

**А.М. КАРСАНОВ, В.П. САЖИН,  
С.С. МАСКИН, О.В. РЕМИЗОВ, А.Я. КОРОВИН**

# **СЕПСИС**

## **(ЧЕТВЕРТЬ ВЕКА ПОИСКОВ)**

ВЛАДИКАВКАЗ 2017

УДК 616.94  
ББК 54.11

**Карсанов А.М., Сажин В.П., Маскин С.С., Ремизов О.В., Коровин А.Я.** Сепсис.  
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. — Владикавказ: ИПЦ ИП Цопанова А.Ю., 2017.  
— 196 с.

ISBN 978-5000081-157-3

Рецензенты:

Вице-президент РАСХИ,  
член-корр. РАН, д.м.н., профессор

**Ефименко Николай Алексеевич**

Заведующий кафедрой анестезиологии  
и реаниматологии с трансфузиологией ФУВ  
Волгоградского государственного  
медицинского университета,  
доктор медицинских наук

**Попов Александр Сергеевич**

При написании монографии авторы ставили перед собой главную цель – оказание информационной поддержки врачам-практикам различных специальностей в их деятельности по оптимизации диагностики и лечения взрослых пациентов с сепсисом.

Монография содержит современные сведения по дефинитивным категориям, эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, комплексной диагностике, принципам лечения септического синдрома, основанным на международных и российских рекомендациях.

В работе проведён анализ 25-летнего опыта использования критериев генерализованного воспаления согласно рекомендациям АССP/SCCM (1991) и обоснована целесообразность для смены базовой парадигмы дефиниции сепсиса, основанной на приоритете органной дисфункции вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма на инфекцию.

Особое внимание в монографии уделено классификации, дифференцированному выбору тактики и оптимизации способов хирургического контроля источника абдоминального сепсиса при распространённом гнойном перитоните.

Данная работа является отражением твердой убежденности авторов, что «...*хорошо лечат те, кто точно определяет понятия*» и не претендует на безусловную законченность и статус «абсолютной истины», как и современная наука о сепсисе в целом.

Авторы с пониманием и особой благодарностью примут конструктивные, заинтересованные предложения по сути обсуждаемой проблемы.

ISBN 978-5000081-157-3

ББК 54.11

© Коллектив авторов, 2017

© ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, 2017

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Эффективное лечение пациентов с сепсисом является одной из наиболее актуальных задач современной клинической практики. Развитие интенсивной терапии и хирургии в начале XXI века, основанное на идеологии доказательной медицины, позволило добиться определенных успехов в лечении больных с тяжёлым сепсисом. Однако сепсис по-прежнему является потенциально смертельным заболеванием.

При работе над монографией авторы придерживались стиля изложения, основанного на приоритете критериев доказательной медицины. И это не только дань духу современной науки, но и практическая необходимость именно такой интерпретации научных фактов во благо медицинской практики, особенно при изложении клинической части работы, посвященной современным трудностям и методами диагностики и комплексного лечения сепсиса.

Врачи разных специальностей найдут в монографии много полезных сведений, как по фундаментальным, так и по прикладным аспектам науки о локальных и генерализованных формах инфекции. В главах, посвященных фундаментальным вопросам сепсиса, подробно освещена современная дефиниция, классификация, эпидемиология, этиология и патогенез сепсиса. При описании общей концепции лечения акцент сделан на первичные мероприятия интенсивной терапии, антибактериальную терапию, контроль источника инфекционного процесса, основные направления интенсивной терапии, как с позиций хирурга, так и с позиций анестезиолога-реаниматолога. Каждый тезис о методах лечения подтверждается уровнем и/или степенью доказательности.

Авторы имеют многолетний суммарный опыт в области лечения пациентов с различными видами хирургических инфекций и сепсиса. Мы твёрдо осознаем, что тот уровень понимания сущности сепсиса, на котором учение о генерализованной ин-

фекции находится сейчас, был возможен только благодаря самоотверженному труду исследователей всего мира и, хотя невозможно отразить в одной работе вклад всех, кто способствовал развитию учения о сепсисе, мы выражают свое искреннее уважение всем коллегам, занимающимся этой проблемой.

Нашу работу мы посвящаем памяти выдающихся российских учёных: академика РАН, проф. **В.С. Савельева**, академика РАН, проф. **Б.Р. Гельфанда**, члена-корреспондента РАН, проф. **И.А. Ерюхина**, благодаря которым нынешнее поколение российских врачей получило уникальную возможность формировать свое профессиональное мастерство в области хирургической инфекции на базе великого научного наследия, традиционно для национальной научной школы — фундаментального и, вне всякого сомнения, содержащего в себе самые передовые достижения мировой науки.

Авторы выражают надежду, что данная монография будет полезна в научном и практическом плане широкому кругу специалистов, занимающихся проблемами лечения хирургических инфекций и сепсиса.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП — антибактериальные препараты  
АБТ — антибиотикотерапия  
АС — абдоминальный сепсис  
ИАИ — интраабдоминальная инфекция  
ИТ — интенсивная терапия  
ИФТ — инфузионная терапия  
КОД — коллоидно-онкотическое давление  
ОПН — острая почечная недостаточность  
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром  
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОЦК — объем циркулирующей крови  
ПКТ — прокальцитонин  
ПОН — полиорганная недостаточность  
ПРЛТ — программированная релапаротомия  
ПС — пресепсин  
РГП — распространенный гнойный перитонит  
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования  
РГПТК — распространенный гнойный перитонит при заболеваниях толстой кишки  
СВ — системное воспаление  
СВР — системная воспалительная реакция  
СКН — синдром кишечной недостаточности  
СПОН — синдром полиорганной недостаточности  
СРБ — С-реактивный белок  
ССВР — синдром системной воспалительной реакции  
СШ — септический шок  
ТС — тяжелый сепсис  
ФНО- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) — фактор некроза опухоли альфа  
ЧД — частота дыхания  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭРЛТ — экстренная релапаротомия

«Пожизненное образование для врача –  
Это не привилегия, это постоянная необходимость,  
во благо больного и матери — Родины»  
*В. Ф. Войно-Ясенецкий*

## ВВЕДЕНИЕ

Сепсис является реальной, не решенной пока проблемой общественного здравоохранения [26, 39, 105]. Несмотря на значительный объем научной литературы, посвященной как изучению биологической концепции системного воспаления в целом, так и отдельных составляющих сложной и многогранной проблемы своевременной диагностики, оптимального лечения и прогнозирования его осложнений, похвастаться существенными успехами в лечении сепсиса медицинская общественность пока не может [28, 35, 58, 139].

Для российского медицинского сообщества проблема лечения сепсиса усугубляется ещё и тем, что в России практически отсутствуют доказательные исследования по диагностике и лечению сепсиса, тяжелого сепсиса (ТС) и септического шока (СШ) как у взрослых, так и у детей [20]. С позиций доказательной медицины большинство отечественных работ можно рассматривать лишь в качестве экспертного заключения.

В чем же причины того, что в наше время, во втором десятилетии XXI столетия, сепсис продолжает оставаться глобальной и потенциально смертельной проблемой клинической медицины?

Во-первых, за последние 50 лет частота сепсиса в большинстве стран мира возросла более чем в 10 раз, а в индустриально-развитых странах годовая заболеваемость сепсисом увеличивается в среднем на 1,5-8% и может достигнуть к 2020 году более 1,1 млн. случаев в год, с преимущественным ростом частоты ТС у лиц пожилого возраста [105].

Среди причин этого, можно назвать широкое распространение новых медицинских технологий, цитостатической и имму-

носупрессивной терапии, трансплантологии и протезирования, а также пандемию ВИЧ-инфекции и проблему возрастающей устойчивости к противомикробным препаратам.

Во-вторых, на сегодняшний день ТС и СШ лидируют среди причин развития полиорганной недостаточности и смертности в некардиологических отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Каждую минуту в мире от сепсиса погибает 14 человек, а ежегодная летальность из-за развития сепсиса больше, чем от рака предстательной железы, молочной железы и ВИЧ-инфекции вместе взятых.

К сожалению, несмотря на огромные затраты на фундаментальные и клинические исследования последних двух десятилетий, смертность от СШ остается неизменной и превышает 50% [110, 139]. Неприятным результатом последних лет является то, что полученные экспериментально на лабораторных животных обнадеживающие результаты по применению новых методов лечения (например — антицитокиновая терапия), не обеспечили в клинической практике снижение летальности от СШ. Не следует забывать, что среди переживших сепсис пациентов у многих доказано значительное снижение качества жизни.

В-третьих, наряду с тем, что большинство случаев сепсиса вызваны традиционными возбудителями, в последнее время наметилась тенденция к увеличению частоты грибковых инфекций в общей структуре сепсиса до 6% и более. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз составляют 75-90% всех случаев инвазивного кандидоза и чаще всего развиваются у пациентов в ОРИТ хирургического профиля, у гематологических и онкологических больных, недоношенных новорожденных, а также у больных с распространенными глубокими ожогами. При возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитализации увеличивается в два раза, продолжительность лечения — на 13-30 дней, стоимость лечения — в 1,5-5 раз [9].

Достижения молекулярной биологии, в частности открытие таких воспалительных медиаторов как цитокины, интерфероны, эйкозаноиды, активные формы кислорода и др., последовательно сформировали современное понимание концепции системной воспалительной реакции, органной недостаточности и септического шока.

Достигнутый несомненный прогресс в научных представлениях об общебиологических механизмах реакции организма на бактериальную агрессию и связанную с ней альтерацию, а особенно о выраженности ответной противовоспалительной реакции, явился основой для формирования современной концепции сепсиса, базирующейся на понимании ключевой роли индивидуальной, генетически-детерминированной реактивности организма человека на агрессивное воздействие инфекционного агента.

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 органно-системных расстройств [26, 27, 132].

Разработка протоколов и формуляров для учёта и лечения больных с сепсисом стала невозможной без унификации терминологии, классификации, принципов диагностики. В этой связи следует признать, что полученные на определенном этапе, положительные результаты в лечении этой категории пациентов, были достигнуты только после того, как были приняты согласованные определения сепсиса, ТС и СШ [46]. Это позволило различным исследователям говорить на одном языке, используя одни и те же понятия и термины.

Вторым важнейшим фактором прогресса клинической сепсисологии, стало внедрение принципов доказательной медицины в клиническую практику. Термин «*Evidence-based*



*Medicine*», или «медицина, основанная на доказательствах» (доказательная медицина), был предложен канадскими учеными из университета Мак Мастера в Торонто в 1990 г. В основе доказательной медицины лежит проверка эффективности и безопасности методик диагностики, профилактики и лечения в клинических исследованиях, что является основой для поиска оптимальной тактики лечения конкретного больного. Иначе говоря, под практикой доказательной медицины понимают использование данных, полученных из клинических исследований в повседневной работе врача.

Доказательная медицина — это раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств, для использования в интересах пациента [128]. Доказательная медицина — это подход, направление или технология сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации. Доказательная медицина предусматривает добросовестное, сознательное и разумное (основанное на здравом смысле), использование наиболее веских доказательств эффективности методов лечения каждого пациента [128]. Основная цель внедрения принципов доказательной медицины в практику здравоохранения — оптимизация качества оказания медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и других значимых факторов.

В отличие от многих других методологических подходов, доказательная медицина позволяет дать полноценную исчерпывающую сравнительную оценку эффективности и безопасности применения отдельных лекарственных средств, для лечения конкретных патологических состояний и сформулировать клинические рекомендации, учитывая при этом все экономические аспекты лечебного процесса.

Всеобщие согласованные дефиниции генерализованной инфекции и принципы доказательной медицины позволили впервые разработать научно-обоснованные рекомендации

по лечению сепсиса, опубликованные в 2003 г. и получившие название «Барселонская декларация». В ней было заявлено о создании международной программы, известной как «*Движение за эффективное лечение сепсиса*» (*Surviving Sepsis Campaign*).

На современном этапе своего развития клиническая сепсиология базируется на основных положениях третьей редакции международных рекомендаций по лечению ТС и СШ, опубликованной в 2012 году [58] и содержащей отдельные разделы, посвященные терапии взрослых и детей. Как и следовало ожидать, наиболее раннее начало лечения и применение методик с доказанной эффективностью, существенно улучшают результаты лечения пациентов с сепсисом. В то же время, при определении сепсиса согласно критериям, принятым 25 лет назад [46], ранняя диагностика синдрома в значительной части случаев бывает затруднена, вследствие того, что многие из его клинических проявлений недостаточно специфичны. Это и определяет важность выявления пациентов, изначально имеющих наиболее высокий риск генерализованной инфекции.

В связи с основной целью написания данной монографии, авторы в качестве отправных точек достоверности современных научных данных, старались принимать результаты рандомизированных, контролируемых, когортных исследований (РКИ). Однако мы не можем не указать на то обстоятельство, что в последние годы применительно к сепсису стали чаще высказываться мнения о том, что соблюдение рекомендаций, основанные на результатах РКИ не приводят к ожидаемому результату. Например, в статье известного специалиста по интенсивной медицине и сепсису Жана-Луи Винсанта [138], которая называется «*Мы должны отказаться от рандомизированных контролируемых исследований в отделениях интенсивной терапии*», автор подчеркивает, что внедрение рекомендаций многих РКИ в реальную клиническую практику не продемонстрировало ожидаемого эффекта, несмотря на приемлемую

доказательность этих РКИ. Это подтверждает лишь то, что сепсис — это особая область медицинских знаний и практики, не достигшая своей завершенности на современном этапе.

Применительно к определению отправной точки в выборе диагностической и лечебной программы при септическом синдроме и значению в этом процессе результатов РКИ, следует согласиться с мнением А. У. Лекманова и П. И. Миронова, что основной причиной разночтений при интерпретации результатов РКИ является значительная гетерогенностью пациентов с сепсисом [17]. Сепсис многолик по источникам инфекции (абдоминальный, респираторный, ангиогенный, мочевого, ожоговый и т.д.), состоянию макроорганизма, возрасту и исходному состоянию пациентов, бактериальному фактору (грам+ и грам-, грибковый, вирусный, их комбинация). И даже если РКИ не могут считаться безусловным доказательством истинности положительных результатов конкретного исследования, то предостеречь врача от применения у тяжёлых больных с сепсисом методов с недоказанным, а тем более вредным действием можно только благодаря результатам хорошо спланированных исследований [17]. Таким образом, широкое использование результатов РКИ в выборе оптимальной стратегии, является сегодня единственным залогом прогресса в лечении сепсиса.

При написании монографии авторы руководствовались принципом главенствования критериев доказательной медицины, которые в разной современной научной литературе не полностью тождественны. Даже в рекомендациях одной и той же организации специалистов по хирургической инфекции в разные временные периоды, критерии (уровни) достоверности несколько трансформировались. Поскольку те новейшие данные, которые следует иметь в виду при определении понятия «септический синдром», были отражены в постулатах консенсуса экспертов *«The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)»* [132], а краеугольные положения новейшей диагностической и лечебной программы при

сепсисе, были изложены в оригинальном документе «Третьей редакции международных рекомендаций по лечению ТС и СШ» (*The third edition of «Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sever Sepsis and Septic Shock: 2012» appear in the February 2013*) (SSC-2012) [58], которые являются итогом деятельности разных объединений специалистов, то при написании других глав, авторы попытались максимально близко адаптировать к ним данные, полученные из иных источников, в соответствии с критериями Оксфордского центра доказательной медицины.

**Критерии уровней достоверности, использованные в монографии:**

**А — Высокая достоверность**, основана на заключениях систематических обзоров, которые получены путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа.

**Определение:** доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов и могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения

**В — Умеренная достоверность**, основана на результатах, по меньшей мере, нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний.

**Определение:** доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа; рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию.

**С — Ограниченная достоверность**, основана на результатах, по меньшей мере, одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации.

**Определение:** доказательства основаны на нерандомизированных клинических исследованиях или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов.

**D — Неопределенная достоверность**, утверждение основано на мнении экспертов, клинические исследования отсутствуют.

**Определение:** доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме.

Дополнительно определено весовое значение рекомендаций: как сильная рекомендация (1) и слабая рекомендация (2). Помимо этого включенные в монографию клинико-диагностические подходы, базирующиеся на оригинальных ссылках на рекомендации «SSC-2012» характеризуются как строго рекомендуемые (1) и возможные для исполнения (2).

**Степень рекомендаций следует понимать как:**

**A** — высокую, **B** — умеренную, **C** — низкую, **D** — очень низкую [71].

Несмотря на довольно подробную детализацию положений новых рекомендаций SSC-2012 [58], часть из них не может быть отнесена ни к одной из указанных выше категорий, поскольку не была поддержана большинством экспертов. В этом случае после такой рекомендации в квадратных скобках будет указано: не классифицировано (НК).

Помимо этого, при изложении фактического материала авторы придерживались действующих на конкретный исторический момент, а также современных международных и российских рекомендаций по ведению больных с сепсисом: Европейского общества интенсивной терапии (ESICM); интернациональной организации Сепсис-Форум (ISF); конференции экспертов медицинских обществ (2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference); Российского общества хирургов (РОХ); Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ); Федерации анестезиологов-реаниматологов; Альянса клинических микробиологов и химиотерапевтов;

Межрегиональной ассоциации клинических микробиологов и химиотерапевтов РФ (МАКМ АХ); Российского общества патологоанатомов (2006-2011 гг.); национальных клинических рекомендаций (протоколов лечения) «Септические осложнения в акушерстве» (2017).

Авторы выражают благодарность научному сотруднику отделения анестезиологии и реанимации отдела термических поражений, ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» А.Н. Конкину, за оперативный и качественный перевод оригинального текста положений 3-го Международного консенсуса (*Sepsis-3*), а также модераторам сайта «Российский сепсис-форум» проф. В.А. Руднову и доц. В.В. Кулабухову.

# 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ СЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

## 1.1. История изучения сепсиса

Сепсис, как клиническая проблема, был известен с незапамятных времен. Упоминание о сепсисе, как о процессе разложения тел животного или растительного происхождения в присутствии бактерий, впервые появилось более 2700 лет назад в поэмах Гомера. Сепсис исторически был одним из наиболее сложных для диагностики и лечения клинических состояний. Так, еще в 100 г. до н.э. *Marcus Terentius Varro* (116-27 гг. до н.э.), древнеримский ученый и писатель полагал, что существуют *«маленькие существа, невидимые для глаз и находящиеся в атмосфере, способные проникать в организм человека с дыханием и вызывающие опасные заболевания»*.

Впервые термин «сепсис» (греч. *Sepsis* — дословно «гниение») был введен в IV в. до н.э. Аристотелем для обозначения процесса отравления организма продуктами разложения и гниения собственных тканей. В значении, близком к нынешнему пониманию, термин впервые был использован Гиппократом более двух тысяч лет назад.

Много внимания тяжёлым формам хирургических инфекций уделял Н. И. Пирогов, который ещё до открытия микроорганизмов и их роли в инфекционном процессе писал о взаимодействии неких болезнетворных веществ, «миазмов» и организма больного как о причине «гнойных диатезов», то есть необычных и не всегда понятных по своей природе нагноительных процессов.

Решающую роль в переходе от эмпирического опыта к научному подходу в изучении хирургических инфекций сыграли открытия Луи Пастера — одного из основоположников микробиологии и иммунологии. С этого времени теория о ведущей роли микроорганизма в развитии инфекционного процесса

становится доминирующей, а проблему этиологии и патогенеза хирургических инфекций и сепсиса стали рассматривать с точки зрения взаимоотношений макро- и микроорганизмов. В это же время было начато изучение различных возбудителей и их клинических проявлений, а доминирующей была точка зрения, что тяжесть клинических проявлений определялась соответствующим видом и патогенностью микроорганизма.

И хотя в разные временные периоды термин «сепсис» нес различную смысловую нагрузку и использовался для описания различных заболеваний, связанных с инфекционными процессами, попытки понять, классифицировать и клинически диагностировать сепсис, порой с диаметрально противоположных точек зрения, продолжались до сравнительно недавнего времени.

Несмотря на то, что в начале XX века *H. Shottmuller* сформулировал определение сепсиса, базирующееся на наличии инфекции вместе с обязательной бактериемией, что надолго определило путь развития науки о хирургической инфекции, уже тогда существовали и нестандартные для своего времени и пророческие с современных позиций взгляды на природу сепсиса.

Так выдающийся канадский врач и ученый *William Osler* (1849-1919 гг.), автор множества важнейших открытий в медицине, среди которых тромбоциты, болезнь Рэндю-Ослера и бронхиальная астма, в 1885 г. при описании смерти больного от подострого септического эндокардита указал, «...что пациент умер от реакции организма на инфекцию, а не от самой инфекции».

После открытия пенициллина Яном Флемингом началась эра антибактериальной терапии, характеризовавшаяся кардинальными улучшениями в лечении хирургической инфекции и особенно ее наиболее тяжелой формы — сепсиса. Первоначально летальность при сепсисе снизилась с 55% до 35%, однако очень скоро появились данные о формировании резистентных форм микроорганизмов и началось, не прекращающееся до сих пор,



соревнование между творческой мыслью исследователей, направленной на создание новых препаратов и форм и изменчивостью микроорганизмов, создающих все новые факторы защиты [35]. Однако уже тогда, в антибиотическую эру — на рубеже 40-х-50-х годов XX века, в среде клиницистов сформировалось убеждение в том, что причину сепсиса в первую очередь следует связывать не с той или иной разновидностью микроорганизмов, а с реактивностью макроорганизма.

В отечественной медицине значительную роль в развитии учения о сепсисе сыграли работы выдающегося патолога Ипполита Васильевича Давыдовского, в которых были сформулированы главные, с его точки зрения, признаки сепсиса:

– сепсис — это общее заболевание, потерявшее связь с первичным очагом, но, в то же время, *«... сепсис — особый вид реакции организма, механизмы которой могут быть приведены в действие любой микрофлорой..., таким образом, проблема сепсиса — макробиологическая»*.

– *«бактериемия на фоне инфекционного процесса — это далеко не сепсис и для его диагностики необходим еще ряд признаков»*. Это был прогрессивный шаг, ориентирующий клиницистов на рациональную терапию, направленную как на эрадикацию возбудителя, так и на коррекцию нарушения функций органов и систем макроорганизма.

В 70-е годы прошлого века Льюис Томас, предполагая, что ключевым компонентом в развитии сепсиса является именно бурный ответ макроорганизма на инвазию инфекционного агента, оригинально сформулировал эту мысль следующим образом: *«...микроорганизмы, которые проникают в организм, оказываются скорее похожими на свидетелей. Именно реакция организма на их наличие создает болезнь. Имеющиеся резервы для сопротивления бактериям настолько мощны, что в результате иммунного ответа организм находится в большей опасности, чем захватчики»*.

Позднее эта точка зрения, как и результаты ряда других

исследований, подготовили почву для состоявшейся в 1991 г. согласительной конференции АССР/SCCM по сепсису, рекомендации которой постепенно прекратили многочисленные разночтения в определении сущности и классификационных критериев сепсиса [46]. Однако, ввиду крайней жизненной необходимости, всестороннее изучение особенностей системной воспалительной реакции и частных вопросов биологии живого при сепсисе, не прекращается и по сей день, в том числе и на молекулярном уровне.

Следует признать, что в отечественной научной литературе 80-90-х годов прошлого столетия не было единодушия в понимании сущности сепсиса, как в вопросах обязательной верификации «стойкой и плотной бактериемии» (В.Г. Бочоришвили), так и в необходимости подтверждения первичного и вторичных септических очагов (Б.М. Костюченко, А.М. Светухин). Однако, несмотря на некоторое временное отставание от западного научного сообщества, благодаря усилиям выдающихся отечественных ученых, занимающихся всесторонним изучением проблем хирургической инфекции (В.С. Савельев, И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, В.К. Гостищев, А.М. Светухин, С.А. Шляпников, В.А. Руднов, С.В. Яковлев, В.В. Кулабухов и многие другие), на данный период времени российская сепсисология является неотъемлемой составной частью всемирного движения за эффективное лечение этой категории пациентов.

Говоря о новейших тенденциях развития национальной науки о сепсисе и школы хирургической инфекции в целом, следует особо отметить значение неформального профессионального объединения и интернет-портала «*Российский Сепсис Форум*» в лице его бессменных модераторов проф. В.А. Руднова и доц. В.В. Кулабухова. Благодаря их неуёмному энтузиазму и активной подвижнической профессиональной позиции, многие сотни, а возможно и тысячи российских врачей получают возможность виртуального и личного общения на местах, в рамках регулярно проводимых в регионах конференций и семинаров.

В результате длительного опыта использования критериев ACCP/SCCM стало появляться все больше оснований для критического взгляда на их клиническую целесообразность. В частности, повсеместно в мире росло число сторонников мнения, что *«...термин «сепсис» следует применять только в ситуациях, когда системный воспалительный ответ клинически выражен»* [16, 19, 22, 143], поскольку наличие синдрома системной воспалительной реакции и доказанного очага инфекции является слишком благоприятной клинической ситуацией, чтобы рассматривать ее в качестве сепсиса, поскольку на современном уровне хирургии вполне достижим максимально оптимистический результат — 100% выздоровление [16].

Важнейшим итогом международной группы учёных именно в этом направлении, стали результаты согласительного консенсуса под руководством проф. M. Singer и C. S. Deutschman, позиционирующего себя как «Сепсис-3», о которых подробнее речь пойдёт ниже [132].

## **1.2. Септический синдром сквозь призму системной воспалительной реакции**

Критерии диагностики и классификация генерализованных инфекций, предложенные согласительной конференцией Американских обществ пульмонологов и специалистов критической медицины (реаниматологов) *«Consensus Conference of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine»* — ACCP/SCCM в 1991 году [46], были затем признаны повсеместно. Позже они были уточнены, расширены и рекомендованы к дальнейшему практическому использованию после обсуждения на ещё более представительном форуме десять лет спустя (2001) [98].

Согласно этим критериям следует выделять:

### **1. Синдром системной воспалительной реакции (ССВР),**

(*Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS*) — это патологическое состояние, обусловленное одной из форм хирургической инфекции или альтерацией тканей неинфекционной природы (травмой, операцией, панкреатитом, ожогом, ишемией или аутоиммунным повреждением тканей и др.). ССВР — это системная воспалительная реакция в ответ на различные тяжёлые повреждающие воздействия инфекционной и неинфекционной природы. В случае наличия трех признаков указывается ССВР-3 (SIRS-3), а четырех — ССВР-4 (SIRS-4).

Клинико-лабораторные признаки ССВР характеризуются двумя или более признаками из следующих:

- Температура тела  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  или  $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ;
- Частота сердечных сокращений (ЧСС)  $\geq 90/\text{мин}$ ;
- Частота дыхания (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  $> 10\%$ .

По замыслу авторов предложенного подхода, основное предназначение критериев ССВР — скрининговое. Базирующееся на клинических параметрах подозрение врача о вероятности сепсиса, подтверждается более чем в 70% случаев, что значительно выше многих лабораторных критериев для этого контингента пациентов [139].

**2. Сепсис** — это системное воспаление на инфекционный очаг. Иначе говоря, под сепсисом, в свете обсуждаемой теории, следует понимать наличие чётко установленного инфекционного начала, послужившего причиной возникновения и прогрессирования двух или более признаков ССВР. Признаками инфекционной природы прогрессирования ССВР, дающими основание для диагностики сепсиса являются: устойчивая бактериемия (с наличием идентичной флоры), наличие очага воспалительной альтерации.

В нашей стране согласованная междисциплинарная позиция экспертов по определению и клинико-диагностической

концепции сепсиса была принята на согласительной Калужской конференции в 2004 г. Российские эксперты из практических соображений сочли необходимым расширить интерпретацию определения сепсиса, не отходя от его принципиальной сути: «Сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую)» [29].

**3. Тяжёлый сепсис (ТС)** — сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания.

ТС характеризуется развитием одной из форм органосистемной недостаточности (респираторный дистресс-синдром взрослых, недостаточность кровообращения, острая почечная недостаточность, коагулопатия и др.) при наличии установленного инфекционного очага и двух или более признаков ССВР.

В настоящее время наиболее принята балльная оценка тяжести нарушения тех или иных органов и систем при сепсисе. Для этих целей используется шкала SOFA (*Sepsis Oriented Failure Assessment*) [140] и шкала MODS (*Multiple Organs Disfunction Score*) [102]. Шкалы доступны практически для любого стационара, имеющего рутинную биохимическую лабораторию и позволяют объективно выделить группу больных с ТС и описать развивающиеся нарушения. Для оценки тяжести состояния в конкретный момент времени наиболее популярными являются шкалы SAPS, SAPS II, APACHE II, APACHE III.

**4. Септический шок (СШ)** — сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.

Согласительный комитет конференции ACCP/SCCM (1991) определил критерии СШ следующим образом: наличие сепсис-индуцированной гипотонии (снижение систолического

артериального давления (АД) до уровня < 90 мм рт. ст. или на 40 и более мм рт. ст. от базового) несмотря на адекватную инфузию, наряду с присутствием признаков снижения периферического кровотока, которые могут включать, но не ограничиваться повышением уровня лактата, олигоурией или нарушением сознания [28, 58].

Следует выделить четыре ключевых признака, указывающих на развитие СШ: клинические доказательства наличия инфекции, проявления синдрома системной воспалительной реакции, клиничко-лабораторные признаки органной гипоперфузии с артериальной гипотензией, наличие артериальной гипотензии, не управляемой с помощью инфузии и требующей использования вазопрессоров.

Итоговый вид предложений ACCP/SCCM (1991) отражен в таблице 1.1.

Таблица 1.1.

**Критерии диагностики синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса [46]**

| Диагноз                                         | Критерии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) | Два или более признаков из следующих:<br>– Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ;<br>– Частота сердечных сокращений (ЧСС) $\geq 90/\text{мин}$ ;<br>– Частота дыхания (ЧД) $> 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ( $\text{PaCO}_2 \leq 32\text{мм рт. ст.}$ );<br>– Лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$ , или незрелых форм $> 10\%$ . |
| Сепсис                                          | Наличие чётко установленного инфекционного начала, послужившего причиной возникновения и прогрессирования двух или более признаков ССВР.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Тяжёлый сепсис                                  | Сепсис, сочетающийся с полиорганной недостаточностью.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Септический шок                                 | Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.                                                                                                                                                                                                                                                |

На современном этапе развития хирургической инфектологии не достаточно понимать, что ССВР — это системная воспалительная реакция в ответ на тяжёлые повреждающие воздействия инфекционной и неинфекционной природы. Понятие системного воспаления (СВ) нуждается в уточнении и дополнительной детализации.

В рамках концепции системного ответа ССВР следует понимать как типовой, мультисиндромный, фазовоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [28].

Истинная частота ССВР в клинической практике достоверно не известна, а поскольку его критерии неспецифичны и встречаются у больных с самыми разными состояниями, от гриппа до тяжёлого панкреонекроза, становится очевидным, что основная дифференцировка в каждом случае должна проводиться на основе различных параметров тяжести состояния больных [45]. Первоначально казалось, что в результате широкого применения в мировой практике критериев ССВР с 1992 года было получено достаточно доказательств их эффективности для ранней диагностики сепсиса. Однако, при ближайшем рассмотрении, у критичного исследователя может появиться сомнение в истинной значимости их «скринингового охвата». Для формирования у читателя собственного мнения, приведем результаты ряда исследований, реализованных в ранние годы после широкого внедрения критериев АССP/SCCM (1991) для идентификации пациентов с сепсисом.

Так, согласно исследованиям D. Pittet и соавт. [121], у 68% пациентов центра неотложной помощи были выявлены критерии ССВР, из которых у 26% констатирован сепсис, у 18% — ТС, у 4% — СШ в течение 28 дней после поступления. Распростра-

ненность сепсиса среди пациентов всех отделений, по данным того же авторского коллектива, составила 542 эпизода на 1000 коек, а частота среди пациентов хирургических ОРИТ — 840 на 1000 коек.

По результатам американского национального исследования D.C. Angus и соавт. [39], распространенность ССВР, ассоциированного с инфекционным процессом составила 3 случая на 1000 населения, или 2,26 случаев на 100 случаев госпитализаций. При этом примечательно, что по данным A.C. Heffner и соавт. [75], 55% пациентов с первоначальным диагнозом ТС имели негативные гемокультуры, а у 18% в процессе обследования диагноз «сепсис» был снят и, тем самым, было установлено, что ССВР имел неинфекционные причины. На другой когорте больных P. Comstedt и соавт. (2009) удалось бактериологически верифицировать инфекционную природу ССВР лишь у 62% пациентов отделений неотложной помощи, в то время как у 36% с бактериологически подтвержденным инфекционным очагом классический ССВР отсутствовал.

Из этих данных можно заключить, что истинная распространенность ССВР в клинической практике, особенно в нашей стране, где подобные исследования пока редки, может быть выше. С учетом этого, еще в большей степени значимым является то, что многие из неинфекционных причин ССВР могут оказаться состояниями, подлежащими интенсивной этиотропной терапии (например, легочная эмболия, инфаркт миокарда, панкреатит), а в целом ряде случаев истинная причина ССВР может так и не быть установленной. К примеру, в безупречно организованном новейшем исследовании T. Noreczko и соавт. [77], 28-суточная госпитальная смертность была выше у пациентов, госпитализированных с проявлениями ССВР по сравнению с пациентами без таковых (4,6% против 1,8%,  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, несмотря на несовершенство критериев ССВР, а именно их низкую специфичность, их чувствительность достигает 100%. Поэтому главный практический смысл диагно-



стики ССВР состоит в выделении группы больных, вызывающих тревогу у клинициста для переосмысления лечебной тактики и должного диагностического поиска, необходимого для своевременной и адекватной терапии [46].

По материалам «*The Permanente Medical Group*» из Окленда (США), [146], при внедрении целенаправленного скрининга в одном центре удалось повысить эффективность диагностики сепсиса в 3 раза, только за счёт использования у высокорисковой группы пациентов с ССВР дополнительного теста на уровень лактата крови.

Детализация отдельных критериев неинфекционного ССВР представлена в таблице 1.2.

Таблица 1.2.

**Детализация неинфекционных причин ССВР**

| Критерии диагностики ССВР                                                                    | Возможные неспецифические причины                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лихорадка > 38 °С или Гипотермия < 36 °С                                                     | Нарушение терморегуляции центрального генеза, наведенная гипотермия, нарушение сократительного термогенеза на фоне миорелаксации |
| ЧСС более 90 ударов в минуту                                                                 | Сердечная недостаточность, гиповолемия, применение препаратов с хронотропным эффектом, нарушения ритма сердца                    |
| ЧД более 20 дыханий в минуту или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.                             | Сердечная и дыхательная недостаточность, ИВЛ в режиме гипервентиляции                                                            |
| Лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{мл}$ , или лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{мл}$ | Хирургическая (операционная) травма, трансфузионная терапия, применение глюкокортикоидов                                         |

**Неполный список неинфекционных причин ССВР выглядит так:**

- Хирургические процедуры
- Острая брыжеечная ишемия
- Дигестивные перфорации с первых часов
- Недостаточность надпочечников
- Аутоиммунные заболевания (коллагенозы)

- Ожоги
- Отравление химическими агентами
- Цирроз печени
- Кожный васкулит
- Обезвоживание
- Реакция на наркотики
- Электрическая травма
- Кожная эритема
- Геморрагический шок
- Гемобласты
- Побочный эффект лекарств
- Инфаркт миокарда
- Панкреатит
- Токсический эпидермальный некролиз
- Посттрансфузионные реакции
- Гастроинтестинальные кровотечения

Согласно теории системного воспалительного ответа, сепсис — одна из клинических форм ССВР, где в качестве индуктора повреждения выступают микроорганизмы (рис. 1.1.) [46]. Локальное воспаление, сепсис, ТС и полиорганная недостаточность — это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции [35].

