го ряда (оптимальные) и альтернативные средства.

Средства 1-го ряда — режимы антибактериальной терапии, применение которых с позиций доказательной медицины и по мнению экспертов позволяет с наиболее высокой вероятностью достичь клинического эффекта. При этом также учитывался принцип разумной достаточности, то есть по возможности в качестве средств выбора рекомендовались антибиотики с более узким спектром антимикробной активности.

К альтернативным отнесены антибактериальные средства, эффективность которых при данной патологии также установлена, но рекомендуются они во вторую очередь по различным причинам (стоимость, переносимость, уровень устойчи-

¹ Все рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиального сепсиса без учета локального уровня антибиотикорезистентности будут иметь условный характер.

вости) и назначаются при недоступности или непереносимости средств 1-го ряда.

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

Сепсис с неустановленным очагом инфекции

Рациональный выбор режима антибактериальной терапии сепсиса определяется не только локализацией источника (очага) инфекции, но и условиями возникновения инфекции (внебольничная или нозокомиальная) (табл. 1). Если есть основания предположить внебольничный характер инфекции, то препаратами выбора могут быть цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолоны. Среди последних преимущество имеют препараты нового поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие более высокой активностью против грамположительных бактерий. Допустимо также использование цефалоспоринов II поколения или защищенных аминопенициллинов (амоксикаллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (гентамицин, нетилмицин). Учитывая высокую вероятность абдоминальных источников инфекции, цефалоспорины и левофлоксацин целесообразно комбинировать с метронидазолом. При тяжелом внебольничном сепсисе с полиорганной недостаточностью и критическом состоянии пациента (APACHE II более 15 баллов) наиболее эффективным будет режим терапии с максимально широким спектром: карбапенем (имипенем, меропенем, эртапенем) или цефалоспорин IV поколения, цефепим в сочетании с метронидазолом или фторхинолоны последнего поколения (левофлоксацин + метронидазол или моксифлоксацин).

При выборе адекватного режима терапии нозокомиального сепсиса следует планировать не только охват всех потенциальных возбудителей, но и возможность участия в инфекционном процессе полирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов. Необходимо учитывать широкое распространение в медицинских учреждениях нашей страны (особенно в многопрофильных «скоромощных» стационарах, отделениях реанимации и интенсивной тера-

пии) метициллин-резистентных стафилококков, некоторых энтеробактерий (*Klebsiella* spp., *E. coli*) — продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (что сопровождается снижением эффективности цефалоспоринов и часто аминогликозидов и фторхинолонов), синегнойной палочки, устойчивой к гентамицину, цiproфлоксацину, ингибитор-защищенным пенициллинам. В настоящее время мы должны признать, что оптимальным режимом эмпирической терапии тяжелого нозокомиального сепсиса с ПОН являются карбапенемы (имипенем, меропенем) как препараты, обладающие наиболее широким спектром активности. К ним отмечается наименьший уровень резистентности среди внутрибольничных штаммов грамотрицательных бактерий. В некоторых ситуациях достойной альтернативой карбапенемам являются цефепим, защищенные антипсевдомонадные бета-лактамы (цефоперазон/сульбактам, пиперацillin/тазобактам) и цiproфлоксацин в адекватных дозах. В случае неэффективности указанных режимов терапии следует оценить целесообразность дополнительного назначения ванкомицина или линезолида, а также системных антимикотиков (флуконазол, амфотерицин В).

Таблица 1

Рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса с неустановленным первичным очагом

Условия возникновения	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Сепсис, развившийся во внебольничных условиях ¹	Левифлоксацин ± метронидазол Моксифлоксацин Цефотаксим ± метронидазол Цефтриаксон ± метронидазол Амоксициллин/клавуланат ± аминогликозид	Ампициллин/сульбактам ± аминогликозид Офлоксацин ± метронидазол Пefлоксацин ± метронидазол Цiproфлоксацин ± метронидазол
Сепсис, развившийся в условиях стационара, APACHE < 15 без ПОН	Цефепим ± метронидазол Цефоперазон/сульбактам	Имипенем Меропенем Цефтазидим ± метронидазол Цiproфлоксацин ± метронидазол
Сепсис, развившийся в условиях стационара, APACHE > 15 и/или ПОН ²	Имипенем Меропенем	Цефепим ± метронидазол Цефоперазон/сульбактам Цiproфлоксацин ± метронидазол

¹При тяжелом сепсисе с полиорганной недостаточностью или критическом состоянии пациента наибольший клинический эффект ожидается при назначении карбапенема (имипенем, меропенем, эртапенем), или цефепима с метронидазолом, или новых фторхинолонов (левифлоксацин, моксифлоксацин).

²При высоком риске инфицирования MRSA следует учитывать целесообразность присоединения ванкомицина или линезолида к любому режиму терапии.

Сепсис с установленным первичным очагом инфекции

Программы эмпирической антибактериальной терапии сепсиса существенно не отличаются от подходов терапии инфекций той локализации, где находится первичный очаг генерализованной инфекции (*табл. 2*). В то же время при тяжелом сепсисе с ПОН под адекватной антибактериальной терапией мы понимаем использование максимально эффективного антибиотика уже на первом этапе эмпирической терапии, учитывая крайне неблагоприятный прогноз и возможность быстрого прогрессирования процесса до септического шока.

Таблица 2

Рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса
с установленным первичным очагом

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Брюшная полость	Внебольничная	Амоксициллин/клавуланат ± аминогликозид (гентамицин, нетилимцин) Цефотаксим + метронидазол Цефтриаксон + метронидазол	Ампициллин/сульбактам ± аминогликозид (гентамицин, нетилимцин) Левифлоксацин + метронидазол Моксифлоксацин Офлоксацин + метронидазол Пефлоксацин + метронидазол Тикарциллин/клавуланат Цефуросим + метронидазол ± аминогликозид (гентамицин, нетилимцин) Эртапенем
	Нозокомиальная APACHE < 15 без ПОН	Цефепим + метронидазол Цефоперазон/сульбактам	Имипенем Левифлоксацин + метронидазол Меропенем Цефтазидим + метронидазол Ципрофлоксацин + метронидазол
	Нозокомиальная APACHE > 15 и/или ПОН	Имипенем Меропенем	Цефепим + метронидазол Цефоперазон/сульбактам ± амикацин Ципрофлоксацин + метронидазол ± амикацин
Легкие	Нозокомиальная пневмония вне ОРИТ	Левифлоксацин Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем Офлоксацин Цефепим Эртапенем
	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ,	Цефепим Цефтазидим + амикацин	Имипенем Меропенем Цефоперазон/сульбактам ± амикацин

Антимикробная терапия сепсиса

Продолжение таблицы 2

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
	APACHE < 15 без ПОН		Ципрофлоксацин ± амикацин
	Нозоко- миальная пневмония в ОРИТ, APACHE < 15 и/или ПОН ¹	Имипенем Меропенем	Цефепим ± амикацин
Кожа, мягкие ткани	III уровень поражения (кожа, под- кожная клет- чатка, фас- ции, мышцы)	Амоксициллин/клавуланат Левифлоксацин ± клинда- мицин или метронидазол	Имипенем Меропенем Цефепим + клиндамицин или метронидазол Цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин или метронида- зол Ципрофлоксацин/офлокса- цин + клиндамицин или метро- нидазол Эртапенем
Кожа, мягкие ткани, кости	С вовлече- нием костей	Имипенем Меропенем Цефепим + метронидазол или клиндамицин Амоксициллин/клавуланат	Левифлоксацин + метронидазол Цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин или метронида- зол Цефоперазон/сульбактам Ципрофлоксацин/офлокса- цин + клиндамицин или метро- нидазол
	Некротизи- рующие инфекции	Имипенем Меропенем	Цефепим + клиндамицин Цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин
	Укусы	Амоксициллин/клавуланат	Доксициклин
	На фоне трофических нарушений	Предложить однозначные рекомендации по лечению данной группы инфекций не представляется возможным в связи с крайним разнообразием клинических форм и этиологии. Для выбора режима антибактериальной терапии необходима консультация специалистов по антибактериальной терапии	
Почки	Внебольнич- ный	Офлоксацин Пефлоксацин Цефотаксим Цефтриаксон	Левифлоксацин Моксифлоксацин Ципрофлоксацин
	Нозоко- миальный ²	—	Имипенем Меропенем Цефепим
После спленэктомии	—	Цефотаксим Цефтриаксон Амоксициллин/клавуланат	Имипенем Левифлоксацин Меропенем Цефепим

Сепсис в начале XXI века

Окончание таблицы 2

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
ЦНС	Внебольничные инфекции, в т.ч. открытые травмы черепа и позвоночника	Цефотаксим Цефтриаксон	Меропенем Хлорамфеникол
	Нозокомиальные инфекции ¹	Меропенем Цефепим	Пефлоксацин Хлорамфеникол
Катетер-ассоциированный	—	Ванкомицин Линезолид	Оксациллин + гентамицин Цефазолин + гентамицин Рифампицин + цiproфлоксацин (ко-тримоксазол) Фузидиевая кислота + цiproфлоксацин (ко-тримоксазол)

¹ При высоком риске MRSA следует обсудить целесообразность присоединения ванкомицина или линезолида к любому режиму терапии; линезолид характеризуется лучшим проникновением в ткань легких и ЦНС.

² Пациенты с апостематозным пиелонефритом должны получать антибактериальную терапию по программе нозокомиального пиелонефрита.

В случае ангиогенного (катетерного) сепсиса, в этиологии которого преобладают стафилококки, наиболее надежным режимом терапии являются ванкомицин и линезолид.

Планирование этиотропной терапии сепсиса

При выделении из крови или первичного очага инфекции этиологически значимого микроорганизма появляется возможность проведения этиотропной терапии с учетом чувствительности, что существенно повышает процент успеха лечения (табл. 3).

Таблица 3

Рекомендации по этиотропной терапии сепсиса

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
<i>Грамположительные микроорганизмы</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , ОЧ ¹	Оксациллин Цефазолин	Амоксициллин/клавуланат Цефуросим Левифлоксацин Моксифлоксацин
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , ОР ²	Ванкомицин Линезолид	Рифампицин + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин) Фузидиевая кислота + ко-тримоксазол

Окончание таблицы 3

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
<i>Streptococcus viridans</i>	Ампициллин Бензилпенициллин	Ванкомицин Цефотаксим Цефтриаксон
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефотаксим Цефтриаксон Цефепим	Ампициллин Бензилпенициллин Ванкомицин Имипенем Левифлоксацин Меропенем Моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин ± гентамицин Линезолид
<i>Enterococcus faecium</i>	Линезолид	Ванкомицин + гентамицин
Грамотрицательные микроорганизмы		
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i>	Амоксициллин/ клавуланат Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем Фторхинолон ³ Цефепим
<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. vulgaris</i>	Имипенем Меропенем	Амикацин Цефепим Цефоперазон/сульбактам Цефотаксим Цефтриаксон Ципрофлоксацин
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp.	Имипенем Меропенем Цефепим	Амикацин Цефотаксим Цефтриаксон Ципрофлоксацин
<i>Acinetobacter</i> spp.	Имипенем Меропенем Цефоперазон/ сульбактам	Ампициллин/сульбактам Цефтазидим + амикацин Ципрофлоксацин + амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	Меропенем Цефтазидим ± амикацин Цефепим ± амикацин	Имипенем Цефоперазон/сульбактам ± амикацин Ципрофлоксацин ± амикацин
<i>Burkholderia cepacia</i>	Меропенем Ципрофлоксацин	Цефтазидим Цефоперазон Ко-тримоксазол
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Тикарциллин/клавуланат Доксициклин
<i>Candida</i> spp.	Флуконазол Амфотерицин В	Каспофунгин

¹ОЧ — оксациллиночувствительные штаммы.²ОР — оксациллин-резистентные штаммы.³Левифлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин.

В настоящее время в этиологической структуре внутрибольничного сепсиса наиболее значимая роль принадлежит стафилококкам. При планировании антибиотикотерапии стафилококкового сепсиса следует учитывать широкое распро-

ранение в стационарах метициллин-резистентных стафилококков, особенно среди коагулазонегативных стафилококков.

В случае сепсиса, вызванного метициллиночувствительными *S. aureus* или коагулазонегативными стафилококками, препаратом выбора является оксациллин, причем суточные дозы препарата должны составлять не менее 12 г; при тяжелом сепсисе или локализации первичного очага инфекции в клапанах сердца, ЦНС, костях оксациллин целесообразно комбинировать с гентамицином. При выделении метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка наиболее надежным режимом терапии является ванкомицин или линезолид. Альтернативой этим антибиотикам является рифампицин, к которому сохраняется в настоящее время достаточно хороший уровень чувствительности метициллин-резистентных стафилококков (80—95%), однако следует учитывать возможность быстрого формирования к нему устойчивости при применении препарата в режиме монотерапии. В этой связи оптимальным является комбинация рифампицина с ко-тримоксазолоном или цiproфлоксацином (с учетом чувствительности). Еще одним препаратом, к которому сохраняется хорошая чувствительность метициллин-резистентных стафилококков, является фузидиевая кислота, однако клинические данные по применению этого препарата при сепсисе ограничены. При катетерном сепсисе, вызванном коагулазонегативными стафилококками, антибактериальную терапию можно проводить без удаления катетера, при выделении золотистого стафилококка замена катетера является обязательной. При пневмококковом сепсисе в качестве препаратов начальной терапии следует рассматривать цефалоспорины III поколения, учитывая возрастающую частоту штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину. В последние годы регистрируются также штаммы *S. pneumoniae*, устойчивые к цефалоспорином III—IV поколения и крайне редко к карбапенемам, поэтому при планировании антибиотикотерапии следует резервировать ванкомицин, к которому резистентности не отмечено.

Среди грамотрицательных бактерий в этиологии внутрибольничного сепсиса преобладают энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*). Наибольшие проблемы возникают при выделении штаммов энтеробактерии, характеризующихся множественной резистентностью, причем частота таких штаммов в стационаре в последние годы существенно увеличилась.

Основным механизмом резистентности *Klebsiella pneumoniae* (реже *E. coli*) к бета-лактамам является продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), гидролизующих не-

защищенные пенициллины, цефалоспорины I—III поколения и частично IV поколения. Клинически важным является документированный факт снижения клинической эффективности цефалоспоринов I—III поколения, а также фторхинолонов и аминогликозидов при выделении штаммов — продуцентов БЛРС. Наиболее надежным режимом терапии сепсиса, вызванного *Klebsiella* spp., в настоящее время следует признать назначение карбапенемов на раннем этапе лечения. При нетяжелой инфекции в качестве альтернативы возможно назначение цефепима, показавшего хорошую эффективность при инфекциях, вызванных БЛРС-продуцентами.

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

Большие сложности возникают при проведении антибактериальной терапии сепсиса, вызванного неферментирующими микроорганизмами — *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. Оба характеризуются множественными механизмами резистентности к антибактериальным средствам разных классов и быстрым формированием устойчивости в процессе терапии. Наиболее надежными препаратами в случае выделения *Acinetobacter* spp. являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам. Чувствительность этого микроорганизма к цефепиму и цiproфлоксацину плохо прогнозируема, к другим бета-лактамам антибиотикам обычно наблюдается устойчивость.

Общепринятым стартовым режимом терапии псевдомонадной инфекции является цефтазидим в сочетании с амикацином. Данные рекомендации основаны на сохранении достаточного уровня чувствительности *P. aeruginosa* к цефтазидиму (70—90%) в большинстве медицинских учреждений. Наименьший уровень устойчивости *P. aeruginosa* в стационарах различных регионов нашей страны отмечается к меропенему и цефепиму (чувствительны более 90% штаммов), которые следует рассматривать в качестве альтернативных средств, а при тяжелом сепсисе с ПОН — в качестве средств 1-го ряда. В то же время настораживают отдельные сообщения о возрастании в последние 2—3 года резистентности *P. aeruginosa* к имипенему, цiproфлоксацину, ингибитор-защищенным бета-лактамам.

Анаэробные микроорганизмы имеют клиническое значение не при всех формах сепсиса, а главным образом при локализации первичного очага в брюшной полости (преимущественно грамотрицательные — *Bacteroides* spp.) или мягких тканях (*Clostridium* spp. и др.). В этих случаях оправдано назначение режимов антибактериальной терапии с антианаэробной активностью. Некоторые антибиотики широкого спектра проявляют высокую активность в отношении анаэробных микроорганизмов (защищенные бета-лактамы, карбапенемы) и могут применяться в режиме монотерапии. Цефалоспорины, аминогликозиды и фторхинолоны (кроме моксифлоксацина) клинически значимой активностью против анаэробов не обладают, поэтому должны сочетаться с антианаэробными препаратами — метронидазолом или линкозамидами (клиндамицин, линкомицин). В последние годы клиническое значение линкозамидов как антианаэробных антибиотиков снижается из-за широкого распространения устойчивости *Bacteroides* spp. Клиндамицин сохраняет значение в схемах терапии инфекций мягких тканей (особенно некротизирующих инфекциях), при которых существенна роль клостридиальной флоры (сохраняется хорошая чувствительность к клиндамицину, который также подавляет продукцию бактериями токсинов), а кроме того, остеомиелита с учетом хорошего проникновения препарата в костную ткань. В остальных случаях при смешанных инфекциях в качестве антианаэробного препарата предпочтительнее использовать метронидазол.

Грибковый сепсис относится к наиболее тяжелым формам заболевания с высоким уровнем летальности (50% и выше). Под грибковым сепсисом обычно подразумевается кандидемия и острый диссеминированный кандидоз. Кандидемией называется однократное выделение *Candida* spp. при посеве крови, полученной в период подъема температуры тела выше 38 °C или при наличии других признаков системной воспалительной реакции. Под острым диссеминированным кандидозом понимается сочетание кандидемии с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей или выделение *Candida* spp. из двух и более стерильных в норме локусов.

К сожалению, возможности адекватной терапии грибкового сепсиса ограничены в настоящее время тремя препаратами — амфотерицином В, флуконазолом и каспофунгином. Для практических целей важно иметь представление о родовой принадлежности кандид, так как некоторые из них (*C. glabrata*, *C. krusei*) могут быть резистентны к азолам (флу-

коназол), однако остаются чувствительными к амфотерицину В и каспофунгину. Амфотерицин В может применяться в виде оригинального препарата или его липосомальной формы. Последний препарат обладает существенно более низкой токсичностью по сравнению с оригинальным препаратом. Каспофунгин является новым препаратом, обладающим высокой активностью в отношении возбудителей острого диссеминированного кандидоза.

Применение антибактериальной терапии не означает необходимости одновременного назначения противогрибковых препаратов с целью профилактики инфекции, вызванной грибами (**уровень доказательности С**). Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивного кандидоза рекомендуется только для пациентов с высоким риском возникновения этого осложнения, в частности у хирургических пациентов с повторной перфорацией кишечника.

Активность азолов равна активности амфотерицина В (**уровень доказательности А**). При этом необходимо учитывать наличие резистентности к азолам у *C. krusei* (природная) и у *C. glabrata* (приобретенная). У пациентов, которые получали продолжительные повторные курсы антигрибковой терапии, были выделены *C. albicans*, резистентные к азолам. Имеются данные о целесообразности назначения амфотерицина В в режиме стартовой терапии у пациентов с нестабильными гемодинамическими показателями (**уровень доказательности С**). Комбинированное применение азолов и амфотерицина В не улучшило результатов лечения инвазивного кандидоза (**уровень доказательности В**).

Рекомендованные дозы антибактериальных средств при лечении сепсиса указаны в *таблице 4*.

Таблица 4

Дозы внутривенных антибиотиков
для эмпирической терапии сепсиса

Антимикробные препараты	Дозы
Пенициллины	1—2 млн ЕД 6 раз в сутки (стрептококковые инфекции)
Бензилпенициллин	4 млн ЕД 6—8 раз в сутки (газовая гангрена, менингит)
Ампициллин	2 г 4—6 раз в сутки
Оксациллин	2 г 4—6 раз в сутки
<i>Цефалоспорины I—III поколения без антисинегнойной активности</i>	
Цефазолин	2 г 2—3 раза в сутки
Цефотаксим	2 г 3—4 раза в сутки ¹
Цефтриаксон	2 г 1 раз в сутки ¹
Цефуросим	1,5 г 3 раза в сутки

Сепсис в начале XXI века

Окончание таблицы 4

Антимикробные препараты	Дозы
<i>Цефалоспорины III—IV поколения с антисинегнойной активностью</i>	
Цефепим	2 г 2 раза в сутки
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2—3 г 3 раза в сутки
<i>Карбапенемы</i>	
Имипенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки
Меропенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
<i>Комбинации Р-лактамов с ингибиторами β-лактамаз</i>	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3—4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5 г 3—4 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	3,2 г 3—4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
<i>Аминогликозиды</i>	
Амикацин	15 мг/кг в сутки ²
Гентамицин	5 мг/кг в сутки ²
Нетилимицин	4—6 мг/кг в сутки ²
<i>Фторхинолоны</i>	
Левифлоксацин	500—1000 мг 1 раз в сутки
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Пефлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Ципрофлоксацин	400—600 мг 2 раза в сутки
<i>Препараты с антистафилококковой активностью</i>	
Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Рифампицин	300—450 мг 2 раза в сутки
Фузидиевая кислота	500 мг 4 раза в сутки
<i>Препараты с антианаэробной активностью</i>	
Клиндамицин	600—900 мг 3 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3 раза в сутки
Метронидазол	500 мг 3—4 раза в сутки
<i>Препараты с противогрибковой активностью</i>	
Флуконазол	6—12 мг/кг/сут — внутривенная инфузия со скоростью не более 10 мл/мин
Амфотерицин В	0,6—1,0 мг/кг/сут — внутривенная инфузия в 400 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 0,2—0,4 мг/кг/ч
Амфотерицин В липосомальный	3 мг/кг 1 раз в сутки
Каспофунгин	В первый день — 70 мг 1 раз в сутки, затем — по 50 мг 1 раз в сутки

¹При инфекциях ЦНС суточную дозу следует увеличить в 2 раза.²Суточная доза может вводиться в 1 или 2—3 введения.

Путь введения антимикробных средств

При сепсисе предпочтительным является внутривенное введение антибактериальных средств. Убедительных данных в пользу внутриартериального или эндолимфатического введения антибиотиков не имеется.

Комбинированное применение антибактериальных препаратов

Убедительных данных в пользу рутинного назначения комбинаций антибактериальных препаратов не получено. В последнем опубликованном метаанализе приводятся данные, что при сепсисе комбинация бета-лактамов с аминогликозидами не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией бета-лактамами в плане как клинической эффективности, так и развития резистентности.

Одинаковая клиническая эффективность монотерапии и комбинированной терапии показана для сепсиса, вызванного *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*.

Продолжительность антибактериальной терапии

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

- положительная динамика основных симптомов инфекции;
- отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- нормализация функции ЖКТ;
- нормализация количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы;
- отрицательная гемокультура.

Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз) не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии. Изолированная субфебрильная лихорадка (максимальная дневная температура в пределах $37,9^{\circ}\text{C}$) без обзоров и изменений в периферической крови может быть проявлением постинфекционной астении или небактериального воспаления после оперативного вмешательства и не требует продолжения антибактериальной терапии, так же как и сохранение умеренного лейкоцитоза ($9\text{—}12 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии сдвига влево и других признаков бактериальной инфекции.

Обычные сроки антибактериальной терапии хирургических инфекций различной локализации (инфекции кожи и мягких тканей, перитонит, НП_{ивл}) составляют от 5 до 10 дней. Более длительная антибиотикотерапия нежелательна из-за развития возможных осложнений лечения, риска селекции резистентных штаммов и развития суперинфекции. В недавно опубликованных результатах контролируемого двойного слепого исследования показана одинаковая клиническая и бактериологическая эффективность 8- и 15-дневной терапии НП_{ивл}, при этом риск селекции резистентных штаммов был выше при более длительном курсе лечения.

При отсутствии стойкого клинико-лабораторного ответа на адекватную антибактериальную терапию в течение 5—7 дней необходимо провести дополнительное обследование (УЗИ, КТ и др.) для выявления осложнений или очага инфекции другой локализации.

В определенных клинических ситуациях требуются более длительные режимы антибактериальной терапии. Обычно это рекомендуется для инфекций, локализующихся в органах и тканях, в которых терапевтические концентрации антибиотиков трудно достижимы, следовательно, имеется более высокий риск персистирования возбудителей и рецидивов инфекции. Это относится прежде всего к остеомиелиту, инфекционному эндокардиту, вторичному гнойному менингиту. Кроме того, при инфекциях, вызванных *S. aureus*, обычно также рекомендуют более длительные курсы антибактериальной терапии — 2—3 недели.

Разработанные рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса относятся к наиболее характерным и часто встречающимся в хирургической практике внебольничным и нозокомиальным бактериальным инфекциям. Вместе с тем некоторые сложные клинические ситуации не рассматриваются в настоящем руководстве, так как с трудом поддаются стандартизации. В этом случае вопрос о тактике лечения следует решать совместно со специалистом по антимикробной химиотерапии.