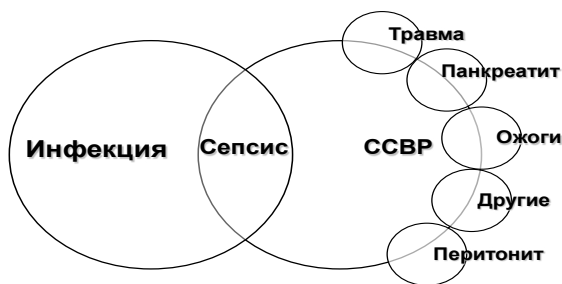


Рис. 1.1. Взаимосвязь инфекции, воспаления и сепсиса  
(Bone R. C. et al., 1992)

Представленная классификация не всегда может быть применена в клинической практике, поскольку критерии ССВР малоспецифичны, а идентификация возбудителя может быть связана с трудностями и занимать много времени. Поэтому при подозрении на сепсис целесообразно использовать комплексную диагностическую оценку с применением биохимических и инструментальных методов подтверждения системного воспаления и поиском очага инфекции для его дренирования, особенностях которой будет подробно изложено в соответствующей главе.

### **1.3. Значение воспалительно-коагуляционных предикторов при осложнениях рака толстой кишки**

Одним из малоизученных вопросов хирургической инфектологии остаётся прогнозирование исходов заболеваний брюшной полости, протекающих с генерализованным СВР [2, 11, 18, 36, 107]. Частота распространённого гнойного перитонита (РГП) вследствие обструктивных осложнений рака толстой кишки (РТК), в общей структуре абдоминальной инфекции достигает 24% [2, 56, 107]. Неотложный характер операции по поводу опухолевой непроходимости толстой кишки (ОНТК), системный воспалительный синдром и развитие гнойно-воспалительных осложнений при РТК, значительно снижают канцер-специфичную выживаемость [135].

Неудовлетворенность хирургов результатами лечения больных с РГП является стимулом к пересмотру хирургической тактики при ОНТК и воспалительных осложнениях РТК, основанному на поиске эффективных предикторов течения воспаления и новых методов активного воздействия на инфекционный процесс в брюшной полости, а также на профилактике венозных тромбоэмболических (ВТЭО) и гнойно-септических осложнений (ГСО) [11, 15, 56].

О связи воспаления и сдвигов в системе гемостаза, а также о роли этих взаимно-потенцирующих процессов в развитии ССВР было известно давно, но селективному поиску практического значения сдвигов в коагулолитической системе при РТК уделено мало внимания [109]. За последние два десятилетия были разработаны четкие критерии степени риска ВТЭО и предложены оптимальные схемы тромбопрофилактики [101]. Однако, даже при тщательном соблюдении всего комплекса профилактических мер, полностью предотвратить послеоперационные ВТЭО при РТК не удаётся, причем для канцер-ассоциированных ВТЭО характерна более низкая зависимость от тромбофилий и иных высокозначимых факторов тромбогенного риска [63].

Так в исследовании ENDORSE было установлено, что только 59% общехирургических пациентов получали рекомендуемую медикаментозную профилактику ВТЭО [51]. Это труднообъяснимо, особенно если учесть высокую частоту ГСО при РТК, доказано ассоциированных с повышенным риском ВТЭО [109]. Наибольшему росту вероятности ВТЭО способствуют: возникновение ГСО, анемия, высокий индекс массы тела, преклонный возраст пациентов [76].

**Цель исследования** — изучение прогностического значения предикторов ССВР и продуктов активации системы гемостаза при ОНТК.

Исследование проведено по типу случай — контроль, было многоцентровым, ретро- и проспективным. Пациенты исключались из исследования при следующих условиях: при выполнении мультивисцеральных резекций и сочетанных операций (за исключением случаев, когда вторая операция относилась к I классу по *Altemeier*), при выявлении массивного канцероматоза брюшины, при крайней степени операционного риска по оценке физического статуса согласно шкале Американского общества анестезиологов (ASA-V). Значимость фактора трансфузии препаратов крови учитывалась только при необходимости периперационного использования двух и более доз.

На контрольной (ретроспективной) группе, включающей 294 пациента с ОНТК, были изучены частота и сроки возникновения ВТЭО и ГСО. С учётом выявленных воспалительно-коагуляционных ассоциаций, в основной (проспективной) группе 252 пациентам с ОНТК в период 2009-2015 гг. была применена периоперационная комплексная профилактика ВТЭО и ГСО (табл. 1.3.).

*Таблица 1.3.*

**Характеристики пациентов в группах сравнения**

| Параметры                                                | Основная<br>n=252   | Контрольная<br>n=294 |
|----------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Степень непроходимости:</b>                           |                     |                      |
| ОНТК-I (n/%)                                             | 134 / 53,2%         | 161 / 54,8%          |
| ОНТК-II (n/%)                                            | 118 / 46,8%         | 75 / 25,5%           |
| ОНТК-III (n/%)                                           |                     | 58 / 19,7%           |
| <b>Стадия рака: II; III; IV (%)</b>                      | – 17,4; 58,7; 23,9; | 16; 63,4; 20,6       |
| Медиана возраста, годы (диапазон)                        | 61,8±7,5 (32-89)    | 63,4±8,4 (36-86)     |
| Мужчины (n/%)                                            | 106/42,1            | 135/45,9             |
| Женщины (n/%)                                            | 146/57,9            | 159/54,1             |
| Риск по ASA (II/III/IV) (%)                              | 9,9/61,9/28,2       | 19,1*/58,8/21,1      |
| Медиана индекса массы тела, (диапазон) кг/м <sup>2</sup> | 24,8 (18-36)        | 26,7 (16-35)         |
| Анемия (Hb<100 г/л) (n/%)                                | 46/18,2             | 64/21,7              |
| Трансфузия препаратов крови (n/%)                        | 44/17,4             | 57/19,4              |
| <b>Объём выполненных операций (n/%):</b>                 |                     |                      |
| Первично-восстановительные резекции                      | 91 / 36,1±3,7       | 80 / 27,2±2,6        |
| Обструктивные резекции «                                 | 89 / 35,3±1,9       | 108 / 36,7±2,3       |
| Симптоматические операции #                              | 72 / 28,6±2,7       | 106 / 36,1±3,6       |
| Интраоперационная кровопотеря >400 мл в группе (%)       | 15,9                | 20                   |
| Продолжительность операции > 120 мин в группе (%)        | 33,7                | 35,7                 |

\*p< 0,05; «к обструктивным резекциям были отнесены, в том числе, брюшно-анальные резекции и экстирпации прямой кишки; # все виды проксимального стомирования и обходные анастомозы.

Средний возраст пациентов основной и контрольной группы составил 61,8±7,5 и 63,4±8,4 лет соответственно. Клинически

значимые сопутствующие заболевания имели место у 64,8% пациентов основной и у 61,6% контрольной групп. По стадиям злокачественного процесса и иным значимым факторам группы сравнения были сопоставимы. Степень операционного риска, согласно оценке физиологического статуса пациентов, была более тяжёлой в основной группе, поскольку пациенты с III-IV степенной бальной оценкой по ASA составляли подавляющее большинство: 90,1% и 80,9% соответственно. Меры периоперационной антибиотикопрофилактики в группах были идентичны.

Стратификация степени ОНТК осуществлялась в соответствии с модифицированной нами классификацией толстокишечной непроходимости. Если первоначально нами в клиниках использовалась общепринятая трёхступенная классификация ОНТК, в основу которой были положены комплексные критерии нарушения кишечной проходимости, характеризующие степень её компенсации, субкомпенсации и декомпенсации, то с 2009 г., после анализа клинического материала необходимость выделения субкомпенсированной степени ОНТК была подвергнута сомнению, а сама эта классификационная категория утратила своё тактическое смысловое значение.

Именно ввиду целесообразности тактической ориентированности классификации в работе, в основной группе все клинические случаи были подразделены на компенсированную (ОНТК-I) и декомпенсированную (ОНТК-II) подгруппы, в соответствие с патогенезом нарушения кишечной проходимости. В основной группе ОНТК-I была диагностирована у 134 пациентов (53,2%), а ОНТК-II — у 118 (46,8%). В группе сравнения ретроспективного перестадирования проведено не было, поскольку сравнение результатов лечения пациентов по стадиям непроходимости не являлось основной целью данного исследования и ввиду высокого риска ошибочных выводов. В результате были учтены первоначально определённые хирургами степени ОНТК: компенсированная у 54,8%, субкомпенсированная у 25,5% и декомпенсированная — у 19,7% оперированных пациентов.

У пациентов контрольной группы было проведено изучение гемостазиологических показателей в динамике, до операции и на 3,5,7,10 сутки послеоперационного периода, а меры профилактики ВТЭО были основаны на международных рекомендациях [63]. Для удобства клинического использования классических критериев системного воспалительного синдрома, принятых на конференции в Чикаго — ACCP/SCCM (1991) [46], за компенсированный ССВР было принято считать наличие 2-х признаков синдрома, за субкомпенсированный — 3-х (ССВР-3) и за декомпенсированный — 4-х критериев синдрома (ССВР-4).

В основной группе был разработан и внедрен локальный вариант протокола ускоренного восстановления (ПУВ) после хирургии. Основными компонентами ПУВ были: введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) эноксапарина в дозе 40 мг при индексе массы тела (ИМТ) до 25 и наращивание дозы по 20 мг на каждый 5 единиц ИМТ; внутрибрюшинные технологии профилактики послеоперационной кишечной непроходимости и синдрома внутрибрюшной гипертензии; ультразвуковое компрессионное ангиосканирование вен нижних конечностей до- и на пятые сутки после операции; обеспечение адекватной регидратации путем инфузии кристаллоидов по 2 мл/кг/ч; эхокардиография при сочетании нескольких факторов риска для выявления потенциальных нефлебогенных источников тромбоемболов; коррекция суточной профилактической дозы НМГ на 25-50% на 3-и сутки, при отсутствии увеличения активированного частичного тромбопластинового времени, как минимум, в 1,2 раза от исходного у конкретного больного и при ухудшении ряда гемостазиологических показателей более чем на 20% от исходных, пролонгирование инъекций НМГ до 30 суток при сочетании нескольких неблагоприятных факторов риска ВТЭО.

При исследовании гемостазиологических показателей у пациентов контрольной группы, статистически достоверные отличия в подгруппах пациентов без осложнений и с ВТЭО были выявлены в виде межгруппового повышения уровня фибриногена

(на 17-22%) и РФМК-теста (на 21-36%) начиная с 5-суток, а также снижения уровня тромбоцитов (на 21-29%) уже с 3-х суток (табл. 1.4.).

Таблица 1.4.

**Динамика изменений в параметрах коагуляции при развитии осложнений**

| Подгруппы пациентов | Параметры коагуляции* |            |            |         |
|---------------------|-----------------------|------------|------------|---------|
|                     | РФМК                  | Фибриноген | Тромбоциты | D-димер |
| без осложнений      | +                     | —          | —          | —       |
| с ВТЭО              | +++                   | +++        | ++         | ++      |
| с ГСО               | ++                    | ++         | +          | +       |

\* за нулевое значение показателя было принято нормальное значение, либо его исходное повышенное (пониженное) значение до операции ( — );

За порядковое (+) принималось изменение выбранного параметра более чем на 20% от исходных данных

С увеличением степени ОНТК, а особенно с выраженностью гнойно-воспалительного процесса, что являлось предвестником ГСО, корреляционно изменялись показатели выраженности ССВР. Было выявлено повышение уровня лейкоцитарного индекса интоксикации в среднем с 1,6, до 3,4, была подтверждена активация всех звеньев гемостаза с 47,0% до 89% больных, что совпадало с появлением микроагрегатов внутрисосудистого свертывания на фоне прироста токсемии у 18% больных. Помимо этого, был отмечен III-IV порядковый рост от нормы С-реактивного белка (СРБ) с 27,4% до 84,8%, который был прямо пропорционален тенденции снижения (ниже порогового более чем на 15%) общей концентрации альбумина у 45% — при компенсированной ОНТК и у 66,7% — при декомпенсированной ОНТК (табл. 1.5.).

Частота констатации признаков синдрома системной воспалительной реакции средней (ССВР-3) и тяжёлой степени (ССВР-4) возросла с 36,5% до 74,2%. Тяжёлый сепсис (15,4%) и синдром полиорганной недостаточности развились только при деком-



пенсированной непроходимости (ОТН-II) и были сопряжены с распространённым перитонитом.

Таблица 1.5.

**Динамика изменений в параметрах системного воспаления при развитии осложнений**

| Подгруппы пациентов | Параметры коагуляции* |     |            |         |
|---------------------|-----------------------|-----|------------|---------|
|                     | Альбумин              | СРБ | Тромбоциты | D-димер |
| без осложнений      | +                     | +   | —          | —       |
| с ВТЭО              | +                     | +   | ++         | ++      |
| с ГСО               | ++                    | +++ | +          | +       |

\* условные обозначения соответствуют принятым в таблице 3

При лечении пациентов основной группы были учтены особенности течения послеоперационного периода и значимость воспалительно-коагуляционных предикторов неблагоприятного прогноза, которые легли в основу ПУВ [18]. Итоговые результаты апробации избранного подхода к профилактике и раннему выявлению гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений представлены в таблице 1.6.

Таблица 1.6.

**Частота осложнений и летальности в группах сравнения**

| Группы сравнения (n) | Осложнения: n (%) |            |            |             |
|----------------------|-------------------|------------|------------|-------------|
|                      | ВТЭО              | ГСО        | Всего      | Летальность |
| Контрольная (294)    | 20 (6,8)          | 41 (14,0)  | 61 (20,7)  | 15 (5)      |
| Основная (252)       | 5 (2) *           | 17 (6,7) * | 22 (8,7) * | 8 (3,1)     |
| Всего (546)          | 25 (4,6)          | 58 (10,6)  | 83 (15,2)  | 23 (4,2)    |

\*межгрупповые различия достоверны ( $p<0,05$ )

Эффективность применения воспалительно-коагуляционных предикторов системного ответа для эскалации мер профилактики ВТЭО и ГСО в основной группе была реализована в виде сокращения всех категорий рассматриваемых послеоперационных осложнений с 20,7% до 8,7% ( $p<0,05$ ).

Таким образом, при ОНТК динамические критерии воспали-

тельно-коагуляционного компонента ССВР позволяют прогнозировать вероятность неблагоприятного прогноза на субклинической стадии.

При риске ВТЭО, суммарная частота выявления средней и тяжелой степени ССВР возрастает с 36,5% до 74,2%.

Реализация комплекса активных мероприятий по обеспечению периоперационной профилактики ВТЭО и ГСО в рамках протокола ускоренного восстановления, позволяет добиться у пациентов с декомпенсированной ОНТК почти трехкратного снижения частоты этих осложнений по сравнению со стандартными мерами.

#### 1.4. Концепция PIRO и расширенные клинико-лабораторные критерии сепсиса (2001)

Предложения АССР/SCCM по критериям сепсиса были изначально рассчитаны на 10-летний период, в связи с чем в 2001 году состоялась вторая согласительная конференция, участники которой, критически пересмотрев существующую терминологию, оставили ее без изменений, признав полезной для дальнейшего использования клиницистами. Из недостатков было отмечено то, что существующие определения не позволяют оценить этапность и прогнозируемость реакции макроорганизма на инфекцию. При этом был существенно расширен перечень признаков и симптомов септического процесса для отображения разнообразия клинических проявлений у постели больного. На этой конференции была предложена так называемая **классификация PIRO**, которая была опубликована в 2003 году [98] (табл. 1.7.). **PIRO** оценивает ряд факторов, важных в развитии ССВР, таких как:

– предрасположенность к инфекции (генетические факторы, предшествующие хронические заболевания и т.д.), (**P — predisposition**);

- особенности повреждающего фактора (**I — severity of infection** в данном случае — инфекция — вид микроорганизмов, локализацию процесса и т.п.);
- системную реакцию организма (**R — physiologic response**);
- степень органной дисфункции (**O — organ failure/organ dysfunction**).

Таблица 1.7.

**Концепция PIRO**

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

По мнению экспертов, необходимость создания новой модели классификации сепсиса в тот период исходила из констатации того, что существовавшая на тот момент классификация не позволяла определить начальный риск нежелательного исхода у пациентов с сепсисом и не отражала прогнозируемую реакцию больного на использованную терапию. Именно поэтому, новая классификация была предложена с целью более детальной характеристики пациентов с ССВР. Система PIRO включает некоторые новые направления в диагностике ССВР, учитывая большое количество индивидуальных особенностей пациентов. Однако для рутинной клинической диагностики эта система так и не была широко использована. Она так и не преодолела ту стадию своего развития, когда новаторская концепция представляет из себя лишь рудиментарную модель и служит скорее стимулятором генерации идей и направлений для

будущих исследований [27, 68]. Чтобы оценить действительную эффективность этого подхода, требуется накопление результатов практической работы.

Гораздо более эффективным итогом согласительной конференции по дефиниции сепсиса 2001 г. было предложение по применению расширенных клинико-лабораторных критериев сепсиса [98] (табл. 1.8.).

Таблица 1.8.

**Расширенные клинико-лабораторные критерии сепсиса**  
(Levy M. M. et. al., 2003)

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

|                                         |                                                                                                          |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Показатели тканевой гипоперфузии</b> | Гиперлактатемия > 1 ммоль/л;<br>Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность кожи конечностей |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*АД сист.* — систолическое артериальное давление;

*САД* — среднее артериальное давление;

*АЧТВ* — активированное частичное тромбопластиновое время;

*МНО* — международное нормализованное отношение.

М. Weiss и соавт. из университетской клиники г. Ульм (Германия) провели сравнительную оценку прогностических критериев сепсиса 1992 г. и 2003 г. на группе хирургических больных, показавшую, что при использовании классификации 2003 г. возрастает доля пациентов с ТС и СШ [148]. Наряду с этим, у пациентов с СШ в соответствии с определениями 2003 г. смертность составила 22%, в сравнении с 27% по критериям 1992 г. Риск смерти возрастал при развитии шока, независимо от выбранной классификации. Чувствительность предсказанной смертности была несколько выше при использовании критериев 2003 г. (92%), чем при использовании критериев 1992 г. (88%), а специфичность была ниже (31% против 49% соответственно). Все это дает основание продолжить исследования по критической переоценке и модернизации ставших уже классическими критериев сепсиса.

## 1.5. Дефиниция сепсиса: 25-летний итог поиска истины

Несмотря на то, что в последние годы были получены данные, свидетельствующие о снижении летальности в клиниках с высоким технологическим уровнем организации лечебного процесса и корректной отчётностью [134], сепсис был и остаётся нерешённой, потенциально смертельной проблемой глобального здравоохранения [24, 25, 58, 104, 125]. Обсуждаемая проблема не ограничивается высоким уровнем острой смертности

от сепсиса непосредственно при первичной госпитализации, а состоит ещё и в том, что частота повторной 30-дневной госпитализации у этой категории пациентов достигает 19,9-23,4%, из которых 66,9-78% бывают обусловлены инфекционными причинами [60, 122], причём, в течение года для этих пациентов сохраняется многократно повышенный риск рецидива угрожающей их жизни инфекции [122].

Наряду с регистрируемым ростом распространённости сепсиса в развитых странах, повышением роли резистентных штаммов в традиционной этиологической структуре генерализованной инфекции, чрезвычайной сложностью патогенеза и гетерогенностью популяции пациентов с этим синдромом, крайне важное значение имело сохраняющееся, несмотря на многолетние усилия всего мирового научного сообщества, несовершенство дефиниции и отсутствие унификации в определении понятия «сепсис», как в контексте разных исторических периодов, так и среди представителей различных национальных научных школ специалистов в области хирургической инфекции [25, 26, 58, 67, 104, 131].

Существенным образом осложняет ситуацию то, что согласно даже новейшим эпидемиологическим данным, глобальная стратегия по оценке и учету истинной распространённости сепсиса в мире так и не была решена. С. Fleischmann и соавт. [65], исследовав все мировые базы данных за 36-летний период, предположили, что глобальная оценка заболеваемости может составлять 31,5 млн. человек для сепсиса и 19,4 млн. для ТС в год, с потенциальной летальностью в пределах 5,3 млн. случаев. Главной проблемой для проведения более корректного статистического анализа авторы считают отсутствие глобальной стратегии в проведении эпидемиологических исследований по проблеме сепсиса.

В недавнем прошлом нам казалось, что достигнут определенный успех, как в понимании общебиологических механизмов бактериальной альтерации, так и ответной реакции макро-

организма при локализованном и генерализованном пути развития воспаления [28]. Однако, отсутствие существенных успехов в терапии наиболее тяжелой категории пациентов, явилось главным стимулом не только к поиску «золотого стандарта» диагностики сепсиса [43, 131] и совершенствованию лечебных компонентов [58, 105], но и легло в основу пересмотра генеральных определений и категорий сепсиса в целом [130, 132, 143].

Справедливости ради следует признать, что только после согласованного в глобальном масштабе, единого понимания терминологии, классификации и принципов диагностики, что было осуществлено 25 лет назад по итогам Согласительной конференции АССP/SCCM (1991) [46], в мире начал реализовываться системный подход к решению проблемы сепсиса.

Одним из прогнозируемых, высокозначимых итогов консенсуса АССP/SCCM (1991), должна была стать возможность проведения согласованных эпидемиологических исследований по распространенности сепсиса в отдельных регионах мира, что способствовало бы динамичному развитию концепции в части выявления явных и скрытых дефектов в системе избранных координат [104]. Однако, за столь длительный период это удалось реализовать лишь в ряде стран с высоким уровнем медицинских, информационных и коммуникационных технологий, а в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации, этот принцип проведения эпидемиологических исследований оказался не состоятельным.

Поиску оптимизации прежних подходов к определению ключевых характеристик септического синдрома, вплоть до отказа от них, в немалой степени способствовало то, что при попытках анализа клинко-эпидемиологических корреляций в рамках определений сепсиса АССP/SCCM (1991), были получены абсолютно разноречивые результаты, как по распространённости сепсиса в мире, так и по частоте и значимости его отдельных клинических форм. В итоге, это негативно сказывалось на полярно-различных результатах лечения синдрома в целом

и даже отражалось на существенно различающемся в разных странах социально-экономическом бремени общества [12, 125].

По замыслу инициаторов, положения АССР/SCCM (1991) были предложены на 10-летний период, с их критическим анализом и, при необходимости, пересмотром на консенсусном уровне. В 2001 г., в расширенном представительстве заинтересованных профессиональных сообществ, состоялась вторая международная конференция по дефиниции сепсиса, по результатам которой критерии ССВР были признаны специалистами низко-специфичными, однако для того, чтобы предложить им адекватную альтернативу, на тот момент достаточных аргументов не было представлено [98]. Тем не менее, важнейшим итогом конференции 2001 г. следует признать вынесение на обсуждение и апробацию расширенных клинико-лабораторных критериев сепсиса (РКС) (табл. 1.4.).

Среди РКС следует выделить важность признания значимости гипергликемии ( $> 7,7$  ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета, признаков нарушения сознания, гиперлактатемии  $> 1$  ммоль/л, острой олигурии  $< 0,5$  мл/кг/ч, креатининемии более  $44$  мкмоль/л, нарушения коагуляции — в виде удлинения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)  $> 60$  сек или МНО  $> 1,5$ , тромбоцитопении  $< 100 \times 10^9$  /л, гипербилирубинемии  $> 70$  ммоль/л, пареза кишечника.

Обоснованность логики внедрения РКС иллюстрируют результаты исследования A. Whippy и соавт. [149], в рамках которого авторами было констатировано, что диагностика сепсиса в одном медицинском центре троекратно возросла (с  $35,7$  до  $119,4$  на  $1000$  госпитализаций), причём у группы пациентов высокого риска по сепсису её эффективность достигла  $97\%$  против  $27\%$ , после введения в дополнение к критериям АССР/SCCM (1991) обязательного скрининга на уровень лактата крови.

Соблюдая хронологию важнейших событий в развитии учения о сепсисе, следует выделить рекомендации Третьей редакции международной программы «Движение за эффективное ле-



чение сепсиса — 2012 г.» (*Surviving Sepsis Campaign «SSC-2012»*), базирующиеся на принципах доказательной медицины и отражающие междисциплинарный опыт экспертов более чем 30 ассоциаций [58].

Несмотря на то, что в итоговом документе SSC-2012, основные определения сепсиса не затрагивались, всё же, особенно при неустановленном инфекционном очаге, экспертами было рекомендовано использовать РКС, что в достаточно очевидной форме свидетельствует об их готовности признавать сепсис не только при наличии очага инфекции и критериев ССВР, но и при обязательном присутствии признаков органной дисфункции и тканевой гипоперфузии.

Одно из национальных исследований, осуществлённое в США, продемонстрировало, что из 24,2 млн. случаев ежегодных госпитализаций пациентов с клиническими проявлениями ССВР (17,8% от всех госпитализаций взрослых), на долю инфекционной природы синдрома приходится только 26% [77]. По итогам последующего исследования М. М. Churpek и соавт. [50], на основании анализа почти 270 тыс. ургентных госпитализаций в отделение интенсивной терапии, констатировали присутствие хотя бы 2-х критериев ССВР у 47% пациентов. И хотя летальность среди пациентов с явлениями ССВР была достоверно выше, чем без таковой (4,3% против 1,2%,  $p < 0,001$ ), итоговый вывод авторов состоит в том, что использование критериев ССВР для скрининга пациентов с сепсисом лишено практической целесообразности.

Значимость наличия 2-х и более критериев ССВР у пациентов с органной недостаточностью инфекционной природы была исследована в работе К-М. Кауконен и соавт. в Австралии и Новой Зеландии [87]. В результате: 12,1% пациентов с подтвержденным ТС были признаны «ССВР-негативными», т.е. не имели «необходимые» два критерия синдрома. Кроме того, при корректировке всех исходных данных, относительный риск смерти в этих группах пациентов не отличался ( $p=0,12$ ), хотя и линей-

но возрастал с каждым дополнительным (сверх 2-х пороговых) критерием ССВР.

По результатам, во всех отношениях замечательного и объемного (анализировались около 7 млн. клинических случаев), исследования V. Liu и соавт. [100], дизайн которого подразумевал изучение частоты летальности в двух отдельных проектах с учетом дифференциации пациентов на когорты с выраженным сепсисом (при наличии бесспорных симптомов согласно рекомендациям АССП/SCCM) и со скрытым (или латентным) сепсисом (с изолированными признаками острой инфекции, либо острой органной недостаточности), в первом проекте частота встречаемости явного сепсиса составила 11,4%, а скрытого — 16,7%, в то время как во втором — явный сепсис был выявлен в 4,3%, а скрытый — в 10,9% от всех случаев госпитализаций в региональные клиники. Суммарные показатели летальности при выраженном сепсисе, оказались почти в 2 раза ниже, чем при латентном. Так в первом проекте летальность составила 36,9% при выраженном сепсисе и 55,9% — при латентном, а во втором проекте — 34,7% при выраженном сепсисе и 52,0% — при скрытом. То, что большинство летальных исходов приходится на скрытый сепсис, свидетельствует в первую очередь о несовершенстве и низкой практической значимости исходных критериев ССВР и сепсиса АССП/SCCM (1991), поскольку стандарты для начала терапии пациентов с латентным течением инфекции определены существенно менее четко, чем при явно тяжёлом состоянии пациентов.

Даже сейчас, по истечении четверти века с момента принятия на вооружение критериев АССП/SCCM (1991) [46], несмотря на общемировое признание дополнений, внесённых в 2001 г. [98] и подтверждённых к использованию в 2012 г. [58], их интерпретация представляет сложность для врачей-практиков во всем мире.

В американском исследовании, реализованном C. Rhee и соавт. [126], 94 врачам, среди которых были специалисты по ин-

тенсивной терапии (88%), в том числе в области пульмональной реанимации (39%), а также анестезиологи (19%), хирурги (9%) и врачи скорой помощи (9%), были предложены ситуационные задачи, в которых моделировалось по одному клиническому случаю: с признаками ССВР без сепсиса, с сепсисом, с ТС, с СШ и случай без признаков инфекции. Средний стаж практической деятельности респондентов в среднем составил 8 лет, а 90% из них практиковали в академических больницах. Почти все (83%) были уверены в своей способности применять традиционные определения сепсиса, согласно критериям ACCP/SCCM (1991), а при ознакомлении с текстом заданий 74% посчитали их формулировки реалистичными и понятными. Инициаторов исследования в первую очередь интересовала способность респондентов диагностировать ТС и СШ. В результате: 17% респондентов классифицировали один из пяти случаев как ТС/СШ, 27,7% — оценили два случая, 33,0% — три случая, 19,2% — четыре случая, а 3,2% оценили все пять случаев как ТС/СШ.

Применительно к пониманию сущности определения СШ, а главное в признании общепринятых критериев его подтверждения, казалось бы, не должно было быть противоречий. Однако, даже в этой, предельно конкретной форме течения септического синдрома, в современной литературе встречается множество разночтений, как в определении критериев цифрового выражения глубины гипотонии, так и в выборе оптимальных маркеров тканевой гипоперфузии, будь то, к примеру, уровень лактатемии, гипоксемии или дефицита оснований [130]. Та же гиперлактатемия, как правило, встречается при всех типах шока и является результатом не только перфузионных, но и гликолитических и органно-системных нарушений [142].

С современных позиций, рассматривать гипотонию в качестве единственного критерия СШ у пациентов с инфекцией не вполне логично, как с позиции современной патобиологии сепсиса, так и с точки зрения безусловно-признанной, гетерогенности популяции септических больных, поскольку низкие

цифры артериального давления могут быть обусловлены, как приёмом гипотензивных препаратов, так и наличием исходной сердечной недостаточности, либо быть индуцированными потенцированным эффектом комбинации многих фармакологических препаратов [130].

В значительной степени способствуют неоднородности практического определения СШ и прогноза терапии при нём, такие зависимые от клинициста управляемые вмешательства, как: состав, объём, темпы осуществления инфузионной, вазопрессорной и инотропной терапии [85, 95]. Мало того, даже при попытке проведения корректного статистического анализа распространённости и летальности от СШ в США согласно доступным базам электронных данных, D.F. Gaieski и соавт. [67], при использовании 4-х разных методов статистического анализа и кодировку МКБ-9, получили не только различия в распространённости СШ в зависимости от выбранного метода с максимальным отличием в 3,5 раза, но также и значительную вариабельность в динамике заболеваемости.

Судьбоносной работой, сыгравших одну из главных ролей в том, что была сформирована рабочая группа по созданию международного консенсуса по дефиниции сепсиса [132], была статья коллектива авторитетнейших в области сепсисологии и терапии критических состояний авторов под руководством J-L. Vincent [143], в которой в лаконичной и безапелляционной форме был высказан постулат, что сепсис следует определять как системную реакцию на инфекцию, только при обязательном формировании какой-либо органной дисфункции.

В 2014 г. на Международном септическом форуме в Институте Пастера в Париже концепция ССВР и действующая классификация сепсиса была подвергнута жесткой критике [143], основанной на том, что:

- низкой специфичности критериев ССВР и их высокой чувствительности, которая ведет к тому, что до 90% пациентов ОРИТ с различной патологией могут ССВР-позитивными;

– появление ССВР зачастую является адекватным ответом на инфекцию, имеют компенсаторное значение, способствуя выздоровления, а, наоборот, более неблагоприятным является отсутствие симптомов ССВР, в частности у иммунокомпрометированных пациентов;

– природа системного воспаления, также как и структура полиорганной недостаточности на инфекцию и стерильное повреждение принципиально не отличаются, поскольку происходит совместная активация врожденного и приобретенного иммунитета как для эрадикации микробного фактора, так и для восстановления поврежденных тканей [143] (цитата по [29]).

Следует напомнить, что ранее в резолюции международного форума «*Merinoff Symposium — 2010*», проходившего с чрезвычайно широким представительством заинтересованных профессиональных сообществ, объединенных в Глобальный альянс по проблеме сепсиса (*Global sepsis alliance*), был сформулирован вывод, что «...Сепсис является опасным для жизни состоянием, которое возникает тогда, когда реакция организма на инфекцию повреждает свои собственные органы и ткани» [55]. В основе мощного «медиаторного взрыва», являющегося основным фактором неконтролируемой и нарастающей глобальной алтерации всех структур макроорганизма при сепсисе, заложена несбалансированная гиперреактивность врожденного иммунитета конкретного индивидуума [55].

Российская хирургическая мысль не осталась в стороне от процесса поиска оптимальных определений и диагностических критериев различных категорий сепсиса. Так, проф. А. Б. Ларичев считает, что восприятие ССВР, как классификационной категории сепсиса противоречит логике современного понимания генерализованного воспаления [16]. По мнению И. В. Нехаева [22], для констатации сепсиса является обязательным наличие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) (для формулировки диагноза «тяжёлый сепсис») или шока (для формулировки диагноза «септический шок») и именно только в этих кли-

нических формах сепсис и может констатироваться.

Таким образом, 25-летний опыт использования критериев АССР/SCCM (1991) позволяет сформировать ряд безусловных трендов нашего времени [12, 16, 22, 25, 26, 37, 40, 50, 84, 95]:

- эффективность «скринингового охвата» классических критериев ССБР для ранней диагностики сепсиса весьма сомнительна, а наличие ССБР и доказанного очага инфекции является слишком благоприятной клинической ситуацией, чтобы рассматривать ее в качестве сепсиса [16, 50, 77, 87];

- первичная диагностика сепсиса, а особенно дифференцировка сепсиса от локальной формы воспаления (пневмония, пиелонефрит, холангит, перитонит и др.) и сепсиса от ТС, в рамках прежней концепции остается одной из труднореализуемых на практике задач [12, 19];

- термин «сепсис» следует применять только в ситуациях, когда системный воспалительный ответ «клинически выражен», что подразумевает его применение только на стадии формирования гипоперфузии и органных повреждений [22, 24, 130].

Помимо этого в своей замечательной статье В.А. Руднов и В.В. Кулабухов [25] приводят ряд убедительных аргументов для формирования новой концепции понимания сепсиса:

- возможность перехода реакции защиты от инфекции в реакцию повреждения макроорганизма;

- клиническое прогрессирование сепсиса могут прогрессировать без развития микробной диссемии, а элиминация возбудителя зачастую не приводит к купированию симптоматики и выздоровлению;

- клинико-лабораторный симптомокомплекс сепсиса и развитие летального исхода прежде всего связаны с активацией эндогенного ответа на инфект, а не с прямым цитоповреждающим эффектом микроорганизма и/или их токсинов.

Очень интересным и важным является также мнение авторов, что внесение в качестве обязательного критерия острой органной дисфункции на фоне регистрируемой системной ре-

акции макроорганизма на инфекционный очаг является убедительным свидетельством развившегося патологического процесса, который отражает повреждение собственных тканей на дистанции от первичного в результате прогрессирующего воспаления [25].

Вот на таком информационном и содержательном фоне научного понимания проблемы и произошли официально признанные изменения в сущностных вопросах сепсиса.

### **1.6. Третий международный консенсус определений сепсиса и септического шока**

Важным и логичным итогом двухлетней работы рабочей группы из 19 специалистов, под руководством M. Singer и C.S. Deutschman, стала публикация рекомендаций 3-го международного консенсуса определений для сепсиса и септического шока (*Cencuc-3*) в феврале 2016 г. [132]. Логика термина «*Cencuc-3*» основана на том, что рабочая группа позиционирует себя в качестве преемницы согласительных конференций по сепсису 1991 и 2001 гг. Постулаты, изложенные в итоговых рекомендациях рабочей группы из 19 ученых, содержат «революционный» характер изменений в понимании определений и категорий генерализованной инфекции.

Процесс разработки новых определений и критериев сепсиса был неизбежен и предreshён всем ходом развития концепции сепсиса в рамках использования рекомендаций ACCP/SCCM (1991) [143]. Европейское общество медицины критических состояний (*European Society of Intensive Care Medicine*) и Общество медицины критических состояний (*The Society of Critical Care Medicine*) в январе 2014 г. организовали международную рабочую группу из 19 специалистами в инфекционных болезнях, хирургии и пульмонологии, обеспечив им полную, в том числе и финансовую, независимость.

Существующие на начало исследования определения сепсиса АССР/SCCM (1991) были пересмотрены рабочей группой в свете сформированного на тот момент представления об изменениях и расширении понимания «патобиологии» сепсиса. Под этим новым термином эксперты предлагают понимать собирательное по смыслу определение, включающее характеристику морфологии, биологии, биохимических и иммунологических процессов, циркуляторных и, в конечном итоге, функциональных изменений в органах при сепсисе [132].

Группой экспертов был проведен анализ огромной базы данных электронных историй болезни. Для этого были изучены 1,3 млн. случаев описанных в электронных историях болезни 12 обществ и академических госпиталей, хранящихся в *Pittsburgh Medical Center health system* (США). Общее количество пациентов с подозрением на инфекцию составило 148907 человек, их идентификация проводилась на основании указания в истории болезни на взятие какого либо биоматериала на посев и назначение антибиотиков.

Среди основных проблем, поставленных инициаторами перед рабочей группой, были: дифференцировка сепсиса от неосложнённой инфекции и обновление определения сепсиса и СШ для более глубокого понимания патобиологии процесса. Признавая тот факт, что при всех проявлениях септического синдрома отсутствуют универсальные диагностические критерии, позволяющие обеспечить определённую однородность или единообразие при измерении неких переменных определений сепсиса и СШ, рабочая группа должна была эти критерии предложить.

Эксперты постулировали, что сепсис не является специфическим заболеванием, это больше синдром, включающий в себя не до конца понятую патобиологию процесса и формирующийся под влиянием патогенных факторов и характеристик, присущих хозяину (возраст, пол, раса и другие генетические факторы, возраст, сопутствующая патология, окружающая сре-



да) с особенностями, развивающимися с течением времени. Отличие сепсиса от инфекции заключается в чрезмерном ответе организма хозяина в сочетании с органной дисфункцией [132].

В настоящее время сепсис может быть идентифицирован «созвездием» клинических признаков и симптомов у пациента с подозрением на инфекцию, однако диагностического теста на наличие сепсиса уровня «золотого стандарта» на сегодня не существует [132].

В свете оценки доминирующих более двух десятилетий воззрений, рабочей группой было признано, что концепция сепсиса, как инфекции, с не менее чем двумя из четырёх критериев ССВР, избыточно фокусируется исключительно на воспалительном ответе, а посему применимость ССВР для описания патофизиологии сепсиса была поставлена под сомнение, поскольку они отображают воспаление и специфический ответ организма на угрозу в виде инфекции или других причин альтерации, но не указывают на нарушения регуляции, приводящие к опасным для жизни реакциям. Выражаясь более категорично: критерии ССВР (два и более), применяемые по настоящее время для идентификации сепсиса, были признаны бесполезными [132].

Вместо таких категорий и понятий, принятых ранее для понимания генерализованной инфекции, как ССВР, сепсис, ТС и СШ, в рекомендациях «*Sepsis-3*» предлагается использовать только две: «сепсис» (состояние, ранее определяемое как тяжёлый сепсис) и «септический шок», что в клиническом понимании близко к прежнему определению шока при сепсисе, однако имеет существенные отличия в сущностном понимании патологических механизмов формирования этого состояния.

Сепсис является многогранным ответом хозяина на инфекционный патоген, и этот ответ может быть существенно усилен влиянием эндогенных факторов [40, 150]. Согласно рекомендациям «*Sepsis-3*», **под сепсисом следует понимать угрожающую жизни дисфункцию органов вследствие дизрегуляции реакции ответа организма на инфекцию.**

Тем самым, сепсис определен как угрожающее состояние, когда ответ организма на инфекцию повреждает его же собственные органы и ткани. Признание безусловного приоритета за обязательной органной дисфункцией при сепсисе, как проявления негемеостатического ответа хозяина на инфекцию, а также того, что критерии ССВР (два и более) отражают лишь особенности реакции организма на инфекцию, есть квинтэссенция и итог 25-летнего опыта развития концепции.

Поскольку, при характеристике ключевых особенностей формирования септического синдрома, рабочая группа акцентированно выделяет именно угрожающую жизни органную дисфункцию, а именно клеточные повреждения лежат в основе физиологических и биологических нарушений определённых органов и их систем, то термин «тяжёлый сепсис» становится излишним [132]. В виду чего, уже при постановке диагноза «Сепсис» требуется более высокий уровень контроля за состоянием пациента и активность терапии, аналогичная прежнему уровню при ТС, что должно быть реализовано только в ОРИТ.

Делясь с читателем собственным мнением, хотелось бы подчеркнуть, что новое определение сепсиса не только не имеет преемственной связи с прежним, но и содержит кардинально отличное смысловое значение, в котором, наряду с универсальностью и лаконичностью, отчётливо видятся предпосылки для дальнейшего диалектического поиска истины.

Согласно рекомендациям «*Sepsis-3*», СШ является подвидом сепсиса, в основе которого лежат нарушения циркуляции и клеточного метаболизма. Именно признание важности нарушения метаболизма на клеточном, а не лишь на сосудистом уровне, отличает новое определение СШ от предложенного в 2001 г. [98].

Не менее важной задачей, изначально поставленной перед рабочей группой, было определение наиболее удачных, в том числе не громоздких и воспроизводимых в любых клинических условиях, в том числе и при ограниченном техническом осна-

щении отделения, критериев идентификации пациентов с инфекцией на наличие у них сепсиса.

Рабочая группа постулировала, что **органная дисфункция может быть определена, как острое изменение в общем количестве баллов по шкале SOFA $\geq$ 2 вследствие инфекции**, что на практике отражает повышение на 10% риска госпитальной летальности в общей популяции пациентов с подозрением на инфекцию.

Для скрининга пациентов с подозрением на сепсис, не находящихся в ОРИТ предложена «экономная» модель шкалы SOFA, или qSOFA (quick/быстрая SOFA), включающая в себя следующие критерии:

- а) изменённое сознание (по шкале Глазго  $\leq$  13 баллов);
- б) снижение систолического АД до 100 мм рт.ст. и ниже;
- в) повышение частоты дыхательных движений (ЧДД) до уровня  $\geq$  22 в мин.

Присутствие хотя бы двух из трех критериев qSOFA является высоко значимым предиктором неблагоприятного исхода и требует лечения пациента в ОРИТ.

Для скрининга сепсиса у пациентов, находящихся в ОРИТ, рекомендована полноценная шкала SOFA.

**Септический шок** в настоящее время определяется как разновидность сепсиса, при котором наблюдаемые циркуляторные, клеточные метаболические изменения достаточно выражены для существенного повышения риска смерти [86, 87, 132]. СШ — это сепсис, в сочетании с необходимостью проведения терапии вазопрессорами для подъёма среднего АД до уровня  $\geq$  65 мм рт.ст. и с уровнем лактата  $>2$  ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии [87, 132].

\*

Рабочая группа «Сепсис-3» также решила важную и в реальной практике трудноразрешимую с позиций рекомендаций АССP/SCCM (1991) задачу, соответствия клинических форм за-

болевания кодам МКБ-10. Так сепсис предложено кодировать R65.20, а СШ — кодом R65.21.

\*

Экспертное медицинское сообщество нашей страны оперативно и динамично реагирует на появление новых научных данных. Так уже в феврале 2016 г. в Москве состоялся экспертный совет «Сепсис-2016», результатом которого стало издание 4-го, дополненного и переработанного практического руководства «Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение» под редакцией акад. Б.Р. Гельфанда. На нём эксперты РАСХИ посчитали оправданным расширить критерии диагноза определённые по итогам консенсуса «Сепсис-3» и внести в него в качестве дополнительного фактора — развитие дистантных пиемических очагов, появление которых может не приводить к органной дисфункции, но указывать на генерализацию воспаления с повреждением тканей в других анатомических структурах [29].

Таким образом, по мнению российского национального экспертного сообщества, **сепсис** — патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации.

Для формирования комплексного восприятия современного состояния проблемы следует все же понимать, что предложенные консенсусом «Сепсис-3» критерии диагностики сепсиса по-прежнему остаются преимущественно клинико-лабораторными, что подтверждает необходимость проведения дальнейших клинических и патологоанатомических и экспериментально-морфологических сопоставлений для достижения полного взаимопонимания по проблеме сепсиса между клиницистами и патологами [21].

На данном этапе происходят клинические апробации кра-

еугольных положений консенсуса «*Sepsis-3*» в различных клиниках мира. На уровне аналитических исследований, по итогам работы рабочей группы пока нельзя сделать однозначных выводов по сущностным вопросам смены официального вектора генеральной стратегии в определении понятия «сепсис». Целый ряд глобальных аспектов проблемы сепсиса, касающихся сущности понятия, корректности дефиниции и критериев диагноза остаются до конца нерешенными [3]. Надеемся, что происходящие в мире глобальные явления в новейшей истории развития понимания проблемы сепсиса станут триггером для эффективного и всестороннего изучения этого загадочного синдрома, в том числе и в нашей стране.

### 1.7. Особенности микробной этиологии сепсиса

Первоначально сепсис длительно рассматривался как результат агрессивного воздействия исключительно грамотрицательных бактерий. Объясняется это тем, что в качестве индуктора системного ответа при сепсисе признавали только эндотоксин грамотрицательной флоры ЖКТ. Позднее было доказано, что грамположительные бактерии стали самой распространенной причиной сепсиса в последние 25 лет. На сегодняшний день в большинстве крупных многопрофильных медицинских центров частота грамположительного (Гр+) и грамотрицательного (Гр —) сепсиса оказалась приблизительно равной, с незначительным превалированием последнего. Это произошло в результате увеличения роли в патологии таких грамположительных бактерий, как *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus* и *Enterococcus spp.* [28].

Инвазивность лечения и усиление действия неблагоприятных факторов, подавляющих системы противоинфекционной защиты организма, увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *S. epidermidis*. В популяции различных видов стафилококка — воз-

будителей сепсиса, наблюдается неуклонное увеличение метициллин (оксациллин) — резистентных штаммов (MRSA) [27].

Резистентность бактерий, вирусов и грибов — это глобальная пандемия, которая угрожает каждому жителю планеты. В Российской Федерации в настоящее время проблема антимикробной резистентности, по крайней мере в стационарах, приняла угрожающие масштабы. ВОЗ считает решение проблемы антимикробной резистентности — одной из первостепенных задач, о чем свидетельствует «Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам» (2001).

В итоговой декларации саммита стран «Большой восьмерки» в г. Санкт-Петербурге от 16 июля 2006 г. сказано: *«Мы призываем обратить большее внимание на возрастающую проблему устойчивости возбудителей инфекционных болезней к антимикробным лекарственным средствам, которая уже привела и будет приводить в будущем к тому, что все большее количество инфекционных болезней не будет поддаваться лечению имеющимися лекарствами. Мы призываем к мобилизации усилий по решению этой проблемы, носящей глобальный характер».*

В Российской Федерации особая проблема — устойчивость основных возбудителей нозокомиальных (госпитальных) инфекций. Так, по данным Р.С. Козлова, более 60% энтеробактерий в ОРИТ вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и резистентны ко всем цефалоспорином, сохраняя чувствительность только к карбапенемам и, в отдельных случаях, к цефоперазону/сульбактаму [14]. В то время как в некоторых стационарах до 20% синегнойных палочек вообще устойчивы ко всем имеющимся в арсенале практического врача антибактериальным препаратам (АБП)! Кроме того, распространенность MRSA, сохраняющих чувствительность только к линезолиду и ванкомицину, в ОРИТ составляет в среднем по России 49,9%! Общая удручающая картина усугубляется тем, что крайне неприятным современным явлением стало формирование фено-

мена панрезистентности — устойчивости ко всем зарегистрированным и рекомендованным для терапии АБП.

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* и энтеробактерий, продуцентов БЛРС. Как правило, именно эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов в ОРИТ. Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с широким использованием длительной ИВЛ и увеличением применения в клинической практике цефалоспоринов III поколения, ципрофлоксацина и имепенема.

Увеличение продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния, популярность схем комбинированной антибиотикотерапии и новые антибиотики ультра-широкого спектра действия обусловили также появление прежде крайне редко встречающихся в патологии микробов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium spp.*, *Cryseobacterium spp.*, грибов различных видов и др. [28]. Ввиду этого на данном этапе развития учения о сепсисе в качестве этиологических факторов следует учитывать высокую вероятность вирусного и грибкового агентов, поскольку темпы роста частоты последних превосходят темпы роста бактериальных [9, 105].

У больных в ОРИТ наиболее распространенными возбудителями инвазивных микозов являются *Candida spp.* Частота инвазивного кандидоза у больных в ОРИТ варьирует от 1 до 10% в зависимости от профиля отделений. Атрибутивная летальность при инвазивном кандидозе у больных в ОРИТ составляет 10-47%.

Согласно данным M. Kollef и соавт. [91], изучавшим влияние фунгального агента на течение СШ, госпитальная летальность

при таком сочетании неблагоприятных факторов достигла 63,5%. И если при адекватном хирургическом контроле источника инфекции этот показатель составил 52,8%, то чудовищная цифра летальности в 97,6% ( $p < 0,001$ ), при неудачной санации очага кандидозной инфекции, просто поражает, а в совокупности с неадекватной ранней антифунгальной терапией не даёт никаких шансов пациенту на излечение.

Наиболее распространенными вариантами инвазивного кандидоза являются кандидемия, острый диссеминированный кандидоз (кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации — ОДК) и кандидозный перитонит, другие формы встречаются реже, обычно у пациентов со специфическими факторами риска. Кандидемия и ОДК составляют 75-90% всех случаев инвазивного кандидоза.

Кандидемия и ОДК наиболее часто развиваются у пациентов в хирургических ОРИТ, гематологических и онкологических больных, недоношенных новорожденных, а также у больных с распространенными ( $> 40\%$  поверхности тела) глубокими ожогами. При возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитализации увеличивается в два раза, продолжительность лечения — на 13-30 дней, стоимость лечения — в 1,5-5 раз. Большинство (93–97%) возбудителей кандидемии и ОДК составляют *C. albicans* (15–60%), *C. parapsilosis* (5–40%), *C. glabrata* (5–25%), *C. tropicalis* (5–15%) и *C. krusei* (3–7%). Примерно 3-7% возбудителей составляют *C. lusitaniae*, *C. quilliermondii*, *C. rugosa*, *C. kefyr* и прочие [9].

Спектр возбудителей кандидемии и ОДК в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций. Применение азольных антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии приводит к уменьшению доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза. Например, у гема-



тологических больных, часто получающих антифунгальную профилактику, доля *C. albicans* составляют только 15-35% от всех возбудителей кандидемии и ОДК.

Кроме того, отмечено расширение спектра возбудителей микозов, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам. Все более актуальными патогенами в ОРИТ становятся *Aspergillus spp.* и *Cryptococcus neoformans* [9]. Эта тенденция является отражением роста внутрибольничных случаев сепсиса вследствие селекции фунгальной флоры, с возрастанием доли мультирезистентных грибов, таких как *Candida glabrata* и *krusei* subspecies.

При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей организма, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются легкие, почки, органы зрения, головной мозг, сердце, кости, а также кожа и подкожная клетчатка. Установлено, что при возникновении кандидемии вероятность летального исхода у больных во время госпитализации увеличивается в 1,8-2,5 раза. У взрослых общая летальность в течение 30 суток после выявления кандидемии и ОДК составляет 30-70%, атрибутивная летальность — 10-49%. При этом примерно половина больных умирает в первые 14 суток после выявления кандидемии. Установлено, что общая и атрибутивная летальность достоверно снижается при ранней адекватной антифунгальной терапии, а также удалении (замене) центральных венозных катетеров.

Прогностически неблагоприятными факторами являются: показатель АРАСНЕ II более 18, наличие злокачественного новообразования, применение мочевого и артериального катетера, мужской пол, применение глюкокортикостероидов. У недоношенных новорожденных общая летальность в течение 30 суток после выявления кандидемии и ОДК составляет 32-40%. Вид возбудителя также имеет прогностическое значение. Например, кандидемия и ОДК, обусловленные *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. albicans*, отличаются более высокими показателями общей и

атрибутивной летальности по сравнению с *C. Parapsilosis* [9, 105].

Существует определенная связь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (табл. 1.9).

Таблица 1.9.

**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 spp.</i> , <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 spp.</i>                             |
| Брюшная полость                                         | <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>                                       |
| Кожа и мягкие ткани                                     | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>                                                             |
| Почки                                                   | <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> ), <i>Enterococcus spp.</i> |
| Ротоглотка и синусы                                     | <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , анаэробы ( <i>Peptostreptococcus spp.</i> )                                             |
| После спленэктомии                                      | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>                                                                                  |
| Внутривенный катетер                                    | <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , реже — <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i>                         |

\*

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что на протяжении четверти века сепсис был и остается важной общебиологической и клинической проблемой.

Трудности раннего выявления сепсиса в большинстве случаев носят объективный характер, поскольку обусловлены чрезвычайной гетерогенностью этой популяции пациентов и

отсутствием «золотого стандарта» диагностики. Сепсис следует воспринимать не как отдельное заболевание, а как синдром с особой, крайне эксклюзивной патофизиологией.

Результаты и предложения новейших международных и национальных рекомендаций консенсуса позволяют надеяться на преодоление длительно существовавшей дискорреляции между клинической, патолого-морфологической и юридической констатацией диагноза «Сепсис».

## II. РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ СЕПСИСА

Сепсис — это особая область медицинских знаний и практики, не достигшая своей завершенности на современном этапе и находящаяся в стадии всестороннего развития. Многогранность и социальная значимость проблемы сепсиса не позволяют игнорировать эндемические и клинико-эпидемиологические закономерности её распространённости в мировом и российском национальном масштабах и обуславливают нарастающий интерес к изучению всех аспектов этого патологического состояния.

Многочисленные исследования подтверждают, что частота выявления сепсиса в мире резко возросла [66, 110, 125]. Так в США, по данным «Центров по контролю и профилактике заболеваний» (*Centers for Disease Control and Prevention*), частота выявления сепсиса в период с 2000 по 2008 год удвоилось [72]. Если доля септических пациентов среди госпитализированных в стране составила 2%, то в структуре госпитальной летальности удельный вес генерализованной инфекции, как её причины, на конец исследования составляет уже 17%, в то время, как среди несептических — 2%, с преимущественной реализацией риска у пациентов старше 65 лет. Продолжительность стационарного лечения септических пациентов дольше в среднем на 43%, а ежегодный рост материальных затрат на лечение пациентов с сепсисом составляет 11,9%, составив в 2008 г. — 14,6 млрд. долларов.

Более половины пациентов с диагнозом «сепсис» нуждаются в пребывании в ОРИТ, в структуре которых доля пациентов с инфекцией может составлять 30% [141].

Понимание современных тенденций в эпидемиологии системного воспаления является необходимым, как для формирования адекватной профилактической стратегии при сепсисе, так и для повышения эффективности лечения генерализованной инфекции [52, 66, 89, 110, 125, 144].

Несмотря на высокий уровень развития современных технологий проведения эпидемиологических исследований, глобальная задача по регистрации распространённости сепсиса в мире по-прежнему не решена [110, 122, 144]. Это касается, в первую очередь, стран с низким уровнем социально-экономического развития. Однако представление о распространённости проблемы можно составить по отдельным общенациональным регистрам.

В Германии частота диагностики случаев сепсиса возрастает в среднем на 5,7% в год, а динамика снижения госпитальной смертности находится на уровне 2,7%, что соответствовало 67849 случаям летальных исходов в 2013 г. [66]. По данным С. Fleischmann и соавт. [65], общемировые показатели заболеваемости могут составлять 31,5 млн. человек для сепсиса и 19,4 млн. для ТС в год, с потенциальной смертностью в пределах 5,3 млн. случаев.

Позволим себе напомнить, что современное представление о ССВР сформировалось 25 лет назад. При оценке с позиций высоких требования современной типологии, сформировалось ряд безусловных характеристик ССВР применительно к дефинитивности понятия «сепсис», о которых подробно было сказано выше.

Ввиду низкой специфичности критериев ССВР, получить объективное представление об истинной частоте распространённости синдрома, ассоциированного с инфекцией, до конца не представляется возможным [58]. И хотя этому, в немалой степени, способствует отсутствие общепризнанных высокоспецифичных диагностических и биометрических критериев сепсиса уровня «золотого стандарта» [58, 131], подобная задача может быть успешно реализована на территориальном уровне.

Согласно результатам новейшего исследования М. W. Sjoding и соавт. [133], в США за 15-летний период доля среди контингента ОРИТ пациентов с инфекционными заболеваниями увеличилась с 8,8% до 17,2%, а частота документально подтверждённо-

го сепсиса возросла с 11-го рангового места в 1996 году, до 1-го в 2010 году. Ценой неимоверных усилий и материально-технических издержек удалось обеспечить стабильность показателя общей смертности от всех форм сепсиса: 11,3% в 1996 году и 12,0% в 2010 году.

При изучении частоты госпитализации пациентов с проявлением ССВР в США было установлено, что ежегодная численность таких случаев достигает 24,2 млн. или 17,8% от всех госпитализаций взрослых [77]. ССВР, не связанный с инфекционным началом составляет 74%. Логично, что 28-суточные общенациональные показатели летальности были выше у пациентов, госпитализированных с проявлениями воспалительного синдрома (4,6%), чем без его отсутствия (1,8%) ( $p < 0,0001$ ).

A. J. Walkey и соавт. [146], изучая тенденции в эпидемиологии 4-х основных локализаций первичного очага инфекции при сепсисе (лёгочный, раневой, абдоминальный и урологический) в США, на почти 54 млн. когорте пациентов с инфекцией установили, что средний возраст пациентов с инфекцией составил 63 года. В 61% это были женщины, 70% из них составили представители белой расы. В интенсивных показателях с 2003 г. по 2009 г. был выявлен 11% рост инфекционной заболеваемости и 43% рост связанных с инфекцией госпитализаций, при этом для сепсиса последний показатель составил 49%, что продемонстрировало достоверность по сравнению с локальными формами инфекции ( $p = 0,009$ ), а рост потребности в респираторной поддержке госпитализированных с сепсисом составил 45%. По данным P. Comstedt и соавт. (2009), методами культуральной диагностики удаётся подтвердить инфекционную природу ССВО лишь у 62% пациентов, в то время, как у 36% больных с подтвержденным инфекционным очагом, классический ССВО отсутствовал.

Что касается встречаемости случаев с подтверждённым диагнозом «сепсис», согласно критериям ACCP/SCCM (1991) [46], то в США ежегодно регистрируется около 3 млн. таких эпизодов

[67]. Представление о социально-экономическом бремени общества можно получить на основании роста прямых материальных затрат на лечение пациентов с сепсисом с 15,4 млрд. долларов США в 2003 году до 24,3 млрд. в 2007 году [94].

Несмотря на десятилетия интенсивных научных исследований в области сепсисологии и безусловные крупные технологические достижения, летальность среди пациентов с ТС и СШ остается на высоком уровне — в пределах от 22 до 50% [86, 96]. Лишь благодаря неимоверным усилиям научного сообщества и огромным материальным затратам, в США отмечена тенденция к снижению летальности [67, 92, 94]. Например, согласно результатам исследования A. J. Walkey и соавт. [145], общепопуляционный показатель летальности от СШ снизился примерно с 40% в 1998 году до 30% в 2009 году. Правда, достоверность такого рода данных, полученных разными методами статистического анализа, всё чаще подвергается сомнению, поскольку при использовании разных методологических подходов к статистическому анализу, их авторы получают крайне противоречивые результаты, на одной и той же исследовательской когорте пациентов [92, 94, 145]. Среди иных, причина этого явления кроется в артефактах, возникающих вследствие коллизий неоднородного кодирования диагнозов по МКБ-9 или МКБ-10 [67, 84, 125, 134].

К примеру, согласно результатам исследования D. F. Gaieski и соавт. [67], полученные таким образом отличия в основных эпидемиологических показателях при сепсисе могут разниться в 3,5 раза. Есть обоснованные предположения, что ввиду соблазна высокого материального обеспечения лечения пациентов с ТС и СШ и в связи с несовершенством процедуры кодирования диагнозов по МКБ 9-10, документальная регистрация случаев с сепсисом искажена в сторону повышения частоты и снижения летальности, ввиду учёта менее тяжёлых случаев локальной инфекции (пневмонии, пиелонефрита, перитонита и др.) [52, 92, 94, 125, 145].

С учётом всех обстоятельств, становится понятным, почему проблема учёта истинных показателей распространённости сепсиса в мире по-прежнему не решена. С. Fleischmann и соавт. [65] признали пригодными для каких-либо научных выводов только результаты эпидемиологических исследований, полученные в 7 странах с высоким уровнем научной организации медицинской статистики и методологии дефиниции и регистрации случаев сепсиса. Согласно выводам авторов, за последние 5 лет сводные «мировые» показатели заболеваемости с диагнозом «сепсис» составили 437 случаев, а с диагнозом «ТС» – 270 случаев на 100000 человек в год. Летальность составила 17% для сепсиса и 26% для ТС.

25-летний опыт применения согласованных критериев сепсиса ACCP/SCCM (1991) [46], не позволяет признать их легко и повсеместно воспроизводимыми, поскольку до сих пор широка вероятность скрытого течения сепсиса. Печальную мировую известность получил случай с трагической гибелью от сепсиса 12-летнего Рори Стаунтона, признанный диагностической ошибкой в одной из клиник Нью-Йорка в 2012 г. Благодаря родителям мальчика и позиции медицинского сообщества был принят обязательный к исполнению в городе регламент диагностики сепсиса у детей «*Rory's Regulations*», распространившийся по всем США.

Помимо априорной сложности диагностики септического синдрома, мультиморбидности и геронтологического характера проблемы [80, 136], наиболее убедительным свидетельством её актуальности является то, что летальность при латентном (скрытом) течении сепсиса оказалась в 2 раза выше (52–56%), чем при клинически очевидных проявлениях синдрома (34,7–36,9%) [100]. Причины на порядок большей летальности при скрытом сепсисе кроются в том, что стандарты для начала ранней целенаправленной терапии пациентов с неявными проявлениями заболевания определены существенно менее чётко, чем при манифестирующем синдроме системного воспаления.



Причём, даже в такой благополучной стране, как Великобритания, 7% пациентов, погибших согласно официальным заключениям от сепсиса, не получали стационарного лечения [106].

Существенное положительное значение глобального применения критериев ACCP/SCCM (1991) [46] состоит в том, что были выявлены общемировые закономерности распространённости септического синдрома. Так, помимо США, мирового лидера в развитии концепции сепсиса на основании критериев ACCP/SCCM (1991) [89, 104], выявлена тенденция к двукратному росту доли пациентов с сепсисом в ОРИТ с 7,7% до 14% в странах Океании [57, 81]. В Европе на долю пациентов с сепсисом приходится более трети от всех больных, прошедших через ОРИТ, при этом первичный инфекционный очаг в лёгких, был диагностирован в 68% [110].

В азиатском регионе были выявлены свои эпидемиологические закономерности. Так, по результатам многоцентрового исследования В. Cheng и соавт. [49], в 10 ОРИТ Китая источником сепсиса чаще были внутрибрюшные инфекции (72,3%) и лишь затем — лёгочные. По данным корейского многоцентрового исследования, 55% случаев ТС и СШ развились у мужчин, а частота выявления бактериемии не превышала 35,4% [117].

В развивающихся странах, технологии проведения современных эпидемиологических исследований пока не развиты, однако и по тем данным, что уже получены, очевиден рост частоты сепсиса за счет лиц молодого возраста с преобладанием инфекции грамотрицательной этиологии с первичным поражением респираторного тракта [38].

Одной из интереснейших задач, находящихся в плоскости многогранной проблемы сепсиса, является выяснение причин установленной расовой, половой, национальный детерминанты в популяции септических больных, поскольку в целом мужчины и лица не европеоидной расы имеют более высокий риск развития сепсиса, чем белые женщины вне зависимости от возраста [104]. Согласно результатам, полученным в одноцентро-

вом исследовании Z. M. Bauman и соавт. [44], среди пациентов с США 60,4% составили афроамериканцы ( $p < 0,059$ ), среди которых исходно была достоверно выше терминальная стадия почечной недостаточности (85,7% против 14,3% ( $p < 0,011$ )) и артериальная гипертензия (68,3% против 31,7% ( $p < 0,007$ )), что корреляционно сочеталось с более высокими дозировками применяемых вазопрессоров и большей летальностью.

Нозокомиальный сепсис (НС) осложняет течение травматической болезни в 1,4% случаев, приводя к 20% росту летальности [90]. По данным корейских авторов, при развитии НС летальность возрастает до 23-28% [117]. Послеоперационный сепсис (ПОС) как осложнение плановой хирургии, чаще ассоциирован с пожилым возрастом, с афро-американским либо латино-американским происхождением, с низким уровнем материального благосостояния пациентов, с отсутствием медицинской страховки, с условиями лечения в крупных муниципальных лечебных учреждениях [144]. В структуре заболеваемости ПОС наибольшее значение имеют операции на желудочно-кишечном тракте, сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства, на долю которых суммарно пришлось 48,7% случаев ПОС. Частота летальности при возникновении этого грозного осложнения в среднем среди всех типов операций возрастает в 32 раза (25,88% при ПОС против 0,81% без ПОС,  $p < 0,0001$ ), с широким диапазоном различий, а затраты на лечение возрастают с 17,2 до 57 тысяч долларов США за эпизод ( $p < 0,0001$ ) [144].

Важно понимать, что для пациента, пережившего первичный эпизод госпитализации по поводу сепсиса, проблемы не закончились, поскольку уже есть достаточно обоснованных доказательств значительно более высокой вероятности, как регоспитализации с проявлениями органной дисфункции [60], так и рецидива повторной жизнеугрожающей инфекции и даже летального исхода. Так в рамках исследования T. Wang и соавт. [147], было установлено, что ожидаемый риск неблагоприятно-

го явления среди пациентов, перенесших интенсивное лечение по поводу ТС составил: для вероятности последующей инфекции — 2,83 ( $p=0,0006$ ), для необходимости в повторной госпитализации в связи с инфекцией в течение года после первичной госпитализации — 3,78 ( $p=0,0009$ ), для вероятности летального исхода в течение этого периода — 3,61 ( $p=0,003$ ), выступая тем самым в качестве наиболее значимого предиктора ассоциированной с инфекцией постгоспитальной летальности. По данным N. Nessler и соавт. [113], 6-месячная смертность после перенесенного СШ составила 45%, а через 6 месяцев после выписки из стационара у всех выживших выявлено снижение физической и психологической составляющей качества жизни по сравнению со здоровой популяцией.

По результатам исследования A. Ortego и соавт. [116], дизайн которого был составлен более прецизионно, на американской популяции пациентов было установлено, что 27,9% пациентов, перенесших ТС нуждались в медицинской помощи, а 23,4% — потребовали повторной госпитализации в течение ближайших 30 дней после выписки. Для онкологических пациентов с инфекцией в 75% таких случаев сроки регоспитализаций сократились до 15 дней. Суммарная летальность среди повторно госпитализированных пациентов составила 16%, а среди её причин доминировал рецидив инфекции (78%), затем следовали сердечно-сосудистые заболевания и тромбоэмболии (18%). В масштабном исследовании шотландских авторов, основанном на изучении последствий сепсиса у пациентов 26 ОРИТ, 3,5-летняя и 5-летняя смертность после перенесённого ТС составили — 58% и 61% соответственно [54].

Сепсис многолик по источникам инфекции (абдоминальный, респираторный, мочевого, раневой, ожоговый и т.д.), состоянию макроорганизма, возрасту и исходному состоянию пациентов, бактериальному фактору [122]. ССВР при сепсисе имеет четко-детерминированный инфекционный генез, в чём практически нет сомнений.

В 2016 г. стали достоянием общественности новые рекомендации по дефиниции сепсиса, опубликованные рабочей группой экспертов под руководством М. Singer и С.С. Deutschman, позиционирующей себя как «*Sepsis-3*» [132]. Поскольку вместо категорий АССР/SCCM (1991) [46], в положениях «*Sepsis-3*» рекомендовано использовать понятия: «сепсис» (состояние, ранее определяемое, как ТС) и «септический шок», тем самым экспертами признан безоговорочный приоритет и важность присутствия обязательной органной дисфункции при сепсисе, все предыдущие результаты всесторонних исследований по проблеме сепсиса, в том числе и его эпидемиологии, вероятнее всего должны стать основой для нового подхода к формированию дизайна последующих научных работ в этом направлении.

\*

Таким образом, сепсис был и остаётся особой, чрезвычайно сложной общебиологической, клинической и социально-значимой проблемой. Из приведённых выше аргументов становится понятно, что истинная распространенность сепсиса на практике, в том числе и в нашей стране, трудно регистрируема, а в ряде случаев истинная причина системного воспаления так и остаётся не установленной.

Одной из главных проблем для проведения более корректного статистического анализа, является отсутствие глобальной стратегии в проведении всесторонних эпидемиологических исследований генерализованных инфекций.

Успехи современной клинической практики возможны только при ранней диагностике сепсиса и своевременном начале целенаправленной патогенетической терапии, особенно при неманифестирующем течении синдрома, которые возможны на основе результатов, полученных при систематизированном проведении качественных клинико-эпидемиологических исследований как на национальном, так и на территориальном уровнях.

Формирование национальных и территориальных скрининговых и лечебно-диагностических программ при сепсисе, возможно лишь на основе результатов качественно организованных, регулярных эпидемиологических исследований.

С повсеместным внедрением новых рекомендаций по дефиниции генерализованной инфекции «*Sepsis-3*», для исследователей нашей страны появляется возможность не только для повышения эффективности клинической реализации концепции, но и для систематизации качественных эпидемиологических исследований по проблеме сепсиса.

### III. ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ПАТОБИОЛОГИИ СЕПСИСА

После введения в клиническую практику терминов и понятий, предложенных на Согласительной конференции Р. Бонном с соавторами в 1991 году, наступил новый этап в изучении сепсиса, его патогенеза, принципов диагностики и лечения. Был определён единый набор терминов и понятий, ориентированных на клинические признаки. Исходя из них, в настоящее время сложились довольно определённые представления о патогенезе генерализованных воспалительных реакций. Мы, в духе заданной концепции монографии, постараемся представить наиболее обоснованные, сущностно — состоятельные слагаемые современного понимания процессов, которые формируют синдром системного воспаления.

#### 3.1. Воспаление, инфекция, сепсис

В отечественной научной литературе наиболее удачная трактовка современной концепции генерализованных воспалительных реакций принадлежит перу выдающихся отечественных специалистов по хирургической инфекции И. А. Ерюхина и С. А. Шляпникова [13], которую мы приводим ниже и, в соответствии с которой, ведущими понятиями стали «воспаление», «инфекция», «сепсис».

##### 3.1.1. Воспаление

Воспаление, инфекция и сепсис только в настоящее время стали рассматриваться в рамках единой концепции сепсиса, как патогенетически взаимозависимые явления. При повреждении защитных барьеров организма (кожных покровов и слизистых оболочек) происходит развитие генетически детерминирован-

ного комплекса реакций, совокупность которых обозначают как «воспаление» или «воспалительная реакция». Повреждения могут быть вызваны механическим воздействием, термическими, химическими, радиационными факторами или воздействием представителей микромира. Все эти повреждающие факторы запускают каскад воспалительных реакций, направленных на отграничение очага повреждения от здоровых тканей организма, нейтрализацию патогенных микробных факторов, скорейшее восстановление утраченных функций повреждённых органов и систем. Это происходит благодаря активации систем гемостаза, иммунитета и неспецифической резистентности, то есть по сути провоспалительных и противовоспалительных факторов. Таким образом, воспаление следует понимать как универсальную, филогенетически обусловленную реакцию организма на повреждение [112].

Любая воспалительная реакция имеет как общие (системные), так и местные (локальные) проявления. Местная воспалительная реакция характеризуется четырьмя классическими признаками воспаления, описанными Авлом Корнелием Цельсом: отёком (*tumor*), краснотой (*rubor*), повышением температуры (*calor*), болью (*dolor*) и пятым признаком, описанным позже Клавдием Галеном, — нарушением функции (*functio laesa*).

Местное воспаление — локальный процесс, вызванный повреждением или деструкцией тканей и направленный на предотвращение прогрессирования повреждения тканей, обезвреживания организма и дальнейшего разрушения естественных барьеров путём отграничения, как повреждающего агента, так и зоны повреждения тканей организма. Величина и распространённость очага повреждения, особенности повреждающего агента, состояние макроорганизма, это те основные факторы, которые определяют степень выраженности и характер местных и системных проявлений воспалительной реакции.

Вместе с тем существует ряд её общих закономерностей, присущих всем формам повреждений и повреждающих аген-

тов. В первую очередь, это так называемая первая линия обороны против инфекционного агента, которая обеспечивается такими гуморальными факторами резистентности покровных тканей (механизмами врожденного иммунитета), как каскадная активация системы комплемента, белки острой фазы, лизоцим, свёртывающая и противосвёртывающая, калликреин-кининовая системы. Помимо гуморальных факторов активируются клеточные элементы (эндотелиоциты, лейкоциты, моноциты, макрофаги, тучные клетки) [28].