Респираторная терапия при тяжелом сепсисе

Б. Р. Гельфанд, А. И. Ярошецкий, Д. Н. Проценко,
Ю. Я. Романовский, О. В. Игнатенко

Определения и эпидемиология

Синдром системной воспалительной реакции при сепсисе приводит к неспецифическому поражению паренхимы легких и проявляется развитием острого повреждения легких (ОПЛ) или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). По принятому в 1994 г. на Европейско-Американской согласительной конференции определению ОПЛ/ОРДС представляют собой повреждение легких полиэтиологического характера и характеризуются:

- острым началом;
- прогрессирующей артериальной гипоксемией;
- двухсторонней инфильтрацией легочных полей на рентгенограмме органов грудной клетки;
- прогрессирующим снижением податливости легочной ткани при отсутствии признаков острой левожелудочковой сердечной недостаточности — кардиогенного отека легких ($\text{ДЗЛК} \leq 18 \text{ мм рт. ст.}$).

При этом снижение респираторного индекса ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) менее 300 мм рт. ст. соответствует острому повреждению легких, а его снижение менее 200 мм рт. ст. — острому респираторному дистресс-синдрому. Важно отметить неомогенность поражения легочной ткани при этих состояниях — пораженные альвеолы находятся рядом с интактными.

Для объективной оценки степени тяжести повреждения легких и стратификации пациентов с ОПЛ/ОРДС целесообразно использовать шкалу, предложенную J. Murray (табл. 1).

Для оценки тяжести повреждения легких сумму баллов по шкале делят на 4. Оценка в ноль баллов — отсутствие признаков повреждения легких, 0,1—2,5 балла — поражение легких средней степени тяжести, более 2,5 балла соответствует тяжелому течению ОРДС.

Клинико-лабораторные признаки паренхиматозной дыхательной недостаточности выявляют более чем у 50% больных с сепсисом, а при тяжелом сепсисе это число близко к 100%.

Сепсис в начале XXI века

Таблица 1

Шкала оценки тяжести повреждения легких (J. Murray, 1988)

Показатели	Баллы
<i>Рентгенография грудной клетки</i>	
Нет инфильтрации	0
Инфильтрация в одном квадранте	1
Инфильтрация в двух квадрантах	2
Инфильтрация в трех квадрантах	3
Инфильтрация в четырех квадрантах	4
<i>Податливость респираторной системы, мл/см вод. ст.</i>	
> 80	0
60—79	1
40—59	2
20—39	3
≤ 19	4
<i>Респираторный индекс (PaO_2/FiO_2), мм рт. ст.</i>	
≥ 300	0
225—299	1
175—224	2
100—174	3
< 100	4
<i>ПДКВ, см вод. ст.</i>	
≤ 5	0
6—8	1
9—11	2
12—14	3
≥ 15	4

В зависимости от этиологии ОРДС подразделяют на легочный дистресс-синдром (к которому относится ОРДС вследствие первичного поражения легких, например при ушибе легких, аспирации, утоплении, пневмонии, поражении легких токсинами, в т.ч. высокими концентрациями кислорода) и внелегочный ОРДС (поражение легких при тяжелом сепсисе, политравме, операциях с искусственным кровообращением, массивной кровопотере, панкреатите, ДВС-синдроме, черепно-мозговой травме, ожоговой болезни, некоторых инфекционных заболеваниях, эмболиях малого круга кровообращения, иммунологических реакциях). Это имеет большое практическое значение, так как эти варианты отличаются течением воспалительного процесса. При легочной этиологии ОРДС преобладает гомогенное поражение легочной ткани, вовлеченные в воспалительный процесс альвеолы заполнены экссудатом, и вследствие этого потенциальная способность к открытию этих аль-

веол минимальна. При внелегочном дистресс-синдроме в воспалительный процесс вовлечена вся легочная ткань, но поражение легких неомогенно — коллабированные альвеолы находятся рядом с вентилируемыми и нестабильными, причем количество нестабильных (потенциально рекрутируемых альвеол) велико, вследствие чего может быть получен хороший эффект от методов респираторной терапии, направленных на открытие нестабильных альвеол и поддержание их в открытом состоянии. Таким образом, эффективность некоторых приемов современной респираторной терапии при ОРДС вследствие непрямого поражения может не соответствовать эффективности тех же маневров при прямом повреждении легких. Однако у пациентов с тяжелым сепсисом может наблюдаться сочетание этиологических факторов в различных комбинациях. Например, тяжелая политравма с ушибом легких и тяжелым сепсисом, аспирационная пневмония и сепсис или внебольничная пневмония и сепсис. То есть этиология ОРДС при сепсисе часто носит смешанный характер.

Легочная и системная воспалительная реакции

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

При ССВР первой мишенью является паренхима легких, что приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, воспалительному процессу в легочной ткани, нарушению синтеза сурфактанта, коллабированию альвеол и нарушению газообмена.

Однако легкие при ОРДС участвуют в выработке цитокинов и выделяют эти вещества в системный кровоток, приводя к усилению ССВР и прогрессированию ПОН. Доказано выделение паренхимой легких в кровоток фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, -6, -10, гамма-интерферона, простагландинов, лейкотриенов, кининов, каскада комплемента, лактата и других биологически активных веществ, усиливающих системную воспалительную реакцию, процесс активации нейтрофилов, выделения ими протеолитических ферментов и свободных радикалов с системным повреждением эндотелия. Таким образом, кроме системной воспалительной реакции

Сепсис в начале XXI века

при сепсисе возникает локальная органная воспалительная реакция, усиливающая системную. В случае острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома эта локальная воспалительная реакция носит название легочной воспалительной реакции (рис. 1).

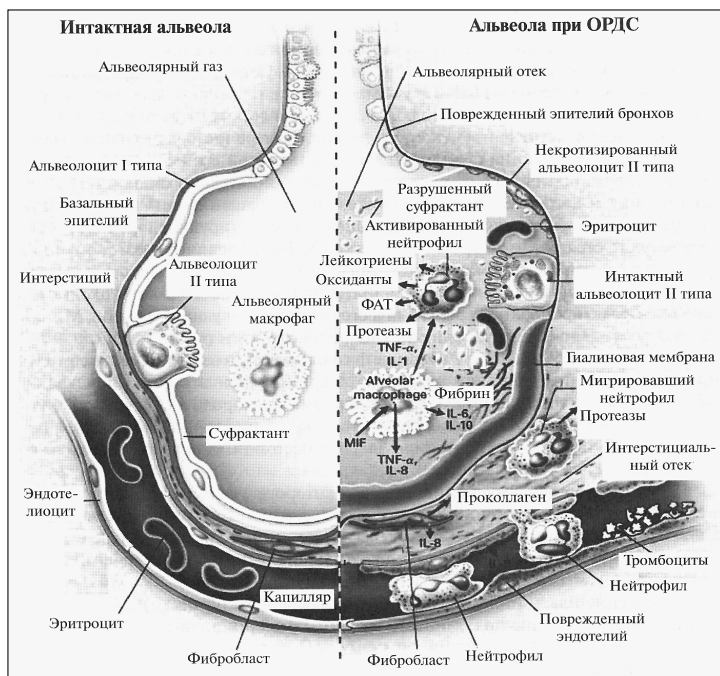


Рис. 1. Механизмы повреждения паренхимы легких при ОРДС

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

Таким образом, в задачи респираторной поддержки при сепсисе, кроме обеспечения газообмена, уменьшения работы дыхания и снижения потребления кислорода дыхательными

мышцами, входит предотвращение вентилятор-индуцированного повреждения легких — баротравмы, волюмотравмы и ателектатической травмы, что препятствует прогрессированию легочной и системной воспалительной реакции.

Задачи респираторной поддержки при тяжелом сепсисе

Оптимизация газообмена

Обеспечение альвеолярной вентиляции (то есть артериального $p\text{CO}_2$ и $p\text{H}$). Осуществляется подбором величины минутной вентиляции легких до достижения нормокапнии (нормовентиляции), то есть PaCO_2 — 35—45 мм рт. ст. В случае крайне тяжелого течения дистресс-синдрома при невозможности поддержания оксигенации другими способами (неэффективности ПДКВ, маневров рекрутирования альвеол, вентиляции легких в положении лежа на животе), при отсутствии неврологических противопоказаний (острый период черепно-мозговой травмы, повышенное внутричерепное давление, опухоль головного мозга, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг и т.д.) возможно применение умеренной (допустимой) гиперкапнии до величин PaCO_2 100 мм рт. ст., однако показания к применению этой методики должны быть строго ограничены, по возможности необходимо уменьшать сроки гиперкапнии, необходимо осуществлять тщательное мониторирование неврологического статуса и проводить глубокую медикаментозную седацию. У пациентов с предсуществующей хронической дыхательной недостаточностью (например, при ХОБЛ) величина PaCO_2 определяется в индивидуальном порядке. Нарастание величины PaCO_2 в динамике у больных с респираторным дистресс-синдромом коррелирует с вероятностью неблагоприятного исхода. Допускается применение гипокапнии (гипервентиляции) при повышенном внутричерепном давлении в соответствии с протоколами лечения соответствующих заболеваний.

Обеспечение артериальной оксигенации (то есть артериального $p\text{O}_2$). Осуществляется подбором параметров респираторной поддержки с целью максимального вовлечения в газообмен нефункционирующих альвеол различными способами (оптимальное ПДКВ, оптимальное инспираторное давление и время, маневр «рекрутирования» альвеол, вентиляция легких в положении лежа на животе, высокочастотная вентиляция легких, инверсное соотношение вдоха к выдоху) и поддержания функциональной остаточной емкости легких, большего

объема закрытия легких, предотвращения отрицательного влияния на гемодинамику и легочное кровообращение, предотвращения вентилятор-индуцированного повреждения легких. При оценке оксигенирующей функции легких используется респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), величина которого (при условии, что потребление кислорода, сердечный индекс, концентрация гемоглобина в крови постоянны и отсутствует сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина) прямо пропорциональна количеству функционирующих альвеол. Минимально достаточным следует считать PaO_2 , равное 60 мм рт. ст., и SaO_2 — 93%. Не имеет смысла поддерживать PaO_2 выше физиологических величин (100 мм рт. ст.), так как повышения доставки кислорода к органам при этом не происходит, а высокие инспираторные фракции кислорода оказывают токсичное влияние на легкие. При подборе параметров респираторной поддержки для оценки функционального состояния альвеол необходимо ориентироваться на следующие параметры:

- респираторный индекс, повышение которого указывает на вовлечение в газообмен ранее не функционировавших альвеол, то есть раскрытие альвеол и поддержание их открытыми (рекрутирование, мобилизация альвеол);
- PaCO_2 , уменьшение которого также свидетельствует об увеличении объема вентилируемых альвеол, то есть уменьшении шунта;
- давление плато (при вентиляции с управляемым объемом), которое обратно пропорционально податливости и прямо пропорционально эластичности респираторной системы;
- дыхательный объем (при вентиляции с управляемым давлением), который прямо пропорционален податливости и обратно пропорционален эластичности респираторной системы;
- расчетные показатели податливости респираторной системы и петли «давление — объем».

Оксигенация артериальной крови при ИВЛ зависит от среднего давления в альвеолах, измерение которого в клинической практике невозможно, поэтому используется аналог — среднее давление в дыхательных путях. Подбор параметров дыхательного цикла позволяет управлять средним давлением в дыхательных путях. **Необходимо поддерживать оптимальное среднее давление в дыхательных путях и уменьшать пиковое давление и давление плато, то есть разница между средним давлением и давлением плато и средним давлением и пиковым давлением должна быть минимальна.**

Уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами

Цель — уменьшение повышенной вследствие сниженной податливости легочной ткани или повышенного сопротивления дыхательных путей работы дыхания, при которой значительно возрастает потребление кислорода дыхательными мышцами и кислородная задолженность.

Предотвращение динамического перераздувания альвеол — волюмотравмы

Использование при респираторной поддержке высоких дыхательных объемов приводит к перераздуванию альвеол, повреждению паренхимы легких, увеличению проницаемости легочных капилляров, повреждению эндотелия капилляров легких и активации медиаторов воспаления, развитию легочной и прогрессированию системной воспалительной реакции, сдавлению легочных капилляров с нарушением микроциркуляции легких, нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений с формированием легочной гипертензии и повышением нагрузки на правый желудочек сердца. При этом большее внимание при подборе параметров респираторной поддержки следует уделять не величине дыхательного объема, а давлению плато — производному показателю, величина которого при респираторной поддержке напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода. Необходим такой подбор параметров респираторной поддержки, чтобы давление плато не превышало 30 см вод. ст. При остром повреждении легких (респираторном дистресс-синдроме) рекомендуется использование дыхательных объемов 6 мл/кг идеальной массы тела (методология малых дыхательных объемов), при этом необходимая минутная вентиляция поддерживается увеличением частоты дыхания. При использовании таких дыхательных объемов в большинстве случаев давление плато не превышает 30 см вод. ст. Распознавание перераздувания альвеол возможно по петле «давление — объем», на которой при появлении перераздувания альвеол появляется верхняя точка перегиба («крыло птицы»). При отсутствии верхней точки перегиба на петле «давление — объем» и давлении плато, меньшем чем 30 см вод. ст., возможно применение более высоких дыхательных объемов с учетом биомеханических свойств респираторной системы и физиологических потребностей пациента, не превышающих 10 мл/кг

массы тела. При уменьшении дыхательного объема для поддержания PaCO_2 на прежнем уровне необходимо увеличить частоту дыхания, принимая во внимание возникающее при этом аутоПДКВ.

Предотвращение коллабирования альвеол и мелких дыхательных путей на выдохе — ателектатической травмы

Ателектатическая травма возникает при циклическом открытии альвеол и мелких дыхательных путей на вдохе и коллабировании их на выдохе вследствие истощения запасов сурфактанта и увеличения вследствие этого сил поверхностного натяжения и объема закрытия легких. Ателектотравма приводит к дополнительному повреждению альвеол, эндотелия капилляров, увеличению проницаемости капилляров легких и выдавливанию сурфактанта из альвеол в дыхательные пути с усилением коллабирования альвеол (ателектазирование). Цель предотвращения ателектатической травмы — увеличение функциональной остаточной емкости легких (больше объема закрытия легких) и перемещение точки начала вдоха по петле «давление — объем» выше нижней точки перегиба (рис. 2). Для увеличения ФОЕ используется оптимальное положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), тщательный подбор которого по петле «давление — объем», кривой квазистатической податливости и газам артериальной крови позволяет уменьшить проявления ателектатической травмы и восстанавливать функциональность альвеол. ПДКВ приводит к повышению среднего давления в дыхательных путях, тем самым увеличивая среднее альвеолярное давление, от которого зависит оксигенация артериальной крови, при этом повышение пикового давления и давления плато незначительно, поэтому вклад ПДКВ в вентилятор-индуцированное повреждение легких минимален. Таким образом, дыхательный объем при вентиляции легких должен колебаться в некоторых очень небольших пределах между нижней и верхней точками перегиба петли «давление — объем», что патофизиологически обосновывает использование малых дыхательных объемов. Такая методология, получившая название протективной вентиляции легких, уменьшает проявления легочной воспалительной реакции и предотвращает прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции при тяжелом сепсисе.

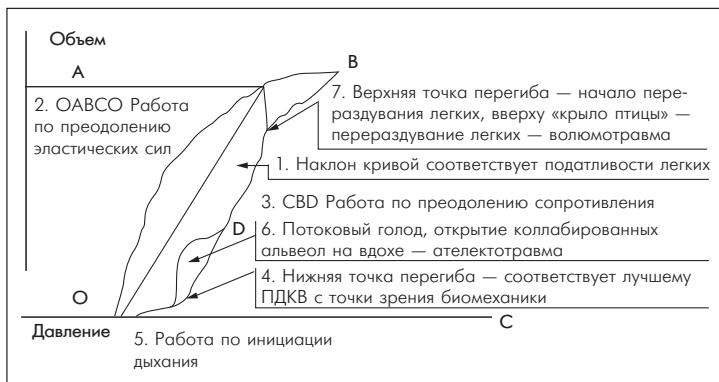


Рис. 2. Клиническое применение петли «давление — объем»

Предотвращение баротравмы

Баротравма приводит к развитию пневмоторакса, пневмомедиастинума, формированию микрокист в интерстиции легких (интерстициальная эмфизема) с развитием системной газовой эмболии, пневмоперитонеума, подкожной эмфиземы. Баротравме подвержены в основном интактные (вентилируемые) участки легочной ткани, где при проведении респираторной поддержки при остром повреждении легких и ОРДС пиковое давление достигает 140 см вод. ст., в то время как в соседних участках давление может не превышать 5—10 см вод. ст. При этом повреждающими факторами считаются пиковое давление в дыхательных путях и давление плато. Пиковое давление в дыхательных путях отражает податливость легочной ткани и сопротивление дыхательных путей, при этом с ростом сопротивления в дыхательных путях отмечается преимущественный рост пикового давления, в то время как при снижении податливости легочной ткани происходит преимущественный рост давления плато. При повышенном сопротивлении в дыхательных путях и высоком пиковом давлении прирост давления в альвеолах небольшой, поэтому вероятность баротравмы возрастает незначительно, а при росте давления плато (то есть снижении податливости легочной ткани) прирост давления в альвеолах значителен, соответственно резко возрастает вероятность баротравмы. Величина давления плато напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода. Поэтому при проведении респираторной поддержки при ОПЛ и ОРДС необходимо в первую очередь избегать превышения давления плато.

Предотвращение прогрессирования органной легочной и системной воспалительных реакций — биотравмы

Предотвращение биотравмы базируется на предотвращении ее компонентов: баротравмы, волюмотравмы, ателектатической травмы, каждая из которых ведет к локальному высвобождению медиаторов воспаления (ФНО, интерлейкинов, лейкотриенов, вазоактивных веществ, прокоагулянтов, гамма-интерферона и т.д.) и выделению их в системный кровоток с формированием полиорганной дисфункции при тяжелом сепсисе. Применение протективной вентиляции легких позволяет предотвратить прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции при тяжелом сепсисе и уменьшить летальность, то есть избежать вентилятор-индуцированного повреждения легких, вентилятор-индуцированной полиорганной недостаточности и «вентилятор-индуцированной» смерти.

Параметры респираторной поддержки

Выбор названия режима респираторной поддержки при ОПЛ и ОРДС не является первостепенной задачей, так как в разных режимах возможен подбор параметров респираторной поддержки и дыхательного цикла в соответствии с показателями биомеханики дыхания, газовым составом артериальной и смешанной венозной крови, показателями гемодинамики и кислородтранспортной функции крови с учетом предотвращения вентилятор-индуцированного повреждения легких. Предпочтение должно отдаваться вспомогательным режимам вентиляции, в которых сам пациент по возможности инициирует максимальное количество вдохов, так как в этом случае улучшаются вентиляционно-перфузионные соотношения в легких, уменьшается неблагоприятное воздействие на гемодинамику и легочное кровообращение, предотвращается атрофия дыхательных мышц, а дыхательная кривая соответствует потребностям пациента. Подбор параметров респираторной поддержки осуществляется для обеспечения необходимого пациенту потока, объема и давлений в дыхательных путях, а также для дозированной нагрузки на дыхательные мышцы.

Например, необходимые параметры респираторной поддержки, такие как поток, дыхательный объем, инспираторное

время, инспираторное давление (или давление плато), ПДКВ, среднее давление в дыхательных путях, соотношение вдоха и выдоха, можно выдержать как в режиме управляемой вентиляции с заданным дыхательным объемом (vcCMV), так и в режимах вентиляции с управляемым давлением (pcCMV, BIPAP), режимах вспомогательной респираторной поддержки (SIMV + PS, CPAP + PS, CPAP, PPS).

Дыхательный объем

Дыхательный объем (V_t) в математическом смысле равен площади под кривой «поток — время», то есть является производным потока и инспираторного времени. Применение дыхательного объема 6 мл/кг идеальной массы тела приводит к значительному снижению летальности у пациентов с ОПЛ/ОРДС. При этом необходимо поддерживать адекватный минутный объем вентиляции за счет регуляции частоты дыхания. Допустимо использование больших дыхательных объемов при высоком метаболизме, большом альвеолярном мертвом пространстве (например, при эмболии легочных сосудов) или высокой фракции шунта, когда недопустимо использование гиперкапнии, но дыхательный объем не должен превышать 10 мл/кг идеальной массы тела. Также возможно увеличение дыхательного объема до 10 мл/кг идеальной массы тела при восстановлении функции легких, увеличении податливости легочной ткани, высоком сопротивлении дыхательных путей. Применение больших дыхательных объемов приводит к вентилятор-индуцированному повреждению легких и прогрессированию легочной воспалительной реакции.

Минутный объем вентиляции

Этот параметр определяет удаление углекислоты из организма пациента. Величина минутного объема вентиляции (MV) подбирается до достижения приемлемого PaCO_2 и зависит от количества выделяемой углекислоты, величины альвеолярного мертвого пространства, шунта, состояния бронхиальной проходимости.

Частота дыхания

Частота дыхания (RR) находится в прямой связи с минутной вентиляцией и дыхательным объемом ($MV = V_t \times RR$). При применении малых дыхательных объемов возможно

увеличение частоты до 40 в минуту. Однако следует учитывать, что регулировка минутного объема вентиляции частотой дыхания имеет свои ограничения, так как повышенная частота дыхания приводит к увеличению аутоПДКВ, увеличению вентиляции мертвого пространства, поэтому частота дыхания должна быть максимально уменьшена до достижения приемлемого PaCO_2 . Кроме того, в респираторах «старого парка», в которых независимая регулировка пиковой скорости инспираторного потока невозможна, при увеличении частоты дыхания увеличивается инспираторный поток и соответственно растет пиковое давление в дыхательных путях.

Скорость пикового инспираторного потока, ускорение потока, время нарастания давления, профиль инспираторного потока

Средний устанавливаемый диапазон находится в пределах 40—80 л/мин. Пиковый инспираторный поток (PF) менее 40 л/мин может быть установлен в режимах полностью управляемой вентиляции при нормальном сопротивлении в дыхательных путях. Пиковые потоки выше 80 л/мин устанавливаются при повышенном сопротивлении в дыхательных путях (например, при бронхообструкции) и значительных инспираторных усилиях пациента. При выборе скорости пикового инспираторного потока необходимо максимально его уменьшать для снижения пикового давления в дыхательных путях. При несоответствии установленной скорости пикового потока потребностям пациента при значительных инспираторных усилиях пациента на кривой «давление — время» появляется характерный провал — «поточковый голод», при возникновении которого необходимо увеличение установленной скорости инспираторного потока, так как нарушаются установленные параметры дыхательного цикла, что может приводить к коллапсированию альвеол, ухудшению оксигенации и вентилятор-индуцированному повреждению легких. В современных респираторах также регулируется ускорение потока (или время нарастания давления до заданного) в режимах с устанавливаемым инспираторным давлением (pсCMV, VIPAP, PS), что в некоторых случаях позволяет приспособить параметры вентиляции к респираторным попыткам пациента.

Доказательных различий между профилями инспираторного потока нет, однако при нисходящей форме поток прибли-

жен к физиологическому, генерируются меньшие давления в дыхательных путях, быстрее достигается установленное инспираторное давление, улучшается распределение газа в негемогенной легочной ткани, так как разная скорость потока обеспечивает вентиляцию участков с разной постоянной времени. Однако современные респираторы способны моделировать дыхательный цикл таким образом, чтобы все описанные выше преимущества могли быть получены при прямоугольной форме кривой потока.

Положительное давление в конце выдоха

Подбор положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) при ОПЛ/ОРДС вследствие тяжелого сепсиса осуществляется по общепринятым правилам, то есть исходя из концепции так называемого оптимального ПДКВ (рис. 3), при котором достигается максимальная оксигенация и нет отрицательного влияния на гемодинамику.

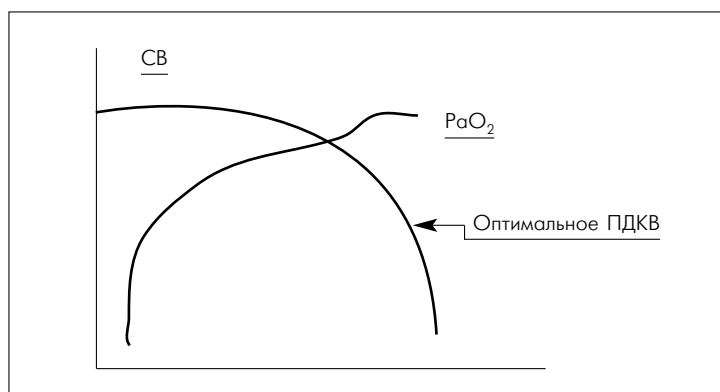


Рис. 3. Оптимальное ПДКВ с позиции транспорта кислорода

С точки зрения биомеханики дыхания цель ПДКВ — поддержание функциональной остаточной емкости выше объема закрытия (ФОЕ > ОЗ), то есть поддержание альвеол в расправленном состоянии (по методологии «открытых легких» поддержание легких «открытыми»).

«Настройка» ПДКВ осуществляется согласно следующим принципам:

- ПДКВ должно быть на 2 см вод. ст. выше нижней точки перегиба на петле «давление — объем»;

- при этом должен быть максимальный респираторный индекс;
- отсутствие угнетения гемодинамики (при наличии мониторинга центральной гемодинамики или косвенно при неинвазивной оценке гемодинамики).