### *Универсальные индукторы воспалительной реакции*

**Активация свёртывающей системы** — ведущий, если не самый главный, индуктор воспаления. Биологический смысл этого феномена заключается, очевидно, в достижении локального гемостаза. В то же время активированный в ходе этого процесса фактор Хагемана (фактор XII) становится центральным звеном последующего развития воспалительного ответа.

**Тромбоцитарное звено гемостаза** выполняет ту же биологическую функцию, что и свёртывающие факторы — останавливает кровотечение. Однако выделяющиеся в ходе активации тромбоцитов продукты, такие, как тромбоксан  $A_2$ , простагландины, благодаря своим вазоактивным свойствам играют важнейшую роль в последующем развитии воспаления.

**Тучные клетки**, активированные фактором XII и продуктами активации тромбоцитов, стимулируют высвобождение гистамина и других вазоактивных элементов. Гистамин, непосредственно воздействуя на гладкую мускулатуру, расслабляет последнюю и обеспечивает вазодилатацию микрососудистого русла, что приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, возрастанию общего кровотока через эту зону при одновременном снижении скорости кровотока.

**Активация калликреин-кининовой системы** становится возможной также благодаря фактору XII, обеспечивающему конверсию прекалликреина в калликреин — катализатор для



синтеза брадикинина, действие которого также сопровождается вазодилатацией и возрастанием проницаемости сосудистой стенки.

**Активация системы комплемента** протекает как по классическому, так и по альтернативному пути. Это приводит к созданию условий для лизиса клеточных структур микроорганизмов, кроме того, активированные элементы комплемента обладают важными вазоактивными и хемоаттрактантными свойствами.

Важнейшее общее свойство этих пяти различных индукторов воспалительной реакции — их интерактивность и взаимное усиление эффекта. Это означает, что при появлении любого из них в зоне повреждения активизируются все остальные. Триггеры воспаления активируют, как правило, сразу несколько базисных составляющих программы воспаления. При вовлечении всех пяти активаторов достигается суммарный результирующий эффект: увеличивается микрососудистая проницаемость и объём кровотока в микрососудистом русле, снижается скорость кровотока и формируется отёк мягких тканей [35].

Регуляторными посредниками в процессе взаимной активации служат такие медиаторы воспаления как: цитокины — универсальные сигнальные молекулы, эйкозаноиды, биогенные амины, продукты активации системы гемостаза и комплемента, свободные радикалы и многие другие [28].

Продукты метаболизма индукторов воспалительного каскада и ферменты, высвобождающиеся при их действии, образуют широкую гамму хемоаттрактантных цитокинов — хемокинов. Основная особенность этих низкомолекулярных белков — выраженная специфичность действия для каждой популяции, а иногда и субпопуляции лейкоцитов. Благодаря этому происходит селективное накопление в очаге повреждения лейкоцитов: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов [13].

### 3.1.2. Инфекция

Проникновение микробов через защитные барьеры в виде кожных покровов, слизистых оболочек в результате воздействия повреждающего агента — феномен, получивший название «микробное загрязнение». Принципиально важно разграничить понятия «микробное загрязнение» и «инфекция». Под инфекцией с 1991 г. стали понимать «микробный феномен, характеризующийся воспалительным ответом на присутствие микроорганизмов или на их инвазию в стерильные в норме ткани организма» [13].

Таким образом, инфекция как феномен характеризуется двумя ключевыми признаками — присутствием микроорганизмов в стерильных при нормальных условиях тканях организма и симптомами воспалительной реакции организма. Наличие признаков воспаления позволяет дифференцировать инфекционный процесс от колонизации, при которой микроорганизмы присутствуют, но нет признаков воспалительной реакции. Необходимо подчеркнуть, что инфекция как процесс предполагает необходимость сочетания большого числа активных факторов и микроорганизмов в макроорганизме «хозяина». Появление микроорганизмов в стерильных тканях макроорганизма приводит к закономерному развитию воспалительной реакции на местном уровне. Одним из основных механизмов, определяющих реакцию клетки на инфекционный агент выступает система распознавания на плазматической мембране клетки, осуществляющая первичный скрининг [114].

Обнаружение микробной инвазии опосредуется паттерн (образ) — распознающими рецепторами — PPP (*pattern recognition receptors* — PRR), которые представлены тремя основными видами: клеточными мембранными рецепторами — толл-подобными рецепторами (*tool-like receptors* — TLR-1-11), CD14 и др.; цитоплазматическими рецепторами (NOD-белки) и растворимыми молекулами (коллектины, C3b-компонент комплемента, острофазные белки и др.) [28, 115].

ПРР «считывают» молекулярные паттерны патогенов (pathogen associated molecular patterns — PAMP), структуры, общие для всех патогенов, необходимые для их жизнедеятельности и не подвергающиеся серьезным мутационным изменениям. Сигналы, поступающие с ПРР посредством протеинкиназ и фосфатаз, которые контролируют распространение сигнала в цитоплазме, реализуются либо в виде быстрой пост-транскрипционной или пост-трансляционной модуляции различных воспалительных медиаторов, или в активации различных факторов транскрипции. К ним относятся: ядерный фактор транскрипции-kB (*NF-kB*), активатор протеина-1 (*AP-1*), *C/EBP*, *EGR-1*, *p53* и *Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT 1)*.

К PAMP относятся: липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных бактерий, липотейхоевая кислота, липопептиды, флаггелин, маннан и др., при этом разные виды ПРР могут связывать один и тот же PAMP, что обеспечивает высокую эффективность начальных этапов взаимодействия макро- и микроорганизмов [115].

Особая роль среди ПРР принадлежит TLR, которые способны распознавать практически все основные типы патогенов: бактерии, вирусы, грибы, простейшие и паразиты. Таким образом, TLR лейкоцитов и других клеток являются связующим звеном между распознаванием патогена и развитием воспаления, а также между реакциями врожденного и приобретенного иммунитета.

### 3.1.3. Сепсис

Развитие ССВР связывают с нарушением (несостоятельностью) ограничительной функции локального воспаления и попаданием провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления в системный кровоток [139]. К системным адаптационным изменениям при воспалении относятся: лихорадка, выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового

депо, усиление лейкоцитопоеза в костном мозге, включение механизмов стрессорной реактивности с характерными изменениями метаболического и эндокринного фона в крови, гиперпродукция белков острой фазы в печени, развитие генерализованных форм иммунного ответа [28].

Клиническая картина, соответствующая этим механизмам, достаточно характерна (температурная реакция, лейкоцитоз (лейкопения или сдвиг лейкоцитарной формулы влево), тахикардия и тахипное). Такие симптомы схожи с симптомами, присущими гиперергическому типу течения сепсиса у большинства больных [139].

Неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов посткапиллярных венул и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, развитию моноорганной и полиорганной дисфункции.

Основной эффекторной силой при системном воспалении (СВ) являются вовлеченные в «воспалительную» трансформацию системно активированные эндотелиоциты и макрофаги-резиденты микрососудов паренхиматозных органов (печень, легкие, селезенка, мезангиальные клетки почек и др.). В процесс индукции СВ вовлекаются также мастоциты и другие стромальные клетки периваскулярной соединительной ткани.

Процессы, происходящие в эндотелии (ЭТ) при сепсисе оцениваются сквозь призму двух характеристик: активации и дисфункции [29]. Первичная активация ЭТ при сепсисе происходит под влиянием бактерий, их токсинов и отдельных цитокинов — фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкином-1. В результате на поверхности эндотелиоцитов появляются молекулы адгезии, увеличивающие их проадгезивные и прокоагулянтные свойства, а также изменяющие регуляцию сосудистого тонуса.

Это имеет компенсаторную направленность — повышение кровотока в зоне повреждения, локальный эфлюкс белков и лейкоцитов для секвестрации инфекции [29].

Развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) как нового качественного состояния констатируют при потере его анатомической целостности и появлении признаков функциональных расстройств. Клиническими проявлениями выраженной ЭД или «цитокинового шторма» являются: признаки «капиллярной утечки», снижения артериального давления, тахикардия, метаболический ацидоз, коагулопатия потребления, лихорадка, диспепсические явления, адинамия, миалгии [29].

В развитии цитокинемии при СВ решающая роль принадлежит эндотелиоцитам 2-го типа и сосудистым макрофагам. Генерализация механизмов базового уровня в ответ на системное действие факторов повреждения и есть принципиальное отличие СВ от классического воспаления (КВ). При этом суть различий заключается не в наличии или отсутствии СВР, а в различных качественных характеристиках в том и другом случае. Так, дифференцирующим проявлением цитокинемии является доминирующая локализация «воспалительных» клеток — продуцентов цитокинов: при КВ — в очаге воспаления, при СВ — в микроциркуляторном русле органов и тканей за его пределами.

Клиническими проявлениями синдрома «цитокиновой бури» являются: синдром «капиллярной утечки», снижение артериального давления, метаболический ацидоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гриппо-подобный синдром (лихорадка, диспепсические явления, адинамия, миалгия).

В генезе острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе СШ, ведущая роль отводится оксиду азота (NO), концентрация которого увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов ФНО- $\alpha$ , интерлейкинами, интерферонами, а в дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов, на фоне того, что 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 связи с чем, СШ относят к дистрибутивному виду.

В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые факторы повреждающего воздействия. В роли таких выступают:

- промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочеви́на, креатинин, билирубин);
- накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической), перекисного окисления липидов, нейромедиаторы;
- продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола, путресцина. На этой стадии процесс СВ становится аутокаталитическим, поддерживающим самого себя даже в условиях санации инфекционного очага, остановки кровотечения, либо устранения другого первичного повреждающего фактора.

### 3.2. Цитокины при сепсисе

Цитокины — это белково-пептидные молекулы, продуцируемые только ядерными клетками макроорганизма. Авторство термина «цитокины» принадлежит S. Cohen (1974). Состоят цитокины из одной-двух, реже более полипептидных (гомо- и гетерологичных) цепей (моно-, ди-, тримеры) с молекулярной массой от 8 до 90 кД, в основном 15-35 кД. В настоящее время известно более 200 цитокинов. Цитокины вызывают разные биологические эффекты, при этом их «влияние» распространяется за пределы отдельных органов или систем [27].

Цитокины обеспечивают оптимальный метаболический гомеостаз и являются необходимыми трансмиссерами межклеточного взаимодействия, причем процессы их синтеза и секреции идут постоянно. В малых концентрациях цитокины обладают широким спектром полезных свойств. Они являются своеобразным межклеточным языком, позволяющим клеткам общаться и взаимодействовать, объединяя свои усилия.

В физиологических условиях цитокины действуют вблизи их синтеза, выполняя регулирующую и защитную функции. Преимущественная локальность их эффектов обусловлена непродолжительностью их «жизни». Тем не менее, цитокины успевают проявить свою биологическую активность, мгновенно реагируя с соответствующими рецепторами, которые экспрессированы практически на всех клетках организма. Благодаря таким свойствам цитокины осуществляют внутриклеточные, межклеточные и межсистемные взаимодействия.

Роль цитокинов в патогенезе ССВР сложна и неоднозначна. Большинство описанных цитокинов способны вызывать секрецию других цитокинов (а в некоторых случаях и свою). При этом нет оснований связывать проявление ССВР с каким-либо одним цитокином. Цитокины могут проявлять синергический (что наиболее вероятно в условиях патологии) и антагонистический эффект, что в конечном итоге может даже приводить к формированию нового эффекта, неизвестного ни для одного отдельно взятого цитокина.

Взаимодействие различных цитокинов и сложная синхронизация их поступления в системный кровоток (СК) способствуют развитию широкого спектра патологических изменений при СВ, важную роль в появлении которых имеет функциональное состояние клеток-мишеней, органов и систем пациента до развития патологического процесса, что обуславливает индивидуальную способность продуцировать те или иные цитокины.

Цитокиновая система включает в себя 5 обширных классов, объединенных по их доминирующему действию в клетке: ин-

терлейкины (ИЛ) (IL), интерфероны, факторы некроза опухоли, хемокины, колониестимулирующий фактор.

Цитокины делят на провоспалительные и противовоспалительные (табл. 3.1.).

Таблица 3.1.

**Основные про- и противовоспалительные медиаторы**

| Провоспалительные                        |                                    | Противовоспалительные            |
|------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| ФНО-α                                    | Тромбоксан                         | Рецепторный антагонист ИЛ-1      |
| ИЛ-1β                                    | Фактор активации тромбоцитов       | ИЛ-4                             |
| ИЛ-2                                     | Растворимые адгезивные молекулы    | ИЛ-10                            |
| ИЛ-6                                     | Вазоактивные нейропептиды          | ИЛ-13                            |
| ИЛ-8                                     | Фосфолипаза A <sub>2</sub>         | Тип II ИЛ-1 рецептор             |
| ИЛ-15                                    | Тирозин киназа                     | Трансформирующий фактор роста β  |
| Нейтрофильная эластаза                   | Ингибитор активации плазминогена 1 | Эпинефрин                        |
| Интерферон- γ                            | Свободные радикалы                 | Растворимые ФНО-α рецепторы      |
| Протеин-киназа                           | Неоптерин                          | Антагонист лейкотриена В4        |
| МСР-1                                    | CD 14                              | Растворимый рекомбинантный CD 14 |
| МСР-2                                    | Простациклин                       | Липополисахаридсвязывающий белок |
| Фактор, ингибирующий лейкемию (D-фактор) | Простагландины                     |                                  |

*МСР — monocyte chemoattractant protein*



Противовоспалительные цитокины противодействуют системному воспалению в организме. Они подавляют синтез провоспалительных цитокинов. Они угнетают синтез истинных рецепторов к провоспалительным цитокинам, стимулируют выработку ферментов, отщепляющих внеклеточные домены мембранных рецепторов, а также увеличивают продукцию мембранных рецепторов, которые не способны передать какой-либо сигнал внутрь клетки (ингибиторы цитокинов). При этом активация генов, отвечающих за производство противовоспалительных цитокинов, осуществляется провоспалительными цитокинами.

Провоспалительные цитокины регулируют воспалительные изменения в макроорганизме, вызываемые патогенными микроорганизмами, вирусами или аутоиммунными процессами путем воздействия на гипоталамические и гипофизарные центры, вызывают лихорадку, медленноволновой сон, анорексию, усиливают пролиферацию глии, повышают секрецию ряда нейропептидов (включая эндорфины), кортикотропин-релизинг фактора, АКТГ, СТГ, лютеотропного гормона, пролактина, а также избирательно активируют симпатическую нервную систему в селезенке, почечной ткани, гипоталамусе, что является необходимым для развития острофазовых реакций.

При действии цитокинов на гепатоциты отмечается усиление секреции белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок и др.), снижение синтеза альбумина, ингибирование синтеза липопротеинлипазы, что ведет к снижению утилизации липидов и возникновению лакто-ацидоза. Провоспалительные цитокины обуславливают ответ костного мозга на воспаление, они мобилизуют резервные силы костного мозга на всех уровнях дифференцировки клеток миелоцитарного роста, обуславливают развитие лейкоцитоза (со сдвигом лейкоформулы влево), который сменяется нарастающей лейкопенией и появлением в СК все более юных клеточных форм (вплоть до мегакариоцитобластов).

Цитокины вызывают миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления. Логично, что чем крупнее патологический очаг, тем массивнее миграция иммунокомпетентных клеток. Полиморфноядерные лейкоциты и другие клетки, циркулирующие в СК, как бы орошают цитокинами друг друга и все, что их окружает. При этом цитокинами активируется эндотелий сосудов. Активированная эндотелиальная клетка, кроме цитокинов и прочих воспалительных медиаторов, в большом количестве продуцирует белки теплового шока (БТШ). БТШ в большинстве своем представлены различными ингибиторными белками, которые образовались в результате внутриклеточной диссоциации активированного эндотелиоцита. БТШ способны инициировать процесс продукции цитокинов и таким образом образуется еще один порочный круг: активированная провоспалительными цитокинами эндотелиальная клетка секретирует БТШ, которые, в свою очередь, усиливают продукцию провоспалительных цитокинов.

### 3.3. Патофизиологические концепции сепсиса

Результаты практического использования накопленных знаний и негативный мировой клинический опыт по подавлению гиперпродукции провоспалительных цитокинов (антитела к ФНО- $\alpha$ , антагонисты рецептора ИЛ-1, кортикостероиды), по проведению анти-TLR, анти-DAMP, анти-HMGB1 — терапии, а также неэффективные попытки по блокированию ядерного фактора транскрипции, дали авторам основание считать полезным для читателя знакомство с **современными патофизиологическими концепциями сепсиса**, представленными на суд научной общественности в последнем из изданных отечественных междисциплинарных (РАСХИ, МАКМАХ, Федерация анестезиологов и реаниматологов РФ, Альянс клинических микробиологов и химиотерапевтов РФ и др.) практических руководств по сепсису [28]:

1. концепция гипервоспаления;
2. концепция иммунодепрессии;

3. концепция двухфазного ответа;

4. концепция хаоса.

**1. Концепция гипервоспаления** была главенствующей в конце XX века и гласила, что полиорганная дисфункция при сепсисе является следствием ранней и избыточной продукции провоспалительных цитокинов (избыточная системная воспалительная реакция) в ответ на инфекцию, однако неудачи антицитокиновой терапии поставили эту концепцию под сомнение, поскольку исследования на животных, показавшие положительный эффект от блокады провоспалительного каскада, потерпели неудачу при экстраполяции этого опыта на больных сепсисом, у которых при применении антицитокиновой терапии в ряде случаев была отмечена более высокая летальность.

Тем не менее, в ходе ряда других исследований был показан положительный эффект повышенной концентрации цитокинов на выживаемость при сепсисе (табл. 3.2.). Наряду с тем, что мета-анализы по терапии высокими дозами антицитокиновых препаратов показали их неэффективность, а в ряде случаев даже негативный исход, примерно у 10% больных был констатирован положительный эффект. Данная терапия может способствовать снижению летальности при сепсисе на 3-5%. Однако подтверждение этого требует проведения контролируемого исследования, включающего от 3500 до 10000 пациентов с сепсисом.

*Таблица 3.2.*

***Неудачи антицитокиновой терапии при сепсисе***

| Исследуемый препарат                                 | Результаты исследования                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Антитела к ФНО- α                                    | Не снижают 28-суточную летальность                      |
| Антагонист рецептора PAF                             | Не снижает летальность                                  |
| Ингибиторы циклооксигеназы                           | Не снижают летальность                                  |
| Интерферон-γ, антитела к MIF, антитела к C5a, ИЛ -12 | В экспериментальных моделях на животных были эффективны |
| Антитромбин III                                      | Не снижает летальность                                  |
| G-CSF (филграстим)                                   | Не снижает 28-суточную летальность                      |

|                                           |                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антитела к эндотоксину (E5)               | Не снижают летальность у пациентов без шока                                                                                                          |
| Антитела к общему антигену энтеробактерий | Не снижают летальность                                                                                                                               |
| Кортикостероиды                           | В стандартных фармакологических дозах не эффективны, увеличивают число осложнений. Используют «малые дозы» (стресс-дозы). Стабилизация гемодинамики. |
| Антагонист рецептора ИЛ -1                | Не снижает летальность                                                                                                                               |

Неудачи антицитокиновой терапии ставят под сомнение факт, что танатогенез сепсиса обусловлен лишь следствием неуправляемой системной воспалительной реакции (СВР) организма [28].

**2. Концепция иммунодепрессии** основана на знании нескольких механизмов иммунодепрессии при сепсисе:

**1. Гиперпродукция противовоспалительных цитокинов** — активированные Т-хелперы (CD4) могут вырабатывать как провоспалительные (Т-хелперы 1-го типа — Th1), так и противовоспалительные цитокины (Т-хелперы 2-го типа — Th<sup>2</sup>), например ИЛ-4, ИЛ-10. Различные факторы могут влиять на дифференцировку Т-хелперов в разные подтипы (например, свойства возбудителя, концентрация лептина в крови, локализация очага инфекции и т.д.). У пациентов с усиленной дифференцировкой Т-хелперов 2-го типа отмечается высокая летальность, в то время как усиление обратной передифференцировки Т-хелперов из 2-го типа в 1-й приводит к снижению летальности при сепсисе.

**2. Анергия** (отсутствие реакции иммунной системы на антиген) — при этом Т-хелперы не способны к пролиферации и выработке цитокинов, также отмечено снижение функции Т-хелперов 1-го типа и отсутствие увеличения выработки противовоспалительных цитокинов Т-хелперами 2-го типа. Дефекты пролиферации Т-лимфоцитов и способности их к секреции цитокинов приводят к высокой летальности при сепсисе.

Одним из механизмов сепсис-индуцированной анергии является дисрегуляция апоптоза. При сепсисе большое число лимфоцитов, эпителиальных клеток ЖКТ погибают вследствие

апоптоза. Тип смерти клетки определяет иммунологические свойства выживших иммунных клеток. Так клетки, погибшие от апоптоза, индуцируют развитие анергии или выработку противовоспалительных цитокинов, которые нарушают реакцию на патоген, а некротизированные клетки активируют иммунную защиту, приводя к стимуляции секреции провоспалительных цитокинов и усиливая антимикробную защиту.

Макрофаги и дендритические клетки активируются при переваривании бактерий и при стимуляции их цитокинами (например, интерфероном- $\gamma$ , секретируемым Т-хелперами 1-го типа (Th1). Противовоспалительные Т-хелперы 2-го типа угнетают реакцию активации макрофагов. Макрофаги, переварившие некротизированные клетки, стимулируют Т-хелперы к выработке провоспалительных цитокинов (Th1), а макрофаги, переварившие клетки, погибшие от апоптоза, стимулируют Т-хелперы к синтезу противовоспалительных цитокинов (Th<sup>2</sup>) или приводят к развитию анергии.

**3. Гибель иммунных клеток.** При фатальном развитии сепсиса наблюдается глубокая, прогрессирующая апоптоз — индуцированная потеря клеток адаптивной иммунной системы. Несмотря на сохранность (отсутствие разрушения) Т-супрессоров (CD8), естественных киллеров (*англ. natural killer cells (NK-cells)*) и макрофагов, сепсис приводит к значительному уменьшению количества В-лимфоцитов, Т-хелперов и дендритических клеток. Потеря лимфоцитов и дендритических клеток особенно важна, так как происходит при развитии жизнеугрожающей инфекции, когда ожидается усиленная реакция клонирования лимфоцитов. Потеря В-лимфоцитов, Т-хелперов и дендритических клеток уменьшает выработку антител, активацию макрофагов и презентацию антигена соответственно. Предотвращение апоптоза лимфоцитов в экспериментальных работах улучшало выживаемость при сепсисе.

### **3. Концепция двухфазного ответа**

Гипотеза Р. Бона с соавт. (1997) [46] о закономерностях развития септического процесса постулирует, что активация хемо-

аттрактантов и провоспалительных цитокинов, как индукторов воспаления, стимулирует высвобождение контрагентов — противовоспалительных цитокинов, основная функция которых состоит в уменьшении выраженности воспалительного ответа. Этот процесс, следующий непосредственно вслед за активацией индукторов воспаления, получил название «противовоспалительная компенсаторная реакция», в оригинальной транскрипции — *«compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS)»*. По выраженности CARS может не только достигать степени провоспалительной реакции, но и превосходить её. Обнаружить явные клинические признаки той или иной степени активности этих систем практически невозможно. Особенно сложно это сделать на ранних стадиях процесса в связи с продолжающимися нейрогуморальными последствиями «провоспалительного медиаторного взрыва» с типичными признаками системной воспалительной реакции организма. Это состояние предлагают называть синдромом смешанной антагонистической реакции, в оригинальной транскрипции — *«mixed antagonists response syndrome (MARS)»*.

**4. Концепция хаоса** предполагает многообразие взаимодействующих про- и противовоспалительных механизмов. Основа CBP — не столько действие про- и противовоспалительных медиаторов, а в большей степени — осцилляторные мультисистемные взаимодействия, синдром системной воспалительной реакции при сепсисе — не монотонная реакция, но симфония хаоса», а детерминанта тяжести сепсиса — дисбаланс иммунитета и депрессия всех эндогенных механизмов противоинфекционной защиты [28].

### **3.4. Современное понимание патофизиологии сепсиса согласно консенсусу «Сепсис-3»**

Для большей объективности восприятия положений международного консенсуса «Сепсис-3» рабочая группа экспертов

признала невозможность достижения всеобщей согласованности по всем пунктам предложенного для обсуждения документа. И базовой причиной этого является то, что термин “сепсис” применяется к процессу до конца нами не познанному. Да и сама методология формирования итоговых положений и выводов, основанная на методе Делфи предполагает учет его технологических недостатков.

Вводя термин «патобиология» участники консенсуса «Сепсис-3» пояснили, что под этим собирательным термином следует понимать: изменения в функционировании органов, в морфологии, биологии клетки, биохимии, иммунологии и циркуляции, вызванные сепсисом.

При планировании задач, стоящих перед рабочей группой (участниками консенсуса «Сепсис-3») учитывалось, что концепция сепсиса, как болезни, основывается на факте, что именно инфекция является пусковым механизмом, но в то же время рабочая группа признавала существование проблем при микробиологической идентификации инфекции. Сепсис является многогранным ответом хозяина на инфекционный патоген и этот ответ может быть существенно усилен влиянием эндогенных факторов [40, 150]. Концепция сепсиса как инфекции с не менее чем двумя из 4-х критериев ССВР избыточно фокусируется исключительно на воспалительном ответе, а правомочность применения ССВР для описания патобиологии сепсиса была поставлена экспертами под сомнение.

Сепсис — это вовлечение в процесс ранней активации как про-, так и противовоспалительного ответа [78], наряду с выраженными изменениями в неиммунологических путях, таких как кардиоваскулярный, нейронный, вегетативный, гормональный, биоэнергетический, метаболический и антикоагуляционный [40, 59], все из которых имеют определённое прогностическое значение. Причём, даже тяжёлая органная дисфункция не связана напрямую с апоптозом клеток [79].

По мнению рабочей группы, важно понимать, что особое

значение имеет существенная биологическая и клиническая гетерогенность в популяции пациентов, страдающих от сепсиса [93]. Здесь и возраст, и наличие сопутствующих заболеваний, и конкурентные повреждения (включая хирургию), и медикаментозная терапия, и источник инфекции — всё это усложняет понимание патофизиологии процесса развития сепсиса [83]. Такое разнообразие влияющих факторов и приводящих условий не позволяет надлежащим образом повторить патофизиологию сепсиса ни на животных моделях, ни при использовании компьютерных симуляторов [40]. Есть надежда, что в будущем изучение многоканальных молекулярных механизмов, таких как транскриптомика или изучение РНК, молекулярных механизмов метаболизма и идентификации протеинов, вероятно смогут привести к созданию лучших, чем сегодня, характеристик подвидов в популяции пациентов, страдающих от сепсиса [151]. Открытие подобных механизмов позволит провести дифференциацию сепсиса от неинфекционных повреждений, таких как травма или панкреатит, при которых похожие биологический и клинический ответы также запускаются эндогенными факторами [48].

\*

Таким образом, сепсис как патологический процесс инфекционной природы является результатом двустороннего взаимодействия микро- и макроорганизма [29]. Для сепсиса, в отличие от локальной инфекции, характерен чрезмерный ответ организма хозяина, приводящий к развитию органной дисфункции [132].

Вызванная сепсисом органная дисфункция может быть скрытой, ввиду чего следует рассматривать потенциально высокую вероятность развития органной дисфункции у каждого пациента при наличии и подозрении на инфекционный процесс. Прогрессирующая органная дисфункция является главной причиной смерти при сепсисе.



Клинический и биологический фенотип сепсиса может видоизмениться под воздействием предшествующих: острых заболеваний, длительно существующих сопутствующих патологий, медикаментозного лечения и интервенционных вмешательств. Специфические инфекции могут привести к развитию локальной органной дисфункции без формирования нарушенного системного ответа хозяина.

#### IV. ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

Предваряя главу о диагностике сепсиса напомним основные причины трудного диагноза «Сепсис» по мнению Б.Р. Гельфанда и соавт. [7]:

- отсутствие или минимальная септическая настороженность медицинского персонала;
- неспецифический характер клинико-диагностических маркеров сепсиса;
- сложности выявления септического очага;
- трудности микробиологической верификации патологического процесса.

##### 4.1. Критерии органно-системной дисфункции при сепсисе

При начальном планировании дальнейшей работы участники консенсуса «*Sepsis-3*» (т.н. рабочая группа) признали, что сепсис есть синдром без приемлемых в настоящее время критериев для проведения стандартного диагностического теста и что нет никакого процесса, позволяющего измерять некие переменные определений сепсиса и септического шока, что есть ключевой недостаток существующих определений и именно это и ведёт к большому количеству вариаций при регистрации заболеваемости сепсисом и смертности от сепсиса [132].

Согласно новейшим воззрениям, изложенным в материалах международного консенсуса «*Sepsis-3*», критерии ССВР (два и более), применяемые по настоящее время для идентификации сепсиса, признаны бесполезными, поскольку изменения в лейкоцитарной формуле, гипер- или гипотермия, тахикардия и отображают особенности воспаления, либо специфический ответ хозяина на угрозу в форме инфекции или других повреждений, но совсем не обязательно указывают на нарушения регуляции, приводящие к опасным для жизни реакциям [132].

Критерии ССВР представлены в той или иной мере у всех госпитализированных пациентов, включая сюда даже тех, у кого нет инфекционного процесса и/или отсутствует возможность неблагоприятного исхода (дискриминация действительности) [50].

По результатам исследования, проведенного в странах Океании, у одного из восьми пациентов, госпитализированных в ОРИТ с инфекцией и впервые выявленной органной дисфункцией не было необходимого минимума в два критерия ССВР, удовлетворяющих определению сепсиса, что увеличивало время до начала необходимой терапии и существенно повлияло на диагностику сепсиса и летальность [87].

С целью поиска потенциального источника сепсиса целесообразно неотложное использование методов визуализационной диагностики, таких как ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография и др., не транспортируя пациентов из отделения интенсивной терапии понапрасну (НК).

Итоговый документ консенсуса «*Sepsis-3*» содержит констатацию того, что тяжесть органной дисфункции может быть измерена с помощью различных шкал оценки, включающих в себя клинические симптомы, данные лабораторных методов исследования, терапевтические вмешательства. Различия между этими системами оценки также ведёт к противоречиям в отчётах. В качестве иллюстрации к этому утверждению может служить то, что в целом ряде клиник для оценки функциональной органно-системной состоятельности при сепсисе использовались критерии MODS, предложенным A. Baue и соавт. (2000) (табл. 4.1.).

Преобладающей в применении в настоящее время является **шкала SOFA** (*Sepsis Related (sequential) organ failure assessment*) (табл. 4.2.) позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений и используется со шкалой комы Глазго (табл. 4.3.). Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции. SOFA имеет на

сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение информационной значимости при минимуме составляющих параметров.

Таблица 4.1.

**Критерии органной дисфункции при сепсисе**

(A. Baue, E. Faist, D. Dry, 2000)

| Система/орган               | Клинико-лабораторные критерии                                                                                                                        |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сердечно-сосудистая система | АД сист $\leq 90$ мм рт. ст. или САД $\leq 70$ мм рт. ст. в течение не менее 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 2 раза от нормального значения |
| Дыхательная система         | Респираторный индекс $(PaO_2/FiO_2) \leq 250$ , или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения ИВЛ           |
| Печень                      | Увеличение содержания билирубина выше $20$ мкмоль/л в течение 2 дней или повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более от нормы                      |
| Свертывающая система крови  | Число тромбоцитов $< 100000$ мм <sup>3</sup> или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3 дней                                          |
| Метаболическая дисфункция   | pH $\leq 7,3$ . Дефицит оснований $\geq 5,0$ мЭкв/л. Лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы                                                             |
| Центральная нервная система | Балл по шкале Глазго менее 15                                                                                                                        |

*Примечание.* АД сист — систолическое артериальное давление;  
САД — среднее артериальное давление;  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции. SOFA имеет на сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение информационной значимости при минимуме составляющих параметров.

Напомним, что на данном этапе следует исходить из постулата, что в качестве практического критерия органной дисфункции при сепсисе следует признать острое изменение в общем количестве баллов по шкале SOFA  $\geq 2$  как следствие инфекции. Базовая линия шкалы SOFA может быть приравнена к нулю у пациентов при отсутствии информации о ранее имевшейся у них органной дисфункции.

Таким образом, диагностические критерии сепсиса следующие:

- подозрение на инфекцию или документально подтверждённая инфекция;
- органная дисфункция (оценка два балла и более по шкале SOFA).

Таблица 4.2.

**Система оценки тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе (SOFA) [Vincent J. L., Moreno R., The SOFA 1996]**

| Баллы                                           | 0          | 1                                 | 2                                                    | 3                                                                   | 4                                                               |
|-------------------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Дыхание (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )   | $\geq 400$ | $< 400$                           | $< 300$                                              | $< 200$ $< 100$<br>с респираторной поддержкой                       |                                                                 |
| Коагуляция (тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$ ) | $> 150$    | $< 150$                           | $< 100$                                              | $< 50$                                                              | $< 20$                                                          |
| Печень (билирубин, ммоль/л)                     | $< 20$     | 20-32                             | 33-101                                               | 102-204                                                             | $> 204$                                                         |
| Артериальная гипотензия                         | нет        | АД <sub>ср</sub> $< 70$ мм рт.ст. | Допамин $< 5$ или добу-тамин любые дозы <sup>a</sup> | Допамин 5-15 или адреналин $\leq 0,1$ или норадреналин $\leq 0,1^a$ | Допамин $> 15$ или адреналин $> 0,1$ или норадреналин $> 0,1^a$ |
| ЦНС <sup>a</sup> , шкала ком Глазго             | 15         | 13-14                             | 10-12                                                | 6-9                                                                 | $< 6$                                                           |

|                                                              |      |         |         |                         |                          |
|--------------------------------------------------------------|------|---------|---------|-------------------------|--------------------------|
| Почки (кре-<br>атинин,<br>ммоль/л) или<br>объем диу-<br>реза | <110 | 110-170 | 171-299 | 300-440<br><500 мл/день | >440<br><200 мл/<br>день |
|--------------------------------------------------------------|------|---------|---------|-------------------------|--------------------------|

<sup>а</sup>Дозы катехоламинов даны как мг/кг/мин в течение не менее 1 часа;

<sup>в</sup>ЦНС — центральная нервная система;

Таблица 4.3.

### Шкала комы Глазго

| Функциональное исследование                      | Оценка, баллы |
|--------------------------------------------------|---------------|
| <b>ОТКРЫВАНИЕ ГЛАЗ:</b>                          |               |
| спонтанное                                       | 4             |
| на речевую команду                               | 3             |
| на боль                                          | 2             |
| отсутствие ответа                                | 1             |
| <b>ДВИГАТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ:</b>                       |               |
| на речевую команду                               | 6             |
| на болевое раздражение с локализацией боли       | 5             |
| отдергивание конечностей со сгибанием            | 4             |
| патологическое сгибание конечностей              | 3             |
| разгибание (по типу децеребрационной ригидности) | 2             |
| отсутствие ответа                                | 1             |
| <b>РЕЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ:</b>                          |               |
| ориентированность и разговор                     | 5             |
| дезориентированность и разговор                  | 4             |
| бессвязные слова                                 | 3             |
| непонятные звуки                                 | 2             |
| отсутствие ответа                                | 1             |

### Интерпретация полученных результатов

- 15 баллов — сознание ясное;
- 13-14 баллов — умеренное оглушение;
- 11-12 — глубокое оглушение; • 8-10 баллов — сопор;
- 6-7 баллов — умеренная кома;

- 4-5 баллов — терминальная кома
- 3 балла — терминальное состояние (гибель коры головного мозга)

Для скрининга пациентов с подозрением на сепсис, не находящихся в ОРИТ предложена «экономная» модель шкалы SOFA, или qSOFA (quick/быстрая SOFA), включающая в себя следующие критерии (табл. 4.4.).

Таблица 4.4.

**Шкала qSOFA**

| Показатель                                            | qSOFA, баллы |
|-------------------------------------------------------|--------------|
| Снижение АД (АД систолическое $\leq 100$ мм рт.ст.)   | 1            |
| Увеличение частоты дыхания ( $\geq 22$ дыханий в мин) | 1            |
| Нарушение сознания (по шкале Глазго $\leq 13$ баллов) | 1            |

Присутствие хотя бы двух из трех критериев qSOFA является высоко значимым предиктором неблагоприятного исхода и требует перевода пациента для дальнейшего лечения в ОРИТ.

Для скрининга сепсиса у пациентов, находящихся в ОРИТ, рекомендована полноценная шкала SOFA (табл. 4.2.).

Идентификацию пациентов с СШ, согласно «Сепсис-3», предложено осуществлять на основании: клинической картины сепсиса на фоне адекватной инфузионной терапии, роста уровня лактата крови более 2 ммоль/л, сохраняющейся гипотензии, требующей введения вазопрессоров для поддержания САД  $\geq 65$  мм рт.ст.

\*

Согласно рекомендациям SSC-2012 [58], рекомендуется рутинное обследование пациентов с органной недостаточностью на наличие инфекции с целью раннего выявления сепсиса и реализации соответствующей ранней терапии (**Уровень доказательности — 1C**, далее в тексте приводятся только цифрово-буквенные значения критерия).

## 4.2. Микробиологическая диагностика сепсиса

**Бактериемия** — выделение микроорганизмов из крови, является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Отсутствие бактериемии не должно исключать возможность диагноза при наличии обозначенных выше критериев сепсиса. Даже при самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий, даже у самых тяжелых больных частота выявления бактериемии, как правило, не превышает 45%, тем более что чаще всего забор материала проводится на фоне мощной антибиотикотерапии.

Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления может расцениваться как транзиторная бактериемия и не всегда обусловлено септическим процессом.

Стойкая гипертермия, озноб, гипотермия, лейкоцитоз, признаки полиорганной дисфункции являются абсолютными показаниями для микробиологического исследования крови. Микробиологические исследования, в том числе крови, при строгом соблюдении техники забора и транспортировки, являются обязательным компонентом диагностического поиска даже при подозрении на сепсис [1,27].

**Клиническая значимость регистрации бактериемии заключается:**

- в подтверждении диагноза инфекции 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 проводимой терапии.



Результаты этиотропной терапии сепсиса превосходят по эффективности результаты 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 так же грибов, диагностическую высокую значимость имеет даже одна единственная 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.

В рамках рекомендаций SSC-2012 декларировано, что все пробы на микробиологические исследования должны быть взяты сразу при поступлении больного, если это не сопряжено со значительной задержкой начала антибактериальной терапии (>45 мин) (1С). Предпочтительно осуществить двух-, трехразовый забор крови с интервалом в 30-60 мин.

На исследование должны быть взяты, по крайней мере, две пробы крови до начала антибиотикотерапии, при этом одна — чрескожным методом, другая — из сосудистого катетера, установленного менее 48 ч назад (1С), из каждой материал должен быть помещен в контейнер с аэробной и анаэробной средой.

Согласно отечественным рекомендациям для проведения адекватной микробиологической диагностики сепсиса следует строго соблюдать определенные правила [27,33]:

- кровь для исследования необходимо забирать до назначения антибиотиков, а 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;

- кровь для исследования необходимо забирать только из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии;

- оптимальным является использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами, а не флаконов с питательными средами, приготовленными в лаборатории и закрытых ватно-марлевыми пробками;

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

У пациентов с постоянными катетерами, установленными более 48 часов назад, как минимум по одному образцу крови должно быть взято из каждого просвета на исследование (особенно при наличии признаков перифокального воспаления, нарушения функционирования катетера и клинико-лабораторных, либо ультрасонографических признаках тромбоза контактной вены).

При подтверждении аналогичной микрофлоры из периферической крови и из постоянного устройства доступа к центральной вене, а особенно при опережающей по времени иден-

тификации возбудителя из катетера, вероятность катетер-ассоциированного сепсиса многократно возрастает.

На микробиологические исследования также отправляют образцы физиологических жидкостей: мочи (если установлен мочевого катетер или есть веские основания для исключения вероятности инфекции мочевого системы), секрета бронхиального дерева, раневого отделяемого, спинномозговой жидкости и другие образцы в соответствии с клинической картиной ведущей патологии.

Диагностика системного кандидоза у критического больного всегда крайне сложна. При подозрении на инвазивный кандидоз для дифференциальной диагностики целесообразно проведение лабораторных анализов на 1,3 бета-D-глюкан (2В), маннан и антиманнан (2С), что делает современную иммунную диагностику предпочтительной по эффективности и своевременности, чем стандартные методы верификации кандидозного сепсиса [129], не лишенную однако риска ложноположительного результата при колонизации.

Цитологические и бактериологические исследования с окраской по Граму могут быть полезны, особенно для диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии, но их диагностическое значение для всей популяции больных с подозрением на сепсис остается неясным.

**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.

### **4.3. Лабораторные маркеры тяжести системной воспалительной реакции и сепсиса**

Низкая специфичность критериев ССВР послужила причиной разработки дополнительных подходов к дифференциальной диагностике синдрома инфекционного и неинфекционного генеза.

Любые биологические маркеры могут быть классифицированы как диагностические, прогностические, либо мониторинговые [103]. Потенциальная роль биомаркеров для диагностики инфекции у пациентов с сепсисом остается неопределенной. В рамках SSC-2012 международная группа ученых, ввиду недостаточной доказательной базы не нашла возможным рекомендовать какой либо из биомаркеров в качестве диагностического теста при сепсисе.

Практически все исследованные на сегодняшний день биомаркеры при сепсисе обладают недостаточно высокой специфичностью ввиду развития той или иной степени системного воспаления у различных категорий пациентов отделений интенсивной терапии. Из 178 биомаркеров, которые использовали у больных сепсисом в 3370 исследованиях, только небольшое число было применено для диагностики сепсиса. Более того, только у 10 биомаркеров выявлена способность дифференцировать системное воспаление инфекционного и неинфекционного генеза [110]. С практической точки зрения наиболее оправданным признано использование биомаркеров для исключения инфекционного генеза ССВР.

В качестве современных показателей септической СВР наиболее часто упоминаются воспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , фосфолипаза A2, эластаза полиморфно-ядерных нейтрофилов). Обладая достаточно высокой чувствительностью, эти маркеры не нашли широкого применения в клинической практике. Несколько базовых биомаркеров органной дисфункции коррелируют с тяжестью сепсиса, включая уровень

лактата, креатинина, международное нормализованное отношение, количество тромбоцитов и уровень Д-димера. В отдельных исследованиях выявлена прямая корреляция смертности с исходными концентрациями таких субстратов, как бета натрий-уретический пептид, аминотрансферазы и общий билирубин [110].

### **С-реактивный белок**

С-реактивный белок (СРБ), открытый почти век назад, считается классическим маркером неспецифического воспалительного процесса. СРБ используется уже давно и является традиционным «старым» и высоко востребованным показателем во многих клиниках. Концентрация СРБ может повышаться при локализованных, несистемных инфекционных процессах, при этом, не всегда адекватно отражая тяжесть инфекции и имея невысокое прогностическое значение в отношении выживаемости. Необходимо помнить, что СРБ повышается при воспалительных процессах неинфекционной этиологии: аутоиммунных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, в послеоперационном периоде и других. Кроме того немаловажно, что повышение концентрации СРБ может наблюдаться за длительный период (до 24 ч) с момента повреждения, при этом может оставаться повышенной в течение нескольких дней даже после удачного контроля над очагом на фоне благоприятного течения процесса.

### **Интерлейкин-6**

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) относится к провоспалительным цитокинам. Он продуцируется многими клетками (моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками) и его продукция происходит под влиянием различных стимулов, включая провоспалительные медиаторы и эндотоксин. Обнаружена связь между концентрацией ИЛ-6 и септическим процессом, а также выживаемостью. Несмотря на определенные особенности ИЛ-6 как маркера для диагностики и мониторинга сепсиса (короткий период полураспада, реагирование на небактериаль-

ные стимулы), это один из самых перспективных маркеров тяжести воспалительного процесса.

### **Параметры коагуляции**

Активация системы коагуляции происходит в ранние сроки и тесно связана с развитием органной недостаточности и исходом заболевания. Развитие гиперкоагуляции, определяемое по уровням антитромбина III, фактора VII, фрагментов протромбина, отмечено до появления клинических симптомов. Ранняя и стойкая тромбоцитопения наблюдается в большинстве случаев сепсиса.

Определенный интерес заслуживали научные работы по определению уровня протеина С в крови, как параметра для мониторингирования пациентов с сепсисом. При этом определение протеина С полностью вписывается в концепцию PIR0.

Активированная форма протеина С (АПС), который активируется эндотелиальным и тромбоцитарным тромбин-тромбомодулиновым комплексом с участием протеина S как кофактора, обладает антитромболитической, профибринолитической и противовоспалительной активностью, при этом инактивирует как фактор VIIa, так и фактор V.

Концентрация протеина С резко снижается за несколько часов до появления первых клинических признаков сепсиса и СШ и остается на низком уровне, при этом его концентрация коррелирует с тяжестью септического процесса и исходом у септических пациентов.

### **Фактор некроза опухоли**

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) или туморнекротический фактор (TNF-α) — провоспалительный цитокин, участвующий в патогенезе критических состояний, в том числе сепсиса, тяжелых травм, кардиальной и церебральной ишемии, бронхиальной астмы, термотравмы. Макрофаги — основной источник ФНО-α. ФНО-α ухудшает сократительную функцию миокарда за счет прекращения поступления ионов кальция в клетку, активирует синтез оксида азота, активирует апоптоз

миоцитов (В.В. Мороз с соавт., 2004). Следовательно, снижение сократительной способности миокарда в гиподинамическую фазу СШ обусловлено преимущественно увеличением активности ФНО- $\alpha$  и его максимальные концентрации регистрируются именно во время гиподинамической фазы.

### **Прокальцитонин**

Предваряя наше довольно подробное изложение существенных характеристик и прикладного значения в диагностике и лечении сепсиса наиболее изучаемого и рекомендуемого на сегодняшний день биологического маркера — прокальцитонина (ПКТ), вынуждены процитировать рекомендации SSC-2012, в частности о том, что «...международным консенсусом не рекомендуется использовать уровень ПКТ в качестве диагностического инструмента для верификации тяжелого сепсиса» [58]. Рекомендуется ориентироваться на низкий уровень ПКТ или других биомаркеров для прекращения эмпирической АБТ терапии, при отсутствии очагов инфекции (2С), но не в качестве доказательства наличия инфекции. Поскольку следует иметь в виду возможность повышения ПКТ при аутоиммунных заболеваниях и после тяжелых травматичных операций.

Генерализованные формы туберкулеза и тяжелые вирусные инфекции не сопровождаются повышением его уровня в системном кровотоке. Для определения содержания ПКТ могут использоваться как полуколичественные экспресс-тесты, так и аппаратура для прямого измерения в крови данного прогормона иммунолюминиметрическим методом.

ПКТ был открыт в 1984 году и при отсутствии воспаления является предшественником гормона кальцитонина, он продуцируется в С-клетках щитовидной железы и у здоровых людей концентрация его крайне низка ( $<0,1$  нг/мл). ПКТ — промежуточный продукт образования кальцитонина из препрокальцитонина.

Обнаруженная способность ПКТ к резкому увеличению его концентрации на фоне системной бактериальной и грибковой

инфекции (без существенного повышения при вирусных инфекциях и тяжелых воспалительных реакциях небактериального генеза) презентует ПКТ как перспективный маркер тяжелой инфекции и сепсиса.

Патофизиологическая роль ПКТ при сепсисе не выяснена, однако известны следующие особенности этого биомаркера при инфекции [5]:

а) ПКТ вырабатывается вне щитовидной железы в различных органах (печени, почках, адипоцитах и мышцах) и разными типами клеток, в частности, паренхимальными;

б) циркулирующий в крови ПКТ, в отличие от внутриклеточного, укорочен на 2 аминокислотных остатка с обоих концов молекулы, что соответствует участку от 2-го до 116-го аминокислотных остатков для «тиреоидного» ПКТ;

в) синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами;

г) выбросу ПКТ предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ;

д) повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового уровня цитокинов;

е) связывание ПКТ моноклональными антителами после индуцирования эндотоксического шока в эксперименте ассоциировалось с улучшением гемодинамики и повышением выживаемости.

В сравнении с другими маркерами СВР ПКТ отличается быстрой индукцией под влиянием преимущественно инфекционных стимулов, высокой стабильностью *in vitro* и *in vivo*, широким концентрационным диапазоном, высокой специфичностью [1]. Период индукции ПКТ (около 6-12 ч) более короткий, чем для С-реактивного белка, и более длительный, чем для провоспалительных цитокинов.

Из других практически примечательных свойств ПКТ можно отметить его стабильность при комнатной температуре, в отличие от цитокинов. Провоспалительные цитокины обладают более низкой специфичностью и имеют очень короткий период



полувыведения. Интерпретация содержания СРБ должна также выполняться с осторожностью в силу менее значимой диагностической ценности в сравнении с ПКТ [1].

На сегодняшний день ПКТ в наибольшей степени отвечает свойствам приемлемого для клинической практики биомаркера: стабильность, воспроизводимость, быстрота получения результата и относительная доступность, что делает его одним из наиболее распространенных и специфичных биомаркеров сепсиса. Надо сказать, что лишь единичные биомаркеры позволяют с вероятностью более 90% исключить сепсис: ПКТ (вероятность исключения сепсиса — 99% при значении менее 0,2 нг/мл), продукты деградации фибриногена (вероятность исключения сепсиса — более 99% при отрицательном результате теста). Ни один из биомаркеров не является одновременно чувствительным и специфичным при диагностике сепсиса (чувствительность и специфичность более 90%).

Большинство специалистов сходятся во мнении, что если при дифференциальной диагностике инфекции уровень ПКТ выше 1,1 нг/мл, то сепсис обычно подтверждается (чувствительность теста составляет 97%, а специфичность — 78%) [1]. Обнаружена так же корреляция концентрации ПКТ с оценкой тяжести состояния по шкалам SOFA, APACHE II, что указывается в классификации PIR0. Концентрация > 10 нг/мл наблюдается практически исключительно у пациентов с сепсисом и СШ. Локализованные бактериальные инфекции, не вызывающие системной реакции, не сопровождаются повышением ПКТ, который, как правило, остается менее 0,5 нг/мл. Недаром из пояснений к рекомендациям SSC-2012, следует, что основная диагностическая роль определения ПКТ заключается в исключении сепсиса при его уровне ниже 0,5 нг/мл (табл. 4.5.).

Сравнительная характеристика современных показателей септической СВР представлена в таблице 4.6. [1].

Таблица 4.5.

**Клиническая интерпретация результатов определения  
концентрации прокальцитонина**

| Концентрация ПКТ | Интерпретация                                                                                  | Тактика                                                                                                                                                                             |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 0,5            | Сепсис, ТС и СШ исключаются, однако необходимо исключить наличие очага локализованной инфекции | · Наблюдение<br>· Назначение дополнительных лабораторных и инструментальных исследований                                                                                            |
| 0,5-2,0          | Инфекция и сепсис возможны. ТС и СШ маловероятны. Необходимы исследования в динамике           | · Поиск очага инфекции<br>· Установить причину увеличения концентрации ПКТ<br>· Рассмотреть необходимость антибактериальной терапии                                                 |
| 2-10             | Высокая вероятность ССВР, связанного с бактериальным инфекционным осложнением                  | · Интенсивный поиск очага инфекции<br>· Установить причину увеличения концентрации ПКТ<br>· Начать специфическую и поддерживающую терапию<br>· Необходима антибактериальная терапия |
| > 10             | Высокая вероятность ТС и СШ. Высокий риск развития полиорганной недостаточности                | · Поиск очага инфекции<br>· Начать специфическую и поддерживающую терапию<br>· Интенсивное лечение строго необходимо                                                                |

Таблица 4.6.

**Сравнительная характеристика различных параметров СВР  
(K. Reinhart, 2001 г.)**

| Показатель            | С    | Ч | Преимущества                                                                                                                                     | Недостатки                                                                                                                                |
|-----------------------|------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Прокальцитонин</b> | ++++ | + | · Быстрая индукция<br>· Высокая стабильность<br>· Период полужизни 22-35 часов<br>· Широкий концентрационный диапазон<br>· Высокая специфичность | · Низкая чувствительность при локальных инфекциях<br>· Возможность индукции неинфекционными факторами<br>· Относительно высокая стоимость |

|                                |    |      |                                                               |                                                                                                          |
|--------------------------------|----|------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>С-реактивный белок</b>      | ++ | ++   | ·Относительно низкая специфичность<br>·Низкая стоимость       | Низкая специфичность у критических больных                                                               |
| <b>Температура тела</b>        | +  | ++++ | ·Простота измерения<br>·Относительно высокая чувствительность | Низкая специфичность                                                                                     |
| <b>Лейкоциты</b>               | +  | +++  | ·Простота измерения<br>·Относительно высокая чувствительность | Низкая специфичность                                                                                     |
| <b>Воспалительные цитокины</b> | +  | ++++ | ·Высокая чувствительность<br>·Быстрая реакция                 | ·Короткий период полужизни<br>·Быстрое изменение концентрации — нестабильность в крови и <i>in vitro</i> |

Пояснение: С — специфичность, Ч — чувствительность.

Таким образом, ПКТ плазмы является объективным маркером сепсиса, с помощью которого возможны дифференциальная диагностика СВР, оценка тяжести состояния больного и мониторинг эффективности антимикробной терапии. Использование ПКТ не заменяет, а дополняет комплекс клинико-лабораторных данных и наиболее оправдано в сложных клинических ситуациях, когда исчерпаны другие диагностические возможности. Важнейшим из них является соответствие тяжести воспалительного процесса местным инфекционным изменениям. Однако далеко не во всех случаях удастся визуализировать и достоверно определить активность местного инфекционного процесса, поэтому этот аспект не всегда может быть надежно объективизирован.

### Пресепсин

В течение последних нескольких лет возрос интерес к изучению конкурента ПКТ в диагностике сепсиса — пресепсина (ПС) [5, 62, 114, 152]. Для понимания механизма повышения концентрации ПС при бактериальной инфекции необходимо выделить роль нескольких участников процесса бактериального воспаления, а именно: бактериальных эндотоксинов — липопо-

лисахарида (ЛПС), рецептора макрофагов CD14 и его свободной растворимой формы sCD14, а также липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ).

После того, как в 2005 году Y. Yaegashi и соавт. в крови септических пациентов была обнаружена ранее неизвестная форма sCD14, последующими исследованиями было установлено, что при бактериальной инфекции в составе комплекса sCD14 — ЛПС — ЛСБ под действием циркулирующей протеазы от sCD14 отщепляется пептидный фрагмент [152]. В результате образуется укороченная форма sCD14 из 64 аминокислотных остатков, первоначально названная субтипом sCD14 (subtype sCD14-ST) и затем переименованная в ПС [5]. ПС — это белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии бактериального сепсиса, то есть при максимальной активности фагоцитоза.

По данным Y. Okamura и соавт. [114], ПС продемонстрировал у больных сепсисом дискриминирующую способность, превышающую таковую для ПКТ и коррелировавшую со шкалой APACHE II. По результатам мультицентрового исследования S. Endo и соавт. [62] ПС продемонстрировал клиническую специфичность, превосходящую ПКТ. В частности чувствительность к бактериальной инфекции составила: для ПС — 91,9%; для ПКТ — 88,9%; для ИЛ-6 — 88,9%, для гемокультур — 35,4%. Количество ложноположительных диагнозов составило: для ПС — 12,5%, для ПКТ — 25,0%. Уровни ПС (пг/мл) при грамположительном сепсисе составляли  $2881 \pm 437$ , чувствительность — 95,5%; при грамотрицательном —  $2641 \pm 379$ , чувствительность — 77,7%.

ПС может служить новым высокоспецифичным и высокочувствительным маркером сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражает его динамику. Определение уровня ПС весьма эффективно для ранней диагностики сепсиса, его мониторинга и прогнозирования неблагоприятных исходов. Использование ПС перспективно и для научных исследований, направленных на выяснение факторов, влияющих на фагоцитоз и на поиск соответствующих препаратов.

Для дифференциальной диагностики и мониторинга локальных воспалений и сепсиса наиболее целесообразным видится сочетанное измерение уровней СРБ, ПКТ, ПС, что конечно невыполнимо в подавляющем большинстве отечественных клиник в силу материальных причин. При этом наибольшее клиническое значение имеет динамика указанных маркеров, а не их абсолютные значения.

М.Г. Вершинина и Н.Б. Кухтина [6] являются сторонниками использования для диагностики сепсиса сочетания следующих биомаркеров: ПКТ, С-реактивного белка, интерлейкина-6, ЛСБ.

Совершенствование методов микробиологической и некультуральной диагностики сепсиса не прекращается. Значительные перспективы в идентификации микробного агента имеют методы полимеразной цепной реакции. Не прекращаются попытки повысить доступность определения различных цитокинов и эндотоксина. К наиболее перспективным биомаркерам бактериального сепсиса у взрослых следует отнести **sTREM-1** (*soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1*) — растворимую форму триггерного рецептора, экспрессируемого на моноцитах [68], **suPAR** (*soluble urokinase-type Plasminogen Receptor*) — растворимый урокиназного типа рецептор плазминогена и **ProADM** — проадреномедуллин [82]. Помимо этого сохраняются надежды на то, что методы некультуральной диагностики, такие как полимеразная цепная реакция и масс-спектрометрия будут полезными в диагностике сепсиса в будущем [99].

\*

Таким образом, ранняя диагностика сепсиса в значительной части случаев затруднена вследствие гетерогенности природы септического процесса и того, что многие из его клинических проявлений недостаточно специфичны.

Не добавляет большого оптимизма врачам-практикам то обстоятельство, что сохраняется дискорреляция между клинической, патолого-морфологической и юридической констатацией диагноза «Сепсис».

Результаты и предложения новейших международных рекомендаций консенсуса «Сепсис — 3» подлежат тщательному анализу, обсуждению и клинической апробации на национальном уровне.

Наиважнейшее клиническое значение имеет выявление пациентов, изначально имеющих наиболее высокий риск сепсиса для начала ранней целенаправленной терапии, ввиду чего сегодня значительные усилия всего медицинского сообщества направлены на поиск наиболее эффективных диагностических маркеров сепсиса.

Для дифференциальной диагностики и мониторинга локальных воспалений и сепсиса наиболее целесообразным видится сочетанное измерение уровней СРБ, ПКТ, ПС. При этом наибольшее клиническое значение имеет динамика указанных маркеров, а не их абсолютные значения.

ПС может служить новым высокоспецифичным и высокочувствительным маркером сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражает его динамику. Определение уровня ПС весьма эффективно для ранней диагностики сепсиса, его мониторинга и прогнозирования неблагоприятных исходов. Использование ПС перспективно и для научных исследований, направленных на выяснение факторов, влияющих на фагоцитоз и на поиск соответствующих препаратов.

К другим наиболее перспективным биомаркерам бактериального сепсиса у взрослых следует отнести **sTREM-1** (*soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1*) — растворимую форму триггерного рецептора, экспрессируемого на моноцитах, **suPAR** (*soluble urokinase-type Plasminogen Receptor*) — растворимый урокиназного типа рецептор плазминогена и **ProADM** — проадреномедуллин.

Помимо этого сохраняются надежды на то, что методы некультуральной диагностики, такие как полимеразная цепная реакция и масс-спектрометрия будут полезными в диагностике причин ПОН в будущем.

## У. ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

### 5.1. Общая концепция лечения

Проблема лечения сепсиса была актуальной в продолжение всего периода изучения этого патологического состояния. Количество методов, применявшихся для его лечения, огромно. Отчасти это можно объяснить гетерогенной природой септического процесса.

Предыдущие исследования показали, что существует нарастающий риск смерти пациентов как отражение перехода от сепсиса к СШ [98]. Ранее, в духе прежних воззрений на дефиницию сепсиса, признавалось, что ТС представляется прогностическим порогом, разделяющим стабильные и критические клинические условия. Таким образом, раннее выявление ТС и интенсивное лечение превалирующей органной дисфункции является важнейшим условием улучшения результатов лечения пациентов с сепсисом. То теперь, при использовании новейших критериев генерализованной инфекции, уже при констатации диагноза «Сепсис» состояние пациентов должно признаваться нестабильным, поскольку при отсутствии адекватного лечения органная дисфункция может привести к глобальной тканевой гипоксии, прямой альтерации тканей и, в конечном итоге, к глубокой полиорганной недостаточности (ПОН).

В редакции SSC — 2012 выделено 23 основных направления в диагностике и лечении сепсиса и СШ, в то время как в рекомендациях SSC — 2008 их было 17.

О чрезвычайной сложности сущности обсуждаемой в SSC — 2012 проблемы можно судить хотя бы по тому, что положения неопределенного уровня доказательности присутствуют в 7 из 23 направлений интенсивной терапии сепсиса. По справедливому мнению П.И. Миронова и А.У. Лекманова, неопределенность их значимости для взрослых вполне логично предполагает их неприемлемость для детей [20].

Экспертами SSC — 2012 были внесены принципиально новые терапевтические подходы:

- предотвращение нозокомиального инфицирования;
- вазопрессорная терапия;
- отказ от внутривенного применения иммуноглобулинов;
- отказ от применения активированного протеина С;
- отказ от использования препаратов селена;
- показания к бикарбонатной терапии.

Выделяется **два лечебных этапа: инициальный** (первые 6 ч), укладывающийся в рамки стратегии ранней целенаправленной терапии и **последующий**, когда возможно включение элементов адъювантной терапии.

## **5.2. Первичные мероприятия интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока**

На начальном этапе приоритетное значение придается достижению определенных целевых параметров гемодинамики и кислородного статуса, контролю над очагом инфекции и адекватной стартовой антибактериальной терапии. В плане инициальной реанимации поддерживается необходимость количественного возмещения жидкости (30 мл / кг) в первые 6 ч с момента поступления пациента с сепсис-индуцированной гипотензией или шоком (**1C**) [20].

Стратегия ранней целенаправленной терапии (early goal-directed therapy) снижает госпитальную летальность пациентов, поступающих в состоянии СШ [149], поскольку именно они нуждаются в ранней гемодинамической поддержке, мониторинге нарушенных витальных функций и антимикробной терапии. А раннее хирургическое устранение источника и соблюдение современных, научно-обоснованных принципов терапии при лечении сепсиса и шока достоверно улучшают результаты лечения.



У пациентов с сепсисом и СШ имеется выраженная гипоперфузия тканей. Дефицит тканевой перфузии может привести к тканевой гипоксии и, в свою очередь, к повышению уровня сывороточного лактата до  $\geq 4$  ммоль/л [97]. В связи с чем, при сепсисе инфузионная терапия должна быть начата как можно раньше (мероприятия начинают проводить сразу после постановки диагноза, не дожидаясь поступления в ОРИТ), для достижения уже в первые 6 часов интенсивной терапии следующих целевых значений параметров (1С):

- ЦВД 8-12 мм рт. ст.;
- среднее АД (САД)  $\geq 65$  мм рт. ст.;
- количество выделяемой мочи  $\geq 0,5$  мл/кг/ч;
- сатурация венозной ( $ScvO_2$ ) и смешанной венозной крови ( $SvO_2$ ) 70% и 65% соответственно (1С);
- нормализация уровня лактата крови (2С).

Доказательной основой для стратегии ранней целенаправленной терапии послужили независимые исследования, в результате которых коллективам авторов удалось добиться сокращения 28-дневной смертности при сепсисе и СШ на 15,9% [127] и 17,7% (уровень выживаемости, 75,2% против 57,5%,  $p = 0,001$ ) [61], при условии достижения положительных целевых значений указанных критериев в первые 6 часов интенсивной терапии. Прогностическое значение повышенного уровня лактатемии ( $\geq 4$  ммоль/л,) в сочетании с гипотензией подтверждено 46,1% уровнем смертности при СШ [97]. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также у лиц с исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка и обязательно при абдоминальном компартмент-синдроме, целевые значения ЦВД должны быть повышены до 12-15 мм рт. ст.

### 5.3. Антимикробная терапия сепсиса

Воспринимая рекомендации SSC-2012, следует исходить из общепринятой на данный момент концепции, что антибиотико-

терапия (АБТ) в режиме монотерапии является предпочтительной в большинстве случаев, по сравнению с комбинированной терапией несколькими антибактериальными препаратами (АБП).

1. Внутривенная АБТ препаратами широкого спектра действия должна быть начата в течение первого часа после постановки диагноза СШ (1В) и сепсиса без септического шока (1С) — как цель терапии.

2. Начальная эмпирическая АБТ в моно- или комбинированном варианте должна быть с применением АБП, потенциально активных против всех вероятных возбудителей (бактерий, грибов, вирусов), обладающих высоким потенциалом проникновения в ткани вероятного источника сепсиса (1В).

3. Режим АБТ подлежит ежедневной переоценке в течение всего периода деэскалации (1В).

4. Выбор АБП должен быть основан на данных обследования больного с оценкой вероятного возбудителя и с учётом данных локального мониторинга микрофлоры стационара (отделения).

5. Низкий уровень прокальцитонина или аналогичных биомаркеров, является основанием для прекращения эмпирической АБТ у пациентов, первоначально оцененных как септические, но без последующего наличия признаков, либо подтверждения источника инфекции (2С).

6. Комбинированной эмпирической АБТ следует отдавать предпочтение только в случаях:

а) лечения пациентов с сепсисом и нейтропенией (2В), а также в случаях лечения сепсиса, с высокой степенью вероятности вызванного лекарственно-устойчивыми бактериальными патогенами, такими как *Acinetobacter* и *Pseudomonas spp.* (2В);

б) лечения пациентов с тяжелыми инфекциями, ассоциированными с дыхательной недостаточностью и СШ, когда оправдано применение терапии, включающей комбинацию бета-лактамов антибиотиков широкого спектра с аминогликозидами либо фторхинолонами, активными против *P. Aeruginosa* (2В),

а сочетание бета-лактамов и макролидов для лечения пациентов с СШ, вследствие bacteriemia, вызванной *Streptococcus pneumoniae* (2B).

7. Эмпирическую комбинированную АБТ не следует назначать более 3-5 дней. Режим де-эскалации должен быть заменен на целенаправленную терапию сразу же после верификации основного патогена и его чувствительности к АБП (2B). Обычно для этого достаточно 48-72 ч.

8. Длительность терапии должна составлять обычно 7-10 дней; более длительные курсы могут быть целесообразными у пациентов, которые имеют подтвержденный медленный клинический ответ на лечение, наличие множественных недренированных очагов инфекции, с bacteriemia *S.aureus*, с некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями или иммунологической недостаточностью, в том числе с нейтропенией (2C).

9. Противовирусная терапия должна быть начата как можно раньше, у больных с сепсисом и СШ вирусного происхождения (2C).

10. Противомикробные средства не должны использоваться у больных с тяжелыми воспалительными состояниями, имеющими подтвержденные неинфекционные причины (*данное положение не классифицировано в SSC-2012, поскольку не поддержано большинством экспертов — НК*).

### **Практическая реализация принципов АБТ сепсиса**

В связи с целым рядом объективных причин и недостаточностью для суждений с позиций доказательной медицины моно-/полицентрового опыта клиник, в которых работают авторы, для обоснования режимов АБТ сепсиса, данный раздел работы основан на рекомендациях международных и всероссийских консенсусов специалистов по хирургической инфекции, опубликованных в последние годы [27, 28, 33].

Выбор АБП может осуществляться на основании установленной этиологии заболевания и уточнённой чувствительно-

сти возбудителя к антибиотикам — такую терапию определяют как целенаправленную, или этиотропную. В других ситуациях, когда возбудитель неизвестен, препарат назначают эмпирически. В последнем случае при выборе антибиотика учитывают вероятный спектр микроорганизмов, вызывающих инфекцию определённой локализации и основные тенденции антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей. Понятно, что в клинической практике наиболее часто врач вынужден назначать АБП эмпирически, до уточнения этиологии заболевания [33].

Так же крайне важным с практической точки зрения является то обстоятельство, что нерациональный подбор режима эмпирической АБТ является независимым предиктором неблагоприятного исхода. В случае неадекватного выбора стартовой эмпирической терапии нозокомиального респираторного сепсиса риск летального исхода увеличивается в 2,5–3 раза. А поскольку в клинической практике речь может идти почти исключительно об эмпирических режимах АБТ, знание характеристик ведущих патогенов при той или иной первичной локализации септического очага имеет первостепенное значение для клинициста. Так же, как и аксиома, что АБТ мало эффективна при неадекватном хирургическом контроле источника сепсиса [58].

АБТ сепсиса следует начинать неотложно, при документации инфекции, до получения результатов бактериологического исследования, поскольку задержка при назначении АБТ у больных с СШ, к примеру, легочной этиологии приводит к увеличению риска смерти примерно на 10% за каждый час задержки. Оптимально, когда при сепсисе адекватный АБП должен быть введён в течение первого часа после установления диагноза, сразу после взятия материала для микробиологического исследования (кровь и другой биологический материал, полученный из локусов, максимально приближенных к предполагаемому очагу инфекции, желательно — инвазивным способом) [33].

Выбор стартового эмпирического режима терапии должен быть программируемым с учётом вероятного спектра возбудителей (в зависимости от локализации очага инфекции) и их возможной устойчивости (данные локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационаре). При некоторых локализациях очага инфекции необходимо учитывать фармакокинетику антибиотиков, то есть способность проникать и накапливаться в различных тканях и жидкостях организма (спинномозговая жидкость, моча, жёлчь, кость, клапаны сердца и др.).

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.

После получения результатов бактериологического исследования режим АБТ может быть изменен исходя из выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности [27, 33].

Другим важным параметром, определяющим программу стартовой эмпирической терапии сепсиса, является тяжесть заболевания. Сепсис, характеризующийся наличием выраженной ПОН, имеет более высокий процент летальности и чаще приводит к развитию терминального СШ, поэтому применение максимального режима АБТ у этой категории пациентов должно осуществляться на самом раннем этапе лечения. В таких случаях фактор эффективности должен доминировать над фактором стоимости [28].

Первоначальную оценку эффективности терапии следует проводить в течение 48-72 часов после начала лечения, ориентируясь на клиническую динамику симптомов СВР. Если в эти сроки не наблюдается положительного эффекта, то режим антимикробной терапии нужно скорректировать. В более ранние сроки после назначения антибиотика (12-24 ч) оценить эффек-

тивность терапии затруднительно, так как максимальное бактерицидное действие препарата (киллинг бактерий) развивается, как правило, через 24-48 ч после начала лечения [33]. Исключения составляют случаи быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, требующих коррекции антибактериальной терапии.

Введение антибиотиков следует осуществлять в соответствии с официальными инструкциями. Основные пути введения — внутривенный, внутримышечный, пероральный. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной, эндотрахеальный и др.) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и не разрешены к применению.

Во время применения АБП необходимо ежедневно контролировать состояние пациента с целью оценки клинической эффективности лечения, регистрации возможных нежелательных реакций и определения оптимальной продолжительности терапии [33]. В некоторых клинических ситуациях может наблюдаться более медленное развитие клинического эффекта антибиотиков (к 5-7-му дню), обычно это наблюдается при локализации инфекции в труднодоступных для антибиотика локусах, например клапанах сердца, кости, или в случае малочувствительных к антибиотикам возбудителей.

У тяжёлых пациентов, находящихся в ОРИТ, бывает сложно оценить эффективность антибактериальной терапии только по клиническим симптомам; в таких ситуациях оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям, таким как респираторный коэффициент ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), выраженность ПОН, динамика баллов по шкалам оценки состояния пациентов (SOFA, MODS). В качестве информативных показателей адекватности антибактериальной терапии могут быть использованы абсолютные значения концентрации С-реактивного белка, ПКТ и ПС.

Под адекватной эмпирической АБТ следует понимать, что:

- выбранный режим антимикробной терапии охватывает максимально возможное число потенциальных возбудителей инфекции;
- при выборе АБП следует учитывать риск полирезистентности возбудителей;
- антибиотик назначен в адекватной дозе с учётом вероятного (или документированного) возбудителя и локализации инфекции;
- режим АБТ не должен способствовать селекции в отделении резистентных штаммов бактерий [33].