При подборе ПДКВ при ОПЛ/ОРДС возможно как постепенное повышение ПДКВ с 5 см вод. ст. до оптимального, так и постепенное снижение с 15 см вод. ст. до оптимального. Эмпирически доказано, что при ОПЛ/ОРДС цифры оптимального ПДКВ в большинстве случаев находятся в пределах 10—15 см вод. ст., поэтому использование ПДКВ менее 10 см вод. ст. нежелательно. Применение ПДКВ 10—15 см вод. ст. в сочетании с вентиляцией малыми дыхательными объемами (6 мл/кг) приводит к умеренному повышению в плазме цитокинов в отличие от сочетания низкого ПДКВ и дыхательного объема более 10 мл/кг, при котором значительно повышены концентрации цитокинов в плазме крови, поэтому применение такого сочетания при тяжелом сепсисе противопоказано.

Инспираторное время, инспираторная пауза, соотношение вдох/выдох, время нарастания давления

Регулировка этих временных параметров позволяет подстроить дыхательный цикл под биомеханические параметры пациента, то есть податливость легочной ткани, сопротивление дыхательных путей и постоянную времени (τ), которая равна произведению величины податливости и сопротивления дыхательных путей и соответствует времени, выраженному в секундах. Теоретически доказано, что для достижения точки эластического равновесия респираторной системы в конце вдоха (то есть точки, в которой отсутствует положительное давление в альвеолах — аутоПДКВ) необходимо, чтобы время выдоха соответствовало трем постоянным времени.

Приблизительный расчет временных параметров возможен исходя из нижеприведенных формул:

- дыхательный цикл = время вдоха + время выдоха;
- время выдоха = $3 \times \tau$;
- ЧДД = $60 / (\text{время вдоха} + 3 \times \tau)$.

Инспираторное время в вентиляции с контролем по давлению (pcCMV, VIPAP) — один из двух главных параметров дыхательного цикла, определяющий время, в течение которого поддерживается давление плато (инспираторное давление), соотношение вдох/выдох, дыхательный объем.

В вентиляции с контролем по объему (vcCMV) этот параметр может быть задан независимо, определяя соотношение вдох/выдох, продолжительность давления плато (инспираторной паузы), пиковый поток. При независимой регулировке скорости инспираторного потока и инспираторного времени в вентиляторах при изменении инспираторного времени изменяется время плато (инспираторной паузы). Алгоритмы установки временных параметров в разных вентиляторах реализованы по-разному. Во многих респираторах инспираторное время является производным параметром и прямая установка его невозможна.

Необходимо соблюдать неинвертированное соотношение вдох/выдох, то есть соотношение меньше 1:1,2. Инверсное соотношение вдох/выдох применяется при условии сохраняющейся гипоксемии и оптимального ПДКВ, неудачных маневров рекрутирования альвеол и невозможности проведения вентиляции в положении лежа на животе или ее неэффективности.

Инспираторная пауза (плато) позволяет распределить газ между участками легких с разной постоянной времени. При ОРДС наиболее эффективно максимально быстрое достижение заданного давления плато и удержание его в течение всего времени вдоха, то есть использование инспираторной паузы, приближенной к инспираторному времени. К режимам вентиляции легких, использующих этот принцип, относятся все режимы с задаваемым давлением — pcCMV, VIPAP, PS, PPS, а также вентиляция с управляемым объемом и автоматической регулировкой скорости инспираторного потока (режим *Autoflow*).

В современных вентиляторах возможно регулировать время (скорость) нарастания давления до заданного в режимах с управляемым давлением. Скорость (время), с которой давление нарастает до заданного значения, определяется техническими характеристиками вентилятора, биомеханическими параметрами пациента и силой инспираторной попытки пациента. Это время нарастания давления обеспечивается разной скоростью потока, создаваемого вентилятором. Поэтому в некоторых вентиляторах устанавливается время нарастания давления, а в некоторых — ускорение потока. Чем меньше время нарастания (или выше значение ускорения потока), тем быстрее вентилятор достигнет установленного давления. Подбор этих параметров осуществляется индивидуально.

При вентиляции с управляемым давлением необходимо быстрое достижение заданного давления. Но в режиме под-

держки давлением не соответствующая усилию пациента скорость потока может вызывать увеличение работы дыхания, приводить к дискомфорту пациента и десинхронизации пациента с вентилятором. В исследованиях рассматриваются различные показатели комфорта пациента. При сильных инспираторных попытках пациента необходимо более быстрое нарастание давления и наоборот.

Однако не существует доказательств высокого уровня по рекомендациям подбора этих параметров.

Инспираторное давление

В вентиляции с управляемым давлением (pcCMV, VIPAP) это один из двух главных параметров дыхательного цикла, который определяет то давление, которое быстро достигается и остается неизменным на протяжении заданного инспираторного времени (T_{insp}), таким образом, в этих режимах вентиляция осуществляется на давлении плато, моделирование которого в режимах с управляемым объемом происходит при применении инспираторной паузы. Величина инспираторного давления (P_{insp}) и времени подбирается в соответствии с производными величинами — дыхательным объемом (см. выше) и соотношением вдох/выдох, при этом инспираторное давление не должно превышать 35 см вод. ст. В режиме поддержки давлением определяют давление, которое достигается при инспираторной попытке пациента. Инспираторное время в этом случае определяется пациентом, переключение с вдоха на выдох происходит при достижении фабрично-установленных критериев завершения (например, процента от пикового потока, предела времени вдоха) или попытке выдоха пациента.

При переходе с объемной вентиляции на вентиляцию с управляемым давлением необходимо придерживаться следующего алгоритма:

1. Установить инспираторное давление в соответствии с давлением плато в объемной вентиляции.
2. Установить инспираторное время для достижения необходимого соотношения вдох/выдох.
3. Мониторировать V_t .
4. Перенастроить инспираторное давление, если потребуется (недостаточный дыхательный объем, гиперкапния, гипоксемия).
5. Перенастроить инспираторное время, если потребуется изменение соотношения вдох/выдох.

При переходе с вентиляции в режиме СРАР + PS на вентиляцию с управляемым давлением необходимо придерживаться следующего алгоритма:

1. Установить инспираторное давление на уровне 12—15 см вод. ст. выше давления РЕЕР/СРАР.
2. Установить инспираторное время для достижения необходимого соотношения вдох/выдох.
3. Мониторировать V_t .
4. Перенастроить инспираторное давление, если потребуется (недостаточный дыхательный объем, гиперкапния, гипоксемия).
5. Перенастроить инспираторное время, если потребуется изменение соотношения вдох/выдох.

АутоПДКВ

Это явление, возникающее при неполном опорожнении альвеол на выдохе (например, при инверсном соотношении вдоха и выдоха), когда остаточный альвеолярный газ создает дополнительное к установочному ПДКВ положительное альвеолярное давление. В некоторых случаях позволяет дополнительно улучшить оксигенацию. Однако у аутоПДКВ преобладают отрицательные эффекты: угнетение гемодинамики, повышенный риск баротравмы, увеличение работы дыхания при вспомогательных режимах вентиляции. Отрицательные эффекты становятся наиболее выраженными при величине аутоПДКВ, большей установочного ПДКВ. Поэтому использование аутоПДКВ в качестве терапевтического метода при ОРДС должно быть лимитировано выраженной гипоксемией при условии оптимального ПДКВ, неудачных маневров рекрутирования альвеол и невозможности проведения вентиляции в положении лежа на животе или ее неэффективности.

Инспираторная фракция кислорода

Необходимо использовать фракции кислорода менее 0,6. Использование инспираторных фракций кислорода (FiO_2) более 0,6 приводит к токсическому действию на эпителий альвеол с нарушением синтеза сурфактанта и вентилятор-индуцированному повреждению легких.

Высокую инспираторную фракцию кислорода в дыхательной смеси (0,6 и более) следует использовать как временную меру при подборе параметров вентиляции легких и в случаях неэффективности всех возможных способов поддержания оксигенации при $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. и $SaO_2 < 93\%$.

Методы коррекции острой дыхательной недостаточности при тяжелом сепсисе с доказанным эффектом на летальность и вентилятор-индуцированное повреждение легких

Вентиляция малыми дыхательными объемами

Применение малых дыхательных объемов позволяет уменьшить проявления волюмотравмы и избежать высоких транс-пульмональных давлений. По данным крупнейшего мульти-центрального рандомизированного контролируемого исследования, проведенного ARDSnet в 41 центре и включившего 861 пациента, использование малых дыхательных объемов (6 мл/кг массы тела) приводит к снижению летальности при ОПЛ/ОРДС на 8,8% (снижение относительной летальности на 22%). Это единственное исследование, в котором отмечались статистически достоверные различия по величинам дыхательных объемов и давлениям плато среди групп с использованием доверительных интервалов и количество рандомизированных пациентов в котором значительно превышает общее число пациентов в других аналогичных исследованиях. Рекомендовано применение дыхательных объемов 6 мл/кг массы тела у пациентов с ОПЛ/ОРДС вследствие тяжелого сепсиса.

Применение оптимального положительного давления в конце выдоха

Оптимальное ПДКВ является одним из важнейших факторов защиты легких от вентилятор-индуцированного поражения легких (ателектатической травмы) и обеспечения оксигенации артериальной крови за счет поддержания альвеол открытыми. Эмпирически доказано, что применение при ОПЛ/ОРДС ПДКВ менее 10 см вод. ст. приводит к увеличению летальности. Оптимальное ПДКВ при ОПЛ/ОРДС преимущественно находится в пределах 10—15 см вод. ст. Подбор ПДКВ осуществляется по петле «давление — объем» или кривой квазистатической податливости, при этом устанавливаемое ПДКВ должно быть на 2 см вод. ст. выше нижней точки перегиба на петле «давление — объем», а также должен быть максимальный респираторный индекс и минимальное угнетение гемодинамики.

Использование маневров рекрутирования альвеол

Маневр рекрутирования альвеол — терапевтический прием, направленный на расправление частично коллабированных (потенциально рекрутируемых, «нестабильных») альвеол. По данным многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с использованием компьютерной томографии, рекрутирование альвеол позволяет значительно увеличить количество функционирующих альвеол, увеличить респираторный индекс и уменьшить фракцию шунта («открыть» легкие). Применение маневров рекрутирования осуществляется в ранней стадии ОРДС (до развития фибропролиферации), причем пациенты с внелегочным ОРДС лучше отвечают на маневр, чем пациенты с первичным поражением легких. Маневр рекрутирования может выполняться как в положении лежа на спине, так и в положении лежа на животе (более эффективно). Перед началом маневра пациенту вводят седативное вещество и миорелаксант и проводят анализ газового состава артериальной крови. Маневр осуществляется созданием постоянно положительного давления (CPAP, P_{insp}) в 40 см вод. ст. на 30—40 сек последующим возвратом к установленным параметрам респираторной поддержки и подбором оптимального для предотвращения повторного коллабирования альвеол ПДКВ, которое составляет обычно в среднем 12—15 см вод. ст. В период выполнения маневра осуществляется мониторинг АД, ЧСС, SpO₂. После маневра проводится повторный анализ газов артериальной крови. При отсутствии эффекта маневр можно повторить. Так как существует возможность дерекрутирования альвеол, часто требуется повторное применение маневра через несколько часов.

Протективная вентиляция легких

Сочетание малых дыхательных объемов, маневров рекрутирования альвеол и оптимального ПДКВ за счет щадящего влияния на паренхиму легких получило название протективной вентиляции легких. Эта методология приводит к уменьшению вентилятор-индуцированного повреждения легких при ОПЛ/ОРДС (баротравмы, волюмотравмы, ателектатические травмы и биотравмы), уменьшению транспульмонального давления и давления плато, отсутствию повышения концентрации цитокинов в плазме крови и снижению летальности при ОПЛ/ОРДС.

Вентиляция легких в положении лежа на животе

Вентиляция легких в положении лежа на животе приводит к вовлечению в газообмен нефункционирующих альвеол (рекрутированию), увеличению функциональной остаточной емкости легких, улучшению вентиляционно-перфузионных соотношений, уменьшению вентилятор-индуцированного повреждения легких и улучшению дренажной функции легких. По данным рандомизированных мультицентровых исследований выявлено значительное снижение летальности при применении вентиляции легких в положении лежа на животе при крайне тяжелом течении респираторного дистресс-синдрома, которое составило 24% в подгруппе с исходным респираторным индексом менее 88 мм рт. ст. и 30% в подгруппе с исходной оценкой по SAPS II более 49 баллов. Рекомендовано применение этого маневра всем пациентам, не имеющим противопоказаний к положению лежа на животе (скелетные вытяжения, лапаротомия). При крайне тяжелом течении дистресс-синдрома, внелегочном дистресс-синдроме применение вентиляции в положении лежа на животе является методом выбора.

Методы коррекции острой дыхательной недостаточности при тяжелом сепсисе (с недоказанным эффектом на летальность)

Высоочастотная вентиляция легких

По методологии высокочастотная вентиляция легких является разновидностью протективной вентиляции легких, так как используются сверхмалые дыхательные объемы, создается высокое аутоПДКВ, практически не происходит повышения содержания цитокинов в плазме крови. Однако отсутствуют доказательные исследования по применению ВЧ ИВЛ у пациентов с ОПЛ/ОРДС, поэтому оценка эффективности и безопасности ВЧ ИВЛ при ОПЛ/ОРДС проводится врачами в каждом конкретном случае. Рекомендации по применению методики у пациентов с ОПЛ/ОРДС отсутствуют.

Вентиляция легких с инверсным соотношением вдох/выдох и допустимая гиперкапния

Вентиляция легких с инверсным соотношением вдох/выдох приводит к уменьшению шунта и улучшению оксигенации

артериальной крови у пациентов с ОПЛ/ОРДС преимущественно за счет создания высоких аутоПДКВ. В исследованиях не получено различий при применении оптимального установочного ПДКВ и неинвертированного соотношения вдох/выдох по сравнению с аутоПДКВ и инверсным соотношением вдох/выдох. Но инверсное соотношение вдох/выдох менее комфортно для пациента, требует глубокой седации и миоплегии с риском возникающих при этом осложнений, а аутоПДКВ в большей степени угнетает гемодинамику, чем внешнее ПДКВ. Возникающая при таких режимах вентиляции допустимая гиперкапния может приводить к неблагоприятным неврологическим последствиям. Положительные эффекты допустимой гиперкапнии при ИВЛ изучены недостаточно, хотя некоторые авторы считают, что сама гиперкапния является защитным фактором при ОПЛ/ОРДС, приводя к уменьшению выработки цитокинов легкими. Учитывая угнетение гемодинамики и ухудшение распределения вентиляции/перфузии при глубокой седации, вентиляция с инверсным соотношением вдох/выдох не может быть рекомендована как терапия выбора при ОПЛ/ОРДС при тяжелом сепсисе. Вопрос о применении допустимой гиперкапнии должен решаться индивидуально. Показания к применению этой методики должны быть строго ограничены, по возможности необходимо уменьшать сроки гиперкапнии, необходимо осуществлять тщательное мониторирование неврологического статуса и проводить глубокую медикаментозную седацию. Абсолютными противопоказаниями являются острый период тяжелой черепно-мозговой травмы, декомпенсированное заболевание головного мозга с развитием отека головного мозга (инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг, опухоль мозга, эписиндром).

Ингаляционное применение оксида азота (II)

Рандомизированные мультицентровые контролируемые исследования по применению ингаляционного оксида азота (II) у пациентов с ОПЛ/ОРДС показали улучшение оксигенации во всех группах пациентов и улучшение выживаемости в некоторых группах пациентов (инспираторная фракция NO 5 ppm). Однако в этих исследованиях число пациентов, у которых сепсис являлся причиной повреждения легких, было невелико. Ингаляционная терапия оксидом азота (II) может быть рекомендована как терапия резерва у пациентов с тяжелым сепсисом.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация

В ряде неконтролируемых исследований получены данные об улучшении оксигенации и выживаемости среди пациентов с крайне тяжелым течением острого респираторного дистресс-синдрома (средняя оценка по шкале Murray более 3 баллов и средний респираторный индекс менее 70 мм рт. ст.). Исследования по применению этой методики не проводились. Экстракорпоральная мембранная оксигенация может быть рекомендована как терапия резерва у пациентов с крайне тяжелым течением ОРДС.

Неэффективные методы коррекции острой дыхательной недостаточности при тяжелом сепсисе

Неинвазивная вентиляция легких

Неинвазивная вентиляция легких показала полную неэффективность среди пациентов с тяжелым сепсисом. Во всех исследованиях пациенты с тяжелым сепсисом были интубированы. Одной из главных причин неудач неинвазивной вентиляции является развитие септической энцефалопатии, требующей проведения продленной глубокой медикаментозной седации, при которой неинвазивная вентиляция невозможна. Неинвазивная вентиляция не может быть рекомендована для применения у пациентов с тяжелым сепсисом.

Повреждающие факторы при искусственной вентиляции легких

Доказанными к настоящему времени факторами повреждения легких (факторы агрессии ИВЛ) являются:

- давление плато более 35 см вод. ст.;
- дыхательный объем более 10 мл/кг;
- инспираторная фракция кислорода более 0,6;
- инвертированное соотношение вдох/выдох;
- неадекватное ПДКВ.

Критерии адекватности искусственной вентиляции легких

- PaO_2 — более 60 мм рт. ст., SaO_2 более 93%.
- PvO_2 — 35—45 мм рт. ст., SvO_2 более 55%.

Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе

Абсолютные:

- отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания;
- нарушение проходимости верхних дыхательных путей;
- снижение респираторного индекса менее 200 мм рт. ст.;
- септический шок;
- нарушение гемодинамики (жизнеопасные нарушения ритма, стойкая тахикардия более 120 в минуту, гипотензия).

Относительные (комбинация двух и более факторов является показанием к началу респираторной поддержки):

- снижение респираторного индекса менее 300 мм рт. ст. при комбинации с другими критериями;
- развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД;
- гиперкапния или гипокапния (PaCO_2 менее 25 мм рт. ст.);
- тахипноэ более 40 в минуту (или 24 при обострении хронического обструктивного заболевания легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции;
- снижение ЖЕЛ менее 10 мл/кг массы тела;
- снижение податливости менее 60 мл/см вод. ст.;
- увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод. ст./л/сек;
- усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц.

Критерии начала отмены респираторной поддержки

Начало снижения параметров респираторной поддержки возможно при регрессе патологического процесса в легких (ОПЛ/ОРДС, пневмонии) и устранении септического очага, поддерживающего системную воспалительную реакцию.

Критерии начала снижения респираторной поддержки

- Ясное сознание, отсутствие неврологических признаков отека головного мозга (например, можно отучать больных в вегетативном состоянии) и патологических ритмов дыхания.

- Респираторный индекс более 300 мм рт. ст.
- Положительная динамика инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки.
- Стабильность гемодинамики и отсутствие жизнеопасных нарушений ритма при скорости введения дофамина (добутамина) менее 5 мкг/кг/мин, мезатона в любых дозировках.
- Увеличивающаяся в динамике статистическая податливость.
- Сопротивление дыхательных путей менее 10 см вод. ст./л/сек.
- Отсутствие нарушений кислотно-основного состояния.
- Индекс Тобина (f/V_t) менее 105.
- Лихорадка $< 38^\circ\text{C}$.
- Отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома (клинически значимой кровоточивости или гиперкоагуляции).

При этом снижение респираторной поддержки производится поэтапно;

- I этап. Уменьшение инспираторной фракции кислорода (FiO_2 меньше 0,4);
- II этап. Постепенное уменьшение аппаратных вдохов до нуля (если они были заданы) с установкой давления поддержки равным давлению плато аппаратного вдоха;
- III этап. Постепенное снижение уровня инспираторного давления под контролем индекса Тобина (f/V_t должен быть меньше 105) до 4 см вод. ст. (при наличии эндотрахеальной трубки) или до нуля (при трахеостомической трубке);
- IV этап. Постепенное снижение РЕЕР/CPAP по 1—2 см вод. ст. до нулевого уровня.

Перевод пациента полностью на самостоятельное дыхание возможен при достижении минимального уровня респираторной поддержки (FiO_2 менее 0,3, ПДКВ менее 5 см вод. ст., инспираторное давление менее 4 см вод. ст. от уровня ПДКВ, индекс Тобина менее 105) и достижения критериев адекватности вентиляции легких.

Основные причины неудач при «отлучении» от респиратора

- Продолжающийся респираторный дистресс-синдром (например, выраженная фибропролиферативная стадия ОРДС).
- Неврологические причины (патологические ритмы дыхания, полинейропатия).

- Нарушение питания пациента (истощение белковых и энергетических резервов).
- Атрофия дыхательных мышц.

Протокол респираторной поддержки при тяжелом сепсисе

Таким образом, методы коррекции ОДН при тяжелом сепсисе могут быть разделены на высокоэффективные, приводящие к снижению летальности и уменьшению вентилятор-индуцированного повреждения легких, — терапия выбора (категории доказательности А и В) и дополнительные, положительное влияние которых на летальность имеет невысокую категорию доказательности, — терапия резерва.

Терапия выбора:

- применение дыхательного объема менее 10 мл/кг массы тела (рекомендуется 6 мл/кг);
- оптимальное ПДКВ (выше 10 см вод. ст.);
- предпочтительно применение вспомогательных режимов респираторной поддержки;
- применение маневров открытия альвеол;
- при отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1—4 — применение вентиляции в положении лежа на животе.

Терапия резерва:

- при отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1—5 — применение инверсного соотношения вдох/выдох;
- при отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1—6 — ингаляционное введение NO в дозе 5 ррт;
- при снижении респираторного индекса менее 70 мм рт. ст. и отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1—6 — применение экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Список сокращений

ALI — острое (паренхиматозное) повреждение легких

ARDS — острый респираторный дистресс-синдром

BiPAP — вентиляция с двухфазным положительным давлением в дыхательных путях, вариант вентиляции с управляемым давлением

C — растяжимость

CMV — принудительная вентиляция

CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях

Сепсис в начале XXI века

E — эластичность (величина, обратная податливости)
 FiO_2 — инспираторная фракция кислорода
 I/E — соотношение вдох/выдох
 MAP — среднее давление в дыхательных путях
 PaCO_2 — парциальное давление углекислоты в артериальной крови
 PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови
 Paw — давление, создаваемое вентилятором
 PAV (PPS) — пропорциональная вспомогательная вентиляция
 pcCMV (PCV) — принудительная вентиляция с управляемым давлением
 PC-IRV — принудительная вентиляция с управляемым давлением и инверсным соотношением вдох/выдох
 PEEP (ПДКВ) — положительное давление в конце выдоха
 PF — пиковый поток
 Pinsp — инспираторное давление
 PIP — пиковое давление в дыхательных путях
 Pplateau — давление инспираторной паузы (давление плато)
 PPS (PAV) — пропорциональная поддержка давлением, пропорциональная вспомогательная вентиляция
 PS — режим поддержки давлением
 R — сопротивление дыхательных путей
 RAMP — скорость нарастания потока при вспомогательной вентиляции
 RR — частота дыхания
 SaO_2 — насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови
 SIMV — синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция
 Tinsp — инспираторное время
 V — объем
 V' — поток
 vcCMV — принудительная вентиляция с управляемым объемом
 MV — минутный объем вентиляции
 V_t — дыхательный объем
 ЖЕЛ — жизненная емкость легких
 ОДН — острая дыхательная недостаточность
 ОЗ — объем закрытия
 ОПЛ — острое паренхиматозное повреждение легких
 ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
 ФОЕ — функциональная остаточная емкость
 ЭЗДП — экспираторное закрытие дыхательных путей
 τ — постоянная времени ($C \times R$)

Список литературы

1. Багдатьяев В.Е., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. и др. Нарушения фибринолитической функции легких при респираторном дистресс-синдроме у больных перитонитом. *Анест. и реаниматол.*, 1991; 5: 9—12.
2. Багдатьяев В.Е., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. и др. Содержание в крови и агрегация тромбоцитов при респираторном дистресс-синдроме взрослых. *Анест. и реаниматол.*, 1990; 4: 8—11.
3. Гологорский В.А., Багдатьяев В.Е., Гельфанд Б.Р. и др. Изменение метаболической функции легких и содержание биологически активных веществ в крови больных респираторным дистресс-синдромом. *Анест. и реаниматол.*, 1992; 1: 20—22.
4. Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р., Стамов В.И., Лапшина И.Ю. Прекращение длительной искусственной вентиляции легких («отлучение» от аппарата ИВЛ). Функциональные критерии и методические принципы. *Анест. и реаниматол.*, 1995; 6.
5. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. М.: Медицина, 2004.
6. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Медицина, 2003.
7. Хирургические инфекции / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. СПб., 2003: 371—372.
8. Abraham E., Baughman R., Fletcher E., et al. Liposomal prostaglandin E₁ (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *CritCare Med.* 1999; 27: 1478—1485.
9. Abraham E., Matthay M.A., Dinarello C.A., et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 232—235.
10. Amato, et al. Beneficial effects of the «open lung approach» with low distending pressures in ARDS. A prospective randomized trial on mechanical ventilation. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1835—1846.
11. Amato MBP., Barbas CSV, Medeiros D.M., et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338: 347—354.
12. Antonelli M., et al. A comparison of non-invasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998; 339: 429—435.
13. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319—323.