Таким образом, рекомендации по выбору эмпирического режима терапии сепсиса должны базироваться на следующих основных факторах [27]:

- спектре предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага (табл. 1.5.);
- уровне резистентности нозокомиальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга (*все рекомендации по АБТ нозокомиального сепсиса без учета локального уровня антибиотикорезистентности будут иметь условный характер*);
- условиях возникновения сепсиса (внебольничный или нозокомиальный);
- тяжести инфекции, оцененной по наличию полиорганной недостаточности или шкале APACHE II;
- при нозокомиальном сепсисе — наличии факторов риска полирезистентных возбудителей, прежде всего метициллин-резистентных стафилококков (MRSA), грамотрицательных бактерий, продуцентов  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и металло- $\beta$ -лактамаз (М $\beta$ Л), ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) (табл. 5.1).

К общим факторам риска полирезистентных возбудителей относятся:

- предшествующая АБТ или профилактика антибиотиками широкого спектра в течение предыдущих 3-6 месяцев;

Таблица 5.1.

**Дополнительные факторы риска инфекций, вызванных  
полирезистентными микроорганизмами**

| Полирезистентные возбудители | Факторы риска                                                                                                                 |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MRSA                         | ИВЛ, черепно-мозговая травма, внутрисосудистые катетеры, назофарингеальное носительство MRSA                                  |
| VRE                          | Предшествующее применение ванкомицина (3 мес), лечение фторхинолонами более 10 сут, нейтропения, длительное нахождение в ОРИТ |
| БЛРС                         | Лечение цефалоспоридами, тяжесть заболевания                                                                                  |
| <i>P. aeruginosa</i>         | Интубация более 4-х суток, бронхоэктазы, нейтропения, глюкокортикоиды                                                         |

- перевод пациента из другого стационара;
- госпитализация в течение 2-х и более дней в предшествующие 6 месяцев;
- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- лечение в дневных стационарах поликлиники;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- нахождение в ОРИТ более 4-х суток [28, 33].

В приведенных ниже программах эмпирической и этиотропной терапии (табл. 5.2.–5.4.) АБП ранжированы по двум уровням: средства 1-го ряда (оптимальные) и альтернативные средства [28].

Таблица 5.2.

**Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии  
сепсиса с неустановленным первичным очагом**

| Условия возникновения | Средства 1-го ряда                                                                                             | Альтернативные средства                                                                                            |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сепсис внебольничный  | Левифлоксацин+/-Метронидазол;<br>Моксифлоксацин;<br>Цефотаксим+/- Метронидазол;<br>Цефтриаксон+/- Метронидазол | Амоксициллин/клавулат +/– Аминогликозид;<br>Ампициллин/сульбактам +/– Аминогликозид;<br>Офлоксацин+/- Метронидазол |



|                                                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сепсис нозокомиальный:<br>– нет ПОН<br>– нет факторов риска полирезистентных возбудителей | Фторхинолон <sup>1</sup> +/- Метронидазол;<br>Цефепим +/- Метронидазол;<br>Цефтазидим +/- Метронидазол | Имепенем;<br>Меропенем;<br>Пиперациллин/тазобактам;<br>Цефоперазон/сульбактам                                          |
| Сепсис нозокомиальный:<br>– наличие ПОН или факторов риска полирезистентных возбудителей  | Имепенем или Меропенем<br>плюс Ванкомицин или Линезолид                                                | Пиперациллин/тазобактам;<br>Цефоперазон/сульбактам<br>Ципрофлоксацин +/- Метронидазол<br>плюс Ванкомицин или Линезолид |

<sup>1</sup>левофлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин.

Средства 1-го ряда — режимы антибактериальной терапии, применение которых с позиций доказательной медицины 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 [28].

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

Таблица 5.3.

**Рекомендации по этиотропной антибактериальной терапии грамположительного сепсиса**

| Микроорганизмы                      | Средства 1-го ряда                                | Альтернативные средства                                                                                                                        |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) | Оксациллин <sup>2</sup><br>Цефазолин <sup>3</sup> | Амоксициллин/клавулат <sup>4</sup> ;<br>Клиндамицин; Линкомицин;<br>Левифлоксацин <sup>5</sup> ;<br>Моксифлоксацин;<br>Даптомицин <sup>7</sup> |

|                                 |                                                                         |                                                                                                              |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>MRSA, MRCNS</i>              | Ванкомицин <sup>6</sup> ;<br>Линезолид;<br>Даптомицин <sup>7</sup>      | Рифампицин;<br>Ко-тримоксазол;<br>Ципрофлоксацин; Лево-<br>флоксацин <sup>5</sup><br>(комбинации препаратов) |
| <i>Streptococcus viridans</i>   | Левифлоксацин;<br>Офлоксацин;<br>Цефотаксим; Цефтри-<br>аксон           | Имепенем;<br>Меропенем                                                                                       |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Цефотаксим; Цефтри-<br>аксон                                            | Ампициллин;<br>Имепенем;<br>Левифлоксацин; Мок-<br>сифлоксацин;<br>Цефепим                                   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>    | Ампициллин +/-Ген-<br>тамицин; Бензилпе-<br>нициллин +/-Гента-<br>мицин | Линезолид;<br>Ванкомицин;<br>Левифлоксацин; Мок-<br>сифлоксацин                                              |
| <i>Enterococcus faecium</i>     | Линезолид;<br>Ванкомицин +/- Ген-<br>тамицин                            | Даптомицин                                                                                                   |
| <i>VRE</i> <sup>8</sup>         | Линезолид                                                               | Даптомицин;<br>Тигециклин                                                                                    |
|                                 |                                                                         | Левифлоксацин; Офлок-<br>сацин;<br>Цефотаксим; Цефтриак-<br>сон                                              |

**Примечание.** <sup>1</sup>при условии чувствительности к ним выделенного возбудителя;

<sup>2</sup>режим дозирования Оксациллина: в/в 2 г 4-6 раз в сутки;

<sup>3</sup>режим дозирования Цефазолина: в/в 2 г 3-4 раза в сутки;

<sup>4</sup>максимально разрешенная суточная доза (4,8г) может быть не достаточна в случае толерантных стафилококков;

<sup>5</sup>суточная доза Левифлоксацина составляет 750 мг;

<sup>6</sup>Ванкомицин характеризуется низкой эффективностью про-  
тив чувствительных стафилококков с МПК 1-2 мкг/мл;

<sup>7</sup>Даптомицин не эффективен при пневмонии;

<sup>8</sup>распространенность VRE в РФ не изучена, дискодиффузион-  
ный метод не позволяет выявлять VRE.

Таблица 5.4.

**Рекомендации по этиотропной антибактериальной терапии  
грамотрицательного сепсиса**

| Микроорганизмы                                                                                                                  | Средства 1-го ряда                                                                    | Альтернативные средства                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>E. Coli</i> , <i>P. Mirabilis</i> ,<br><i>K. Pneumonia</i> (БЛРС -)                                                          | Цефалоспорины III-IV поколения или<br>Фторхинолон или<br>Пиперациллин/тазо-<br>бактам | Карбапенем или Цефоперазон/сульбактам                                                                                                                                                                               |
| <i>E. Coli</i> , <i>P. Mirabilis</i> ,<br><i>K. Pneumonia</i> (БЛРС +)                                                          | Карбапенем (Меропенем или Дорипенем или Имипенем)                                     | Цефоперазон/сульбактам<br>Пиперациллин/тазобактам<br>Тигециклин <sup>9</sup>                                                                                                                                        |
| <i>Enterobacter spp.</i> ,<br><i>Citrobacter spp.</i> ,<br><i>P.vulgaris</i> , <i>Serratia spp.</i> ,<br><i>Morganella Spp.</i> | Карбапенем (Меропенем или Дорипенем или Имипенем)                                     | Цефепим +/- Амикацин;<br>Фторхинолон +/- Амикацин                                                                                                                                                                   |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                                                                                                       | Цефоперазон/сульбактам                                                                | Карбапенемы (Имипенем, Меропенем, Дорипенем <sup>10</sup> );<br>Ампициллин/сульбактам;<br>Фторхинолон + Аминогликозид (Нетилмицин или Амикацин) +/- Цефтазидим (Цефепим); Тигециклин <sup>9</sup> ;<br>Полимиксин В |
| <i>P. aeruginosa</i>                                                                                                            | Пиперациллин/тазобактам; Цефтазидим +/- Амикацин; Цефепим +/- Амикацин                | Карбапенемы (Имипенем, Меропенем, Дорипенем <sup>10</sup> );<br>Ципрофлоксацин или левофлоксацин +/- Амикацин или Полимиксин В                                                                                      |
| <i>Burkholderia cepacia</i>                                                                                                     | Меропенем;<br>Ципрофлоксацин                                                          | Цефтазидим; Ко-тримоксазол                                                                                                                                                                                          |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                             | Ко-тримоксазол                                                                        | Тикарциллин/клавуланат;<br>Пиперациллин/тазобактам                                                                                                                                                                  |
| <i>Candida spp.</i>                                                                                                             | Вориконазол                                                                           | Флуконазол;<br>Амфотерицин В; Каспофунгин                                                                                                                                                                           |

**Примечание.** <sup>9</sup> не показан при пневмонии;

<sup>10</sup> максимально разрешенная доза (1,5 г/сут) может быть не достаточной в случае слабочувствительных возбудителей (МПК >4мкг/мл).

## 5.4. Контроль источника инфекционного процесса

Каждый пациент с признаками ПОН должен быть тщательно обследован для обнаружения источника инфекционного процесса и проведения соответствующих мероприятий по контролю за источником сепсиса (*Source Control*), также как и каждый пациент с инфекцией должен быть обследован на наличие ПОН.

Контроль за источником инфекции должен включать:

1. Применение специальных (лучевых, инструментальных и др.) методов топической верификации источника инфекции и его раннего (в течение первых 12 часов после установления) устранения (санации, дренирования (предпочтительно — малоинвазивного), некрэктомии, секвестрэктомии, лапаротомии, лапароскопии, торакоскопии, абсцессоскопии (В. П. Сажин и соавт., 2011) и др.) (1С).

2. В случаях, когда потенциальным источником сепсиса признан инфицированный панкреонекроз и парапанкреатит, окончательное вмешательство предпочтительнее отложить до момента лучшей демаркации жизнеспособных и девитализированных тканей (2В).

3. С целью контроля источника у пациентов с инфекцией и скомпрометированными физиологическими функциями организма, должны быть использованы малоинвазивные (например — чрескожные) способы дренирования абсцесса) (НК).

4. Если внутрисосудистое устройство доступа (катетер) является возможным источником сепсиса или СШ, оно должно быть удалено сразу же после обеспечения другого сосудистого доступа (НК).

## 5.5. Принципиальные положения интенсивной терапии сепсиса

Напомним, что эффективная интенсивная терапия (ИТ) сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной АБТ (1А).

Неадекватная стартовая АБТ — 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 сепсиса и СШ. Это направление лечения реализуется посредством гемодинамической и респираторной поддержки.

**Основные направления интенсивной терапии тяжёлого сепсиса и септического шока:**

- алгоритм инфузионной терапии;
- применение вазопрессоров;
- алгоритм инотропной терапии;
- нутритивная поддержка;
- использование малых доз стероидов;
- алгоритм трансфузионной терапии;
- алгоритм ИВЛ при респираторном дистресс-синдроме взрослых;
- протокол седации и анальгезии у больных;
- протокол контроля гликемии;
- протокол лечения острой почечной недостаточности;
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболических осложнений;
- профилактика стресс-язв ЖКТ и возникновения желудочно-кишечных кровотечений.

Отдельно следует акцентировать внимание на том, что в рамках ИТ согласно “ SSC-2012» выделяется несколько принципиально важных пунктов, в том числе кардинально новый — **отказ от использования активированного протеина С.**

#### **Гемодинамическая поддержка**

Инфузионная терапия (ИФТ) сепсиса является обязательным компонентом первоначальных мероприятий по поддержанию гемодинамики и, прежде всего, сердечного выброса. Основны-

ми задачами ИФТ у больных с сепсисом являются: восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализация клеточного метаболизма, коррекция расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов.

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 ИФТ следует поддерживать так, чтобы давление заклинивания в легочных капиллярах не превышало коллоидно-онкотического давления (КОД) плазмы во избежание отека легких и сопровождалось повышением сердечного выброса. Следует принимать во внимание параметры, характеризующие газообменную функцию легких —  $PaO_2$  и  $PaO_2/FiO_2$ , динамику рентгенологической картины.

### **Инфузионная терапия тяжелого сепсиса и септического шока**

1. Кристаллоиды являются инфузионными растворами выбора для целенаправленной интенсивной терапии пациентов с сепсисом и СШ (1B).

**2. Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) не должны использоваться для инфузионной терапии сепсиса и СШ (1B)!**

Последнее положение о недопустимости применения ГЭК при сепсисе кардинально отличается от предыдущей редакции рекомендаций SSC-2008. В связи с чем, очевидна необходимость обоснования данного постулата. В течение последнего десятилетия инфузии жидкостей, содержащих ГЭК были чрезвычайно распространены, их использовали несмотря на опасения, что молекулы ГЭК могут накапливаться в почках, сосудах и способствовать снижению свертываемости крови. В связи с этими опасениями в последние годы был проведен ряд РКИ, посвященных влиянию использования ГЭК на леталь-

ность пациентов с сепсисом и СШ: *VISEP* [47], *CRYSTMAS* [70], *6S* [120], *CHEST* [111].

Так в частности исследование *CRYSTMAS* не продемонстрировало статистически достоверного снижения смертности при использовании ГЭК (31%) по сравнению с 0,9% физиологическим раствором (25,3%, при  $p = 0,37$ ) в интенсивной терапии пациентов с СШ, при 6% росте абсолютной летальности [70].

Однако уже по результатам скандинавского исследования *6S* была получена достоверно большая летальность при применении в инфузионной программе 6% ГЭК 130/0.4 по сравнению с раствором Рингера-ацетата (51% против 43%,  $p = 0,03$ ) [120].

По данным мета-анализа P. Perel и соавт. [119], с включением 56 рандомизированных исследований, не было выявлено отличий в смертности критических пациентов между когортами с использованием для начальной инфузионной терапии кристаллоидов и искусственных коллоидов (модифицированные желатины, ГЭК, декстран).

Результаты реализованного в странах Океании исследования *CHEST*, проведенного на гетерогенной популяции в 7000 критических пациентов, поступивших в ОРИТ (ГЭК против изотонического солевого раствора), не выявили различий в 90-дневной смертности между группами (18% против 17% соответственно,  $p = 0,26$ ) [111]. Однако потребность в заместительной почечной терапии, была выше в группе ГЭК (7,0% против 5,8%; относительный риск (ОР) 1,21; при 95% ДИ 1:00 до 1:45;  $p = 0,04$ ). Последующие РКИ подтвердили высокий риск развития острой почечной недостаточности (ОПН) при использовании ГЭК [47].

В ответ на такие веские аргументы Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* — **FDA**) опубликовало предупреждение, а Европейское агентство по лекарственным средствам (*European Medicines Agency* — **EMA**) с 2013 г. приостановило действие разрешения на продажу ГЭК [42]. В Российской Федерации федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения

ранения (Росздравнадзор) письмом № 164-746/13 от 10.07.2013 рекомендовал не использовать препараты ГЭК у пациентов с сепсисом.

Таким образом, если декстраны имели почти 50-летнюю историю клинического использования, то история ГЭК ограничилась 20 годами, начиная с периода, когда в 1984 году полковник *Ronald Bellamy* начал разработки по поиску нового раствора для инфузионной терапии в боевых условиях, а в 1996 году американские военные врачи приняли на вооружение 6% ГЭК.

3. Использование альбумина в инфузионной терапии ТС и СШ показано только в случае необходимости инфузии значительных объемов кристаллоидов (2С) и при снижении уровня альбумина менее 25 г/л.

Согласно результатам многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования *SAFE*, посвященного влиянию двух разных режимов инфузионной терапии (с включением 4% альбумина, либо только физиологического раствора) на 28-дневную летальность, общую продолжительность интенсивного лечения и характер его компонентов, на основе обследования гетерогенной популяции из 6997 пациентов в ОРИТ, было продемонстрировано равное значение обоих режимов инфузионной терапии [64].

Ранее было установлено, что применение альбумина при критических состояниях может способствовать повышению летальности. Эти явления объяснялись тем, что увеличение КОД при инфузии альбумина носит транзиторный характер, а затем в условиях синдрома «капиллярной утечки» происходит дальнейшая экстравазация альбумина (*rebound syndrome*). Поэтому переливание альбумина, возможно, будет полезным только при снижении уровня альбумина сыворотки крови ниже 20 г/л и отсутствии признаков его «утечки» в интерстиций.

4. В рамках стратегии ранней целенаправленной терапии начальный объем инфузии у пациентов с сепсисом, осложненным гиповолемией с подтвержденной гипоперфузией тканей,



должен составлять как минимум 30 мл/кг кристаллоидов. Более интенсивный режим инфузии и большее количество жидкости могут быть необходимы у некоторых пациентов (1С).

5. Инфузионная терапия должна продолжаться до нормализации клинических (объективных) и инструментальных гемодинамических показателей (НК).

### **Применение вазопрессоров**

Низкое перфузионное давление требует немедленного включения препаратов, повышающих сосудистый тонус, и/или инотропную функцию сердца.

1. Начальная терапия вазопрессорами проводится для достижения САД >65 мм рт. ст. (1С).

**2. Норадреналин является вазопрессором выбора в интенсивной терапии СШ (1В).**

Норадреналин — эндогенный медиатор симпатической нервной системы, мощный агонист альфа1-адренорецепторов с меньшим стимулирующим воздействием на бета1-рецепторы. Норадреналин является наиболее мощным препаратом среди вазопрессоров, повышает АД посредством вазоконстрикции, на 10-15% увеличивает ударный и минутный объем сердца. Вариация используемых доз допускает 500-кратное увеличение дозы [23].

У пациентов с неустранимой гиповолемией введение норадреналина может сопровождаться снижением ренального, мезентериального и регионального кровотока. Норадреналин повышает САД и увеличивает гломерулярную фильтрацию. Оптимизация системной гемодинамики под действием норадреналина ведет к улучшению функции почек без применения низких доз допамина [31]. В условиях развития СШ норадреналин значительно улучшает функцию почек [23]. Работы последних лет показали, что применение норадреналина в сравнении с комбинацией допамина в высоких дозировках ± норадреналин ведет к статистически значимому снижению летальности.

3. **Адреналин** (в комбинации, либо реже вместо норадреналина), может быть также применен в качестве дополнительного препарата для поддержания адекватного артериального давления (2В).

Адреналин — адренергический препарат с наиболее выраженными побочными гемодинамическими эффектами. Адреналин обладает дозозависимым действием на ЧСС, САД, 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.

4. **Вазопрессин** в дозе 0,03 единицы/мин может быть добавлен к норадреналину с целью скорейшего достижения необходимого уровня САД, или для снижений дозы норадреналина (НК).

5. Низкие дозы вазопрессина не рекомендуется применять в качестве единственного начального вазопрессора для лечения сепсис-индуцированной гипотонии; вазопрессин в дозах, превышающих 0,03-0,04 единицы/мин должен быть зарезервирован для паллиативной терапии (для случаев невозможности достичь адекватного уровня САД с помощью других вазопрессоров) (НК).

6. **Допамин** в качестве вазопрессора является альтернативой норадреналину только у выборочной группы пациентов (например, у пациентов с низким риском развития тахикардий и абсолютной или относительной брадикардией) (2С).

7. **Фенилэфрин** (Мезатон) не рекомендуется при лечении СШ, за исключением случаев:

- а) когда применение норадреналина связано с тяжелой аритмией;
- б) при высоком сердечном выбросе и нестабильно низком АД;

с) как вынужденная мера при безуспешной вазопрессивной и инотропной терапии, в том числе с применением низких доз вазопрессина, когда не удастся достичь целевого уровня САД (1С).

8. Терапия низкими дозами допамина не должна использоваться для почечной защиты (1А).

Это положение основано на результатах одного из ранних исследований R. Bellomo и соавт. (2000) и метаанализе J.A. Kelum и соавт. [88], показавших, что непрерывная инфузия допамина у критических больных с высоким риском почечной недостаточности не дает клинически значимого эффекта по предотвращению почечной дисфункции. Известно, что 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  $\alpha$ -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.

9. Всем пациентам, нуждающимся в назначении вазопрессоров, должен быть как можно раньше установлен артериальной катетер, при наличии в учреждении технической возможности (НК).

Экспериментально доказано, что катехоламины помимо поддержки кровообращения могут вмешиваться в течение системного воспаления, влияя на синтез ключевых медиаторов, обладающих дистантным эффектом. Под действием адреналина, допамина, норадреналина и добутамина снижались синтез и секреция ФНО- $\alpha$  активированными макрофагами.

### **Инотропная терапия**

1. **Добутамин** рассматривается как препарат выбора для увеличения сердечного выброса и доставки и потребления кис-

лорода при нормальном или повышенном уровне преднагрузки. Благодаря преимущественному действию на  $\beta_1$ -рецепторы добутамин в большей степени, чем допамин способствует повышению данных показателей.

Пробная инфузия добутамина до 20 мкг / кг / мин может быть назначена в качестве добавки у пациентов, получающих вазопрессин при:

а) сохраняющейся миокардиальной дисфункции вследствие повышенного давления в желудочках и низком сердечном выбросе;

в) появлении признаков гипоперфузии, несмотря на достижение адекватного ОЦК и САД (1С).

2. Рекомендовано не использовать стратегию по обязательному увеличению сердечного индекса до сверхнормального уровня (1В).

### **Использование кортикостероидов**

1. У взрослых пациентов с СШ не следует использовать в/в кортикостероиды, если инфузионная терапия и вазопрессоры эффективны. При рефрактерном шоке рекомендуется в/в гидрокортизон 200 мг / сут в виде непрерывной суточной инфузии (2С).

2. Не следует использовать тест стимуляции адренокортикотропного гормона для идентификации необходимости в гидрокортизоне у взрослых пациентов с СШ (2В).

3. Кортикостероидная терапия должна быть ступенчато отменена при отсутствии необходимости в вазопрессорах (2D).

4. Кортикостероиды не вводят для лечения сепсиса в отсутствии шока (1D).

5. Кортикостероиды вводятся только посредством микроструйного введения (2D).

В историческом аспекте главным итогом современных исследований роли кортикостероидов в улучшении результатов лечения пациентов с сепсисом является получение высокого уровня доказательств, которые можно суммировать следующим образом [27]:

- использование глюкокортикостероидов в высоких дозах (метилпреднизолон 30-120 мг/кг/сут 1 или 9 дней; дексаметазон 2 мг/кг/сут 2 дня; бетаметазон 1 мг/кг/сут 3 дня) в терапии СШ нецелесообразно в связи с отсутствием эффекта на снижение летальности и увеличением риска госпитальных инфекций;

- добавление гидрокортизона в дозах 240-300 мг/сут на протяжении 5-7 дней к комплексу терапии СШ позволяет ускорить момент стабилизации гемодинамики, отмены сосудистой поддержки и снизить летальность в популяции больных с сопутствующей относительной надпочечниковой недостаточностью.

В отсутствие лабораторных доказательств о развитии относительной надпочечниковой недостаточности к использованию гидрокортизона в дозе 300 мг/сут. (на 3-6 введений) следует прибегать при рефрактерном СШ или необходимости введения для поддержания эффективной гемодинамики высоких доз катехоламинов. Эффективность гидрокортизона при СШ, главным образом, может быть связана со следующими механизмами действия глюкокортикостероидов в условиях системного воспаления: активацией ингибитора ядерного фактора (I $\kappa$ B- $\alpha$ ) и коррекцией относительной надпочечниковой недостаточности. В свою очередь, торможение активности ядерного фактора (NF- $\kappa$ B) ведет к снижению синтеза индуцибельной NO-синтазы, а также образованию провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы и молекул адгезии [27].

В разные исторические периоды изучения сепсиса основанием для выбора тактики кортикостероидной терапии служили исследования с противоположными результатами. Однако новейшие систематические обзоры и метаанализы РКИ разного уровня подтвердили, что в общей совокупности больных сепсисом включение в комплексную терапию кортикостероидов не снижает летальность [41, 118].

Главные выводы, вытекающие из этих рекомендаций, заключаются в том, что применение кортикостероидов при отсутствии СШ и/или признаков адреналовой недостаточности на

фоне сепсиса необоснованно и необходимо отказаться от эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона.

### **Использование препаратов крови**

1. При тканевой гипоперфузии рекомендуется ограничительная стратегия в отношении применения препаратов крови: при отсутствии ишемии миокарда, тяжелой гипоксемии, острого кровотечения или ишемической болезни сердца препараты эритроцитов используют при уровне гемоглобина 70 г / л (целевые точки у взрослых 70-90 г / л) **(1B)**.

2. Не рекомендуется использовать эритропоэтин в качестве специфического лечения анемии, связанной с сепсисом **(1B)**.

3. Свежезамороженная плазма не должна быть использована без лабораторного подтверждения ее необходимости в отсутствии кровотечения или планируемых инвазивных процедур **(2D)**.

4. Не использовать антитромбин в лечении сепсиса и СШ **(1B)**.

5. Тромбоциты с профилактической целью назначаются больным с сепсиса при их содержании в крови  $\leq 10000 \text{ мм}^3$  ( $10 \times 10^9 / \text{л}$ ) и в отсутствии кровотечения. При значительном риске кровотечения они показаны при содержании менее 20000  $\text{мм}^3$  ( $20 \times 10^9 / \text{л}$ ). При предстоящих операциях с массивной кровопотерей должен быть обеспечен уровень тромбоцитов крови  $\geq 50000 \text{ мм}^3$  ( $50 \times 10^9 / \text{л}$ ) **(2D)**.

В силу сложностей организации исследований по определению оптимального уровня гемоглобина для пациентов с сепсисом и показаний к трансфузии эритроцитов, приходится основываться на ранних исследованиях P.C. Hébert и соавт., по результатам которых летальность среди критических пациентов, у которых показатели гемоглобина искусственно поддерживались на уровне 70-90 г/л не отличалась от частоты летальности сопоставимой группы пациентов в ОРИТ, которым поддерживался уровень гемоглобина на уровне 100-120 г/л (18,7% против 23,3%,  $p = 0,11$ ) [73]. В рамках этого исследования 30-суточная

летальность в подгруппах пациентов с тяжелыми инфекциями и СШ составила 22,8% и 29,7% соответственно ( $p = 0,36$ ) и, в первую очередь, зависела от возраста и коморбидной кардиальной патологии. Наряду с этим, в целом ряде последующих исследований было установлено, что у больных с сепсисом и СШ трансфузия препаратов, содержащих эритроциты, увеличивает транспорт кислорода, что однако не сказывается на увеличении его потребления [127].

На сегодня нет достаточного числа исследований высокого уровня, посвященных роли эритропоэтина в адъювантной терапии анемии при сепсисе. Ради объективности следует признать, что в некоторых работах при использовании препаратов эритропоэтина было достигнуто сокращение показаний к трансфузии эритроцитов, без влияния на клинический исход [53]. Тем самым есть некоторые основания полагать, что у отдельных категорий пациентов с сепсисом и СШ использование эритропоэтина может быть перспективным.

#### **Использование иммуноглобулинов**

Не рекомендовано использовать внутривенные иммуноглобулины в лечении взрослых пациентов с сепсисом или СШ (2В).

#### **Использование селена**

Не рекомендовано использовать внутривенное введение селена для лечения сепсиса (2С).

#### **Респираторная поддержка**

В резолюции SSC-2012 существенно увеличилось количество обоснованных рекомендаций, касающихся респираторной поддержки пациентов с сепсисом и СШ [20].

1. Рекомендуемый целевой объем вдоха составляет 6 мл / кг должноствующей массы тела у пациентов с сепсис-индуцированным ОРДС (1А против 12 мл / кг).

1. Плато давления у больных с ОРДС должно быть  $\leq 30$  см вод. ст. (1В).

2. Положительное конечное экспираторное давление/положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) (Positive end-

expiratory pressure — PEEP) применяется, чтобы избежать альвеолярного коллапса (ателектазирования) (1B).

3. Используется стратегия, базируемая на предпочтении повышения ПДКВ, а не на его понижении, для пациентов с умеренным или тяжелым ОРДС (2C).

4. Рекрутмент-маневр может применяться при рефрактерной гипоксемии (2C).

5. Прон-позиция показана, если есть опыт ее применения ранее (2B).

6. При ИВЛ головной конец кровати повышается на 35-40% для предупреждения аспирации и вентилятор-ассоциированной пневмонии (1B).

7. При неинвазивной масочной вентиляции необходимо в каждом конкретном случае взвешивать соотношение риск / польза (2B).

8. Вопрос о прекращении ИВЛ базируется на следующих критериях:

- а) пробуждение;
- б) гемодинамическая стабильность (без использования вазопрессоров);
- в) отсутствие новых потенциальных угроз здоровью;
- г) потребность в низком вентиляторном и конечном экспираторном давлении;
- д) низкая  $\text{FiO}_2$ , которая может быть безопасно достигнута лицевой маской или назальной канюлей.

9. Авторы рекомендаций выступают против рутинного использования катетеризации легочной артерии при сепсис-индуцированным ОРДС (1A).

10. В отсутствии доказательств тканевой гипоперфузии отдается предпочтение ограничительной, а не либеральной стратегии введения жидкости при сепсис-индуцированным ОРДС (1C).

11. В отсутствие бронхоспазма не рекомендовано использовать  $\beta^2$ -агонисты при сепсис-индуцированным ОРДС (1B).

В завершение этот крайне важного раздела интенсивной



терапии сепсиса следует отметить, что подходы к лечению сепсис-индуцированного ОРДС основываются на терминологии Американско-Европейской согласительной конференции (АЕСС — 2012 г.) [124], в которой выделяются средний, умеренный и тяжелый ОРДС ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300, \leq 200, \text{ и } \leq 100$  мм рт. ст., соответственно) и практически исчезает понятие «*острое повреждение легких*».

Декларируемый подход основан не столько на противоречивых результатах, хоть и хорошо спланированных исследований по определению оптимального объема вентиляции [124], а в большей степени на заключениях нескольких мета-анализов, подтвердивших снижение смертности у пациентов с щадящей ограничительной стратегией барометрических и объемных режимов вентиляции при ОРДС [123].

### **Нутритивная поддержка**

Развитие синдрома ПОН при сепсисе, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма, когда энергетические потребности реализуются за счет деструкции собственных клеточных структур (аутоканнибализм), что усугубляет имеющуюся органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. Проведение питательной поддержки является важнейшим компонентом интенсивной терапии [28]. 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 [27].

**Рекомендации SSC-2012 по нутритивной поддержке содержат:**

1. Назначение перорального или зондового питания в первые 48 ч выявления сепсиса при хорошей его переносимости более предпочтительно, чем просто в/в введение глюкозы (2C).
2. В первую неделю стоит избегать гиперкалорической диеты, предпочтительно начинать с более низких доз (от 500

калорий в день), повышая дозу в случае толерантности к ней (2В).

3. В первую неделю диагностирования сепсиса / СШ предпочтительно использовать совместное применение энтерального питания с внутривенным введением глюкозы, а не только парентеральное питание (2В).

4. Необходимо использовать питание без специфических иммуномодулирующих добавок (2С).

5. При наличии панкреатита в комплекс полного парентерального питания добавляют глутамин (*Дипептивен*) (1С).

На сегодняшний день уровень развития медицинской нутрициологии достаточно высок, поскольку уже реализованы и продолжают проводиться большое количество серьезных научных исследований по нутриционной терапии самых различных состояний, сопровождающихся питательным дефицитом. Поэтому пыливый читатель без труда утолит свой информационный «голод». Однако все же авторы считают необходимым познакомить читателей с рекомендациями по проведению нутритивной поддержки при сепсисе, разработанными ведущими отечественными специалистами [27]:

- Энергетическая ценность — 25-35 ккал/кг/24 ч — острая фаза;

- 35-50 ккал/кг/24 ч — фаза стабильного гиперметаболизма;

- Глюкоза — < 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 + К (10 мг/24 ч) + В1 и В6 (100 мг/24 ч) + А, С, Е;

- Микроэлементы — стандартный суточный набор + Zn (15-20 мг/24 ч + 10 мг/л при наличии жидкого стула);

- Электролиты —  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  соответственно балансным расчетам и концентрации в плазме +  $\text{P}^{2+}$  (>16 ммоль/24 ч) +  $\text{Mg}^{2+}$  (>200 мг/24 ч).

Раннее начало нутритивной поддержки в сроки 24-36 ч более эффективно, чем с 3-4-х суток интенсивной терапии. Особенно это касается протоколов раннего и позднего начала энтерального зондового питания.

Раннее энтеральное питание рассматривается как более дешевая альтернатива полному парентеральному питанию. Выбор метода нутритивной поддержки зависит от степени выраженности питательной недостаточности и состояния функций ЖКТ — 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) применим в тех ситуациях, когда больной может питаться самостоятельно через рот, но потребности в белковых и энергетических нутриентах высокие или больной не может усвоить весь объем лечебного рациона. В качестве смесей энтерального питания, по показаниям, могут быть использованы стандартные полимерные смеси высокой питательной плотности. Средний суточный 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 нарушены 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 целесообразно внутрикишечное введение питательной смеси. В зависимости от степени кишечной недостаточности на первом этапе используются полуэлементные (олигопептидные) смеси в возрастающей концентрации 10-15-20%, объ-

емом до 2000-3000 мл. По мере восстановления основных функций ЖКТ больной переводится 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 гипергликемии и активации процессов катаболизма в скелетных мышцах. При парентеральном введении жировых эмульсий рекомендуется режим круглосуточного введения. Необходимо отдавать предпочтение жировым эмульсиям II поколения типа МСТ/ЛСТ, которые демонстрируют более высокую скорость утилизации из кровеносного русла и окисления у больных с сепсисом.

**Противопоказаниями к нутритивной поддержке являются:**

1. Рефрактерный шок (доза допамина более 15 мкг/кг/мин и САД<90 мм рт. ст.).

2. Непереносимость сред для проведения нутритивной поддержки.

3. Тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия.

4. Некорригированная гиповолемия.

5. Декомпенсированный метаболический ацидоз.

Полученные в последние годы данные, в том числе и наши, определяют необходимость проведения энтеральной или парентеральной поддержки в дневное время суток с 8<sup>00</sup> до 22<sup>00</sup>. Проведение питания в ночное время суток ведет к накоплению в крови промежуточных продуктов обмена (мочевина, ионы калия), замедлению темпа нарастания концентрации общего белка и альбумина [32].

**Седация, анальгезия и миорелаксация**

1. Независимо от способа введения седативных препаратов у больных на ИВЛ дозы препаратов должны определяться титрованием (1В).

2. Необходимо избегать миорелаксантов у больных сепсисом без ОРДС, в связи с риском длительной нервно-мышечной блокады (НМБ) после прекращения введения миорелаксанта. Если возникает потребность в длительной НМБ, либо в болюсном режиме введения миорелаксанта, должен использоваться мониторинг глубины блокады (1С).

3. Для пациентов с ранним сепсис-индуцированным ОРДС при  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  мм рт. ст., использовать короткий 48-часовой курс миорелаксации (2С).

4. Глубина седации не должна быть ниже 40 баллов при проведении БИС-мониторинга [30].

### **Контроль гликемии**

1. У пациентов с сепсисом протоколизованный контроль гликемии необходимо начинать при получении двух последовательных анализов с превышением уровня глюкозы крови 180 мг / дл. Целью инсулинотерапии должен быть уровень глюкозы крови  $\leq 110$  мг / дл (1А).

2. При проведении инфузии раствора инсулина и нестабильном значении уровня глюкозы в крови необходимо проводить лабораторный контроль его каждые два часа, а после достижения стабильной скорости инфузии (т.е. стабильного уровня глюкозы) — каждые 4 часа (1С).

3. Анализы капиллярной крови должны интерпретироваться с осторожностью, так как они не точно отражают содержание глюкозы в артериальной крови и плазме (НК).

### **Заместительная почечная терапия**

Показания к этому виду лечения в рамках рекомендаций SSC-2012 расширились.

1. Непрерывная заместительная почечная терапия и прерывистый гемодиализ эквивалентны у пациентов с сепсисом и острой почечной недостаточностью, потому при их проведении достигаются аналогичные показатели улучшения выживаемости (2В).

2. Заместительная почечная терапия облегчает контроль

баланса жидкости у гемодинамически нестабильных больных сепсисом (2D).

### **Профилактика тромбоза глубоких вен**

1. Пациентам с ТС должна проводиться ежедневная фармакопрофилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) (1B). Для этой цели рекомендовано применение ежедневных подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина (НМГ) (1B при сравнении с нефракционированным гепарином (НФГ) при двукратном введении его в сутки и 2C — при трехкратном). При клиренсе креатинина <30 мл/мин рекомендовано использование Дальтепарина (1A) или другой формы НМГ, имеющего низкую степень почечного метаболизма (2C) или НФГ (1A).

2. У пациентов с сепсисом наиболее оправданным является сочетание фармакологической терапии и прерывистой пневматической компрессии (2C).

3. В случае наличия у септических пациентов противопоказаний к использованию гепарина (например тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, активное кровотечение, недавнее внутримозговое кровоизлияние), то фармакопрофилактика не рекомендована (1B). В этом случае они должны получать механическую профилактику ВТЭО, например компрессионный трикотаж, либо прерывистую пневматическую компрессию (2C), при отсутствии противопоказаний. Когда риск уменьшится, рекомендовано начать фармакопрофилактику (2C).

### **Профилактика стрессовых язв ЖКТ**

1. Профилактика стрессовых язв осуществляется H<sub>2</sub>-блокаторами или ингибиторами протонной помпы (ИПП) (1B) при наличии факторов риска.

2. ИПП более предпочтительны, чем антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов (2B).

3. Если у пациента с сепсисом отсутствуют факторы риска развития стрессовых язв, нет необходимости в профилактике (2B).

## VI. КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ КРИТЕРИЕВ СЕПСИСА

### 6.1. Модифицированные критерии абдоминального сепсиса при распространенном гнойном перитоните

Распространенный гнойным перитонит (РГП) при заболеваниях толстой кишки (РГПТК) является одной из наиболее diskutabelных по лечебной концепции и сложных по исходам проблем современной хирургии [4, 8, 15, 56]. Частота распространенности РГП в общей структуре вторичного перитонита достигает 21%, с общей частотой разнообразных осложнений до 68% [4, 8, 13, 14, 107].

Неудовлетворенность хирургов результатами лечения больных РГПТК явилась стимулом к пересмотру некоторых аспектов хирургической тактики, основанному на новых методах активного воздействия на воспалительный процесс в брюшной полости и профилактике системных осложнений [8, 36, 56, 74].

Стратегический подход к лечению пациентов с РГПТК вполне логично определять в рамках концепции осложненной интраабдоминальной инфекции (ИАИ), объединяющей различной распространенности и характера развития перитониты, наиболее тяжелые из которых составляют понятие абдоминальный сепсис (АС), в первую очередь при перфорациях, а также опухолевых и деструктивных заболеваниях толстой кишки (ТК) [12, 58, 74, 107].

Если рассматривать значение гнойно-воспалительных осложнений на модели рака толстой кишки (РТК), то даже в случае их успешного лечения, сам факт неотложного лечения рака и системный воспалительный синдром является независимым фактором канцер-специфичной смертности [135].

Несмотря на достигнутые определенные успехи в диагностике, хирургическом лечении и антимикробной химиотерапии отдельных видов ИАИ, результаты контроля над источником

абдоминального воспаления при заболеваниях ТК продолжают оставаться неудовлетворительными, поскольку лишь в единичных клиниках удастся снизить средние показатели летальности при вторичном РГПТК, осложненном АС ниже уровня 30% [8, 15, 18, 56]. Летальность же при третичном перитоните крайне высока (30–64%) [108].

К основным факторам, негативно влияющим на прогноз лечения пациентов с осложненной ИАИ толстокишечного генеза относятся: неадекватный хирургический контроль источника воспаления (Source control), развитие синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), высокий риск инфицирования внутрибольничными патогенами, необходимость обеспечения коррекции синдрома кишечной недостаточности (СКН) и неоднозначность проблемы обеспечения целостности дигестивного тракта в различных клинических ситуациях [8, 15, 34, 58, 107].

Именно поэтому выбор способа завершения первичной лапаротомии (ЛТ) у больных с РГПТК остается открытым и если для хирургов нашей страны АС, независимо от источника перитонита, является основанием для того, чтобы рассмотреть вопрос выбора программированной релапаротомии (ПРЛТ) [8, 18], то зарубежные исследователи относятся более сдержанно к активной хирургической тактике при РГПТК, отдавая предпочтение релапаротомии «по требованию» или экстренной релапаротомии (ЭРЛТ), которая, согласно их данным, при отсутствии достоверных отличий в летальности, сопровождалась меньшей частотой раневых осложнений и сокращением общих затрат на лечение, чем релапаротомия «по программе» [137]. Несмотря на большое количество методов хирургического лечения, выбор объема операции, показания к тому или иному способу завершения операции и хирургическая тактика в послеоперационном периоде в настоящее время четко не определены и базируются на предпочтениях конкретной клиники.

Концепция нашего исследования формировалась с учетом того, что универсальные диагностические критерии локальной



инфекции, сепсиса, тяжелого сепсиса (ТС) и септического шока (СШ) были предложены более 20 лет ACCP/SCCM [46], а целесообразность их скринингового применения была подтверждена последними согласительными рекомендациями [58]. Однако мы вынуждены признать, что даже с учетом общепризнанной низкой специфичности параметров синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), при экстраполяции этих критериев на модель пациента с осложненной ИАИ толстокишечного генеза, частота АС среди пациентов с РГПТК приближается к 100%.

Критерии ССВР при абдоминальной катастрофе бывают более выражены (как по количеству вовлеченных категорий признаков, так и по степени глубины нарушений, чем при раневом сепсисе, либо инфекциях кровотока [12, 56, 74, 108]. Однако, достаточно высокая частота благоприятных результатов лечения не только локальной, но даже распространенной осложненной ИАИ после однократной санации источника, за исключением случаев с высокой степенью и площадью контаминации проблемными патогенными возбудителями, не позволяет согласиться с тем, что столь широкое использование дефиниции генерализованной инфекции не вполне очевидно и оправданно, чем при раневом сепсисе либо инфекциях кровотока.

При длительном использовании для диагностики АС критериев сепсиса ACCP/SCCM (1991), все отчетливее стали проявляться их системные, глубинные недостатки. И начало формироваться убежденное мнение, что первичная диагностика сепсиса, а особенно дифференцировка сепсиса от ТС и СШ, остается одной из трудных задач современной клинической практики [26, 74].

**Целью исследования** было изучение результатов применения модифицированных критериев АС при вторичном РГПТК, в рамках дифференцированного подхода к хирургическому контролю осложненной внутрибрюшной инфекции.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе был

разработан дизайн ретроспективного анализа первичной медицинской документации, при котором были определены параметры для идентификации локальной и генерализованной формы ИАИ. На втором этапе (ретро- и проспективном) была проведена клиническая апробация «жизнеспособности» предложенных критериев и их комплексная оценка с позиций выбора оптимального способа контроля источника осложненной ИАИ.

Полученные цифровые данные обрабатывались общепринятыми методами статистики. Статистический анализ был произведен на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Access 7.0 и Microsoft Excel 7.0. Итоговые данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — средняя арифметическая выборочной совокупности,  $m$  — стандартная ошибка средней арифметической. При сравнении средних величин в различных группах использовали критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от характера распределения данных. При каждом сравнении определяли достоверность различий ( $p$ ) по отношению к исходному либо отправному показателю. Различие в показателях считали статистически достоверным при  $p < 0,05$  и ниже.

Клиническим материалом для анализа и основанием для разработки критериев РГПТК, АС и ТС послужили результаты ретроспективного изучения исходов лечения пациентов с перитонитом, получавших лечение на клинических базах кафедры госпитальной хирургии Волгоградского медицинского университета и в 1-м хирургическом отделении Республиканского онкологического диспансера Минздрава РСО-Алания, в период с 2004 г. по 2012 г.

Таблица 6.1.

**Структура первичных причин перитонита**

| Основной диагноз                              | Число пациентов |           |
|-----------------------------------------------|-----------------|-----------|
|                                               | Абс.            | %         |
| Острый деструктивный аппендицит               | 184             | 19,1±1,3  |
| Перфоративная язва желудка и ДПК <sup>а</sup> | 152             | 15,8±1,2  |
| Осложнения РТК <sup>в</sup>                   | 132             | 13,7±1,1# |

|                                         |            |            |
|-----------------------------------------|------------|------------|
| Травма органов брюшной полости          | 125        | 13,0±1,1*  |
| Острая тонкокишечная непроходимость     | 112        | 11,6±1,0*  |
| Острый холецистит                       | 75         | 7,8±0,7*   |
| Мезентериальный тромбоз                 | 43         | 4,5±0,4*   |
| Ущемлённая грыжа                        | 42         | 4,4±0,4*   |
| Дивертикулярная болезнь ободочной кишки | 16         | 1,7±0,2*   |
| Перфорация опухоли желудка              | 8          | 0,8±0,08*  |
| Перфорация опухоли тонкой кишки         | 4          | 0,4±0,04*  |
| Прочие                                  | 70         | 7,2±0,7*   |
| <b>Итого:</b>                           | <b>963</b> | <b>100</b> |

<sup>а</sup> ДПК — двенадцатиперстная кишка; <sup>б</sup> РТК — рак толстой кишки;

#  $p < 0,01$  по сравнению с верхним показателем в столбце;

\*  $p < 0,001$  по сравнению с невыделенными показателями.

Одним цветом выделены строки с показателями, между которыми  $p > 0,05$ .

Всего было проанализировано содержание 963 «медицинских карт стационарного больного», в которых был констатирован какой-либо перитонит, не зависимо от степени его распространения и характера экссудата. Структура первичных острых хирургических заболеваний и осложнений дигестивных опухолей, а также травм полых органов брюшной полости, представлена в таблице 6.1. Доминирующее положение в ней занимают две традиционные причины: острый деструктивный аппендицит (19,1%), а также перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки (15,8%), превосходя по значимости все другие нозологии ( $p < 0,01$  и менее, при сравнении показателя в первой строке с последующими).

В связи с онкохирургическим профилем одного из лечебных учреждений, в которых выполнялась данная часть исследования, доля осложнений РТК в общей совокупности причин распространённого перитонита необычно высока для ургентного общехирургического стационара — 13,7%. Что было сопоставимым по значимости с такими традиционными причинами РГП, как травма органов брюшной полости (13,0%) и острая тонкокишечная непроходимость (11,6%), при этом все три первичных

диагноза имеют значительно большую важность как причины перитонита по сравнению с оставшимися неупомянутыми заболеваниями ( $p < 0,05$ ).

Из исследования были исключены пациенты с деструктивным панкреатитом и панкреатогенным перитонитом, поскольку, ставя основной целью этого раздела работы выявление максимально достоверных и воспроизводимых критериев дифференциации РГП от АС, мы акцентированно селектировали генеральную популяцию пациентов с дигестивными источниками бактериального воспаления. Другой важной причиной такого подхода было то, что для деструктивного панкреатита характерны два пика летальности, обусловленные ранним асептическим ферментативно-цитокиновым шквалом (первая неделя) и поздним септическим воспалением. Соответственно, все эти обстоятельства могут серьёзно исказить результаты анализа.

Возрастные характеристики пациентов широко варьировали: от 16 до 97 лет. При том, что 567 пациентов ( $59,8\% \pm 2,5\%$ ), были лицами молодого и среднего возраста, что составило статистическое большинство, наиболее сложную категорию традиционно составляли пациенты пожилого и старческого возрастов, которых было 396 ( $40,2 \pm 1,3\%$ ) (табл. 6.2.).

Таблица 6.2.

***Возрастные характеристики пациентов с острыми  
абдоминальными заболеваниями***

| Возраст                     | Число пациентов |                  |
|-----------------------------|-----------------|------------------|
|                             | Абс.            | %                |
| Молодой ( $\leq 44$ лет)    | 255             | $26,5 \pm 2,0\#$ |
| Средний (45-59 лет)         | 312             | $32,4 \pm 2,3$   |
| Пожилой (60-74 лет)         | 325             | $33,7 \pm 2,3$   |
| Старческий ( $\geq 75$ лет) | 71              | $7,4 \pm 0,7^*$  |
| <b>Итого</b>                | <b>963</b>      | <b>100</b>       |

#  $p < 0,05$  по сравнению с двумя ниже расположенными показателями

\*  $p < 0,001$  по сравнению со всеми выше расположенными показателями

Из всей генеральной совокупности пациентов с различными перитонитами, непосредственно для структурного анализа была выделена группа из 335 пациентов с РГП, что составило 34,8% от всех случаев перитонита. Среди случаев РГП, с осложнениями РТК были 62 пациента (18,5%).

Параметрами поиска для идентификации случаев с РГП были:

1. Констатация врачом диагноза «Распространённый гнойный (и более тяжёлые формы) перитонит»;
2. При бактериологическом, либо морфологическом подтверждении характера микробной альтерации в брюшной полости, в случае описания в протоколе операции клинических признаков распространённого поражения брюшины, за которое принимали площадь большую 2-х анатомических отделов;
3. При подтверждении бактериемии, либо верификации микробного агента из вторичных очагов инфекции;
4. При верификации кандидемии, либо системного кандидоза в случае желудочно-кишечного источника перитонита, не подтверждённого многократными бактериологическими исследованиями.

В нашем исследовании для диагностики и определения вида ИАИ толстокишечного генеза были использованы модифицированные критерии ACCP/SCCM [46]. Согласно им за отсутствие сепсиса при РГП признавалась ситуация, когда имел место внутрибрюшной источник инфекции + 1-2 критерия ССВР + отсутствовали признаки СКН 2-3 стадии [10], из проявлений указанного синдрома может присутствовать лишь нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника, также нет каких либо проявлений органной недостаточности (SOFA = 0).

Диагностика АС была основана на следующем алгоритме: наличие очага инфекции + наличие 3 или 4 критериев ССВР + СКН 2-3 стадий + наличие критериев недостаточности одного органа (системы), соответствующее оценке по шкале SOFA  $\leq$  3 баллов.

Критериям тяжелого АС соответствует ситуация, когда констатируется наличие полиорганной недостаточности (ПОН), оцененное по шкале SOFA  $\geq 4$  балла. СШ — это сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения вазопрессорной и инотропной поддержки.

Для проведения сравнительного анализа результатов применения различных тактических подходов к контролю источника АС на первом (ретроспективном) вся генеральная совокупность анализировалась по тем группам пациентов, с учетом примененного метода контроля источника ИАИ: **1-я группа** — больные, которым изначально была запланирована ПРЛТ — 143 пациента (**основная группа**); **2-я группа (1-я контрольная)** — больные, которым выполнялась однократная ЛТ (192 пациента); из 2-й группы больных выделена **3-я** — пациенты, которым потребовалось выполнить ЭРЛТ по поводу возникших внутрибрюшных осложнений или при продолжающемся перитоните (**2-я контрольная группа**) — 31 пациент, в том числе — 6, которым в процессе лечения потребовалось в дальнейшем выполнение плановых релапаротомий (рис. 6.1.).



*Рис. 6.1. Схема формирования групп пациентов с РГП на первом этапе*

Основными причинами развития РГП были: перфорации полого органа (29,3%), острый аппендицит (26%), онкологическая патология (19,4%), острый деструктивный холецистит (5%). В группе ПРЛТ и ЭРЛТ наибольшее количество больных было с перфорацией полого органа — 30% и 35,5% соответственно; в группе однократных лапаротомий — чаще встретился острый аппендицит — 29,8% (табл. 6.3.).

Таблица 6.3.

**Основные причины распространенного гнойного перитонита**

| Основной диагноз           | ПРЛТ |      | ЭРЛТ |      | ЛТ  |      | Итого |      |
|----------------------------|------|------|------|------|-----|------|-------|------|
|                            | Абс  | %    | Абс  | %    | Абс | %    | Абс   | %    |
| Перфорация полого органа   | 43   | 30,0 | 11   | 35,5 | 44  | 27,4 | 98    | 29,3 |
| Острый аппендицит          | 32   | 22,4 | 7    | 22,6 | 48  | 29,8 | 87    | 26,0 |
| Онкологическая патология * | 34   | 23,8 | 4    | 12,9 | 27  | 16,8 | 65    | 19,4 |
| Острый холецистит          | 3    | 2,1  | 2    | 6,5  | 12  | 7,4  | 17    | 5,0  |
| ОКН #                      | 3    | 2,1  | 1    | 3,2  | 3   | 1,9  | 12    | 3,6  |
| Травма брюшной полости     | 9    | 6,3  | -    | -    | 2   | 1,2  | 11    | 3,3  |
| Дивертикулярная болезнь    | 3    | 2,1  | -    | -    | 6   | 3,7  | 9     | 2,7  |
| Мезентериальный тромбоз    | 3    | 2,1  | 2    | 6,5  | 2   | 1,2  | 7     | 2,1  |
| Абсцесс брюшной полости    | 3    | 2,1  | 1    | 3,2  | 3   | 1,9  | 7     | 2,1  |
| Прочие                     | 10   | 7,0  | 3    | 9,6  | 14  | 8,7  | 27    | 8,0  |
| Итого                      | 143  | 100  | 31   | 100  | 161 | 100  | 335   | 100  |

\*Онкологическая патология: злокачественные новообразования (ЗНО) толстой кишки — 62 (95,4%), ЗНО желудка — (2) 3,1%, ЗНО желчного пузыря — 1 (1,5%); #ОКН — острая кишечная непроходимость.

Объем первичной операции у больных с РГП заключался в аппендэктомии (26%), ушивании полых органов (20,3%), разгрузочной илео- и колостомии (10,7%), операции Гартмана (7,5%). В обеих группах сравнения релапаротомии выполнялись после ушивания дефекта полого органа, аппендэктомии, разгрузоч-

ных илео- и колостомий. Только в основной группе это были запланированные РЛТ, а в контрольной группе экстренные ре- лапаротомии, в связи с развитием послеоперационных внутри- брюшных осложнений (табл. 6.4.).

Таблица 6.4.

**Объем первичных операций у больных с гнойным перитонитом**

| Объем операции              | ПРЛТ       |            | ЭРЛТ      |            | ЛТ         |            | Итого      |            |
|-----------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                             | Абс.       | %          | Абс.      | %          | Абс.       | %          | Абс.       | %          |
| Аппендэктомия               | 32         | 22,4       | 7         | 22,6       | 48         | 29,8       | 87         | 26         |
| Ушивание полого ор- гана    | 33         | 23,1       | 4         | 12,9       | 31         | 19,2       | 68         | 20,3       |
| Илео- и колостомия          | 17         | 11,9       | 4         | 12,9       | 15         | 9,3        | 36         | 10,7       |
| Операция Гартмана           | 14         | 9,8        | 3         | 9,7        | 8          | 5,0        | 25         | 7,5        |
| Гемиколэктомия              | 9          | 6,3        | 1         | 3,2        | 11         | 6,8        | 21         | 6,3        |
| Резекция тонкой кишки       | 9          | 6,3        | 2         | 6,5        | 8          | 5,0        | 19         | 5,7        |
| Холецистэктомия             | 3          | 2,0        | 2         | 6,5        | 12         | 7,4        | 17         | 5,0        |
| Резекция желудка            | 2          | 1,4        | 1         | 3,2        | 9          | 5,6        | 12         | 3,6        |
| Пилоропластика, ваго- томия | 5          | 3,5        | 1         | 3,2        | 5          | 3,1        | 11         | 3,3        |
| Вскрытие абсцесса           | 4          | 2,8        | 1         | 3,2        | 3          | 1,9        | 8          | 2,4        |
| Прочие                      | 15         | 10,5       | 5         | 16,1       | 11         | 6,9        | 31         | 9,2        |
| <b>Итого</b>                | <b>143</b> | <b>100</b> | <b>31</b> | <b>100</b> | <b>161</b> | <b>100</b> | <b>335</b> | <b>100</b> |

В 74% случаев РГП используемые нами модифицированные клиничко-лабораторные критерии позволяли интерпретировать АС, либо тяжелый АС (табл. 6.5.).

Таблица 6.5.

**Распределение больных в соответствии с критериями сепсиса**

| Степень тяжести перитонита | Количество больных |            |
|----------------------------|--------------------|------------|
|                            | Абс.               | %          |
| Перитонит без сепсиса      | 87                 | 26,0±1,4   |
| АС                         | 151                | 45,1±2,4*  |
| Тяжелый АС и СШ            | 97                 | 28,9±1,6   |
| <b>Итого</b>               | <b>335</b>         | <b>100</b> |

\* p<0,001



При РГП без сепсиса в 63,1% случаев для хирургического контроля источника ИАИ было достаточно выполнения однократной лапаротомии, что достоверно выше частоты необходимости ПРЛТ (20,8%) и ЭРЛТ (16,1%), между которыми не было достигнуто статистически достоверных отличий.

При выборе метода хирургического контроля у больных с безусловными клинико-лабораторными критериями АС хирургии примерно в равной частоте случаев прогнозировали целесообразность ограничиться однократной лапаротомией (44,4%), либо планировали ПРЛТ (47,0%). Практическая обоснованность подобной тактики была подтверждена достоверно низким показателем необходимости в ЭРЛП у этой категории пациентов (8,6%) по сравнению с двумя другими вариантами тактики. Для тяжелого АС и СШ эта закономерность была присуща в еще более очевидной степени (табл. 6.6.).

Таблица 6.6.

*Распределение больных с абдоминальным сепсисом в зависимости от способа хирургического контроля источника*

| Степень тяжести | ПРЛТ |           | ЭРЛТ |           | ЛТ  |            | Всего |           |
|-----------------|------|-----------|------|-----------|-----|------------|-------|-----------|
|                 | п    | %         | п    | %         | п   | %          | п     | %         |
| РГП без сепсиса | 18   | 12,6±1,0* | 14   | 45,2±8,0  | 55  | 34,2±2,7   | 87    | 26,0±1,4  |
|                 |      | 20,8±1,7  |      | 16,1±2,4  |     | 63,1±2,7** |       | 100       |
| АС              | 71   | 49,6±4,1  | 13   | 41,9±7,4  | 67  | 41,6±3,2   | 151   | 45,1±2,4* |
|                 |      | 47,0±2,5  |      | 8,6±4,7** |     | 44,4±5,3   |       | 100       |
| Тяжелый АС и СШ | 54   | 37,8±3,1  | 4    | 12,9±2,2* | 39  | 24,2±1,9*  | 97    | 28,9±1,6  |
|                 |      | 55,6±4,3  |      | 4,2±0,7** |     | 40,2±6,8   |       | 100       |
| Итого           | 143  | 100       | 31   | 100       | 161 | 100        | 335   | 100       |
| р               |      | <0,05     |      | >0,05     |     | <0,05      |       | >0,05     |

\*  $p < 0,001$  — по сравнению с другими формами РГП;

\*\*  $p < 0,001$  — по сравнению с двумя другими вариантами тактики.

При внутригрупповом анализе было установлено, что ПРЛТ в 87,4% случаев выполнялась при наличии генерализации инфекционного процесса, в том числе в 37,8% случаев при ПОН. Показаниями к ЭРЛП одинаково часто являлись, как РГП без

сепсиса (45,2%), так и АС без органной недостаточности (41,9%), что значительно превосходило число клинических случаев с тяжелой ПОН (12,9%). Однако с учетом аналогичной тенденции, хотя и с менее очевидной полярностью, в контрольной группе пациентов, которым была выполнена однократная лапаротомия, применительно к наиболее тяжелой группе пациентов с ПОН следует скорее исходить не из тяжести интраабдоминальной альтерации, а из степени декомпенсации жизненно-важных органов и систем.

Помимо основной задачи в виде хирургического контроля источника АС, ранняя ПРЛТ решает проблему своевременной верификации и купирования возникших послеоперационных внутрибрюшных осложнений (ПВО).

Во время выполнения плановых релапаротомий в 34 случаях были выявлены и устранены различные ПВО, отчетливо не проявившиеся клинически. Это острая ранняя спаечная и динамическая тонкокишечная непроходимость — 53%, перфорация полого органа — 11,8%, несостоятельность швов полого органа — 8,9%, некроз толстой кишки — 5,9%, абсцессы брюшной полости — 5,9% (табл. 6.7.).

Таблица 6.7.

**Послеоперационные осложнения, диагностированные при плановых релапаротомиях у больных с РГП**

| Осложнения                             | Количество больных |               |
|----------------------------------------|--------------------|---------------|
|                                        | абс                | %             |
| Острая кишечная непроходимость         | 18                 | 53,0 ± 9,1 *  |
| Перфорация полого органа               | 4                  | 11,8 ± 2,0 ** |
| Несостоятельность швов полого органа   | 3                  | 8,9 ± 1,5 *** |
| Некроз толстой кишки                   | 2                  | 5,9 ± 0,9     |
| Абсцесс брюшной полости                | 2                  | 5,9 ± 0,9 *   |
| Несостоятельность культи толстой кишки | 1                  | 2,9 ± 0,4     |
| Несостоятельность анастомоза           | 1                  | 2,9 ± 0,4     |
| Мезентериальный тромбоз                | 1                  | 2,9 ± 0,4     |
| Панкреонекроз                          | 1                  | 2,9 ± 0,4     |
| Острый холецистит                      | 1                  | 2,9 ± 0,4     |

|       |    |       |
|-------|----|-------|
| Итого | 34 | 100   |
| p     |    | >0,05 |

\*  $p < 0,01$  — по сравнению с остальными нижерасположенными показателями;

\*\*  $p < 0,01$  — по сравнению с 5,9 и ниже; \*\*\*  $p < 0,01$  — по сравнению с 2,9.

Потребность в ЭРЛТ возникла у 31 пациента (9,3%) (табл. 6.8.).

Таблица 6.8.

**Причины выполнения ЭРЛТ у больных с РГП**

| Причины                               | Количество больных |                   |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------|
|                                       | Абс                | %                 |
| Острая кишечная непроходимость        | 12                 | $38,7 \pm 6,6$ *  |
| Перфорация полого органа              | 4                  | $13,0 \pm 2,2$ ** |
| Абсцесс брюшной полости               | 3                  | $9,7 \pm 1,6$     |
| Желчный перитонит#                    | 2                  | $6,4 \pm 1,0$     |
| Продолжающийся перитонит#             | 2                  | $6,4 \pm 1,0$     |
| Некроз колостомы#                     | 2                  | $6,4 \pm 1,0$     |
| Несостоятельность швов полого органа# | 2                  | $6,4 \pm 1,0$     |
| Прочие                                | 4                  | $13,0 \pm 2,2$ ** |
| Итого                                 | 31                 | 100               |
| p                                     |                    | >0,05             |

\*  $p < 0,01$  — по сравнению с остальными нижерасположенными показателями

\*\*  $p < 0,05$  — по сравнению с #

Изначальный выбор однократной лапаротомии в качестве метода контроля над источником АС у данной группы больных реализовался прогрессированием гнойно-септического процесса, либо привел к развитию послеоперационных внутрибрюшных осложнений. При этом исходно у 14 (45,2%) из них не было достаточно оснований констатировать АС, однако на момент ЭРЛТ септическими, по описанным выше критериям, уже были признаны 27 (87%) пациентов подвергнутых ЭРЛТ.

Показанием для ЭРЛТ явились осложнения раннего послеоперационного периода в виде: острой ранней спаечной и

динамической тонкокишечной непроходимости — 38,7%, перфораций полого органа — 13%, абсцессов брюшной полости — 9,7%. Среди прочих было по 1 (3,2%) случаю несостоятельности анастомоза, гематомы брюшной полости, гемоперитонеума и мезентериального тромбоза.

Наибольшее количество ЭРЛТ выполнено на 1-3 сутки от момента лапаротомии — 18 пациентов (58%) и они были обусловлены развитием ранних послеоперационных внутрибрюшных осложнений.

Своевременное установление показаний к ЭРЛТ у больных с РГП на фоне интенсивной терапии являлось довольно трудной задачей. В такой ситуации диагностика осложнений включала факторы прогрессирующего или внезапного ухудшения состояния пациента, отсутствие тенденции к его улучшению при адекватной интенсивной терапии. Важное значение в клинической диагностике свершившейся абдоминальной катастрофы имел прогрессирующий ССВР и нарастающий синдром кишечной недостаточности.

Диагностический алгоритм в этой ситуации включал клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Внезапные боли в животе, ухудшение общего состояния больного, вздутие живота, напряжение мышц передней брюшной стенки, тахикардия и лихорадка свидетельствовали о развитии послеоперационных внутрибрюшных осложнений. Обильное поступление крови по дренажу в любые сроки послеоперационного периода являлось показанием к ЭРЛТ, невзирая на тяжесть состояния больного. Поступление по дренажу желчи, гноя либо кишечного содержимого свидетельствовали о необходимости повторного чревосечения после предоперационной подготовки. Отсутствие отделяемого по дренажу ни в коем случае не расценивалось как признак благополучия, так же как и обильное серозное отделяемое в объеме 300,0-500,0 мл в сутки не являлось признаком катастрофы.

Особую значимость в постановке диагноза имело динами-

ческое исследование морфологического состава периферической крови. Нарастающий лейкоцитоз, сдвиг формулы белой крови влево, появление токсической зернистости нейтрофилов, лимфопения, повышение СОЭ свидетельствовали о наличии (прогрессировании) воспалительного процесса.

Дальнейшая диагностическая программа включала неинвазивные методы — ультразвуковое исследование. Признаками, побуждающими к выполнению ЭРЛТ являлись: наличие свободной или осумкованной жидкости в брюшной полости, состояние кишечника, соответствующее динамической кишечной непроходимости, наличие инфильтратов, абсцессов брюшной полости. Другие инструментальные методы диагностики такие как рентгенологический, КТ, лапароскопия использовались только по показаниям.

Необоснованные релапаротомии встречаются крайне редко, в то время как запоздалые — явление повседневное. Поэтому необходима постоянная, особая настороженность лечащего врача при ведении больных в послеоперационном периоде.

Каждому пациенту в группе ЭРЛТ выполнялось от 1 до 4 операций. Однократную релапаротомию для купирования послеоперационных осложнений было достаточно выполнить в 24 случаях (77,5%), две в 1 (3,2%), три в 4 (12,9%), четыре в 2 (6,4%).

По нашим наблюдениям в группе ЭРЛТ при развитии послеоперационного гнойного перитонита выполнялись плановые РЛТ в 6 случаях, что составило 19,3%. Это были пациенты, у которых ЛТ была выполнена по поводу РГП, причинами которого послужили: опухоль толстой кишки с некрозом, двухсторонний пиосальпинкс, абсцесс забрюшинного пространства с прорывом в брюшную полость, острый гангренозный аппендицит с перфорацией, пролежень и перфорация каловым камнем ректосигмоидного отдела толстой кишки, перфоративная язва 12-перстной кишки.

В этой субпопуляции пациентов изначально выполнены такие операции, как: гемиколэктомия, двухсторонняя тубэктомия

с резекцией яичников, вскрытие и дренирование забрюшинного пространства, аппендэктомия, операция Гартмана, ушивание перфоративной язвы. Отказ от выполнения своевременной ПРЛТ в условиях РГП, привел к развитию послеоперационных внутрибрюшных осложнений по поводу которых потребовалось выполнение ЭРЛТ. У этой группы пациентов повторные операции были выполнены на 1-е сутки (1), на 2-е сутки (2), на 3-и сутки (1), на 4-е сутки у двух пациентов, в связи с несостоятельностью анастомоза (1) и несостоятельностью швов ушитой язвы (1).

Важно подчеркнуть, что у всех пациентов выявлен прогрессирующий перитонит. Каждому пациенту выполнено от одной до трех ПРЛТ, несмотря на которые у трех (50%) наступил летальный исход на фоне нарастания эндогенной интоксикации. Своевременно выполненная ПРЛТ позволила бы: либо избежать возникших осложнений, либо смягчить их тяжесть, улучшив тем самым результаты лечения.

В процессе лечения у больных с РГП и АС были выявлены различные осложнения, которые нередко имели сочетанный характер (табл. 6.9.).

Таблица 6.9.

**Структура осложнений в зависимости от способа хирургического контроля источника АС**

| Осложнения                      | ПРЛТ |      | ЭРЛТ |      | ЛТ  |     | Всего |      |
|---------------------------------|------|------|------|------|-----|-----|-------|------|
|                                 | абс  | %    | абс  | %    | абс | %   | абс   | %    |
| <b>Интраабдоминальные:</b>      |      |      |      |      |     |     |       |      |
| Острая кишечная непроходимость  | 18   | 20,3 | 12   | 27,3 | -   | -   | 30    | 17,8 |
| Перфорация полого органа        | 4    | 4,5  | 4    | 9,1  | -   | -   | 8     | 4,7  |
| Желудочно-кишечное кровотечение | 3    | 3,4  | 1    | 2,3  | 1   | 2,8 | 5     | 2,9  |
| Абсцесс брюшной полости         | 2    | 2,2  | 3    | 6,8  | -   | -   | 5     | 2,9  |
| Несостоятельность швов          | 3    | 3,4  | 2    | 4,5  | -   | -   | 5     | 2,9  |

|                              |           |             |           |             |           |             |            |             |
|------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| Несостоятельность анастомоза | 1         | 1,1         | 2         | 4,5         | -         | -           | 3          | 2           |
| Желчный перитонит            | -         | -           | 2         | 4,5         | -         | -           | 2          | 1,1         |
| Прочие                       | 9         | 10,1        | 10        | 22,8        | -         | -           | 19         | 11,3        |
| <b>Итого</b>                 | <b>40</b> | <b>44,9</b> | <b>36</b> | <b>81,8</b> | <b>1</b>  | <b>2,8</b>  | <b>77</b>  | <b>45,8</b> |
| <b>Экстраабдоминальные:</b>  |           |             |           |             |           |             |            |             |
| Острый инфаркт миокарда      | 12        | 13,5        | 1         | 2,3         | 14        | 40          | 27         | 16          |
| Пневмония                    | 14        | 15,7        |           |             | 5         | 14,3        | 19         | 11,2        |
| Гидроторакс                  | 8         | 9           | 1         | 2,3         | 4         | 11,5        | 13         | 7,8         |
| Прочие                       | 8         | 9           | 2         | 4,5         | 9         | 25,8        | 19         | 11,3        |
| <b>Итого</b>                 | <b>42</b> | <b>47,2</b> | <b>4</b>  | <b>9,1</b>  | <b>32</b> | <b>91,4</b> | <b>77</b>  | <b>46,4</b> |
| <b>Раневые:</b>              |           |             |           |             |           |             |            |             |
| Эвентрация                   | 3         | 3,4         | 2         | 4,5         | 1         | 2,8         | 6          | 3,6         |
| Нагноение раны               | 2         | 2,2         | 1         | 2,3         | -         | -           | 3          | 2           |
| Вторичное натяжение          | 2         | 2,2         | -         | -           | 1         | 2,8         | 3          | 2           |
| Кровотечение из раны         | -         | -           | 1         | 2,3         | -         | -           | 1          | 0,5         |
| <b>Итого</b>                 | <b>7</b>  | <b>7,9</b>  | <b>4</b>  | <b>9,1</b>  | <b>2</b>  | <b>5,8</b>  | <b>13</b>  | <b>7,8</b>  |
| <b>Итого</b>                 | <b>89</b> | <b>100</b>  | <b>44</b> | <b>100</b>  | <b>35</b> | <b>100</b>  | <b>168</b> | <b>100</b>  |

В группе ЭРЛТ преобладали интраабдоминальные осложнения — 81,8%, которых было больше чем в группах ПРЛТ и ЛТ — 44,9% и 2,9% соответственно. Острая ранняя спаечная и динамическая тонкокишечная непроходимость составила 27,3%, перфорация полого органа — 9,1%, абсцессы брюшной полости — 6,8%.

Внутригрупповое превалирование экстраабдоминальных осложнений среди оперированных однократно пациентов было абсолютным — 91,4%, по сравнению с таковыми при ПРЛТ — 47,2% и ЭРЛТ — 9,1%. В структуре осложнений преобладали: острый инфаркт миокарда — 40%, пневмония — 14,3%, гидроторакс — 11,5%.