14. Bachofen M., Weibel E.R. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin. Chest Med.* 1982; 3: 35—56.
15. Bellinger R.P., Zimmerman J.L., Taylor R.W., et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 15—23.
16. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 818—824.
17. Bernard G.R., Luce J.M., Sprung C.L., et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1565—1570.
18. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1831—1838.
19. Burns S. Mechanical ventilation: weaning. Pathways and protocols for weaning: science and practice. Program and abstracts of the 32nd Critical Care Congress; January 28 — February 2, 2003; San Antonio, Texas.
20. Carlton, et al. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol.* 1990; 69: 577—583.
21. Chao D.C., Scheinhorn D.J. Weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 1998; 14: 799—817.
22. Corbridge T.C., Wood L.D.H., Crawford G.P., Chudoba M.J., Yanos J., Sznajder J.I. Adverse effects of large tidal volumes and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 311—315.
23. Dreyfuss D., Soler P., Basset G., Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1159—1164.
24. Dreyfuss, et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. *Am Rev. Resp. Dis.* 1988; 135: 1159—1164.
25. Ely E.W., Baker A.M., Dunagan D.P., et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1864—1869.
26. Epstein S.K., Ciubotaru R.L. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 489—493.

27. Esteban A., Alia I., Gordo F., et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. *The Spanish Lung Failure Collaborative Group. Am J Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (2 Pt 1): 459—465.
28. Esteban A., Frutos F., Tobin M.J., et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *Spanish Lung Failure Collaborative Group. N Engl J Med.* 1995; 332: 345—350.
29. Fort P., Farmer C., Westerman, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome — pilot study. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 937—947.
30. Fu, et al. High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol.* 1992; 73: 123—133.
31. Gattinoni, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001; 345: 568—573.
32. Gattinoni L., Bombino M., Pelosi P., et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271: 1772—1779.
33. Gattinoni L., Pelosi P., Suter P.M., et al. ARDS caused by pulmonary and extrapulmonary disease. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 3—11.
34. Gattinoni L., Pesenti A., Bombino M. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69: 824—832.
35. Gattinoni L., Presenti A., Bombino M., et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69: 824—832.
36. Goodman, et al. *Radiology* 1999; 213: 545—552.
37. Gunther A., Mosavi P., Heinemann S., et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia: comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 454—462.
38. Hickling, et al. *Crit. Care Med.* 1994; 22: 1568—1578.
39. Hickling, et al. *Intensive Care Med.* 1990; 16: 372—377.
40. Kirby R.R., Downs J.B., Civetta J.M., et al. High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest* 1975; 67: 156—163.
41. Kolla S., Awad S., Rich P., et al. Extracorporeal Life Support for 100 Adult Patients With Severe Respiratory Failure. *Annals of Surgery* 1997; 226 (4): 544—566.
42. Kolobow et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressuring during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev. Resp. Dis.* 1987; 135: 312—315.

43. Lachmann B. *Intensive Care Med.* 1992; 18: 319—321.
44. Lessard M.R., Guerot E., Lorino H., et al. Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1994; 80: 983—991.
45. Lewandowski K., Rossaint R., Pappert D., et al. High survival rates in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 1997; 23: 819—835.
46. Lindgon V., Palmgor K., Reinhard J., et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1630—1637.
47. Loick, et al. *J Appl Physiol.* 1993; 75: 301—306.
48. Luce J.M., Montgomery A.B., Marks J.D., et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev. Respir. Dis.* 1988; 136: 62—68.
49. Luhr O.R., Antonsen K., Karlsson M., et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1849—1861.
50. Matthay M.A. Conference summary: acute lung injury. *Chest* 1999; 116: Suppl. 19S—126S.
51. Matute-Bello G., Liles W.C., Radella F.U., et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1969—1977.
52. Meduri G.U., Belenchia J.M., Estes R.J., et al. Fibroproliferative phase of ARDS: clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991; 100: 943—952.
53. Meduri G.U., Chinn A.J., Leeper K.V., et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1994; 105: 1516—1527.
54. Meduri G.U., Headley A.S., Golden E., et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159—165.
55. Mehta S., et al. Prospective trial of HFO in adults with ARDS. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1360—1369.
56. Messerole, et al. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1359—1363.

57. Michael J.R., Barton R.G., Saffle G.R. *Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Am J Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1372—1380.
58. Mure M., Martling C-R, Lindahl S.G.E. *Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position. Crit. Care Med.* 1997; 25: 1539—1544.
59. Murray J.F., Nadel J.A. *Respiratory Medicine. Philadelphia: SaundersCo.* 1994.
60. Omlor, et al. *J Appl Physiol.* 1993; 74: 3068—3072.
61. Parker J.C., Townsley M.I., Rippe B., et al. *Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. J Appl Physiol.* 1984; 57: 1809—1816.
62. Payen D., Vallet B., Genoa Group. *Results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide in ARDS. Intensive Care Med.* 1999; 25: 166.
63. Pelosi, et al. *Sigh in ARDS. Am J Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 872—888.
64. Prescott S.M., McIntyre T.M., Zimmerman G. *Two of the usual suspects, platelet-activating factor and its receptor, implicated in acute lung injury. J Clin. Invest.* 1999; 104: 1019—1020.
65. Pugin J., Ricou B., Steinberg K.P., et al. *Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. Am J Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1850—1856.
66. 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; 27: 304—312.
67. Putensen, et al. *Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distribution in patients with ARDS. Am J Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1241—1248.
68. Ranieri V.M., Suter P.M., Tortorella C., et al. *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA* 1999; 282: 54—61.
69. Rossaint R., Falke K.J., Lypez F., et al. *Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med.* 1993; 328: 399—405.
70. Schnapp L.M., Chin D.P., Szaflarski N., Matthay M.A. *Frequency and importance of barotrauma in 100 patients with acute lung injury. Crit. Care Med.* 1995; 23: 272—278.
71. Seegera, et al. *Internist* 1995; 36: 785—801.
72. Shane P.J., Gee M.H., Gottlieb J.E., et al. *A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome: physiology and outcome. Am Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 419-426.

73. Slutsky A.S., Brazen J.M. *Ventilation with small tidal volumes*. *N Engl J Med*. 2002; 347: 630—631.
74. Slutsky A.S., Tremblay L.N. *Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor?* *Am J Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157: 1721—1725.
75. Slutsky A.S. *The ARDS, mechanical ventilation and the prone position*. *N Engl J Med*. 2001; 345: 610—612.
76. Sprung C.L., Caralis P.V., Marcial E.H., et al. *The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: a prospective, controlled study*. *N Engl J Med*. 1984; 311: 1137—1143.
77. Stewart T.E., Meade M.O., Cook D.J., et al. *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk of acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*. 1998; 338: 355—361.
78. Taylor R.W., Zimmerman J.L., Bellinger R.P., et al. *Low dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury*. *JAMA* 2004; 291: 1603—1609.
79. *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1301—1308.
80. Thomsen G.E., Morris A.H. *Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah*. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 1995; 152: 965—971.
81. Tremblay, et al. *Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model*. *J Clin. Invest*. 1997; 99: 944—952.
82. Troncy E., Collet J.-P., Shapiro S. *Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157: 1483—1488.
83. Villar J., Slutsky A.S. *The incidence of the adult respiratory distress syndrome*. *Am Rev. Respir. Dis*. 1989; 140: 814—816.
84. Ware L.B., Matthay M.A. *The Acute Respiratory Distress Syndrome*. *N Engl J Med*. 2000; 348: 1334—1349.
85. Webb H.H., Tierney D.F. *Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure*. *Am Rev. Respir. Dis*. 1974; 110: 556—565.
86. Weg J.G., Anzueto A., Balk R.A., et al. *The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*. 1998; 338: 341—346.
87. Wood K., Kollef M., et al. *Chest* 1998; 113: 1339—1346.
88. Zapol W.M., Snider M.T., Hill J.D., et al. *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study*. *JAMA* 1979; 242: 2193—2196.

Иммункорригирующая терапия сепсиса

И. В. Нехаев, С. П. Свиридова, О. Г. Мазурина,
А. В. Сытов, Г. В. Казакова

Основные задачи:

- нейтрализация возбудителей инфекции и их токсинов;
- модуляция активности макрофагов, гранулоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов;
- модуляция синтеза и экскреции про- и противовоспалительных цитокинов;
- коррекция проявлений системной воспалительной реакции для предотвращения развития полиорганной недостаточности.

При сепсисе иммунная система находится в состоянии гиперактивации системного воспаления, которое сочетается с анергией по отношению к инфекционным агентам. При этом наблюдается разнонаправленное и меняющееся в ходе септического процесса влияние друг на друга различных звеньев иммунитета. Основные области приложения иммунокоррекции:

- гуморальный иммунитет;
- клеточный иммунитет;
- неспецифический иммунитет;
- цитокиновая сеть;
- система коагуляции.

В области **гуморального иммунитета** приоритетным является повышение титра иммуноглобулинов классов М и G (эти иммуноглобулины играют главную роль в процессах опсонизации и киллинга возбудителей инфекции, активации фагоцитоза и нейтрализации комплемента), а также стимуляция В-лимфоцитов в целом.

Для **клеточного иммунитета** наиболее важно восстановить нормальное соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами (характерно преобладание супрессоров) и активировать НК-клетки.

Неспецифический иммунитет является первым барьером, стоящим на пути инфекции. Его функции при сепсисе нарушаются по определению. Главные задачи — восстановление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов; снижение гиперпродукции макрофагами провоспалительных цито-

кинов (фактора некроза опухоли — TNF и интерлейкина — IL-1); нейтрализация активированных мембраноразрушающих компонентов комплемента (C5—9).

Для **цитокинов** характерны следующие особенности:

- играют небольшую роль в нормальном гомеостазе;
- продуцируются в ответ на экзогенные стимулы;
- синтезируются клетками многих типов (лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, эндотелиоциты и др.);
- повреждают иммунорегуляторную и метаболическую функции организма;
- необходима супрессия излишнего выброса цитокинов, но не более!

Гиперпродукция таких провоспалительных цитокинов, как TNF-а и IL-1, приводит к повышению сосудистой проницаемости, гиперактивации лимфоцитов, формированию гиперкатаболизма. IL-8 способствует миграции гранулоцитов из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Увеличение концентраций противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, растворимый рецептор к TNF, антагонист рецептора IL-1) приводит к развитию анергии по отношению к инфекции, или так называемого иммунного паралича. Восстановление оптимального баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, а также предотвращение персистенции высоких концентраций TNF-а и IL-6 являются той трудновыполнимой целью, которая должна быть достигнута в области коррекции цитокиновой сети.

В **системе коагуляции** необходимо добиться подавления тромбообразования и активировать фибринолиз. Параллельно уменьшаются процессы апоптоза в эндотелиальных клетках.

По механизму действия терапия может быть либо **иммунозаместительной** (замещение иммунодефицита), либо **иммункорректирующей** (модуляция звеньев иммунитета — стимуляция или подавление).

Число препаратов, применяемых с целью иммунокоррекции сепсиса, а также количество клинических исследований и публикаций на эту тему в последние годы велико. Анализ показывает, что далеко не все препараты являются эффективными, а исследования — грамотно проведенными. В связи с этим важно сформулировать ряд критериев, которым должны отвечать препараты, используемые для иммунокоррекции:

- доказанная эффективность;
- безопасность;
- целенаправленное действие (наличие мишени);

- быстрота действия;
- дозозависимый эффект;
- четкие параметры контроля.

Назначение любого препарата при сепсисе, когда больной, находящийся в тяжелом состоянии, получает целый ряд мощных лекарственных средств, должно иметь под собой четко аргументированные показания и свидетельства о его эффективности. Основным требованием является отсутствие серьезных побочных эффектов. Иммункорригирующий препарат не может действовать сразу на все звенья иммунитета; его эффективность достигается за счет целенаправленного (точечного) действия на конкретную мишень в патогенезе септического процесса. Быстрота действия и дозозависимость эффекта — универсальные требования, предъявляемые к препаратам, применяемым в интенсивной терапии (где находится большинство септических больных). Ожидаемый эффект от проведенной терапии должен проявляться через несколько суток, а не через 2—3 недели после окончания лечения. Показателем эффективности проводимой терапии, кроме общеклинической оценки тяжести состояния (шкалы APACHE, SOFA и др.), служат изменения именно в том патогенетическом звене сепсиса, на которое направлено основное действие иммунотерапии. Эти изменения должны выявляться при помощи доступных лабораторных методов исследований.

Возможные направления коррекции основных патофизиологических аспектов системного воспаления при сепсисе представлены в *таблице 1*.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) относится к провоспалительным цитокинам и вызывает выход из костного мозга нейтрофилов с нормальной фагоцитарной активностью. Попытка усилить неспецифический иммунитет и эффективность антибиотиков за счет увеличения количества лейкоцитов при помощи рекомбинантного человеческого G-CSF (филграстим) у взрослых пациентов не повлияла на 28-суточную летальность.

Связывание и нейтрализация компонентов клеточной стенки бактерий модулирует ответ организма на инфекцию. Использование моноклональных антител E5 у 847 пациентов с грамотрицательным сепсисом в 53 клиниках США продемонстрировало отсутствие влияния на летальность. Исследование, в котором применяли человеческие моноклональные антитела к общему антигену энтеробактерий, также не выявило снижения летальности.

Сепсис в начале XXI века

Пентоксифиллин ингибирует фосфодиэстеразу и увеличивает содержание внутриклеточного ц-АМФ. В результате снижается синтез цитокинов, особенно TNF- α . Европейское исследование, проведенное у 100 новорожденных детей, продемонстрировало снижение летальности в группе пациентов, получавших пентоксифиллин в дозе 5 мг/кг/ч в течение 6 ч 6 дней.

Таблица 1

**Возможные направления коррекции
основных патофизиологических аспектов
системного воспаления при сепсисе**

Мишень	Фармакологический препарат	Механизм действия
Эндотоксин	Моноклональные антитела к эндотоксину	Опсонизация
Комплекс ЛПС — ЛПС-связывающий белок	Антитела к ЛПС	Снижение активации макрофагов, вызванной ЛПС
TNF	Моноклональные антитела к TNF, растворимый рецептор к TNF	Связывание и инактивация TNF
IL-1	Антагонист рецептора к IL-1	Конкурирование с рецептором к IL-1
Цитокины	Кортикостероиды, пентоксифиллин	Блокада синтеза цитокинов
Фактор активации тромбоцитов	Антагонист фактора активации тромбоцитов, ингибитор фосфолипазы A ₂ , ацетил гидролаза фактора активации тромбоцитов	Конкуренция с рецептором к PAF, снижение уровня PAF и лейкотриенов
Тромбоксан	Кетоконазол	Ингибция синтеза тромбоксана
NO	Ингибитор синтеза NO	Ингибция синтеза NO
Свободные радикалы	N-ацетилцистеин, селен, витамины С и Е, каталаза, супероксиддисмутаза	Инактивация и снижение выброса свободных радикалов
Метаболиты арахидоновой кислоты	Индометацин, ибупрофен, антагонист лейкотриенового рецептора	Ингибция цикло- и липооксигеназного пути, блокада простагландиновых рецепторов
Система коагуляции	Антитромбин III, активированный, протеин С	Антикоагуляция, снижение активации тромбоцитов, снижение провоспалительных цитокинов, влияние на нейтрофилы
Цитокиновая сеть, гуморальный иммунитет	Интерферон- γ , гранулоцитарный колонистимулирующий фактор, иммуноглобулин	Восстановление дефицита антител, активности нейтрофилов, снижение концентрации провоспалительных цитокинов

Кортикостероиды инактивируют ядерный фактор NF- κ B путем активации его ингибитора и таким образом блокируют синтез TNF и NO-синтазы; снижают активацию компонента, ингибируют адгезию и агрегацию лейкоцитов. Исследования, посвященные использованию «малых» доз кор-

тикостероидов (гидрокортизон — 300 мг/сут в течение 5—10 дней), показали, что применение кортикостероидов позволяет уменьшить дозу вазопрессоров и добиться более ранней стабилизации гемодинамики у пациентов с септическим шоком.

Антагонист рецептора к IL-1 уменьшает лактат-ацидоз и степень гемодинамических нарушений, приводя к повышению выживаемости в моделях сепсиса у крыс. Исследование по применению рекомбинантного человеческого антагониста рецептора к IL-1, проведенное у 696 пациентов в 91 клинике США и Европы, не продемонстрировало снижения летальности по сравнению с плацебо.

Агенты, препятствующие взаимодействию TNF- α с его рецепторами, приводят к снижению синтеза медиаторов воспалительного каскада, таких как IL-1 и IL-6, и гипотетически должны приводить к увеличению выживаемости (за счет уменьшения патофизиологического повреждения тканей). В исследовании моноклональных мышинных антител к TNF- α , проведенном у 1879 пациентов в 105 клиниках США и Канады, было показано отсутствие достоверных различий в 28-суточной летальности между пациентами, получавшими антитела и получавшими плацебо. Исследование, посвященное растворимому рецептору к TNF- α (р 55), было проведено у 498 пациентов в 44 клиниках США и Европы и также не выявило снижения летальности по сравнению с плацебо.

Фактор активации тромбоцитов (PAF) — фосфолипид, который продуцируют макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки и тромбоциты, усиливает действие цитокинов на эндотелий и вызывает гипотензию. Теоретически оправдано применение антагониста рецептора к PAF при тяжелом грамотрицательном сепсисе. Клиническое испытание, проведенное по этому поводу у 600 пациентов, получавших антагонист рецептора к PAF в течение четырех дней, не продемонстрировало каких-либо изменений уровня летальности по сравнению с контрольной группой.

Продукты метаболизма арахидоновой кислоты, особенно простагландины и тромбоксаны, приводят к повреждению органов-мишеней в ходе развития системного воспалительного ответа. Ингибиторы циклооксигеназы — индометацин и ибупрофен способствуют подавлению синтеза этих компонентов воспалительного каскада и увеличению выживаемости животных. Применение ибупрофена у 455 септических больных позволило снизить уровни тромбоксана и простагличлина; уменьшить гипертермию, тахикардию, лактат-ацидоз. Применение

ибупрофена у этих пациентов не предотвращало развития септического шока и респираторного дистресс-синдрома, не влияло на выживаемость. Метаанализ 18 клинических исследований по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии сепсиса, включавших 6429 пациентов, также продемонстрировал улучшение некоторых витальных показателей без значимых изменений летальности.

Кетоконазол ингибирует синтез тромбоксана и может предотвращать развитие респираторного дистресс-синдрома у септических больных. Однако исследование, проведенное у 234 пациентов, не продемонстрировало влияния кетоконазола на параметры ИВЛ и летальность.

Применение при сепсисе антитромбина III преследует две цели: антикоагулянтное действие и противовоспалительный эффект. Противовоспалительное действие антитромбина достигается за счет снижения взаимодействия между лейкоцитами и эндотелием, уменьшения капиллярной проницаемости. Исследование, в котором 2314 пациентов с тяжелым сепсисом получали антитромбин III, не продемонстрировало снижения 28-суточной летальности.

Иммуноглобулины выполняют одну из ключевых функций в процессах воспаления, нейтрализуя возбудителей инфекции и являясь связующим звеном между различными типами клеток. Иммуноглобулины (в первую очередь классов М и G) осуществляют опсонизацию инфекционных агентов и облегчают их фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами; повышают бактерицидную активность фагоцитов и способствуют комплемент-опосредованному лизису возбудителей; увеличивают клиренс бактериальных экзо- и эндотоксинов; снижают гиперсекрецию провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6), нейтрализуют активированные компоненты комплемента C3b и C4b.

Результаты метаанализа клинических исследований, проведенного кохрейновской группой, показали, что использование внутривенного иммуноглобулина (содержит только Ig G) в качестве иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и септического шока снижает летальность (относительный риск = 0,73). Еще более эффективным является применение обогащенного иммуноглобулина (препарат пентаглобин), содержащего все важнейшие классы иммуноглобулинов: Ig G, Ig M, Ig A. Относительный риск снижается до 0,48 — уровень доказательности I. Этот факт свидетельствует о том, что обогащенный иммуноглобулин вдвое уменьшает летальность у больных сепсисом. Наилучшие результаты были получены у

пациентов с тяжелым сепсисом (APACHE II — 20—25 баллов) и в раннюю фазу септического шока («теплый шок») — уровень доказательности III. Обычный режим дозирования пентаглобина: 5 мл/кг массы тела в течение трех дней подряд со скоростью 28 мл/ч.

Обогащенный иммуноглобулин (пентаглобин) содержит: Ig G — 76%, Ig M — 12%, Ig A — 12%. Его более высокая по сравнению с обычным иммуноглобулином активность связана прежде всего с наличием Ig M. Ig M имеет пентамерную структуру и по своим способностям к опсонизации, нейтрализации токсинов, активации и регулированию системы комплемента в тысячи раз превосходит Ig G.

В клинических исследованиях доказана эффективность обогащенного иммуноглобулина при нейтропении, иммунологической анергии, неонатальном сепсисе, в предотвращении полинейропатии критических состояний.

Исследования по изучению новых препаратов, эффективных в моделях сепсиса на животных, внушают определенный оптимизм. Интерферон способен восстанавливать экспрессию макрофагами HLA-DR и продукцию TNF- α .

Применение антител против активированного компонента (C5a) снижает частоту бактериемии, предотвращает апоптоз и увеличивает выживаемость.

Использование антител к фактору, угнетающему миграцию макрофагов (ФУМ), защищает крыс от перитонита.

Оксид азота (NO) — эндогенный вазодилататор, синтезируемый NO-синтетазой из L-аргинина. Его гиперпродукция вызывает гипотензию и депрессию миокарда при септическом шоке, а применение ингибиторов (N-метил-L-аргинин) восстанавливает артериальное давление.

В процессе активации и дегрануляции нейтрофилов образуется большое количество свободных радикалов, вызывающих тканевое повреждение при системном воспалении. Изучаются возможности эндогенных антиоксидантов (каталазы и супероксиддисмутазы) нейтрализовать свободные радикалы при сепсисе.

В сводной *таблице 2* представлены результаты исследований эффективности иммунокорригирующей терапии сепсиса (категории доказательности A, B, C).

Причины неудач иммунокорригирующей терапии сепсиса:

- трудности в выборе момента проведения, вида и продолжительности иммунокорригирующей терапии ввиду большого количества разнонаправленных и одновременно происходящих изменений в иммунной системе;

Сепсис в начале XXI века

- высокая стабильность каждого из звеньев иммунитета по отношению к внешним воздействиям и коррекции;
- наличие большого количества обратных связей в иммунной системе;
- непосредственное и совместное участие в патогенезе сепсиса иммунной, нейроэндокринной систем и системы коагуляции;
- существенные различия между моделями сепсиса у животных и проводимыми клиническими испытаниями.

Таблица 2

**Результаты исследований эффективности
иммунокорректирующей терапии сепсиса**

Препарат	Результат исследования	Автор, дата
G-CSF (филграстим)	Не снижает 28-суточную летальность	R. K. Rott, 2003
Антитела к эндотоксину (E5)	Не снижают летальность у пациентов без шока	R. C. Bone, 1995
Антитела к общему эндотоксину энтеробактерий	Не снижают летальность	T. E. Albertson, 2003
Пентоксифиллин	Снижение летальности — 100 новорожденных	R. Lauterbach, 1999
Кортикостероиды	Используют малые дозы Стабилизация гемодинамики	D. Annane, 2002 D. Keh, 2003
Антагонист рецептора IL-1	Не снижает летальность	S. M. Opal, 1997
Антитела к TNF-α	Не снижают 28-суточную летальность	E. Abraham, 1997; 1998
Антагонист рецептора PAF	Не снижает летальность	J. F. Dhainaut, 1998
Ингибиторы циклооксигеназы	Не снижают летальность	F. Zeni, 1997
Антитромбин III	Не снижает летальность	B. L. Warren, 2001
Кетоконазол	Не снижает летальность	The ARDS network, 2000
Иммуноглобулины (G + M)	Значительно снижают летальность	M. M. Alejandria, 2002
Интерферон-γ Антитела к C5a Антитела к ФУМ Ингибиторы NO Антиоксиданты	Эффективны в экспериментальных моделях на животных	R. S. Hotchkiss, 2003

Выводы

- С целью иммунокоррекции сепсиса обоснованным является применение пентаглобина в дозе 5 мл/кг массы тела, вводимого со скоростью 28 мл/ч в течение трех дней подряд (категория доказательности А).
- В настоящее время нет доказательств эффективности других иммунокорректирующих препаратов, и поэтому

их использование не должно осуществляться в рутинной практике.

- Научные исследования, посвященные иммунокоррекции сепсиса, многочисленны и далеки от завершения.
- Рассматривая вопрос об иммунокоррекции сепсиса, необходимо придерживаться вышеизложенных критериев, которым должен соответствовать назначаемый препарат.

Список литературы

1. Abraham E., Anzueto A., Gutierrez G., et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 1998; 351: 929—933.
2. Abraham E., Glauser M.P., Butler T., et al. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 1997; 277: 1531—1538.
3. Albertson T.E., Panacek E.A., MacArthur R.D., et al. Multicenter evaluation of a human monoclonal antibody to Enterobacteriaceae common antigen in patients with Gram-negative sepsis. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 419—427.
4. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B.V. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane review). *The Cochrane Library* 2002; issue 4. Oxford: Update Software.
5. Annane D., Seville V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862—871.
6. Arndt P., Abraham E. Immunological therapy of sepsis: experimental therapies. *Int. Care Med.* 2001; 27: 104—115.
7. Arons M.M., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 699—707.
8. 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; 336: 912—918.
9. Bochud P.Y., Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 326: 262—266.
10. Bone R.C., Balk R.A., Fein A.M., et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 994—1006.

11. Carle J. *Immunological therapy in sepsis: currently available. Int. Care Med.* 2001; 27: 93—103.
12. Carvalho P.R.A., Trotta E.A. *Advances in sepsis diagnosis and treatment. J de Pediatria* 2003; 79 (2): 195—204.
13. Cronin L., Cook D.J., Carlet J. *Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit. Care Med.* 1995; 23: 1430—1439.
14. Dhainaut J.F.A., Tenaillon A., Hemmler M., et al. *Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Crit. Care Med.* 1998; 26: 1963—1971.
15. Fagan E.A., Singer M. *Immunotherapy in the management of sepsis. Posgrad Med.* 1995; 71: 71—78.
16. Friedrich I., Silber R.E., Bauman B., et al. *IgM-enriched immunoglobulin preparation for immunoprophylaxis in cardiac surgery. Eur J Med. Res.* 2002 dec 17; 7 (12): 544—549.
17. Fujiwara T., et al. *Effect of immunoglobulin therapy on polymorphonuclear leucocytes in whole blood of neonates. Clin. Exp. Immunol.* 1997; 107: 435—439.
18. Glauser M.P. *Pathophysiology basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. Crit. Care Med.* 2000; 28: 4—8.
19. Haque K.N., et al. *Comparsion of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis. Clin. Exp. Immunol.* 1995; 101: 328—333.
20. Hoffmann J.N., Vollmar B., Laschke M.W., et al. *Adverse effect of heparin on antithrombin action during endotoxemia: microhemodynamic and cellular mechanisms. Thromb Hemost* 2002; 88: 242—252.
21. Hotchkiss R.S., Karl I.E. *The pathophysiology and treatment of sepsis. N Eng J Med.* 2003; 348: 138—150.
22. Keh D., Boehnke T., Weber-Cartens S., et al. *Immunologic and hemodynamic effects of rlow dose hydrocortisone in septic shock. Am J Resp. Crit. Care Med.* 2003; 167: 512—520.
23. Lauterbach R., Pawlik D., Kowalczyk D., et al. *Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. Crit. Care Med.* 1999; 27: 807—814.
24. Melero J., et al. *Human polyreactive IgM monoclonal antibodies with bloking activity against self-reactive IgG. Scand J Immunol.* 1997; 45: 393—400.
25. Messori A., Vacca F., Vaiani M., Tripolli S. *Antitrombin III in patients admitted to intensive care units: a multicentre observational study. Crit. Care Med.* 2002; 6: 447—451.

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; 23: 1144—1149.
27. Opal S.M., Fisher C.J., Dhainaut J.F.A., et al. *Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.* *Crit. Care Med.* 1997; 25: 1115—1124.
28. Poynton C.H., et al. *Use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin (Pentaglobin) in bone marrow transplantation.* *Bone Marrow Transpl.* 1992; 9: 451—457.
29. Rinaldi M., et al. *Effectiveness of immunoglobulins for the prevention of systemic infections.* *Clin. Drug Invest.* 1995; 10: 328—336.
30. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.* *N Eng J Med.* 2001; 345: 1368—1377.
31. Roemisch J., Gray E., Hoffmann J.N., Wiedermann C.J. *Antitrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor.* *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2002; 13: 657—670.
32. Rott R.K., Lodato R.F., Patrick W., et al. *Pneumonia Sepsis Study Group Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis.* *Crit. Care Med.* 2003; 31: 367—373.
33. Saez-Llorens X., McCracen G.H. *Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management.* *J Pediatr* 1993; 123: 497—508.
34. *The ARDS network. Ketokonazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2000; 283: 1995—2002.
35. Tugrul S., Ozcan R.E., Akinci O., et al. *The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparation in patients with severe sepsis.* *Crit. Care* 2002; 6: 357—362.
36. Vincent J.L., Abraham E., Annane D., et al. *Van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: new directions.* *Crit. Care* 2002; 6 (3): 1—18.
37. Warren B.L., Eid A., Singer R., et al. *Caring for the critically ill patient. High-dose antitrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2001; 286: 1869—1878.
38. Wolf H.M., Eibl M.M. *Immunomodulatory effect of immunoglobulins.* *Clin. Exp. Rheumatol.* 1996; 14 (15): 17—25.
39. Zeni F., Freeman B., Natanson C. *Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment.* *Crit. Care Med.* 1997; 25: 1095—1100.

Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критическом состоянии

Б. Р. Гельфанд, А. Н. Мартынов, В. А. Гурьянов,
Е. А. Оганесян, Л. Ю. Черниенко

Введение

Система пищеварения, и прежде всего ЖКТ, является одной из мишеней постагрессивной реакции при критических состояниях вследствие действия ряда первичных и вторичных факторов. Среди них наиболее существенное влияние оказывают:

- централизация кровообращения, которая на уровне ЖКТ приводит к циркуляторной гипоксии с развитием дефицита свободной энергии;
- интенсификация симпатических влияний, которая неблагоприятно действует на кишечную перистальтику, извращает эндокринную и паракринную функции эпителия ЖКТ;
- парез кишечника различной степени выраженности, который может стать фактором, усугубляющим водно-электролитные расстройства;
- бактериемия и эндогенная микробная интоксикация вследствие потери кишечной стенкой своих барьерных свойств;
- повышенное выделение в кровь клетками пищеварительной системы биологически активных аминов и цитокинов, которые становятся дополнительными факторами развития посттравматического эндотоксикоза.

Наиболее выраженные нарушения микроциркуляции возникают в проксимальных отделах ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка) вследствие наибольшего содержания в них сосудистых α -адренорецепторов. Это отражается на структурных изменениях и функционировании этих органов. Типичными моторно-эвакуаторными расстройствами являются гастродуоденальная дискинезия, недостаточность пилорического сфинктера и дуоденогастральный рефлюкс, играющий важную роль в патогенезе эрозивно-язвенных поражений ЖКТ в критических состояниях. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенад-

Профилактика стресс-повреждений ЖКТ у больных в критическом состоянии

цатиперстной кишки выявляют у 75% (от 40 до 100%) больных в первые часы пребывания в ОИТ. Этиологическая взаимосвязь и последовательность развития нарушений: повреждение целостности слизистой оболочки (стресс-гастрит → стресс-язвы), нарушение моторики, отек слизистой (гипоальбуминемия) — позволяют объединить их в синдром острого повреждения желудка (СОПЖ).

Проблема профилактики стресс-повреждений ЖКТ обсуждалась на 31-м конгрессе Общества критической медицины (Сан-Диего, 2002), Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов (Омск, 2002), пленуме Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) (Иматра, 2003), заседании Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР) (Москва, 2003), съезде анестезиологов-реаниматологов Южного федерального округа России (май, 2004), что свидетельствует о ее актуальности. Вопросу профилактического и лечебного применения антацидных препаратов в интенсивной терапии было посвящено специальное приложение к журналу *Critical Care Medicine* (2002).

Патофизиология желудка у больных в критических состояниях

Желудок выполняет в организме человека многообразные функции. Он не только обеспечивает физическую и химическую обработку пищи, но и принимает участие в межуточном обмене, гемопоэзе (выделяет внутренний фактор Кастла, только при наличии которого возможно всасывание витамина B_{12}), поддержании водно-электролитного и кислотно-основного баланса. Недаром работы И. П. Павлова по регуляции желудочной секреции и авторов, синтезировавших блокаторы H_2 -рецепторов, удостоены Нобелевской премии.

Слизистая оболочка желудка уникальна: ее железы вырабатывают 2—3 л желудочного сока в сутки. Важнейшими его компонентами являются пепсиноген, вырабатываемый главными клетками, и соляная кислота (HCl), секретируемая обкладочными (париетальными) клетками тела и дна желудка. Экзокринным секретом кардиального и пилорического отделов является слизь (муцин). Желудочный сок, выделение которого стимулируется пищей, изотоничен крови, обладает сильнокислой реакцией (pH — 0,8—1,5), содержит, как уже было сказано выше, внутренний фактор, а также гастрин, ацетилхолин, гистамин, простагландины, липазу, катионы натрия, калия, маг-

ния и анионы — HPO_4^{2-} и SO_4^{2-} . В связи с этим резекция желудка и гастрэктомия являются калечащими операциями, и их количество во всем мире резко уменьшается. Реакция внутренней среды обкладочных клеток такая же, как и в других клетках, — $\text{pH} = 7,2$, тогда как реакция в их секреторных каналах резко кислая — $\text{pH} = 1$. Содержание в желудочном соке ионов водорода и хлора составляет 150 ммоль/л, в плазме же уровень ионов водорода равен 0,00004 ммоль/л, а хлора — 105 ммоль/л. Таким образом, по обе стороны обкладочных клеток создается градиент концентрации H^+ , составляющий примерно 1:1 000 000. В создании градиента концентрации H^+ принимает активное участие K^+ -зависимая АТФаза (протонная помпа). Из неактивного предшественника пепсиногена HCl «запускает» образование пепсина, обладающего высокой пищеварительной активностью. Можно представить, что было бы, если бы желудок не имел защитных механизмов от повреждающего действия HCl и пепсина. К этим механизмам относят продукцию слизи и бикарбоната, адекватный кровоток и высокий регенераторный потенциал эпителиальных клеток. Остановимся на каждом из этих защитных механизмов и их нарушениях.

Желудочная слизь, вырабатываемая добавочными клетками слизистой оболочки желудка, представляет собой сложную динамическую систему коллоидных растворов, состоящую из низкомолекулярных органических компонентов (протеинов, липидов), минеральных веществ, лейкоцитов и слущенных эпителиальных клеток. В состав желудочной слизи входят две группы веществ: гликозаминогликаны и гликопротеиды. Гликопротеиды могут быть нейтральными и кислыми, к последним относят сульфогликопротеиды и сиаломуцины. Из сиаловых наиболее важна N-ацетилнейроминовая кислота, обеспечивающая способность желудочной слизи образовывать водонерастворимое вязкое покрытие слизистой оболочки желудка. Эта гелеобразная прослойка способствует формированию бикарбонатной выстилки между слизистым слоем и нижележащими клетками. Нарушение целостности этого барьера вследствие уменьшения синтеза простагландинов, характерного для стресса, действие нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) создают условия для диффузии HCl в слизистую оболочку и воздействия на субмукозную микроциркуляцию, что способствует образованию стресс-язв. Следует отметить, что при неблагоприятных условиях слизисто-бикарбонатный барьер разрушается в течение нескольких минут: происходит гибель клеток эпителия, возникают отек и кровоизлияния в собственном слое слизистой оболочки желудка.

При постоянном химическом и физическом повреждении эпителиальных клеток их высокий **регенераторный потенциал** является самым важным механизмом защиты. Небольшие повреждения слизистой оболочки заживают в сроки, не превышающие 30 мин, а полное обновление всех клеток поверхностного эпителия гастродуоденальной зоны происходит в течение 2—6 дней. Нарушение этого механизма ведет к повреждению слизистой даже при сохранении других защитных факторов: слизиобразования и кровотока.

Адекватный кровоток в слизистой оболочке желудка наряду с экскрецией бикарбоната и высоким регенераторным потенциалом эпителия является важным механизмом защиты желудка от повреждения, так как обеспечивает быстрое вымывание избытка водородных ионов, диффундирующих в клетки слизистой. Следует отметить, что кровоток в слизистой оболочке желудка нарушается у всех больных, находящихся в критическом состоянии, в то время как общий желудочный кровоток может не страдать.

Синдром острого повреждения желудка

Повреждение желудка, возникающее при нарушении механизмов его защиты у больных, находящихся в критическом состоянии, мы назвали (по аналогии с синдромом острого повреждения легких — СОПЛ) синдромом острого повреждения желудка (СОПЖ), который включает: отек и повреждение целостности слизистой оболочки, нарушение моторики (опорожнения) желудка. 75% (от 40 до 100%) больных, находящихся в критическом состоянии, имеют эти нарушения, выраженные в той или иной степени.

Основными причинами **повреждения целостности слизистой оболочки желудка** являются: локальная ишемия/реперфузия, сопровождающаяся избыточным/аномальным синтезом оксида азота, радикалов O_2 , цитокинов, снижением синтеза защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации.

Факторы риска стресс-поражения желудка:

- искусственная вентиляция легких > 48 ч;
- коагулопатия;
- острая печеночная недостаточность;
- выраженная артериальная гипотензия и шок;
- сепсис;
- хроническая почечная недостаточность;
- алкоголизм;

- лечение глюкокортикоидами;
- длительная назогастральная интубация;
- тяжелая черепно-мозговая травма;
- ожоги > 30% площади поверхности тела.

Несмотря на адекватную перистальтику кишечника, у 50—80% больных этой категории развивается **парез желудка**. Развитию гастростаза способствуют: дисфункция синтеза медиаторов боли и воспаления (в частности, цитокино- и кининогена), энтеронейрональные нарушения (симпатикотония, действие желудочного ингибиторного пептида, холецистокинина и т.д.), ишемия/реперфузия, действие эндотоксинов бактерий, применяемые лекарственные средства (наркотики, малые дозы допамина). Такая полиэтиологичность гастростаза объясняет низкую эффективность его фармакотерапии.

Отек слизистой оболочки, одной из причин которого является гипопротеинемия, приводит к нарушению абсорбции нутритивных ингредиентов и лекарственных средств, находящихся в просвете ЖКТ, что усугубляет нарушение защитных свойств слизистой барьера и снижает его устойчивость к патологическому действию соляной кислоты.

Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами:

I — поверхностные диффузные эрозии с низким риском развития кровотечения;

II — глубокие локализованные язвы с высоким риском геморрагических осложнений, частота которых у больных, находящихся в ОИТ, достигает 14%, а летальность при них — 64%.

Желудочно-кишечные кровотечения чаще возникают в течение восьми суток пребывания больных в ОИТ, в среднем на четвертые сутки. По степени выраженности выделяют:

- I — **скрытое кровотечение** (скрытая кровь в желудочном содержимом или кале);
- II — **явное кровотечение** (цельная кровь или «кофейная гуща» в желудочном содержимом, кал с кровью или мелена);
- III — **клинически значимое** кровотечение (явное кровотечение, осложненное в течение 24 ч нарушением гемодинамики, требующее проведения гемотрансфузии и нередко хирургического вмешательства).

Следует отметить, что соляная кислота и пепсин при развившемся кровотечении ингибируют тромбообразование и вызывают лизис уже образовавшихся тромбов. Агрегация тромбоцитов (сосудисто-тромбоцитарный гемостаз) происходит только при значениях $pH \geq 6$.

Профилактика и лечение стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта

Согласно доказательным исследованиям (доказательства I—II уровня) абсолютными показаниями для проведения профилактики развития стрессовых язв (эрозий) являются: ИВЛ (ОДН), гипотензия, обусловленная септическим шоком, и коагулопатия (ДВС-синдром). Этими исследованиями установлено, что профилактика стресс-язв ЖКТ снижает риск развития желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает частоту развития нозокомиальной пневмонии. В *таблице 1* представлены данные, отражающие прогностическую значимость различных факторов риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных, находящихся в критическом состоянии.

Таблица 1

Прогностическая значимость факторов риска желудочно-кишечных кровотечений у больных в критическом состоянии

Фактор	Отношение риска (RR)
ОДН	15,6
Коагулопатия	4,3
Гипотензия	3,7
Сепсис	2,0
Печеночная недостаточность	1,6
Почечная недостаточность	1,6
Энтеральное питание	1,0
Лечение глюкокортикоидами	1,5

Кроме того, стресс-повреждению желудка способствует наличие у больных хронического алкоголизма. Высокий риск стресс-повреждений при тяжелой черепно-мозговой травме и ожогах более 30% поверхности тела.

В 1910 г. К. Schwarz, главный врач Госпиталя братьев милосердия в Загребе, выдвинул тезис: «Без кислоты не бывает язвы». Этот тезис и сегодня является постулатом, в связи с чем основными направлениями профилактики и лечения являются: антацидная, антисекреторная и гастропротекторная терапия, направленные на поддержание pH выше 3,5 (до 6,0), нормализация моторики желудка, повышение устойчивости слизистого барьера. Исходя из физиологического соотношения моторно-эвакуаторной функции желудка и секреции со-

ляной кислоты для профилактики и лечения стресс-язв используют:

- антацидные средства и гастропротекторы;
- антагонисты H_2 -рецепторов;
- ингибиторы протонной помпы.

Антациды и гастропротекторы

По нейтрализующей HCl активности антациды располагаются следующим образом: магния окись > алюминия гидроокись > кальция карбонат > магния трисиликат > натрия гидрокарбонат.

Быстродействующие антациды — натрия гидрокарбонат и кальция карбонат при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого в трахею (развитие СОПЛ), а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Применение этих препаратов может привести к развитию системного алкалоза.

Кроме того, все антацидные средства не обладают антипепсиновой активностью и неэффективны при кровотечении из стресс-язв и эрозий.

Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих повреждающее воздействие на нее химических или физических факторов или препятствующих ему. Используют гастропротекторы для сохранения структуры и основных функций слизистой оболочки и ее компонентов (особенно эндотелия сосудов, обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой оболочке). Наиболее изученным препаратом этой группы, применяемым для профилактики стресс-язв, является сукралфат. При pH ниже 4, то есть в кислой среде, происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность. Сукралфат сохраняет вязкость и клейкость и в двенадцатиперстной кишке. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Язвенную поверхность гель прочно покрывает примерно на шесть часов. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к действию соляной кислоты.

Учитывая то, что соляная кислота является активатором полимеризации сукралфата, нельзя комбинировать послед-

ний с антацидами и блокаторами H_2 -рецепторов. Препарат не всасывается в ЖКТ и системным действием не обладает. Из побочных эффектов возможно развитие запора и сухость в ротовой полости.

Антагонисты H_2 -рецепторов

Блокаторы H_2 -рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. С середины 70-х гг. прошлого столетия — времени внедрения антагонистов H_2 -рецепторов в практику — они получили широкое признание. В США применяют четыре препарата: циметидин, ранитидин, фамотидин и низатидин; в России — три первых. Наиболее выраженный эффект проявляется в виде угнетения секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. Эти препараты способны значительно блокировать базальную секрецию. Однако активность H_2 -блокаторов в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ингибиторов протонной помпы. Кроме того, блокаторы гистаминовых рецепторов обладают угнетающим действием и на ночную секрецию соляной кислоты. Стимуляция гистамином H_2 -рецепторов через аденилатциклазу повышает содержание цАМФ в париетальных клетках желудка, что сопровождается повышением их секреторной активности. Увеличение цАМФ происходит и в тучных клетках, базофилах, Т-лимфоцитах, клетках миокарда, ЦНС. К сожалению, у 7% госпитализированных больных отмечаются побочные реакции при назначении блокаторов гистаминовых рецепторов. Наиболее значимым из них является отрицательное влияние на функцию ЦНС: беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы. Совершенно очевидно, что у больных, находящихся в ОИТ, многие из которых имеют ту или иную степень энцефалопатии, эти побочные эффекты являются более чем нежелательными, поскольку усугубляют неврологические нарушения. Кроме того, блокаторы H_2 -рецепторов могут приводить к отрицательному хроно- и инотропному эффектам, экстрасистолии и атриовентрикулярной блокаде. Особое значение имеет отрицательное действие блокаторов на тромбоциты, так как вызываемая ими тромбоцитопения является дополнительным фактором поддержания коагулопатии. Кроме того, при применении H_2 -блокаторов развивается феномен усталости рецепторов (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности. Это требует увеличения дозы применяемого препарата, а следовательно, повышает риск развития побочных эффектов.

Ингибиторы протонного насоса (помпы)

Широкое применение блокаторов H_2 -рецепторов не могло полностью решить вопросы оптимальной антисекреторной терапии. Начатые в 1968 г. работы по созданию препаратов, блокирующих протонную помпу, привели к тому, что в конце 1978 г. был синтезирован омепразол — первый ингибитор протонного насоса. Омепразол, являющийся слабым основанием, при нейтральном pH неэффективен. Однако в кислой среде канальцев париетальных клеток он превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную H^+-K^+ -АТФазу, соединяясь с ней за счет дисульфидного мостика. Этим объясняется высокая избирательность действия омепразола именно на париетальные клетки, где имеется необходимая среда для образования сульфенамида, который является катионом и не подвергается абсорбции.

Превращение омепразола в сульфенамид происходит быстро (через 2—4 мин), он эффективно подавляет базальную и вызванную любым раздражителем секрецию соляной кислоты, снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсина. Кроме того, у омепразола обнаружена гастропротекторная активность, механизм которой не ясен. Продукцию внутреннего фактора Кастла препарат не изменяет, не влияет на скорость эвакуации содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. Препарат хорошо переносится. Возможны диарея, тошнота, слабость, головная боль, однако они выражены незначительно и наблюдаются крайне редко — при использовании у десятков миллионов больных эти побочные эффекты отмечены лишь в 2,5% случаев. Экспериментальные исследования на животных выявили высокую эффективность применения омепразола для профилактики стрессовых язв.

Весьма важным для практики интенсивной терапии является наличие не только таблетированных форм, но и парентерального препарата омепразола, который выпускается под названием «лосек». Совершенно очевидно, что внутривенное применение омепразола позволяет проводить профилактику стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях, у которых пероральная терапия невозможна.

Омепразол, вводимый внутривенно в дозе 40 мг каждые 6 ч (вводится в течение 20—30 мин) или в виде постоянной инфузии со скоростью 8 мг/ч, более эффективен, чем H_2 -блокатор ранитидин (50 мг в/в $\times$ 3 раза в сутки), так как устойчиво поддерживает pH в желудке ≥ 6 . Применение омепразола поз-

Профилактика стресс-повреждений ЖКТ у больных в критическом состоянии

воляет поддерживать pH в желудке более 6 и при более низких дозировках, в частности 40 мг два раза в сутки.

В *таблице 2* представлены данные, характеризующие устойчивость антисекреторной активности омепразола и блокаторов H₂-рецепторов.

Таблица 2

Внутрижелудочный pH (24 ч) после введения различных блокаторов

Лекарственный препарат ¹		pH
Омепразол (посек)	40 мг в/в × 2 раза	6,42 ± 0,47
Фамотидин	40 мг в/в × 2 раза	4,31 ± 1,31
Ранитидин	50 мг в/в × 3 раза	3,74 ± 2,48
Циметидин	200 мг в/в × 4 раза	3,33 ± 1,68

¹Продолжительность действия в течение суток снижается.

Для растворения препарата используют только физиологический раствор или 5% глюкозу. Инфузионный раствор, приготовленный на основе 5% глюкозы, должен быть использован в течение 6 ч. Инфузионный раствор, приготовленный на основе физиологического раствора, должен быть использован в течение 12 ч.

В соответствии с данными литературы, подтверждаемыми нашим опытом, для профилактики стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях достаточно дозы омепразола 40 мг × 2 раза в сутки в течение всего периода риска, но не менее трех дней. Для профилактики аспирационного повреждения легких при вводной анестезии целесообразно однократное применение 40 мг омепразола.

Следует отметить, что повышение внутрижелудочного pH способствует увеличению колонизации бактерий. Усиление бактериальной колонизации в ротоглотке может быть фактором риска развития нозокомиальной пневмонии (НП). Однако это предположение не подтверждается во многих исследованиях: риск развития нозокомиальной пневмонии при применении антисекреторных препаратов не увеличивается. Важно, чтобы при этом не было увеличения риска аспирации. Колонизация бактерий в желудке редко приводит к патологической колонизации бактерий в ротоглотке. Профилактика стресс-язв омепразолом значительно снижает риск желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает риск развития пневмонии (**уровень доказательности I**). Профилактическое применение антисекреторных препаратов и сукралфата не

приводит к увеличению частоты развития НП_{ивл} и усилению колонизации верхних дыхательных путей грамотрицательными бактериями.

Протокол профилактики стресс-повреждения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях

Решение вопроса о выборе средств и продолжительности профилактики синдрома острого повреждения верхнего отдела ЖКТ базируется на комплексном анализе клинической ситуации.

Оценка факторов риска и их значимости. Для больных, находящихся в ОИТ, особое значение в развитии острого повреждения верхнего отдела ЖКТ имеют следующие этиопатогенетические факторы: острая дыхательная недостаточность, коагулопатия, артериальная гипотензия любого генеза, сепсис (особенно тяжелый). При ведении больных с ожоговой травмой особое значение имеет площадь ожога более 30%. Наличие этих нарушений является категорическим показанием для немедленного назначения средств профилактики стресс-повреждений.

Возраст больного. С учетом возрастных изменений сердечно-сосудистой системы возраст старше 65 лет может служить противопоказанием для применения блокаторов H_2 -рецепторов, которые обладают отрицательным инотропным и хронотропным действием.

Наличие сопутствующих заболеваний или органических расстройств, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных средств. Энцефалопатия любого генеза также является относительным противопоказанием для применения блокаторов H_2 -рецепторов, поскольку эти препараты могут влиять на ментальный статус в силу своего действия на гистаминоподобные рецепторы в центральной нервной системе. Сопутствующая печеночная и почечная недостаточность является дополнительным фактором развития стресс-поражений ЖКТ и, следовательно, определяет показания к применению фармакологической профилактики стресс-повреждений.

Учитывая изложенное, следует признать, что оптимальным фармакологическим средством профилактики является применение ингибиторов протонной помпы. Продолжительность профилактического применения этих препаратов зависит от длительности действия фактора риска. Дозировка пре-

Профилактика стресс-повреждений ЖКТ у больных в критическом состоянии

паратов зависит от повреждающей значимости фактора риска. В частности, при дыхательной недостаточности, коагулопатии, тяжелом сепсисе доза омепразола должна составлять 40 мг 2 раза в сутки внутривенно. При наличии этиопатогенетических факторов меньшей значимости ($RR < 2$) доза может быть уменьшена до 40 мг 1 раз в сутки.

Для профилактики стресс-язв чаще используют болюсное внутривенное введение (40 мг в течение 10 мин), а для профилактики рецидива или лечения кровотечения — непрерывное внутривенное введение: 80 мг омепразола в течение 15 мин, затем 8 мг/ч в течение 72 ч, затем 20 мг *per os* до эндоскопического заживления.

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений дает значительный экономический эффект. При развившемся кровотечении на одного больного дополнительно требуется в среднем 6,6 гематологического исследования, 10,8 флакона компонентов крови, проведение эндоскопических процедур и, возможно, выполнение хирургического вмешательства. Все это увеличивает срок пребывания больных в ОИТ в среднем до 11,4 суток и более, а общая противоязвенная терапия составляет 23,6 суток. Протокол лечения больных с развившимся кровотечением должен включать применение ингибиторов протонной помпы, так как блокаторы H_2 -рецепторов при кровотечении неэффективны! Наш клинический опыт свидетельствует об эффективности и целесообразности использования этого протокола в лечебной практике.

Протокол лечения кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта

- **Защита дыхательных путей:**
 - мониторинг дыхания;
 - обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости — интубация трахеи).
- **Поддержание гемодинамики:**
 - адекватный венозный доступ;
 - инфузионная терапия;
 - гемотрансфузия (при Hb ниже 70 г/л);
 - препараты плазмы, тромбоциты (по показаниям).
- **ИПП внутривенно (блокаторы H_2 -рецепторов неэффективны (NB!).**
- **Назогастральная интубация и лаваж желудка.**
- **Клинико-лабораторный мониторинг.**
- **Эндоскопическое обследование/лечение.**

Заключение

Стресс-повреждения верхнего отдела ЖКТ играют важную роль в патогенезе и исходах у больных с критическим состоянием. Клиническая настороженность и выявление факторов риска развития синдрома острого повреждения желудка позволяют своевременно начать профилактические мероприятия в отношении этих нередко фатальных расстройств. Профилактика должна носить комплексный характер, направленный на поддержание и оптимизацию всех факторов, обеспечивающих структурную и функциональную целостность ЖКТ. Среди этих профилактических мероприятий особое значение имеет применение эффективных антисекреторных препаратов. В настоящее время такими лекарственными средствами являются ингибиторы протонной помпы и прежде всего, учитывая особенности фармакотерапии критических состояний, омепразол для парентерального введения.

Список литературы

1. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. В 2 т. Пер. с англ. М.: СПб.: Вином — Невский Дialeкт, 1998. Т. 2.
2. Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь (современные представления о патогенезе, диагностике, лечении). АМН СССР. М.: Медицина, 1987.
3. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига, 2001.
4. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. В 2 т. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. Т. 1.
5. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. В 2 т. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. Т. 2.
6. Патологическая физиология. Под ред. А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого и др. М.: Триада-X, 2000.
7. Руководство по общей патологии человека. Под ред. Н.К. Хитрова, Д.С. Саркисова, М.А. Пальцева. М.: Медицина, 1999.
8. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Медицина, 1996.
9. Brunner G.H., Thiesemann C. The potential clinical role of intravenous omeprazole. *Digestion* 1992; 51(1): 17—20.
10. Cash B.D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (6): 373—378.
11. Conrad S.A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (6): 365—368.

12. Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups. *N. Engl J Med.* 1994; 330: 397—381.
13. Cook D.J., Guyatt G., Marshall J., et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation: Canadian Crit. Care Trials Group. *N. Engl J Med.* 1998; 338: 791—797.
14. Cook D.J., Reeve B.K., Guyatt G.H., et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275: 308—314.
15. Cook D.J., Witt L.G., Cook R.J., et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: A meta-analysis. *Am. J Med.* 1991; 91: 519—527.
16. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (6): 351—355.
17. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand. J Gastroenterol.* 2000; 232: 10—20.
18. Geus W.P., Lamers C.B. Intravenous gastric acid inhibition for stress ulcers and bleeding peptic ulcers. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1999; 143 (50): 2514—2518.
19. Heyland D., Griffith L., Cook D.J., et al. The clinical and economic consequences of clinically important gastrointestinal bleeding in the critically ill. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 108.
20. Lanis A., Artal A., Bias J., et al. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. *J Clin. Gastroenterol.* 1995; 21 (2): 103—106.
21. Lasky M.R., Metzler M.H., Phillips J.O. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. *J. Trauma.* 1998; 44 (3): 527—533.
22. Laterre P.F., Horsmans Y. Intravenous omeprazole in critically ill patients: a randomized, crossover study comparing 40 with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric pH. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (10): 1931—1935.
23. Levy M.J., Seelig C.B., Robinson N.J., Ranney J.E. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42 (6): 1255—1259.
24. Merki H.S., Wilder-Smith C.H. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994; 106 (1): 60—64.
25. Raynard B., Nitenberg G. Is prevention of upper digestive system hemorrhage in intensive care necessary? *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1999; 129 (43): 1605—1612.

26. Schuster D.R., Rowley H., Feinstein S., et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Amer. J Med.* 1984; 76 (4): 623—630.
27. Simoons M., Gevers A.M., Rutgeerte P. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal hemorrhage: A state of the art. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 737—745.
28. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H_2 -antagonists for stress ulcer prophylaxis: A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit. Care Med.* 1991; 19: 942—949.
29. Warzecha Z., Dembinski A., Brzozowski T., et al. Histamine in stress ulcer prophylaxis in rats. *J. Physiol. Pharma.*

Патолого-анатомическая диагностика сепсиса

О. Д. Мишнев, А. И. Щеголев, О. А. Трусов

Введение

Сепсис — полиэтиологический процесс, характеризующийся генерализованным характером, ациклическостью течения и особым образом измененной реактивностью. Сепсис развивается из местных очагов инфекции и рассматривается, как правило, в качестве осложнения заболеваний, послуживших причиной генерализации инфекции.

Многие вопросы этиологии, патогенеза, патологической анатомии, диагностики, лечения сепсиса всегда были и остаются дискуссионными. Клиницисты обращаются к патолого-анатомам в надежде получить желаемое и в то же время, по их мнению, объективное и адекватное объяснение летального исхода при сепсисе. Однако, справедливости ради, следует констатировать, что, как правило, такое объяснение для них *a priori*, до вскрытия, в современных клиниках уже имеется, и оно может быть получено на основании комплекса клинических и лабораторных данных доказательной медицины.

Именно эти показатели, очевидно, следует использовать и патологоанатому при анализе истории болезни и результатов вскрытия для решения **своих** диагностических проблем. Многие клиницисты интересуются на вскрытии, то есть *a posteriori*, не столько познанием на морфологическом субстрате причины и действия, сколько прагматичным согласованием формальных параметров, определяемых при сличении клинического и патолого-анатомического диагнозов. Это определяет первоочередную задачу совместной междисциплинарной работы — нахождения общих точек соприкосновения клиницистов и патологоанатомов для полноценного и современного анализа результатов патолого-анатомического исследования умерших от сепсиса больных.

Теоретические аспекты проблемы сепсиса, представленные в мировой литературе конца XX — начала нынешнего века и воспринимаемые как революционные и во многом совершенные, дающие основания для разработки оптимальных методов лечения и недопущения летальных исходов при сепсисе, не были неожиданными для патологоанатомов России. В этом заслуга наших учителей и в первую очередь И. В. Давыдовского, а также

А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова, А. П. Авцына, Н. К. Пермякова и др., которые первоочередное внимание уделяли макробиологической составляющей сепсиса, не забывая при этом об этиопатогенетической роли возбудителей инфекции.

Приведем слова И. В. Давыдовского: «Сепсис — проблема макробиологическая». А. П. Авцын сказал: «Сепсис — проблема реактологическая». А. В. Смольяников и Д. С. Саркисов дали следующее определение сепсиса: «Сепсис — общее генерализованное инфекционное заболевание, характеризующееся ациклическостью течения, полиэтиологичностью и особым образом измененной реактивностью организма». Сопоставим все эти высказывания с клиническим определением сепсиса АССР/SCCM (1992): «Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов различной природы. Характеризуется наличием очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа».

Таким образом, можно считать завершенной с положительным результатом для наших учителей-патологоанатомов более чем полувекую дискуссию о том, является ли сепсис единым инфекционным заболеванием по своей сути, в то же время отличающимся по характеру течения и особенностям микроорганизма. Последнее обстоятельство хотелось бы подчеркнуть особо, поскольку появилась прагматичная тенденция ограничивать широкое использование продолжительных и трудоемких традиционных микробиологических исследований в клинике. То, что маятник качнулся в другую сторону, вызывает сожаление. Мы полагаем, что полноценные клинические и патолого-анатомические диагнозы сепсиса должны быть микробиологическими. Такую рекомендацию для патологоанатомов мы считаем обязательной, тем более что имеются существенные морфологические особенности разновидностей сепсиса по этиологическому фактору, которые могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики.

Принятие и выполнение решений Согласительной конференции пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии (АССР/SCCM), состоявшейся в 1991 г. в Чикаго, привело к унификации терминологии и упрощению клинической диагностики сепсиса. Однако отсутствие рандомизированных патолого-анатомических исследований и соответственно клинико-морфологических сопоставлений является одной из важных причин неполного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов при оценке формы и танатогенеза заболевания, а также при обсуждении расхождений клинического и патолого-анатомического диагнозов. К сожалению, до настоящего времени

предметом дискуссий является отнесение тех или иных клинических и морфологических признаков к проявлениям сепсиса.

Другой дискуссионный вопрос связан с зависимостью интенсивности общих изменений в организме от степени выраженности воспалительного процесса в первичном септическом очаге. Следует признать важную роль септического очага как источника и триггера генерализованного процесса, особенно в условиях неадекватной терапии. Также во многом септический очаг может определять затяжное течение сепсиса, особенно при лечении тяжелого сепсиса, протекающего по типу септикопиемии, а также возможность возникновения так называемого позднего сепсиса, отсроченного сепсиса. В то же время необходимое и целесообразное излечение первичного септического очага не останавливает запущенную генерализованную реакцию, к тому же один из метастатических очагов может в последующем сыграть роль вторичных входных ворот.

Также следует остановиться на распространенной ныне тенденции считать условным выделение разновидностей сепсиса по входным воротам, поскольку генерализованная реакция организма на инфекцию по своей сути является единой и требует незамедлительного лечения, а в Международной классификации болезней отсутствует подразделение сепсиса на разновидности по данному основанию. Возможно, такой прагматичный подход является обоснованным, однако мы рекомендуем патологоанатомам не забывать о морфологических особенностях различных форм сепсиса в зависимости от входных ворот.

Правление Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) выступило инициатором обсуждения и создания междисциплинарных национальных рекомендаций по ведению больных с сепсисом. Правление РАСХИ предложило главному патологоанатому Минздрава России и Российскому обществу патологоанатомов принять участие в организации и проведении Всероссийской научно-практической конференции «Инфекция в хирургии, травматологии и ортопедии» (Калуга, июнь 2004 г.). На конференции прошло пленарное заседание, посвященное вопросам патолого-анатомической диагностики и клинико-патанатомическим сопоставлениям при сепсисе.

В рамках подготовки Калужской согласительной конференции профессора В. Л. Белянин и М. Г. Рыбакова издали пособие для врачей «Сепсис. Патологическая анатомия». В рецензировании пособия и обсуждении проблемы приняли участие профессор О. Д. Мишнев, О. В. Зайратьянц, М. Г. Рыбакова, А. Г. Талалаев, А. И. Щеголев, Ю. Г. Пархоменко,

Р. А. Серов и др. Рекомендации по патолого-анатомической диагностике основаны на итогах обсуждения, они предназначены для ознакомления врачей-патологоанатомов с положениями Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) и рекомендациями АССР/SCCM (1992) по сепсису с целью дальнейшего изучения, обсуждения проблемы и практического применения. Следовательно, уже сегодня мы можем рекомендовать определенные принципы междисциплинарного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов по кардинальным вопросам диагностики сепсиса. Однако при этом следует отойти от некоторых традиционных штампов формулировки клинического и патолого-анатомического диагнозов.

Действительно, для патологоанатома и клинициста не будет представлять большой сложности достижение взаимопонимания при анализе результатов секции больного, погибшего от сепсиса, при наличии типичных морфологических признаков и соответствующих клинических данных. Гораздо большие трудности возникнут в том случае, когда больного лечили от сепсиса (и довольно успешно, если судить по результатам вскрытия!), а смерть наступила от другой причины, видимо, не связанной с сепсисом. В этом случае необходимо учитывать не только медицинские составляющие (организационные, научно-практические), но также социальные и экономические вопросы, которые в настоящее время не следует упускать из вида. Также сложными для патолого-анатомической диагностики являются наблюдения леченого сепсиса в плане танатогенеза и установления непосредственной причины смерти. Наконец, наблюдения посмертно диагностированного сепсиса, который не был выявлен в клинике, должны стать предметом обсуждения на клинико-патанатомических конференциях.

Определения терминов и понятий

Сепсис (*sepsis* в переводе с греческого «гниение») представляет собой особую форму тяжелой генерализованной инфекции, при которой макроорганизм не способен локализовать инфекционный процесс (В. Л. Белянин, М. Г. Рыбакова, 2004).

Бактериемия — симптом, обозначающий наличие в крови живых микроорганизмов (не обязательно только при сепсисе).

Входные ворота инфекции — место внедрения инфекции в организм.

Диссеминация. Термин употребляется, как правило, для характеристики распространения поражений при инфекци-

онном процессе в пределах одного органа (например, диссеминированный туберкулез легких).

Генерализация. Обозначает, как правило, поражение многих органов и систем (например, генерализованная вирусная, туберкулезная инфекция).

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS, синдром системной воспалительной реакции — ССБР) — патологический процесс, обусловленный одной из форм хирургической инфекции или альтерации ткани неинфекционной природы (травма, панкреатит, ожог, ишемия или аутоиммунные повреждения тканей и др.). Это понятие предложено классификацией АССР/SCCM, что привело к существенному пересмотру концептуальных положений о патогенезе, клинике, лечении, профилактике возникновения сепсиса и его осложнений. ССБР (SIRS) характеризуется наличием более чем одного из четырех следующих основных **клинических** признаков: гипертермия, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз (или лейкопения). Подобные клинические признаки встречаются при **сепсисе**, но при этом обязательным является наличие инфекционного очага поражения в тканях или органах. Патолого-анатомическая характеристика SIRS является объектом перспективных научных исследований.

Септицемия — клинико-патанатомическая форма сепсиса, при которой отсутствуют метастатические септические очаги. Септицемия — это сепсис без гнойных метастазов. По поводу правомочности применения этого понятия в качестве диагноза одной из форм сепсиса до сих пор продолжается дискуссия. Некоторые клиницисты и патологоанатомы советуют вообще отказаться от этого термина (Н. К. Пермяков, 1992). Этот термин не представлен и в классификации АССР/SCCM.

Септикопиемия — клинико-патанатомическая форма сепсиса. Для нее характерно наличие гнойного воспаления (абсцессов, апостем, флегмон, интерстициального гнойного воспаления) в различных органах и тканях, возникающего в результате гематогенного распространения микробных эмболов из септического очага. Септикопиемия — это сепсис с гнойными метастазами. Термин «септикопиемия» не представлен в МКБ-10.

Термин «**сепсис**» носит обобщающий характер, как и термин «**септический процесс**». Классификация АССР/SCCM рекомендует в клинике использовать термин «**сепсис**», а не «септицемия» или «септикопиемия». В настоящее время не рекомендуется использовать термин «**септическое состояние**», лишенный конкретной основы.

Тяжелый сепсис (или сепсис-синдром) — форма сепсиса, при которой отмечаются признаки полиорганной недостаточности.

Септический шок — другая форма тяжелого сепсиса в классификации ACCP/SCCM, сопровождающаяся артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.

Септический (бактериальный, инфекционный) эндокардит (острый и подострый) характеризуется прежде всего воспалительными поражениями клапанного аппарата сердца, развивающимися наряду с септическими проявлениями. Представляет собой самостоятельное заболевание (первоначальную причину смерти) и имеет собственный шифр. Следует отличать от поражений эндокарда при других формах сепсиса.

Септический очаг. Различают первичный очаг и метастатические септические очаги. **Первичный септический очаг** представляет собой фокус воспаления, преимущественно гнойного, в котором происходит накопление микроорганизмов, распространяющихся затем гематогенно и лимфогенно по тканям и органам. **Метастатические септические очаги (вторичные септические очаги, метастатические очаги при сепсисе, септические метастазы, метастатические гнойники, гнойные метастазы)** представляют собой очаги воспаления, возникающие вследствие гематогенного перемещения септического процесса в ткани и органы из другого очага.

Системный инфекционный процесс — поражение какой-либо системы органов (например, нервной при клещевом энцефалите; пищеварительной при шигеллезе и т.д.).

Гнойно-резорбтивная лихорадка. Понятие гнойно-резорбтивной лихорадки предложено И. В. Давыдовским для обозначения клинических и патолого-анатомических проявлений местного гнойно-некротического процесса, морфологически ограниченного демаркационным валом (в отличие от септических очагов) от окружающих тканей. В настоящее время этот термин почти не используется, а состояние больного обозначается как интоксикация или разновидность эндотоксикоза.

Этиология

Возбудителями сепсиса могут являться многие микроорганизмы (см. табл. 6 в главе «Антимикробная терапия сепсиса»). Это многочисленные бактерии: стрептококки, стафилококки, менингококки, пневмококки, кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиеллы, протей, сальмонеллы, а так-

же грибы, преимущественно кандиды и аспергиллус. Сепсисом может осложниться течение туберкулеза, сыпного тифа, брюшного тифа и других инфекционных заболеваний, возбудителями которых являются патогенные микроорганизмы. Генерализованные вирусные инфекции не принято рассматривать в качестве сепсиса, хотя об этом имеются указания в современных зарубежных клинических исследованиях.

Выявление этиологии сепсиса имеет большое практическое значение, поскольку определяет некоторые клинкоморфологические особенности течения заболевания и целенаправленное антибактериальное лечение, а в случае летального исхода — эффективность данного лечения. В этой связи бактериологическое исследование (как прижизненное, так и посмертное) является обязательным. Необходимо отметить, что характер выделяемых возбудителей при сепсисе может меняться в зависимости от лечения.

Классификация

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), наблюдения сепсиса (который преимущественно называется септициемией) классифицируются по этиологическому принципу (А 40—41). Выделены формы септициемии в период после абортов, родов, а также постпроцедурная форма, после иммунизации, инфузий, трансфузий, сепсис пупочный и новорожденного, которые классифицируют в соответствующих рубриках. Кроме того, септициемия выделена при различных инфекционных болезнях (актиномикозная, сибиреязвенная, кандидозная, при туберкулезе, брюшном тифе и др.).

В зависимости от входных ворот выделяют сепсис гинекологический, урогенный, одонтогенный, тонзиллярный, пупочный, раневой и другие его формы. МКБ-10 не предусматривает подобного подразделения. Однако локализация первичных септических очагов или входных ворот сепсиса во многом определяет пути генерализации инфекции, что должно найти отражение в клинко-патанатомическом эпикризе.

В зависимости от остроты и длительности течения выделяют следующие формы сепсиса (А. К. Агеев и др., 1983):

- молниеносный (длительностью до суток);
- острейший (от 1 до 3 суток);
- острый (до 2—3 недель);
- затяжной (более 3 недель).

В. Л. Белянин и М. Г. Рыбакова (2004) выделяют сепсис:

- острейший (молниеносный), длительностью около 1—3 суток;
- острый, длительностью до 14 суток;
- подострый, длящийся от 2 до 12 недель;
- хронический (затяжной, рецидивирующий), длительностью более 3 месяцев.

Клиническая классификация сепсиса (см. табл. 1 в главе «Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия»), предложенная согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM, 1992), включает:

- синдром системной воспалительной реакции;
- сепсис;
- тяжелый сепсис;
- септический шок.

Мы рекомендуем современному патологоанатому при проведении клинико-патанатомических сопоставлений и оформлении посмертного эпикриза по результатам вскрытия трупов пациентов, умерших от сепсиса, соотносить обнаруженные морфологические изменения с клиническими данными в соответствии с данной классификацией.

Патолого-анатомическая диагностика

Перед вскрытием обязательно проводится детальный анализ истории болезни, который лучше осуществлять совместно с лечащими врачами, принимавшими участие в наблюдении и лечении больного на всех этапах.

Анализируется наличие органной и полиорганной дисфункции и недостаточности. Выраженность данных процессов может быть представлена с помощью объективных клинко-лабораторных систем-шкал оценки тяжести состояния больных (APACHE II, SAPS) и степени полиорганной дисфункции/недостаточности (MODS, SOFA). Достаточно часто для оценки функциональной органно-системной состоятельности используют критерии А. Вайе и соавт. (2000). Особое внимание обращают на результаты бактериологического исследования и проведенную антибактериальную терапию. Считаем необходимым составлять подробную выписку основных клинических данных, подшивать их к протоколу вскрытия и использовать при написании клинко-патанатомического эпикриза.

Картина патолого-анатомических изменений, развивающихся при сепсисе, как правило, достаточно характерна и в большинстве случаев позволяет поставить диагноз на основании макроскопических данных. Основными макроскопическими признаками сепсиса является наличие первичного септического очага, вторичных септических очагов и характерных изменений селезенки. Однако в условиях применения массивной антибиотикотерапии клинико-морфологическая картина сепсиса значительно меняется.

В частности, не всегда удается обнаружить первичный септический очаг, что позволяет говорить о криптогенном сепсисе. Более того, при клиническом диагнозе сепсиса отсутствие макроскопических его признаков не является достаточным основанием для отрицания данного диагноза без результатов бактериологического и гистологического исследований. В этой связи для гистологического исследования необходимо взять ткань с первичным и вторичными септическими очагами головного мозга, гипофиза, легких, сердца, печени, почек, селезенки, надпочечников, лимфатических узлов, вилочковой, поджелудочной и щитовидной желез. При подозрении на внутриутробный сепсис необходимо исследовать плаценту, пуповину, оболочки.

Кусочки тканей, предназначенные для гистологического исследования, следует фиксировать параллельно в нейтральном формалине, жидкости Карнуа и в 96% этиловом спирте. При необходимости возможно хранение взятых во время вскрытия кусочков органов и тканей в свежем замороженном состоянии, следует поместить их для этого в жидкий азот. При отсутствии последнего или условий для хранения в нем материал можно поместить в морозильную камеру холодильника и хранить там до времени изготовления срезов на криостате. Вырезанные после фиксации кусочки заливаются парафином, и дальнейшая гистологическая обработка производится в основном на парафиновых срезах.

Для получения общего представления о характере обнаруживаемых гистологических изменений и выявления наиболее значительных скоплений микробных возбудителей в тканях изготовленные из фиксированных в формалине, жидкости Карнуа или спирте кусочков органов и тканей парафиновые срезы окрашивают гематоксилином — эозином. При более детальном исследовании микрофлоры срезы следует окрашивать азур-П-эозином или по Граму и обрабатывать с помощью ШИК-реакции. Использование этих методов позволяет наиболее полно выявить имеющуюся в тканях микрофлору, а нередко ориентировочно установить и ее видовой состав (стафилококки, стреп-

тококки, большинство грибов) или хотя бы ее групповую принадлежность (энтеробактерии). Большинство бактерий и некоторые грибы (например, кандиды) также хорошо выявляются при их окраске метиловым зеленым — пиронином, используемым с целью выявления плазматических клеток (по Унна—Папенгейму) или РНК (по Браше). Кроме того, бактерии могут быть выявлены в тканях с помощью предложенной специально с этой целью методики их импрегнации серебром по Левадиту или еще лучше с помощью импрегнации тканей серебром по Гримелиусу, получившей в последнее время значительное распространение в целях выявления клеток АПУД-системы.

Применение иммуноморфологических методов обнаружения возбудителей сепсиса в органах и тканях с использованием люминесцирующих противомикробных сывороток позволяет не только выявлять наличие в тканях микробов, но и точно установить их вид. Такие исследования удается проводить в парафиновых срезах, однако лучшие результаты получаются при обработке свежезамороженных криостатных срезов. В случае ранних вскрытий (30—60 мин после констатации смерти) гистобактериоскопические исследования могут быть произведены с помощью полутонких срезов и последующей электронной микроскопии.

Необходимо отметить, что микробы, выявляемые в органах и тканях трупов, всегда обнаруживаются только в тех местах, где они находились прижизненно. Посмертной диссеминации микробов в трупе при соблюдении правил хранения обычно не происходит. В первые часы после смерти может наблюдаться лишь некоторое их размножение в местах нахождения, которое, однако, при вскрытиях умерших, проводимых в обычные сроки и тем более в условиях хранения тел в холодильных камерах, не мешает правильной оценке результатов микроскопического и гистологического исследований и даже способствует лучшему выявлению микрофлоры в тканях. Единственным исключением в этом отношении являются возбудители анаэробных инфекций — клостридии, бурное размножение которых уже в течение первых часов после смерти приводит к ярко выраженным посмертным изменениям, значительно затрудняющим выявление прижизненных изменений.

Следует отметить, что патолого-анатомическое вскрытие тел больных, умерших от сепсиса, необходимо проводить как можно раньше в связи с быстро развивающимися процессами аутолиза. В связи с выраженными процессами 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 подготовиться и провести взятие материала для посмертного бактериологического (а по возможности и вирусологического) исследования. При подозрении на сепсис подобное исследование документирует диагноз и устанавливает этиологию заболевания. В наблюдениях, когда этиология сепсиса была установлена в клинике, подобные исследования позволяют оценить эффективность антибактериальной терапии и выявить возможную смену этиологического фактора.

Для данных исследований производят взятие крови из сердца или крупных сосудов (чаще всего из локтевой или бедренной вены). Взятие трупной крови осуществляют до вскрытия полости черепа. Необходимо следить за тем, чтобы при извлечении грудины не повредить крупных сосудов средостения и шеи. После извлечения грудины аккуратно вскрывают перикард. Прокаленным шпателем прижигают переднюю поверхность правого предсердия, откуда набирают кровь стерильной пипеткой или шприцем, которые до введения также обжигают над пламенем горелки. Кровь из полости сердца или крупных сосудов в количестве 5 мл помещают в сухую или содержащую определенную питательную среду стерильную пробирку с соблюдением правил асептики. Условия хранения крови: температура $+4-6^{\circ}\text{C}$ (не более суток).

Для бактериологического и вирусологического исследования также берется содержимое септических очагов, ткань селезенки, легких, почек, фрагменты тонкой и толстой кишки длиной 5—7 см, которые предварительно лигируются с обоих концов. Кусочки органов и тканей для бактериологического исследования должны иметь размеры не менее $3 \times 3 \times 3$ см. Они помещаются в отдельные банки с притертыми крышками.

Параллельно с бактериологическим исследованием необходимо проводить бактериоскопические исследования. Материал для бактериоскопического и бактериологического исследования берется с соблюдением правил асептики при помощи прокаленных над пламенем инструментов и тщательно вымытых и обезжиренных стекол. Приготовление мазков зависит от вида исследуемого материала. Если материал жидкий, то его каплю наносят на предметное стекло и размазывают краем другого предметного стекла. Если материал густой, то его разводят физиологическим раствором и размазывают тонким слоем на предметном стекле при помощи петли. Приготовление мазков-отпечатков производят путем непосредственного прикладывания предметного стекла к исследуемому участку

(поверхность разреза органа или ткани, слизистая или серозная оболочка). Полученные мазки тщательно высушивают и фиксируют сухим жаром (нагревание до 70 °С). Мазки следует окрашивать по Граму.

Для определения бактерий в срезах необходимо использовать парафиновые препараты. Лучшим фиксатором образцов тканей и органов является 96-градусный спирт, затем — формалин. Срезы следует окрашивать по Граму—Вейгерту или метиленовым синим.

Перспективным методом дифференциальной диагностики сепсиса является также количественное биохимическое определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови (М. Tsokos, et al., 2001). Кроме того, большую роль в диагностике полиорганной (почечной, печеночной) недостаточности играет биохимический анализ сыворотки крови (Н. К. Пермяков и др., 1982).

Во всех случаях смерти больных с сепсисом необходимо установить первичный септический очаг (входные ворота), которым может стать любой местный инфекционный процесс. Это могут быть фурункулы и другие нагноительные процессы в коже и подкожной клетчатке, нагноение ран и различные гнойные осложнения оперативных вмешательств, гнойный отит и гнойное воспаление придаточных пазух носа, воспалительные и язвенно-некротические процессы слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, нагноительные процессы в легких, пиелонефрит, гнойный эндометрит и т.д. Источником сепсиса являются распространенные глубокие ожоги кожи, гнойный тромбоз вен, а также гнойный эндокардит как осложнение операции на клапанах сердца либо возникающий у наркоманов при внутривенном введении наркотиков.

Морфология первичного очага в определенной степени зависит от вида и свойств возбудителя. Для стафилококковой инфекции типично гнойное воспаление с образованием абсцессов, чаще в мягких тканях (жировая клетчатка, скелетные мышцы). При стрептококковой инфекции более выражены некротические изменения, а лейкоцитарная реакция формируется на его периферии. При синегнойной инфекции возникают преимущественно мелкие некрозы тканей с резко выраженными нарушениями кровообращения, кровоизлияниями в виде геморрагического венчика. Клеточная лейкоцитарная реакция вокруг этих очагов незначительная, среди некротических масс содержатся обломки ядер лейкоцитов, а также

моноциты и лимфоциты. Синегнойные палочки интенсивно размножаются в некротизированных стенках разрушенных сосудов и в некротических массах.

Характерный вид первичного септического очага может утрачиваться, это происходит при иммунодефицитных состояниях, в частности при разнообразных нарушениях структуры и функции нейтрофилов. Лейкоцитарная инфильтрация может отсутствовать при агранулоцитозе различного происхождения (врожденном либо токсическом) или лучевой терапии, при синдромах нарушенной миграции лейкоцитов, недостаточности миелопероксидазной системы и других врожденных аномалиях лейкоцитов. При отсутствии клеток воспаления в первичном септическом очаге преобладают некротические изменения.

При обнаружении у умершего 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 септические очаги, представленные гнойниками и септическими инфарктами, документируют диагноз септикопиемии и могут обнаруживаться практически во всех тканях и органах. Чаще они встречаются в миокарде, почках, легких, реже в головном мозге, печени, селезенке, надпочечниках, щитовидной железе, поджелудочной железе, подкожной клетчатке и клетчатке органов, скелетных мышцах, суставах, костях. Метастатические очаги могут быть также в пристеночном эндокарде и на клапанах сердца.

При этом необходимо помнить о септическом эндокардите, который имеет свои клинико-морфологические особенности, подробно изложенные в пособии В. Л. Белянина и М. Г. Рыбаковой (2004).

Пиемические очаги могут не определяться при макроскопическом исследовании. Для их выявления необходимо проведение полноценного гистологического исследования органов и тканей: типичным их признаком является очаговая (преимущественно нейтрофильная) инфильтрация вокруг скоплений микроорганизмов. При этом многие нейтрофильные гранулоциты находятся в состоянии распада и при окраске прочным зеленым не содержат катионных белков. В наблюдениях выраженного иммунодефицита (у онкологических больных на фоне цитостатической или лучевой терапии, при

длительном применении кортикостероидов) нейтрофильная инфильтрация может отсутствовать. В подобных случаях могут наблюдаться очаговые некрозы со значительными скоплениями возбудителей.

Метастатические септические очаги также могут явиться источником сепсиса («вторичные входные ворота»), особенно в случаях его затяжного течения. При этом «первичные входные ворота» — первичный септический очаг, как правило, подвергается организации и даже заживлению. Рубцы на месте заживления первичного и метастатического очагов нагноения порой имеют желтоватый цвет из-за отложения липидов. Обнаружение метастатических септических очагов в органах, не соприкасающихся с внешней средой, например в сердце (миокард), головном мозге, селезенке, является достоверным морфологическим признаком септикопиемии.

При подозрении на катетеризационный сепсис необходимо установить время, длительность, количество и место проводившихся катетеризаций. Не допускается извлечение катетера до проведения аутопсии. Во время вскрытия необходимо тщательно исследовать мягкие ткани и венозные сосуды на глубину стояния катетера. При выявлении признаков воспаления или тромбоза сосуда соответствующие участки следует взять для бактериологического и гистологического исследования.

Достаточно специфичным макроскопическим проявлением сепсиса является изменение органов иммуногенеза, в частности селезенки, которая в большинстве случаев увеличивается, иногда в 2—3 раза и более. Капсула селезенки может быть напряжена или, наоборот, сморщена (например, при кровопотере). Отмечается вид пульпы на разрезе, выраженность трабекул, фолликулов. Легким поглаживанием обуха ножа по поверхности разреза оценивается характер и количество соскабливаемой ткани: для сепсиса, как правило, характерен обильный соскоб, аналогично он выглядит при острой кровопотере (в этих случаях селезенка уменьшена в размерах и имеет морщинистую капсулу). Отмечают наличие очаговых изменений селезенки (в частности, инфарктов), их форму, размер, цвет, отношение к капсуле, степень выбухания или западения ткани в этом участке со стороны капсулы. При гистологическом исследовании отмечается увеличение числа клеток миелоидного ряда в красной пульпе.

Примерно в третьей части случаев селезенка не бывает увеличенной и дряблой. Подобное встречается, в частности, у ослабленных больных, при алиментарной дистрофии, так называемом раневом сепсисе, тяжелых ожогах («аспленореак-

тивное» течение сепсиса). Отсутствие увеличения селезенки считается плохим прогностическим признаком (Н. Д. Ключков и др., 2003).

Под влиянием микробов и их токсинов нередко возникают явления гемолитической анемии, что может проявляться признаками геморрагического синдрома и незначительной желтухи. В миокарде, печени, почках, легких наблюдаются выраженные в различной степени обратимые и необратимые повреждения, а также некрозы клеток. Данные повреждения как раз и являются основным морфологическим субстратом органной дисфункции и полиорганной недостаточности, характеризующей развитие так называемого тяжелого сепсиса. Повреждения миоцитов сердца, как правило, представлены расстройствами кровообращения, контрактурными повреждениями миоцитов, глыбчатым распадом миофибрилл.

В печени отмечаются выраженные в различной степени повреждения и некрозы гепатоцитов преимущественно III зон ацинусов (центральных отделов долек), а также повреждение и уменьшение числа эндотелиоцитов и уменьшение числа звездчатых макрофагоцитов (клеток Купфера). Для количественной оценки последних изменений рекомендуется проводить иммуногистохимические исследования (в частности, выявление CD 31 и CD 34 для эндотелиальных клеток и CD 68 для клеток Купфера).

Поражение почек может быть в виде преренальной формы острой почечной недостаточности, характеризующейся гипоперфузией и ишемией коры с тубулярными некрозами, а также ренальной формы острой почечной недостаточности, клинико-морфологическим проявлением которой служит острый гломерулонефрит или интерстициальный нефрит (В. Л. Белянин, М. Г. Рыбакова, 2004).

В легких может наблюдаться картина так называемого респираторного дистресс-синдрома взрослых. При микроскопическом исследовании выявляются интерстициальный отек легочной ткани, внутрисосудистые скопления тромбоцитов, инфильтрация стенок альвеол лейкоцитами, гиалиновые мембраны. При наблюдении в электронный микроскоп видны расширенные межклеточные пространства сосудистого эндотелия.

Кроме того, весьма характерным микроскопическим признаком септического процесса является наличие так называемых лейкостазов, то есть скоплений нейтрофильных гранулоцитов в просвете сосудов. Более демонстративные изменения наблюдаются при иммуногистохимическом выявлении лейкоцитов.

Наряду с признаками повреждения паренхиматозных органов в ряде случаев можно выявить проявления и компенсаторных реакций. В частности, наблюдается гиперплазия костного мозга и изменения, свидетельствующие о повышении активности гипофизарно-адреналовой системы. Костный мозг губчатых костей при этом выглядит сочным, серо-розовым, в трубчатых костях желтый костный мозг с очагами красного или малинового цвета.

В корковом слое надпочечников на самых ранних стадиях развития сепсиса наблюдается увеличение коры с уменьшением в ней липидов, которое может смениться атрофией и очаговой (а в ряде случаев резко выраженной) ее дегенерацией. Может встречаться очаговая дискомплексация и некроз коры. Мозговой слой резко полнокровен, иногда с очагами кровоизлияний, порой весьма крупными, с образованием гематомы. Эти изменения могут обусловить острую надпочечниковую недостаточность. Обращает на себя внимание склонность надпочечников к раннему аутолитическому распаду в центре органа.

В гипофизе может иметь место увеличение количества базофилов в передней доле. Встречающаяся очаговая дискомплексация в гипофизе в сочетании с атрофическими изменениями надпочечников является признаком морфологического проявления функционального истощения гипофизарно-адреналовой системы при сепсисе.

Перспективным методом патолого-анатомической диагностики сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции в т.ч. является иммуногистохимическое исследование аутопсийного материала, в частности выявление Е-селектина, VLA-4 и ICAM-1 в ткани легких (M. Tsokos, et al., 2000; 2001). Во всех наблюдениях больных, погибших от сепсиса, показана положительная экспрессия VLA-4 в интраальвеолярных, интерстициальных и внутрисосудистых лейкоцитах, выраженная реакция Е-селектина и ICAM-1 в эндотелиоцитах легочных артерий, артериол, прекапилляров, капилляров, венул и вен, а также в легочных макрофагах и лимфоцитах.

Основными макроскопическими признаками септического шока являются изменения почек (ишемия коркового слоя и резкое полнокровие мозговых пирамид) и легких (увеличение в массе и объеме, полнокровие и отек). При гистологическом исследовании наблюдается неравномерность кровенаполнения тканей различных органов с малокровием в одних участках и переполнением кровью сосудов в других. В последнем случае часто отмечаются явления сладжа. Примерно в поло-

вине наблюдений септического шока развиваются нарушения гемокоагуляции в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), сменяемого гипокоагуляцией и фибринолизом. При этом в кровеносных сосудах различных органов выявляются фибриновые, эритроцитарные, лейкоцитарные и смешанные мелкие рассеянные тромбы. Однако при поздних вскрытиях может происходить посмертный лизис данных тромбов. Часто ДВС сопровождается мегакариоцитозом, хорошо обнаруживаемым в капиллярах легких.

Кроме ДВС при сепсисе может встречаться локализованное внутрисосудистое свертывание крови, как правило, в органах, где имеется тяжелый воспалительный процесс.

Характерным для ДВС-синдрома является наличие мелких некрозов в тканях и органах (вследствие тромбоза) и язв в ЖКТ, а также различных по величине кровоизлияний и кровотечений в серозные полости, просвет полых органов. К наиболее тяжелым проявлениям ДВС-синдрома относят некроз трабекулярного слоя и апоплексию надпочечников, кортикальный некроз почек, некроз аденогипофиза, эрозивно-язвенные поражения желудка, дистелектазы в легких.

Принципы оформления патолого-анатомического диагноза и медицинского свидетельства о смерти

Принципы междисциплинарного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов должны основываться на четкой нозологической идентификации сепсиса с неизменным использованием шифров МКБ-10:

- сепсис как осложнение местных воспалительных процессов, хирургических вмешательств, травм;
- сепсис как первоначальная (основная) причина смерти;
- сепсис как проявление (вариант течения) инфекционного заболевания;
- сепсис как осложнение инфекционных заболеваний.

При сличении диагнозов клинические диагнозы «септический процесс», «септическое состояние», «сепсис» считаются неопределенными и не должны приниматься во внимание. Однако именно сегодня становится правомочным вопрос о возможности использования понятия «синдром системной воспалительной реакции» как осложнения в клиническом и патолого-анатомическом диагнозах. По-видимому, для применения такого диагноза в клинике пока нет чисто формальных основа-

ний. Что касается патолого-анатомического диагноза, в него могут быть включены только те заболевания и состояния, которые имеют четкую нозологическую, следовательно, и патолого-анатомическую идентификацию. Синдром системной воспалительной реакции по морфологической картине трудно отличить от комплекса общих изменений, развивающихся в организме при инфекциях, интоксикациях, политравме. Однако такое разграничение необходимо, что должно послужить задачей для научных исследований в этой области.

В настоящее время в большинстве наблюдений сепсис осложняет течение различных заболеваний. В связи с этим в патолого-анатомическом (и клиническом тоже) диагнозе и медицинском свидетельстве о смерти он рассматривается как **осложнение** заболеваний и состояний:

- осложнение местных нагноительных процессов;
- осложнение травм; раневой сепсис;
- осложнение, развившееся в течение 28 дней послеоперационного периода;
- осложнение гнойного тромбофлебита;
- «шунт-сепсис»;
- осложнение иммунодефицитных состояний;
- осложнение, развившееся в терминальном периоде тяжело протекающих заболеваний.

Намного реже сепсис диагностируется как **первоначальная причина смерти** — самостоятельная нозологическая единица (основное заболевание):

- криптогенный сепсис;
- сепсис при видимо незначительной поверхностной травме;
- сепсис в родах, послеродовый сепсис, постабортный сепсис;
- пупочный сепсис, сепсис новорожденных;
- сепсис, связанный с инфузией, трансфузией, иммунизацией, лечебной инъекцией;
- инфекционный (бактериальный, септический) эндокардит.

Много обсуждений вызывает отсутствие в МКБ-10 такой единицы, как септикопиемия. Иногда даже возникает вопрос о том, насколько соответствует используемая в секционной практике клинико-патанатомическая классификация сепсиса, предусматривающая подразделение сепсиса на септицемию и септикопиемию, современным и, возможно, более совершенным идеям, возникшим в конце XX века.

Данная клинико-анатомическая классификация детализирует патолого-анатомическую картину сепсиса, выявля-

емую при летальных исходах, то есть патологическую анатомию так называемого **тяжелого сепсиса**. Тяжелый сепсис проявляется в двух вариантах: септицемии и септикопиемией с возможным развитием септического шока и полиорганной недостаточности. В свое время Н. К. Пермяков не без оснований предлагал вместо термина «септицемия» использовать понятие «септический шок».

Перманентно обсуждается вопрос об отнесении **не диагностированного в клинике** и выявленного только на вскрытии сепсиса-осложнения к первоначальной причине смерти. Международная классификация болезней пока не дает таких оснований, однако после согласования с органами управления здравоохранением можно рекомендовать данную норму, предложенную обществами хирургов и патологоанатомов, для применения в лечебных учреждениях РФ.

В условиях антибактериальной терапии возможен переход сепсиса без гнойных метастазов в септикопиемический вариант. В то же время течение сепсиса либо изначально может быть септикопиемическим, либо развиваться с места в карьер — остро, с тяжелыми шокowymi проявлениями. Многие споры связаны с терминологическими проблемами, поскольку в МКБ отсутствует понятие «сепсис», которому решением экспертов было дано название «септицемия» и даже было выделено абсолютно некорректное понятие «септицемия пиемическая».

В то же время мы, патологоанатомы, должны быть дисциплинированными, считаться с установленным ВОЗ порядком статистического анализа и впредь до следующего пересмотра вести статистику сепсиса по рекомендациям МКБ-10. Следует констатировать, что сегодня назрела необходимость полного статистического анализа всех наблюдений сепсиса в Российской Федерации. Это потребует учета не только относительно редко встречающегося **сепсиса — первоначальной причины смерти**, но и более частого **сепсиса — осложнения**, что, к сожалению, как правило, не предусмотрено требованиями к составлению статистических отчетов.

Мы полагаем, что клиническая классификация сепсиса должна использоваться патологоанатомами при сопоставлении результатов секции и клинических данных. Необходимо создание комплексной междисциплинарной программы по изучению сепсиса с привлечением патологоанатомов и использованием современных методик — иммуногистохимических, электронно-микроскопических, молекулярно-генетических на секционном, биопсийном и аутопсийном материале, а также на адекватных экспериментальных моделях.

Приложение 1

Шкала SOFA

Показатели	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхание ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
				с респираторной поддержкой	
Коагуляция (тромбоциты $\times 10^9$)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Печень (билирубин, ммоль/л)	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Артериальная гипотензия	—	АДср < 70 мм рт. ст	Допамин ≤ 5 или добутамин (любые дозы) ¹	Допамин > 5, или адреналин ≤ 0,1, или норадреналин ≤ 0,1	Допамин > 5, или адреналин > 0,1, или норадреналин > 0,1
ЦНС, шкала Глазго	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки (креатинин, ммоль/л) или объем мочеотделения	< 110	110–170	171–299	300–440	> 440
				500 мл/день	< 200 мл/день

¹ Введение препаратов не менее одного часа (мкг/кг/мин).

APACHE II

Показатель	Наихудший показатель	Баллы	Значение								
			+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура (внутренняя)			≥41°	39°—40,9°		38,5°—38,9°	36°—38,4°	34°—35,9°	32°—32,9°	30°—31,9°	≤29,9°
Среднее артериальное давление, мм рт. ст. (АДср = [2Д + С] / 3)			≥160	130—159	110—129		70—109		50—69		≤49
ЧСС (/мин)			≥180	140—179	110—139		70—109		55—69	40—54	≤39
ЧДД (/мин)			≥50	35—49		25—34	12—24	10—11	6—9		≤5
Окисленация (мм рт. ст.) а. $\text{FiO}_2 \geq 50\%$, то $\text{A-aDO}_2 = (\text{FiO}_2 \times 713) - \text{PaCO}_2 - \text{PaO}_2$ или б. $\text{FiO}_2 < 50\%$, писать только PaO_2	а. A-aDO_2 — или б. PaO_2 —		≥500	350—499	200—349		<200				
							>70	61—70		55—60	<55
pH артериальной крови (артериальные газы крови — АГК) или			≥7,7	7,6—7,69		7,5—7,59	7,33—7,49		7,25—7,32	7,15—7,24	<7,15
HCO_3^- сыворотки, ммоль/л (при отсутствии АГК)			≥52	41—51,9		32—40,9	22—31,9		18—21,9	15—17,9	<15
Na^+ сыворотки, ммоль/л			≥180	160—179	155—159	150—154	130—149		120—129	111—119	≤110
K^+ сыворотки, ммоль/л			≥7	6—6,9		5,5—5,9	3,5—5,4	3—3,4	2,5—2,9		<2,5
Креатинин сыворотки, мг/100 мл			≥3,5	2—3,4	1,5—1,9		0,6—1,4		<0,6		
Гематокрит, %			≥60		50—59,9	46—49,9	30—45,9		20—29,9		<20
Лейкоциты (/ $\text{мм}^3 \times 1000$ клеток)			≥40		20—39,9	15—19,9	3—14,9		1—2,9		<1
Всего											

Окончание таблицы

Шкала комы Глазго		Возраст		Имеет ли больной какое-либо из нижеперечисленных заболеваний? Печень — цирроз с портальной гипертензией или энцефалопатия? Да ☐ Нет ☐ ССС — IV класс по Нью-Йоркской классификации Да ☐ Нет ☐ Легкие — хронические обструктивные или рестриктивные заболевания или хроническая гипоксемия, гиперкапния или полицитемия, легочная гипертензия, ЛАД > 40 мм рт. ст. Да ☐ Нет ☐ Почки — хронический перитонеальный или гемодиализ Да ☐ Нет ☐ Иммунная система — иммунодефицитные состояния Да ☐ Нет ☐ При любом положительном ответе к общему числу баллов необходимо добавить: А. 5 баллов для неоперированных больных и для больных после экстренных операций. Б. 2 балла для больных после плановых операций. При всех отрицательных ответах — прибавлять 0 ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ Баллы _____	Шкала APACHE II
С. Вербальная функция (без интубации)		Возраст	Баллы		Возраст Баллы
А. Открытие глаз 4 — Произвольное 3 — На обращенную речь 2 — На болевой стимул 1 — Отсутствует	5 — Ориентирован и способен поддерживать беседу	≤44	0	APACHE II	_____
	4 — Дезориентирован, может говорить	45—54	2		
	3 — Бессвязная речь	55—64	3		
	2 — Нечленораздельная речь	65—74	5		
	1 — Реакция отсутствует	≥75	6		
В. Двигательная реакция 6 — Выполняет команды 5 — Целенаправленная на болевой раздражитель 4 — Нецеленаправленная на болевой раздражитель 3 — Тоническое сгибание на болевой раздражитель 2 — Тоническое разгибание на болевой раздражитель 1 — Отсутствует	5 — Вероятно способен говорить	Возраст Баллы _____		Всего APACHE II	_____
	3 — Сомнительная способность говорить				
	1 — Нет реакции				

ШКТ = A + B + C = _____					
Оценка состояния нервной системы = 15-ШКТ = Сумма баллов состояния различных систем + оценка состояния нервной системы = оценки острых физиологических изменений (APS) APS Баллы _____					

Приложение 2

Стандарт медицинской помощи больным с сепсисом,

подготовленный по предложению Минздравсоцразвития РФ сотрудниками кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии, реаниматологии и антимикробной химиотерапии Российского государственного медицинского университета и курсом сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии; заведующий кафедрой академик В.С. Савельев

Модель пациента

Категория возрастная: взрослые.

Код по МКБ-10: A41.9, A41.5, A41.8, A40, A41.0, A.41.1, B37.7

Нозологическая форма:

- септицемия неуточненная;
- септицемия, вызванная другими грамотрицательными микроорганизмами;
- другая уточненная септицемия;
- стрептококковая септицемия;
- септицемия, вызванная *S. aureus*;
- септицемия другой стафилококковой этиологии;
- кандидозная септицемия.

Фаза: любая.

Стадия: любая.

Осложнение: вне зависимости от осложнений.

Условие оказания: стационарная помощь, отделение реанимации и интенсивной терапии.

Сепсис в начале XXI века

Диагностика

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.31.009	Сбор жалоб и анамнеза общетерапевтический	1	14
A01.31.010	Визуальный осмотр общетерапевтический	1	14
A01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	1	14
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая	1	14
A01.31.016	Перкуссия общетерапевтическая	1	14
A01.31.009	Сбор жалоб и анамнеза общетерапевтический	1	14
A02.31.002	Измерение температуры тела		14
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	14
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	14
A02.12.001	Исследование пульса	1	14
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	14
A12.12.004	Суточное мониторирование артериального давления	1	14
A02.12.003	Измерение центрального венозного давления	1	14
A12.12.001	Оценка объема циркулирующей крови	1	14
A12.12.002	Оценка дефицита циркулирующей крови	1	14
A12.13.001	Оценка периферического сосудистого сопротивления	1	14
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1	14
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	14
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	14
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	1	14
A09.05.002	Оценка гематокрита	1	14
A09.05.037	Исследование pH крови	1	14
	Исследование уровня лактата в крови	1	14
A12.05.032	Определение степени насыщения кислородом гемоглобина	1	14
A12.05.026	Исследование уровня кислорода крови	1	14
A12.05.033	Исследование уровня углекислого газа в крови	1	14
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	1	14
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	1	14
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	1	14
A09.05.034	Исследование уровня хлоридов в крови	1	14
A09.05.038	Исследование уровня осмолярности (осмолальности) крови	1	14
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	14
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	14
B03.016.03	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	14
A09.05.047	Исследование уровня антитромбина III в крови	0,8	14
B03.016.06	Исследование уровня фибриногена в крови	1	14

Приложение 2

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A12.05.042	Исследование активированного частичного тромбопластинового времени	1	14
A12.05.027	Исследование протромбинового времени	1	14
A12.05.028	Исследование тромбинового времени	1	14
A09.05.010	Определение общего белка в сыворотке крови	1	14
A09.05.011	Определение альбумина в сыворотке крови	1	14
A12.05.037	Исследование онкотического давления крови	1	14
A09.05.009	Исследование уровня С-реактивного белка в крови	1	14
	Исследование прокальцитонина в крови	1	3
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	14
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	14
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	14
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	14
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	1	14
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	14
A09.05.044	Исследование уровня гамма-глутаминтрансферазы в крови	1	14
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	14
A09.09.001	Микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты	1	3
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	1	3
A26.05.006	Микробиологическое исследование крови на кандиды (<i>Candida spp.</i>)	1	3
	Бактериологическое исследование мокроты	1	3
A26.09.010	Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.09.011	Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.09.012	Бактериологическое исследование плевральной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.09.013	Микробиологическое исследование мокроты абсцессов на неспорообразующие анаэробы	1	3
A26.09.014	Микробиологическое исследование плевральной жидкости на неспорообразующие анаэробы	1	3
A26.28.003	Микробиологическое исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы	1	3
A26.28.004	Микроскопическое исследование осадка мочи на кандиды (<i>Candida spp.</i>)	1	3

Сепсис в начале XXI века

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A26.31.001	Бактериологическое исследование перитонеальной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы	1	3
A26.31.002	Бактериологическое исследование перитонеальной жидкости на анаэробные неспорообразующие микроорганизмы	1	3
A26.31.003	Микологическое исследование перитонеальной жидкости на кандиды (<i>Candida spp.</i>)	1	3
A26.31.004	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам	1	3
A26.01.001	Бактериологическое исследование гнояного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.01.002	Бактериологическое исследование пунктата пролежня на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.01.015	Микологическое исследование пунктата пролежня на кандиды (<i>Candida spp.</i>)	1	3
A26.01.003	Бактериологическое исследование пунктата из ожога на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A03.09.001	Бронхоскопия	1	3
A11.09.006	Бронхоскопический лаваж	0,8	3
A06.09.008	Рентгенография легких	1	3
A 06.31.006	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	3
A06.09.009	Томография легких	1	1
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	0,5	1
A06.31.002	Компьютерная томография органов брюшной полости	0,5	1
A06.31.004	Компьютерная томография забрюшинного пространства	0,5	1
A06.23.004	Компьютерная томография головы	1	1
A06.31.006.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	0,5	3
	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	1	3

Интенсивная терапия из расчета 14 дней

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
B01.003.02	Осмотр (консультация) врача-реаниматолога	1	14
B01.003.03	Суточное наблюдение врача-реаниматолога	1	14
B01.003.04	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	14
A25.31.012	Назначение лекарственной терапии реаниматологом	1	14

Приложение 2

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A25.31.013	Назначение диетической терапии реаниматологом	1	14
A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	1	2
A14.01.017	Бритье кожи предоперационное или поврежденного участка	1	3
A15.12.002	Эластическая компрессия нижних конечностей	1	10
B03.003.06	Мониторинг основных параметров во время анестезии	1	3
A14.31.010	Уход за дренажом	1	14
A11.09.004	Пункция плевральной полости	0,8	1
A14.31.003	Транспортировка тяжелого больного внутри учреждения	1	10
A14.31.002	Размещение тяжелого больного в постели	1	14
A14.31.001	Перемещение тяжелого больного в постели	1	14
B03.003.05	Суточное наблюдение реанимационного больного	1	14
A25.31.009	Назначение лекарственной терапии в послеоперационном периоде	1,0	14
A05.10.003	Прикроватное непрерывное мониторирование электрокардиографических данных	1	14
B02.003.01	Процедуры сестринского ухода у реанимационного больного	1	14
B02.003.02	Процедуры сестринского ухода у больного, находящегося на искусственной вентиляции легких	1	14
B02.003.03	Процедуры сестринского ухода у фиксированного больного	1	14
B02.003.05	Процедуры сестринского ухода у больного в критическом состоянии	1	14
B02.003.06	Процедуры сестринского ухода у больного в коматозном состоянии	1	14
A14.31.005	Приготовление и смена постельного белья тяжелому больному	1	14
A14.31.006	Пособие по смене белья и одежды тяжелому больному	1	14
A14.07.001	Уход за полостью рта больного в условиях реанимации и интенсивной терапии	1	14
A11.09.011	Искусственная вентиляция легких	0,2	1
A14.08.001	Уход за респираторным трактом в условиях искусственной вентиляции легких	0,2	1
A16.08.003	Постановка временной трахеостомы	0,5	3
A16.08.019	Смена трахеостомической трубки	0,5	3
A14.28.001	Пособие при мочеиспускании тяжелого больного	1	14
A11.28.007	Катетеризация мочевого пузыря	1	1
A14.28.002	Уход за постоянным мочевым катетером	1	14
A14.31.007	Уход за промежностью и наружными половыми органами тяжелому больному	1	14
A14.01.001	Уход за кожей тяжелобольного	1	14
A14.07.002	Уход за полостью рта тяжелобольного	0,2	14

Сепсис в начале XXI века

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A14.31.004	Кормление тяжелого больного через рот и назогастральный зонд	0,5	14
A14.08.003	Уход за назогастральным зондом, носовыми канюлями и катетером	1	14
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,4	2
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	14
A02.12.002	Уход за сосудистым катетером	1	14
A03.003.02	Комплекс исследований предоперационный для экстренного больного	1	3
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	14
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	42
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	100
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	100
A02.12.001	Исследование пульса	1	100
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	100
	Измерение давления заклинивания легочных капилляров	0,2	14
A02.12.003	Измерение центрального венозного давления	1	14
A14.31.012	Оценка степени риска развития пролежней	1	4
A14.31.013	Оценка степени тяжести пролежней	1	10
A14.31.014	Оценка интенсивности боли	1	100
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1	14
B03.016.01	Комплекс исследований для оценки общевоспалительных реакций	1	14
B03.016.02	Общий (клинический) анализ крови	1	14
B03.016.03	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	14
B03.016.04	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	14
B03.016.05	Оценка нарушений липидного обмена биохимическая	1	14
B03.016.06	Анализ мочи общий	1	14
B03.016.07	Комплекс исследований для оценки степени печеночно-клеточной недостаточности	1	14
B03.016.08	Комплекс исследований для оценки повреждения клеток печени (степень цитолиза)	1	14
A09.05.037	Исследование pH крови	1	8
A12.05.026	Исследование уровня кислорода крови	1	14
A12.05.033	Исследование уровня углекислого газа в крови	1	14
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	1	14
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	1	14
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	1	14
A09.05.034	Исследование уровня хлоридов в крови	1	14
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	14

Приложение 2

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	14
A03.09.001	Бронхоскопия	0,8	2
A11.09.006	Бронхоскопический лаваж	0,8	2
A09.05.009	Исследование уровня С-реактивного белка в крови	0,8	1
	Исследование уровня прокальцитонина крови	1	1
A09.05.010	Исследование уровня общего белка крови	1	14
A09.05.011	Исследование уровня альбумина крови	1	14
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	14
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	14
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	14
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	14
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	1	14
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	14
A09.05.044	Исследование уровня гамма-глутаминтрансферазы в крови	0,8	14
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	0,8	14
A09.05.047	Исследование уровня антитромбина III в крови	0,8	14
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,8	14
B03.005.01	Комплекс исследований для диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	0,8	14
B03.005.02	Лабораторный контроль за лечением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	0,8	14
B03.005.03	Исследование сосудисто-тромбоцитарного первичного гемостаза	1	14
B03.005.04	Исследование коагуляционного гемостаза	1	14
B03.005.05	Исследование плазминовой (фибринолитической) системы	1	14
B03.005.06	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	14
B03.005.07	Лабораторный контроль за терапией прямыми антикоагулянтами	1	14
A12.05.042	Исследование активированного частичного тромбопластинового времени	1	14
A12.05.027	Исследование протромбинового времени	1	14
A12.05.028	Исследование тромбинового времени	1	14
A09.09.001	Микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты	1	13
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	1	3
A26.05.006	Микробиологическое исследование крови на кандида (<i>Candida spp.</i>)	1	3

Сепсис в начале XXI века

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
	Бактериологическое исследование мокроты	1	3
A26.09.010	Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.09.011	Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.09.012	Бактериологическое исследование плевральной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.09.013	Микробиологическое исследование мокроты абсцессов на неспорообразующие анаэробы	1	3
A26.09.014	Микробиологическое исследование плевральной жидкости на неспорообразующие анаэробы	1	3
A26.28.003	Микробиологическое исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы	1	3
A26.28.004	Микроскопическое исследование осадка мочи на кандиды (<i>Candida</i> spp.)	1	3
A26.31.001	Бактериологическое исследование перитонеальной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы	1	3
A26.31.002	Бактериологическое исследование перитонеальной жидкости на анаэробные неспорообразующие микроорганизмы	1	3
A26.31.003	Микологическое исследование перитонеальной жидкости на кандиды (<i>Candida</i> spp.)	1	3
A26.31.004	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам	1	3
A26.01.001	Бактериологическое исследование гнояного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.01.002	Бактериологическое исследование пунктата пролежня на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	3
A26.01.015	Микологическое исследование пунктата пролежня на кандиды (<i>Candida</i> spp.)	1	3
B03.016.03	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	14
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	14
B03.016.06	Анализ мочи общий	1	14
A06.09.008	Рентгенография легких	1	14
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	0,9	1
A06.31.002	Компьютерная томография органов брюшной полости	0,5	1
A06.31.004	Компьютерная томография забрюшинного пространства	0,5	1
A06.23.004	Компьютерная томография головы	0,5	1
A06.31.006	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	3
A06.31.006.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	0,9	1

Приложение 2

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств	1	60
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	1	60
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	1	80
A11.09.008	Ингаляционное введение лекарственных средств и кислорода	1	40
A11.09.007	Эндотрахеальное введение лекарственных средств	0,8	4
A20.09.001	Респираторная терапия	1	30
A14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств	1	60
A14.19.001	Пособие при дефекации тяжелого больного	0,2	20
A14.19.005	Пособие при недержании кала	0,001	20
A14.19.003	Постановка газоотводной трубки	0,01	2
A18.05.001	Плазмаферез	0,2	5
A18.05.003	Гемофильтрация	0,5	1
A18.05.002	Гемодиализ	0,5	1
A21.09.002	Массаж при хронических неспецифических заболеваниях легких	1	4
A19.09.001	Лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы	1	20
A19.09.002	Дыхательные упражнения дренирующие	1	10
A14.31.016	Обучение пациента самопомощи при перемещении в постели и кресле	0,8	1
B01.035.01	Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный	0,3	1
B01.001.01	Прием (осмотр, консультация) врача-гинеколога первичный	0,3	1
B01.023.01	Прием (осмотр, консультация) врача-невропатолога первичный	0,3	1
B01.015.01	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,3	1
	Прием (осмотр, консультация) хирурга первичный	1	14

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа*	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД**	ЭКД***
Средства для профилактики и лечения инфекций			1		
<i>Антибактериальные средства</i>			1		
		Амоксициллин/клавуланат	0,25	3,6 г	25,2 г
		Ампициллин/сульбактам	0,25	12 г	84 г
		Амикацин	0,5	1 г	7 г
		Цефоперазон/сульбактам	0,25	4 г	28 г
		Цефотаксим	0,5	6 г	42 г
		Цефтазидим	0,5	6 г	42 г
		Цефепим	0,8	4 г	28 г

Сепсис в начале XXI века

Фармако- терапевтиче- ская группа	АТХ груп- па*	Международное непатентованное наименование	Частота назна- чения	ОДД**	ЭКД***	
		Эртапенем	0,4			
		Меропенем	1	3 г	21 г	
		Имипенем + Циластатин натрия	1	3 г	21 г	
		Ципрофлоксацин	1	0,8 г	5,6 г	
		Пефлоксацин	1	1,2 г	8,4 г	
		Офлоксацин	0,25	0,8 г	5,6 г	
		Моксифлоксацин	0,25	0,4 г	2,8 г	
		Левифлоксацин	0,25	500 г	3,5 г	
		Ванкомицин	0,8	2 г	20 г	
		Линезолид	0,8	1,2 г	12 г	
	Рифампицин	0,4	0,9 г	6,3 г		
	Антианазербные средства					
		Метронидазол	1	1,5 г	1,5 г	
		Линкомицин	0,5	1,8 г	12,6 г	
	Противогрибковые средства					
		Флуконазол	1	0,1 г	1, 4 г	
		Амфотерицин В	0,5	0, 014 г	0, 196 г	
		Каспофунгин	0,5	0,7 г	9,8 г	
	Средства для иммунозаместительной терапии					
			Пентаглобин	1	350 мл	1050 мл
Габриглобин			1	70 г	280 г	
Антикоагулянты		1				
		Гепарин натрия	1	20 000 МЕ	100 000 МЕ	
		Эноксапарин натрия	0,25	40 мг	400 мг	
		Надропарин кальция	0,25	0,3 мг	3 мг	
		Дротрекогин-альфа активированный	1	40,32 мг	161,3 мг	
Растворы и плазмазаменители		1				
		Декстроза	0,3	500 мл	20 л	
		Гидроксизилкрахмал	0,7	250 мл	10 л	
		Декстран 40				
Препараты плазмы		1				
		Альбумин	0,7	200 мл	8 л	
Средства для наркоза		1				
		Кетамин	0,6	400 мг	400 мг	
		Тиопентал натрия	0,5	500 мг	500 мг	
		Гексобарбитал	0,5	500 мг	500 мг	
		Пропофол	0,8	800 мг	800 мг	
Миорелаксанты		1				
		Атракурия бесилат	0,1	100 мг	100 мг	
	Суксаметония бромид, хлорид и йодид	1	200 мг	200 мг		
	Пипекурония бромид	0,9	12 мг	12 мг		
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1			
Наркотические анальгетики		1				
	Фентанил	1	1 мг	1 мг		

Приложение 2

Фармако- терапевтиче- ская группа	АТХ груп- па*	Международное непатентованное наименование	Частота назна- чения	ОДД**	ЭКД***
		Тримеперидин	0,5	80 мг	240 мг
		Морфин	0,5	30 мг	120 мг
		Трамадол	0,5	200 мг	1 г
	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства		1		
		Ацетилсалициловая кислота	0,2	500 мг	15 г
		Диклофенак	0,4	75 мг	1,5 г
		Парацетамол	0,3	500 мг	15 г
		Кеторолак	0,3	10 мг	300 мг
		Метамизол натрия	0,1	500 мг	15 г
	Средства, влияющие на центральную нервную систему			0,9	
	Нейролептики		0,4		
		Дроперидол	1	5 мг	25 мг
	Анксиолитики (транквилизаторы)		1		
		Диазепам	0,5	10 мг	140 мг
		Мидозолам	0,5	15 мг	150 мг
Местные анестетики, используемые для эпидуральной анестезии			0,8		
	Амиды				
		Лидокаин	0,5	300 мг	1500 мг
		Ропивокаин	0,5	250 мг	-
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта			1		
	H ₂ -блокаторы				
		Ранитидин	1	150 мг	2,1 г
		Фамотидин	1	40 мг	560 мг
	Ингибиторы протонной помпы		1		
		Омепразол	1	40 мг	560 мг
	Другие гипосекреторные средства				
		Октреотид	1	0,3мг	2,1мг
Средства, влияющие на органы дыхания			1		
	Бронходилатирующие средства				
		Эуфиллин	1	0,24 г	3,36 г
		Сальбутамол	0,33	1,4 мг	42 мг
	Прочие средства для лечения заболеваний органов дыхания, не обозначенные в других рубриках				
		Ацетилцистеин	1	1 г	30 г
Средства влияющие на сердечно-сосудистую систему			0,9		
	Вазопрессорные средства		0,4		
		Эпинефрин	0,25	1 мг	3 мг
		Допамин	0,25	200 мг	600 мг
		Добутамин	0,25	250 мг	750 мг
		Норэпинефрин	0,25	2 мг	4 мг
	Вазодилататоры				
		Нитроглицерин	1	24 мг	240 мг
	Натрия нитропруссид	0,5	0,2 г	2 г	

Сепсис в начале XXI века

Фармако-терапевтиче-ская группа	АТХ груп-па*	Международное непатентованное наименование	Частота назна-чения	ОДД**	ЭКД***
		<i>Противоаритмические средства</i>	0,2		
		Атенолол	0,5	50 мг	500 мг
		Пропранолол	0,5	40 мг	800 мг
		<i>Сердечные гликозиды</i>	0,4		
		Дигоксин	0,5	0,5 мг	5 мг
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			0,4		
		<i>Диуретики</i>	1		
		Спиронолактон	0,3	25 мг	500 мг
		Триамтерен	0,3	25 мг	500 мг
		Фуросемид	0,3	40 мг	400 мг
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1		
		<i>Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия</i>	1		
		Растворы электролитные моно- и поликомпонентные	1	500 мл	30 л
		Натрия хлорид	1	500 мл	30 л
		<i>Средства для парентерального питания</i>	0,8		
		Растворы глюкозы	0,9	1200 мл	16,8 л
		Растворы аминокислот	0,9	500 мл	7 л
		Жировые эмульсии	0,3	500 мл	7 л
Витамины и минералы			1		
		<i>Витамины</i>	1		
		Тиамин	0,3	50 мг	9000мг
		Пиридоксин	0,9	50 мг	9000мг
		Цианокобаламин	0,3	500 мкг	90000 мкг
		Аскорбиновая кислота	0,9	500мг	90 г

Энтеральное питание

Наименование	ОДД**	ЭКД***
Смеси для энтерального питания	1 л	8 л
Смеси для специализированного питания	1 л	8 л

Консервированная кровь человека и ее компоненты

Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
Плазма свежезамороженная из дозы крови	0,8	4 дозы
Эритроцитная масса	0,1	1 доза

*Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

**Ориентировочная дневная доза.

***Эквивалентная курсовая доза.

Для заметок

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



СЕРИЯ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»

Редакционный совет серии:

Ю.Б. Белоусов, председатель	Е.А. Егоров	Е.Л. Насонов
А.А. Баранов	В.Т. Ивашкин	В.А. Насонова
Г.М. Барер	Н.И. Ильина	В.И. Покровский
Ю.Н. Беленков	Ю.А. Крестинский	В.С. Савельев
Б.С. Брискин	А.А. Кубанова	Г.А. Самсыгина
А.А. Бунятян	В.И. Кулаков	В.Н. Серов
А.Л. Верткин	Т.В. Латышева	Г.И. Сторожаков
Н.Н. Володин	М.В. Леонова	Р.М. Хаитов
А.И. Вялков	М.Р. Личиницер	Е.И. Чазов
Б.Р. Гельфанд	Н.А. Лопаткин	А.Г. Чучалин
Е.И. Гусев	Л.В. Лусс	Ю.Л. Шевченко
И.И. Дедов	В.А. Мефодовский	В.П. Яковлев
И.Н. Денисов	С.Н. Мосолов	С.В. Яковлев
	Н.А. Мухин	

Вышли из печати:

- Том 1. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии
- Том 2. Рациональная антимикробная фармакотерапия
- Том 3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний
- Том 4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения
- Том 5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания
- Том 6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Том 7. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии
- Том 8. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем
- Том 9. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии
- Том 10. Рациональная фармакотерапия в урологии
- Том 11. Рациональная фармакотерапия в стоматологии
- Том 12. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ
- Том 13. Рациональная фармакотерапия в нефрологии

Выходят в 2006 г.:

Рациональная фармакоанестезиология
 Рациональная противоопухолевая фармакотерапия
 Рациональная фармакотерапия критических состояний
 Рациональная фармакотерапия в неврологии
 Рациональная фармакотерапия психических расстройств
 Рациональная фармакотерапия детских заболеваний
 Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта

Серия

«Терапевтические справочники»

- ✓ Необходимый объем информации.
- ✓ Все наиболее распространенные во врачебной практике заболевания.
- ✓ Последние достижения медицины с учетом опыта зарубежных и российских экспертов, а также рекомендации специалистов и врачей общей практики.
- ✓ Все рекомендации — объективный взгляд со стороны, который может помочь при принятии решения в выборе схемы лечения.
- ✓ Каждый раздел книги посвящен отдельному заболеванию и построен по удобной для работы врача структуре.
- ✓ Переиздание каждые 2—3 года, поэтому информация постоянно обновляется.
- ✓ Небольшой «карманный» формат.

Вышли в 2004 г.

Боль и аналгезия

Справочник практикующего врача / М. Mashford
Редакторы перевода: академик РАМН А.А. Бунятян,
чл.-корр. РАМН Е.Л. Насонов, д.м.н. В.В. Никода

Неврология

Справочник практикующего врача / JWG. Tiller
Редактор перевода: проф. В.И. Скворцова

Заболевания органов дыхания

Справочник практикующего врача / С. Alderman
Редакторы перевода: академик РАМН А.Г. Чучалин,
проф. А.С. Белевский

Психотропные средства

Справочник практикующего врача / F. Bochner
Редактор перевода: проф. Ю.А. Александровский

Вышли в 2005 г.

Дерматология

Справочник практикующего врача / ML. Mashford
Редактор перевода: проф. Н.Н. Потеев

Эндокринология

Справочник практикующего врача / G. Shenfield
Редактор перевода: проф. Г.А. Мельниченко

Справочники подготовлены на основе серии
"Therapeutical Guidelines" (Австралия), издаваемой уже более
20 лет и получившей высокую оценку
Всемирной Организации Здравоохранения.
Книги переведены на русский язык и адаптированы под редак-
цией ведущих российских специалистов.



Издательство «Литтерра» (ГК «Бионика»)

Председатель Правления ГК «Бионика» —

Ю. А. Крестинский

Генеральный директор издательства «Литтерра» —

В. А. Мефодовский

Директор по развитию

О. В. Зимина

Отдел предпечатной подготовки

О. Ю. Румянцева

Директор по производству

Л. В. Хорошилова

Отдел продаж Е. М. Павлова

Отдел рекламы А. А. Кадакин

Научное издание

Серия «Практические руководства»

Сепсис в начале XXI века

Классификация, клинико-диагностическая концепция
и лечение. Патолого-анатомическая диагностика

Практическое руководство

Под редакцией В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда

Редактор — В. В. Кулеш

Корректор — О. С. Нефедова

Макет, компьютерная верстка — Л. А. Орешкина

Художник обложки — Т. Ю. Лихачевская

Менеджер по полиграфии — А. Г. Игошин

Сдано в набор 15.05.06. Подписано в печать 05.09.06.

Бумага офсетная. Формат 84х108/32.

Гарнитура «SchoolBookC». Печать офсетная.

Усл. печ. л. 9,24. Тираж 3000 экз. Заказ № 545

ЗАО «Издательство «Литтерра».

117420, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57

<http://www.litterra.ru>; e-mail: info@litterra.ru

Отпечатано в полном соответствии с оригинал-макетом
в типографии «Альянс-Пресс».
105064, г. Москва, Нижний Сусальный переулоч, д. 5, стр. 9