Инцизионных инфекций области хирургического вмешательства (раневых осложнений) было больше в группе ЭРЛТ — 9,1%. В группе ПРЛТ — 7,9%, однократных лапаротомий — 5,8%. В основном это были: эвентрации (4,5%), нагноения послеоперационных ран (2,3%), кровотечения из ран (2,3%).

Общая летальность у больных с РГП составила  $31,9 \pm 1,7\%$  — умерло 107 из 335 больных. В группе ПРЛТ летальность составила  $25,9 \pm 2,1\%$  и была статистически достоверно ниже, чем в группе однократных лапаротомий —  $36,0 \pm 2,8\%$  ( $p < 0,05$ ), а так же значительно ниже — на 12,9%, чем в группе ЭРЛТ —  $38,7 \pm 7,0\%$ , хотя статистически достоверных различий получено не было ( $p > 0,05$ ) ввиду недостаточного количества наблюдений в группе ЭРЛП (табл. 6.10.).

Таблица 6.10.

**Показатели летальности при РГП в зависимости от способа хирургического контроля источника АС**

| Группа | Всего больных | Умерло | Летальность (%)  |
|--------|---------------|--------|------------------|
| ПРЛТ   | 143           | 37     | $25,9 \pm 2,1^*$ |
| ЭРЛТ   | 31            | 12     | $38,7 \pm 7,0$   |
| ЛТ     | 161           | 58     | $36,0 \pm 2,8$   |
| Итого  | 335           | 107    | $31,9 \pm 1,7$   |
| p      |               |        | $> 0,05$         |

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с летальностью в группе однократных лапаротомий.

При РГП среднее число плановых релапаротомий на одного пациента составило — 1,8. Летальность в группе ПРЛТ составила 25,9% и зависела от сроков выполнения повторной операции: умерших в группе, где первая релапаротомия выполнялась до 24 часов была в два раза меньше, чем среди пациентов, которым она выполнена в сроки свыше 24 часов — 32,4% и 67,6% соответственно ( $p < 0,01$ ).

При анализе летальности с учетом характера первичных заболеваний либо осложнений, способствовавших развитию вторичного РГП, преобладали интраабдоминальные причины: перфорация полого органа — 25%, онкологическая патология — 16,7%, несостоятельность швов полого органа — 16,7%. При послеоперационном РГП летальность составила 50%, несмотря на программированный характер контроля источника АС у этой группы больных, а отказ от своевременной ПРЛТ, если таковой



происходил, приводил к значительному утяжелению состояния данных пациентов.

Большинство наиболее тяжелых больных с послеоперационным перитонитом умерло после однократной плановой релапаротомии. Так же была зарегистрирована высокая летальность среди пациентов, которым выполнено 3 и более ПРЛТ — 9 из 28 пациентов ( $32,2 \pm 6,1\%$ ).

Показатели летальности в группе больных с РГП в зависимости от степени тяжести перитонита и способа хирургического лечения представлены в таблице 6.11.

Таблица 6.11.

**Показатели летальности у больных с РГП в зависимости от степени тяжести и способа хирургического лечения**

| Степень тяжести перитонита          | ПРЛТ<br>(n=143)                | ЭРЛТ<br>(n=31)             | ЛТ<br>(n=161)               | Всего<br>(n=335)             | p     |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------|
|                                     | M±m                            | M±m                        | M±m                         | M±m                          |       |
| <b>Перитонит без сепсиса (n=87)</b> | 3 из 18<br>$16,6 \pm 3,9^{**}$ | 3 из 14<br>$21,4 \pm 5,8$  | 4 из 55<br>$7,2 \pm 0,9^*$  | 10 из 87<br>$11,5 \pm 3,4$   | >0,05 |
| <b>АС (n=151)</b>                   | 19 из 71<br>$26,7 \pm 3,1 \#$  | 6 из 13<br>$46,1 \pm 13,3$ | 27 из 67<br>$40,2 \pm 4,9$  | 52 из 151<br>$35,1 \pm 3,9$  | >0,05 |
| <b>ТС и СШ (n=97)</b>               | 15 из 54<br>$27,7 \pm 3,7 \#$  | 3 из 4<br>$75,0 \pm 43,8$  | 27 из 39<br>$69,2 \pm 10,9$ | 45 из 97<br>$46,4 \pm 5,1$   | >0,05 |
| <b>Итого (n=335)</b>                | 37 из 143<br>$25,9 \pm 2,1 \#$ | 12 из 31<br>$38,7 \pm 7,0$ | 58 из 161<br>$36,0 \pm 2,8$ | 107 из 335<br>$31,9 \pm 1,7$ | >0,05 |
| <b>p</b>                            | >0,05                          | >0,05                      | <0,001                      | <0,001                       |       |

\* p<0,05 по сравнению с релапаротомиями; # p<0,05 по сравнению с однократными лапаротомиями;

\*\* p<0,05 по сравнению с АС.

При анализе полученных данных летальности было установлено, что в общей популяции больных и при отдельных способах хирургического лечения летальность возрастает пропорционально степени тяжести перитонита. При этом среди всех больных не получено статистически достоверных различий между летальностью при АС и ТС —  $34,4 \pm 2,8\%$  и  $46,3 \pm 4,7\%$  соответственно (p>0,05); при РГП без сепсиса летальность значительно ниже —  $11,4 \pm 1,2\%$  (p<0,001). И если эффективность

этапной хирургической тактики с применением ПРЛТ соответствовала этой закономерности, то при выполнении ЭРЛТ статистически достоверных различий в показателях летальности в зависимости от степени тяжести РГП получено не было ( $p>0,05$ ).

При применении тактики полужакрытого ведения брюшной полости с помощью однократной лапаротомии с дренированием установлен значительный рост летальности по мере возрастания степени тяжести перитонита ( $p<0,001$ ).

Значение метода хирургического контроля источника осложненной внутрибрюшной инфекции при разной степени тяжести РГП имела статистически подтвержденные различия. Если при отсутствии сепсиса летальность была достоверно ниже при однократной лапаротомии, чем при ПРЛТ и ЭРЛТ ( $p<0,05$ ), то по мере утяжеления исходного состояния пациентов статистические соотношения несколько меняются. Так летальность после ПРЛТ была значимо ниже, чем при однократных ЛТ ( $p<0,05$ ), что связано с реализуемой возможностью этапного контроля осложненной ИАИ при плановых санациях брюшной полости и, напротив, невозможностью активного воздействия при полужакрытых вариантах ведения гнойно-воспалительного процесса брюшной полости.

В сравнении с ЭРЛТ плановая операция сопровождается меньшей летальностью при любой степени тяжести перитонита и в целом была на 12,8% ниже —  $25,9\pm 2,1\%$  против  $38,7\pm 7,0\%$ , однако статистически достоверных различий получено не было ( $p>0,05$ ).

В группе ПРЛТ пациентов с сепсисом было значительно больше — 125 из 143 (87,4%), чем в группе ЭРЛТ — 17 из 31 (54,8%), и в группе однократных лапаротомий — 106 из 161 (65,8%), а у 34 (91,9%) умерших пациента из 37 в группе ПРЛТ были констатированы признаки ТС с множественной органной недостаточностью.

Применение программных санаций брюшной полости при РГП позволило снизить летальность с 38,7% до 25,9% по сравнению с ЭРЛТ, а у пациентов с наиболее тяжелыми формами пе-

ритонита с 69,2% до 27,7%. В целом же, полученные результаты хирургического лечения больных с РГП свидетельствуют об эффективности используемой лечебно-диагностической тактики.

\*

Второй этап исследования был многоцентровым, ретро- и проспективным и основан на результатах лечения 224 пациентов с РТК и неопухолевыми воспалительными заболеваниями ТК, осложненными РГП. Критерием исключения был аппендикулярный перитонит.

Результаты лечения пациентов анализировались по трем группам: 1-я группа — больные, которым по окончании первичной операции была запланирована ПРЛТ — 51 пациента (основная группа); 2-я группа (1-я контрольная) — больные, которым выполнялась однократная ЛТ — 173 пациента; из этой группы больных выделена 3-я — пациенты, которым потребовалось выполнить ЭРЛТ по поводу возникших внутрибрюшных осложнений или некупировавшегося перитонита (2-я контрольная группа) — 39 пациентов, в том числе — 14, которым в процессе лечения потребовалось в дальнейшем выполнение ПРЛТ. Метод программированных релапаротомий, таким образом, был применен у 65 больных.

По возрасту и по половому составу все группы были сопоставимы. В общей совокупности несколько чаще встречались пациенты женского пола — 56,3%. Больные старше 60 лет составили 73,2%, а старше 70 лет — 51,3%. Основными причинами развития РГП были: РТК — 164 больных (73,2%); заворот долихосигмы — 12 больных (5,4%); воспалительные заболевания и травматическое повреждение ТК — по 11 больных (4,9%).

Основной причиной РГП был осложненный РТК: опухолевая непроходимость ТК (ОНТК) — 111 больных (67,7%), параканкрозное воспаление (ПКВ) разной степени выраженности — 42 пациента (25,6%), сочетание ОНТК и ПКВ имело место в 11 случаях (6,7%).

Для оценки исходной степени тяжести состояния пациентов с РГП, построения клинического прогноза и оптимизации хирургического контроля источника воспаления был использован Мангеймский перитониальный индекс (MPI) (M. Linder et al., 1992) и модифицированные критерии ACCP/SCCM. При оценке тяжести состояния больных по MPI выявлено, что наибольшее количество пациентов с РГП было средней (49,5%) и легкой степени тяжести (33,5%).

В наиболее благоприятной по исходам группе однократных ЛТ число пациентов со второй и третьей степенью тяжести по MPI составило 67,9% ПРЛТ, что диссонирует с 33,3% долей пациентов с аналогичной степенью тяжести исходного состояния в группе больных, которым потребовалась ЭРЛТ, поскольку реальная тяжесть этих пациентов не была адекватно оценена с помощью этой шкалы. Что касается группы, в которой пациентам выполнялась ПРЛТ, то 2-3 степень тяжести по MPI была констатирована у 88,2% (табл. 6.12.).

Таблица 6.12.

**Распределение больных с перитонитом согласно значению MPI и способу контроля источника**

| Величина MPI | ПРЛТ |           | ЭРЛТ |          | ЛТ  |            | Всего |            |
|--------------|------|-----------|------|----------|-----|------------|-------|------------|
|              | Абс  | %         | Абс  | %        | Абс | %          | Абс   | %          |
| <20          | 6    | 11,8±1,5  | 26   | 66,7±7,2 | 43  | 32,1±4,1   | 75    | 33,5±2,7 * |
| 20-30        | 26   | 51±11,3#* | 11   | 28,2±3,6 | 74  | 55,2±6,6 # | 111   | 49,5±6,7 * |
| > 30         | 19   | 37,2±4,2* | 2    | 5,1±0,4  | 17  | 12,7±0,5   | 38    | 17±0,9**   |
| Итого:       | 51   | 100       | 39   | 100      | 134 | 100        | 224   | 100        |
| <b>р</b>     |      | <0,001    |      | <0,001   |     | <0,001     |       | <0,001     |

\*  $p > 0,05$  разница показателей в столбце; \*\*  $p < 0,001$  разница показателей в строке;

#  $p < 0,001$  по сравнению с ЭРЛТ

В соответствии с модифицированными клинико-лабораторными критериями ACCP/SCCM, перитонит без сепсиса был констатирован в 52 случаях (23,2±2,8%), АС — в 107 случаях

(47,8±3,3), а ТС и СШ — в 65 случаях (29,0±3,3%). Частота диагностики АС превосходила две другие клинические формы РГП ( $p<0,001$ ).

При РГП без сепсиса ПРЛТ была выполнена всего в 3,9% случаев. Если у этой категории пациентов однократной ЛТ было достаточно для контроля источника воспаления в 53,8% случаев, то высокую частоту необходимости в ЭРЛТ (42,3%) ничем иным кроме как недооценкой исходной адекватности первичной операции объяснить нельзя (табл. 6.13.).

Генерализованная форма РГП была нами констатирована в 76,8±2,8% случаев. Значение оценки тяжести клинической ситуации при АС имеет первостепенное значение для дальнейшего прогноза. Так по результатам нашего исследования ЭРЛТ была выполнена 9,9% пациентов с АС и СШ, тогда как в 61,6% однократной операции было достаточно, а в 28,5% случаев хирургами изначально был выбран программированный метод лечения. Практическая обоснованность подобной тактики была подтверждена достоверно низким показателем необходимости в ЭРЛП у этой категории пациентов.

Таблица 6.13.

**Распределение больных РГП в соответствии  
с модифицированными критериями сепсиса и способа  
хирургического лечения**

| Степень тяжести | ПРЛТ |           | ЭРЛТ |            | ЛТ  |            | Всего |           |
|-----------------|------|-----------|------|------------|-----|------------|-------|-----------|
|                 | п    | %         | п    | %          | п   | %          | п     | %         |
| РГП без сепсиса | 2    | 3,9±1,0*  | 22   | 56,4±8,0   | 28  | 20,9±2,7   | 52    | 23,2±1,7  |
|                 |      | 3,9±1,7   |      | 42,3±2,4   |     | 53,8±2,7** |       | 100       |
| АС              | 24   | 47,1±4,1* | 10   | 25,7±2,4   | 73  | 54,5±3,2   | 107   | 47,8±6,4* |
|                 |      | 22,4±2,5  |      | 9,4±1,7**  |     | 68,2±7,3   |       | 100       |
| Тяжелый АС и СШ | 25   | 49±3,1    | 7    | 17,9±2,2*  | 33  | 24,6±1,9*  | 65    | 29±1,6    |
|                 |      | 38,4±3,3  |      | 10,9±1,7** |     | 50,7±6,8   |       | 100       |
| Итого           | 51   | 100       | 39   | 100        | 134 | 100        | 224   | 100       |
| р               |      | <0,05     |      | >0,05      |     | <0,05      |       | >0,05     |

\*  $p<0,001$  — по сравнению с другими формами РГП;

\*\*  $p<0,001$  — по сравнению с двумя другими вариантами тактики.

При внутригрупповом анализе было установлено, что ПРЛТ в 96,1% случаев выполнялась при наличии генерализации инфекционного процесса, в том числе в 38,4% случаев при ПОН.

Статистический анализ выявил ряд скрытых закономерностей. Так 56,4% всех ЭРЛП были выполнены в клинических ситуациях, когда отсутствовал исходный АС, в то время как достоверных отличий в необходимости в ЭРЛТ у больных с АС (25,7%) и СШ (17,9%) не было выявлено.

В то же время, в общей структуре однократных лапаротомий 79,1% составили пациенты с АС и ТС, что следует воспринимать только в контексте оптимизированных объемов выполненных операций по радикальному устранению не только ОНТК путем выполнения обструктивных и иных, радикальных по онкологическому объему операций, но и обеспечению условий по коррекции СКН и СИАГ. Следует также учитывать, что выполнение симптоматических операций при осложненном РТК в клиниках минимизировано, поскольку ограничение объема вмешательства различными вариантами стомирования при ОНТК не купирует синдром системной воспалительной реакции.

С учетом аналогичной тенденции (хотя и с менее очевидной полярностью в группе излеченных однократной ЛТ), а именно — в связи с высокой частотой ЭРЛТ у пациентов без сепсиса, применительно к наиболее тяжелой группе пациентов с ПОН следует скорее исходить не только из степени тяжести интраабдоминальной альтерации, а из степени декомпенсации жизненно важных органов и систем.

В группе плановых реопераций каждому пациенту выполнялось от 1 до 4 запланированных релапаротомий: одна ПРЛТ была выполнена в 30 случаях (58,8%), две — в 9 случаях (17,6%), три — 11 пациентам (21,6%), четыре — 1 пациенту (2%). Частота выполнения ПРЛТ зависела от тяжести РГП. Так у пациентов ИАИ без генерализации было достаточно 1-2 ПРЛТ для купирования перитонита, что подтверждалось положительной динамикой маркеров эндотоксикоза.

Помимо основной задачи в виде хирургического контроля источника АС, ранняя ПРЛТ решает проблему своевременной верификации и купирования возникших ПВО. Во время выполнения ПРЛТ в 7 случаях (13,7%) были выявлены и устранены различные ПВО, отчетливо не проявившиеся клинически: острая тонкокишечная непроходимость (ОКН) — 5 (9,8% от всех ПРЛТ), некроз ТК и несостоятельность швов культи ТК — по одному случаю.

ЭРЛТ потребовались 39 пациентам с РГП (17,4%) и были обусловлены причинами, осложнениями раннего послеоперационного периода в виде несостоятельности анастомозов (30,8%), ОКН — 23,1%, некроза колостомы — 15,4%.

Изначальный выбор однократной лапаротомии в качестве метода контроля над источником АС у данной группы больных реализовался прогрессированием гнойно-септического процесса, либо привел к развитию ПВО. При этом исходно у 22 (56,4%) из них не было достаточно оснований констатировать АС, однако на момент ЭРЛТ септическими, по описанным выше критериям, уже были признаны 33 (84,6%) пациентов подвергнутых ЭРЛТ. Наибольшее количество ЭРЛТ выполнено на 1-5 сутки от момента первичной операции — 18 пациентов (61,6%).

В процессе лечения у больных с РГП и АС возникли различные осложнения, которые нередко имели сочетанный характер. В группе ЭРЛТ преобладали интраабдоминальные осложнения — 81,6%, которых было достоверно больше чем в группах ПРЛТ (22,7%) и ЛТ (8,3%). Среди оперированных однократно пациентов и тех, кому выполнялась ПРЛТ выявлено достоверное преобладание экстраабдоминальных осложнений — 91,7% и 87,3% соответственно, по сравнению с таковыми при ЭРЛТ — 18,4%. При выполнении ПРЛТ не был отмечен вполне ожидаемый рост раневых инфекций области хирургического вмешательства — 13,4%, по сравнению с группой ЭРЛТ (4,1%) и однократных лапаротомий (12,5%).

Таблица 6.14.

**Показатели летальности при РГП в зависимости от степени тяжести и способа хирургического лечения**

| Степень тяжести РГП                 | ПРЛТ<br>(n=51) $M \pm m$           | ЭРЛТ<br>(n=39) $M \pm m$             | ЛТ<br>(n=134) $M \pm m$               | Всего<br>(n=224) $M \pm m$           |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>РГП</b> (n=52)<br>23,2 ± 2,8%    | 0 от 2                             | 3 от 22<br>13,6 ± 7,5                | 4 от 28<br>14,3 ± 6,7 <sup>a</sup>    | 7 от 52<br>13,5 ± 4,7                |
| <b>АС</b> (n=107)<br>47,8 ± 3,3%    | 6 от 24<br>25,0 ± 9,0 <sup>#</sup> | 8 от 10<br>80,0 ± 13,3 <sup>**</sup> | 19 от 73<br>26,0 ± 5,1 <sup>b##</sup> | 33 от 107<br>30,8 ± 4,5 <sup>*</sup> |
| <b>ТС, СШ</b> (n=65)<br>29,0 ± 3,0% | 12 от 25<br>48,0 ± 10,2            | 7 от 7<br>100                        | 19 от 33<br>57,6 ± 8,6                | 38 от 65<br>58,5 ± 6,1 <sup>**</sup> |
| <b>Всего</b> (n=224)<br>100         | 18 от 51<br>35,3 ± 6,7             | 18 от 39<br>46,1 ± 8,0               | 42 от 134<br>31,3 ± 4,0               | 78 от 224<br>34,8 ± 3,2              |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  в столбце, по сравнению с ТС и СШ; <sup>b</sup>  $p < 0,01$  в столбце, по сравнению с ТС и СШ; <sup>\*</sup>  $p < 0,01$  в столбце, по сравнению с РГП без сепсиса; <sup>\*\*</sup>  $p < 0,001$  в столбце, по сравнению с выше расположенными показателями; <sup>#</sup>  $p < 0,01$  в строке, по сравнению с ЭРЛТ; <sup>##</sup>  $p < 0,001$  в строке, по сравнению с ЭРЛТ.

Анализ показателей летальности в группах больных с РГП в зависимости от способа хирургического контроля источника РГП не продемонстрировал достоверных отличий, хотя прослеживается относительный рост летальности при выполнении ЭРЛТ (46,1 ± 8,0%), по сравнению с показателем при других методах контроля воспалительного процесса (табл. 6.14.).

Летальность в группе ПРЛТ составила 35,3 ± 6,7% и зависела от сроков выполнения релапаротомии. Умерших в группе, где первая плановая РЛТ выполнялась до 24 часов было почти в два раза меньше по сравнению с группой больных, которым ПРЛТ выполнена на 2 сутки — 7 из 19 (38,9%) и 11 из 32 (61,1%). В структуре летальности на первом месте — РТК, раковая интоксикация, кахексия — 38,9%.

Полученный опыт лечения больных с осложненной внутрибрюшной инфекцией толстокишечного генеза позволяет заключить, что при определении показаний к ПРЛТ следует использовать наиболее простые и доступные критерии, не требующие дополнительных дорогостоящих методов диагностики. При



анализе полученных данных летальности было установлено, что в общей популяции больных и при отдельных способах хирургического лечения летальность возрастает пропорционально степени тяжести перитонита.

В структуре летальности в группе ЭРЛТ также преобладали злокачественные опухоли ТК, однако, наряду с этим значимыми были: перфорация полого органа, несостоятельность анастомоза, экстраабдоминальные осложнения — по 22,2%.

У 134 пациентов с РГП, оперированных однократно, летальность составила  $31,3 \pm 4,0\%$ . При этом среди всех больных были получены статистически достоверные различия между летальностью при РГП без сепсиса ( $14,3 \pm 6,7\%$ ), при АС ( $26,0 \pm 5,1\%$ ) и ТС ( $57,6 \pm 8,6\%$ ) ( $p < 0,001$ ), что явственно иллюстрирует жизнеспособность предложенной стратификации АС толстокишечного генеза.

И если эффективность этапной хирургической тактики с применением ПРЛТ соответствовала этой закономерности, то при выполнении ЭРЛТ «по требованию» статистически достоверных различий в показателях летальности в зависимости от степени тяжести РГП получено не было ( $p > 0,05$ ).

Следует отметить, что пациентов с генерализованными формами ИАИ в группе ПРЛТ было значительно больше — 49 из 51 ( $96,1 \pm 2,7\%$ ), чем в группе ЭРЛТ — 17 из 39 ( $43,6 \pm 7,9\%$ ) ( $p < 0,001$ ) и в группе однократных лапаротомий — 106 из 134 ( $79,1 \pm 3,5\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Кроме того среди пациентов с генерализованными формами РГП, оперированных по программе преваляровали ТС и СШ ( $51,0 \pm 7,1\%$ ), в то время как в группе ЭРЛТ таковых было  $41,2 \pm 12,3\%$ , а среди однократно оперированных пациентов с любой формой сепсиса —  $31,1 \pm 4,5\%$  ( $p < 0,05$ , по сравнению с ПРЛТ). И это в итоге реализовалось в то, что у 91,9% умерших пациентов из группы ПРЛТ были констатированы признаки ТС.

Таким образом, при РГП является оправданным применение модифицированных критериев генерализации инфек-

ции, отражающих тяжесть состояния пациентов и способствующих оптимизации выбора хирургической тактики в рамках общей лечебно-диагностической концепции абдоминального сепсиса.

Активная дифференцированная тактика обеспечения хирургического контроля над источником распространенного гнойного перитонита, основанная на приоритетном выполнении программированной релапаротомии, позволяет добиться снижения частоты осложнений и летальности в первую очередь у больных с абдоминальным сепсисом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное лечение пациентов с сепсисом является одной из наиболее актуальных задач современной клинической практики. Развитие интенсивной терапии и хирургии в начале XXI века, основанное на идеологии доказательной медицины, позволило добиться определенных успехов в лечении больных с тяжёлым сепсисом. Однако сепсис по-прежнему продолжает оставаться глобальной и потенциально смертельной проблемой общественного здравоохранения.

Обсуждаемая проблема не ограничивается высоким уровнем острой смертности от сепсиса непосредственно при первичной госпитализации, а состоит ещё и в том, что частота повторной 30-дневной госпитализации у этой категории пациентов достигает 19,9-23,4%, из которых 66,9-78% бывают обусловлены инфекционными причинами, причём, в течение года для этих пациентов сохраняется многократно повышенный риск рецидива угрожающей их жизни инфекции.

Наряду с регистрируемым ростом распространённости сепсиса в развитых странах, повышением роли резистентных штаммов в традиционной этиологической структуре генерализованной инфекции, чрезвычайной сложностью патогенеза и гетерогенностью популяции пациентов с этим синдромом, крайне важное значение имело сохраняющееся, несмотря на многолетние усилия всего мирового научного сообщества, несовершенство дефиниции и отсутствие унификации в определении понятия «сепсис», как в контексте разных исторических периодов, так и среди представителей различных национальных научных школ специалистов в области хирургической инфекции.

Существенным образом осложняет ситуацию то, что согласно даже новейшим эпидемиологическим данным, глобальная стратегия по оценке и учету истинной распространённости сепсиса в мире так и не была решена.

Отсутствие существенных успехов в терапии наиболее тяжелой категории пациентов, явилось главным стимулом не только к поиску «золотого стандарта» диагностики сепсиса и совершенствованию лечебных компонентов, но и легло в основу пересмотра генеральных определений и категорий сепсиса в целом. Отдавая дань самоотверженному труду исследователей всего мира, следует признать, что только после согласованного в глобальном масштабе, единого понимания терминологии, классификации и принципов диагностики, что было осуществлено 25 лет назад по итогам Согласительной конференции ACCP/SCCM (1991), в мире начал реализовываться системный подход к решению проблемы сепсиса. Хотя за столь длительный период, это удалось реализовать лишь в ряде стран с высоким уровнем медицинских, информационных и коммуникационных технологий, а в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации, этот принцип проведения эпидемиологических исследований оказался не состоятельным.

Поиску оптимизации прежних подходов к определению ключевых характеристик септического синдрома, вплоть до отказа от них, в немалой степени способствовало то, что при попытках анализа клинико-эпидемиологических корреляций в рамках определений сепсиса ACCP/SCCM (1991), были получены абсолютно разноречивые результаты, как по распространённости сепсиса в мире, так и по частоте и значимости его отдельных клинических форм. В итоге, это негативно сказывалось на полярно-различных результатах лечения синдрома в целом и даже отражалось на существенно различающемся в разных странах социально-экономическом бремени общества.

В 2001 г., в расширенном представительстве заинтересованных профессиональных сообществ, состоялась вторая международная конференция по дефиниции сепсиса, по результатам которой критерии ССВР были признаны специалистами низко-специфичными, однако для того, чтобы предложить им адекватную альтернативу, на тот момент достаточных аргументов

не было представлено. Тем не менее, важнейшим итогом конференции 2001 г. следует признать вынесение на обсуждение и апробацию расширенных клинико-лабораторных критериев сепсиса.

Даже сейчас, по истечении четверти века с момента принятия на вооружение критериев АССP/SCCM (1991), несмотря на общемировое признание дополнений, внесённых в 2001 г. и подтверждённых к использованию в 2012 г., их интерпретация представляет сложность для врачей-практиков во всем мире.

Судьбоносной работой, сыгравших одну из главных ролей в том, что была сформирована рабочая группа по созданию международного консенсуса по дефиниции сепсиса, была статья коллектива авторитетнейших в области сепсисологии и терапии критических состояний авторов под руководством J-L. Vincent (2013), в которой в лаконичной и безапелляционной форме был высказан постулат, что сепсис следует определять как системную реакцию на инфекцию, только при обязательном формировании органной дисфункции.

Важным и логичным итогом двухлетней работы рабочей группы из 19 специалистов, под руководством M. Singer и C.S. Deutschman, стала публикация рекомендаций 3-го международного консенсуса определений для сепсиса и септического шока (*Sepsis-3*) в феврале 2016 г. Логика термина «*Sepsis-3*» основана на том, что рабочая группа позиционирует себя в качестве преемницы согласительных конференций по сепсису 1991 и 2001 гг. Постулаты, изложенные в итоговых рекомендациях рабочей группы из 19 ученых, содержат «революционный» характер изменений в понимании определений и категорий генерализованной инфекции.

Приведем ряд важнейших положений консенсуса «*Sepsis-3*».

В настоящее время сепсис может быть идентифицирован «созвездием» клинических признаков и симптомов у пациента с подозрением на инфекцию, однако диагностического теста на

наличие сепсиса уровня «золотого стандарта» на сегодня не существует.

Концепция сепсиса, как инфекции, с не менее чем двумя из четырёх критериев ССВР, избыточно фокусируется исключительно на воспалительном ответе, а посему применимость ССВР для описания патофизиологии сепсиса была поставлена под сомнение, поскольку они отображают воспаление и специфический ответ организма на угрозу в виде инфекции или других причин альтерации, но не указывают на нарушения регуляции, приводящие к опасным для жизни реакциям. Выражаясь более категорично: критерии ССВР (два и более), применяемые по настоящее время для идентификации сепсиса, были признаны бесполезными.

В рекомендациях «*Sepsis-3*» предлагается использовать только две: «сепсис» (состояние, ранее определяемое как тяжёлый сепсис) и «септический шок», что в клиническом понимании близко к прежнему определению шока при сепсисе, однако имеет существенные отличия в сущностном понимании патологических механизмов формирования этого состояния.

Под сепсисом следует понимать угрожающую жизни дисфункцию органов вследствие дизрегуляции реакции ответа организма на инфекцию. СШ является подвидом сепсиса, в основе которого лежат нарушения циркуляции и клеточного метаболизма. Именно признание важности нарушения метаболизма на клеточном, а не лишь на сосудистом уровне, отличает новое определение СШ от предложенного в 2001 г.

Рабочая группа консенсуса «*Sepsis-3*» руководствовалась необходимостью определения наиболее удачных, не громоздких и воспроизводимых в любых клинических условиях, в том числе и при ограниченном техническом оснащении отделения, критериев идентификации пациентов с инфекцией на наличие у них сепсиса. В итоге экспертами было предложено, что органная дисфункция может быть определена, как острое изменение в общем количестве баллов по шкале  $\text{SOFA} \geq 2$  вследствие

инфекции, что на практике отражает повышение на 10% риска госпитальной летальности в общей популяции пациентов с подозрением на инфекцию.

Для скрининга пациентов с подозрением на сепсис, не находящихся в ОРИТ предложена «экономная» модель шкалы SOFA, или qSOFA (quick/быстрая SOFA), включающая в себя следующие критерии:

- а) изменённое сознание (по шкале Глазго  $\leq 13$  баллов);
- б) снижение систолического АД до 100 мм рт.ст. и ниже;
- в) повышение частоты дыхательных движений (ЧДД) до уровня  $\geq 22$  в мин.

Присутствие хотя бы двух из трех критериев qSOFA является высоко значимым предиктором неблагоприятного исхода и требует лечения пациента в ОРИТ. Для скрининга сепсиса у пациентов, находящихся в ОРИТ, рекомендована полноценная шкала SOFA.

СШ — это сепсис, в сочетании с необходимостью проведения терапии вазопрессорами для подъёма среднего АД до уровня  $\geq 65$  мм рт.ст. и с уровнем лактата  $>2$  ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии.

Рабочая группа «Сепсис-3» также решила важную и в реальной практике трудноразрешимую с позиций рекомендаций АССП/SCCM (1991) задачу, соответствия клинических форм заболевания кодам МКБ-10. Так сепсис предложено кодировать **R65.20**, а СШ — кодом **R65.21**.

Экспертное медицинское сообщество нашей страны оперативно и динамично среагировало на появление новых научных данных. Так уже в феврале 2016 г. в Москве состоялся экспертный совет «Сепсис-2016», на котором эксперты РАСХИ посчитали оправданным расширить критерии диагноза определённые по итогам консенсуса «Сепсис-3» и внести в него в качестве дополнительного фактора — развитие дистантных пиемических очагов, появление которых может не приводить к органной дисфункции, но указывать на генерализацию

воспаления с повреждением тканей в других анатомических структурах.

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

Для формирования комплексного восприятия современного состояния проблемы следует все же понимать, что предложенные консенсусом «*Sepsis-3*» критерии диагностики сепсиса по-прежнему остаются преимущественно клинико-лабораторными, что подтверждает необходимость проведения дальнейших клинических и патологоанатомических и экспериментально-морфологических сопоставлений для достижения полного взаимопонимания по проблеме сепсиса между клиницистами и патологами.

Общепризнанным принципом современной терапии сепсиса и особенно СШ является тот, согласно которому на начальном этапе приоритетное значение придается достижению определенных целевых параметров гемодинамики и кислородного статуса, контролю над очагом инфекции и адекватной стартовой антибактериальной терапии. В плане инициальной реанимации поддерживается необходимость количественного возмещения жидкости (30 мл / кг) в первые 6 ч с момента поступления пациента с сепсис-индуцированной гипотензией или шоком.

Стратегия ранней целенаправленной терапии снижает госпитальную летальность пациентов, поступающих в состоянии СШ, поскольку именно они нуждаются в ранней гемодинамической поддержке, мониторинге нарушенных витальных функций и антимикробной терапии. А раннее хирургическое устранение источника и соблюдение современных, научно-обоснованных



принципов терапии при лечении сепсиса и шока достоверно улучшают результаты лечения.

У пациентов с сепсисом и СШ имеется выраженная гипоперфузия тканей. Дефицит тканевой перфузии может привести к тканевой гипоксии и, в свою очередь, к повышению уровня сывороточного лактата. В связи с чем, при сепсисе инфузионная терапия должна быть начата как можно раньше (мероприятия начинают проводить сразу после постановки диагноза, не дожидаясь поступления в ОРИТ), для достижения уже в первые 6 часов интенсивной терапии следующих целевых значений параметров:

- ЦВД 8-12 мм рт. ст.;
- среднее АД  $\geq 65$  мм рт. ст.;
- количество выделяемой мочи  $\geq 0,5$  мл/кг/ч;
- сатурация венозной ( $ScvO_2$ ) и смешанной венозной крови ( $SvO_2$ ) 70% и 65% соответственно;
- нормализация уровня лактата крови.

Основные направления интенсивной терапии сепсиса и СШ включают: алгоритм инфузионной терапии, применение вазопрессоров, алгоритм инотропной терапии, нутритивную поддержку, избирательное использование малых доз стероидов, алгоритм ИВЛ при респираторном дистресс-синдроме взрослых, протокол седации и анальгезии, протокол контроля гликемии, протокол лечения острой почечной недостаточности, профилактику тромбоза глубоких вен и тромбоэмболических осложнений, профилактику стресс-язв ЖКТ и возникновения желудочно-кишечных кровотечений.

При РГП является оправданным использование модифицированных критериев локальной инфекции и АС. Прогностическим порогом, разделяющим перитонит без сепсиса и АС является убедительная констатация синдрома кишечной недостаточности 2-3 стадии в сочетании с признаками органной дисфункции, соответствующие оценке по шкале SOFA  $\geq 4$  баллам.

При распространенном гнойном перитоните является оправданным применение модифицированных критериев генерализации инфекции, как отражающих тяжесть состояния пациентов, так и определяющих выбор оптимального варианта контроля над источником внутрибрюшной инфекции.

Основой для успешного лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом является возможность дифференцированного выбора того или иного варианта тактического решения, реализуемая в рамках общей лечебно-диагностической концепция АС.

Активная дифференцированная тактика обеспечения хирургического контроля над источником распространенного гнойного перитонита, основанная на приоритетном выполнении программированной релапаротомии, позволяет добиться снижения частоты осложнений и летальности в первую очередь у больных с абдоминальным сепсисом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия): Российские национальные рекомендации / Под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р. — М.: Боргес, 2011. — 98 с.
2. Алиев С.А. Результаты хирургического лечения больных со стенозирующим колоректальным раком, осложненным перфорацией опухоли, диастатическим разрывом ободочной кишки и абдоминальным сепсисом. *Российский онкологический журнал*. 2011;2:13-18.
3. Алиев С.А., Алиев Э.С., Ибрагимов Ф.И. Сепсис: эволюция взглядов, унификация критерии в свете современных представлений. Обзор литературы. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2017;2:8-16.
4. Белик Б.М., Ефанов С.Ю., Маслов А.И. и др. Роль интрапортальных инфузий в коррекции функциональной недостаточности печени и эндотоксикоза при распространённом перитоните. *Новости хирургии*. 2015;3:296-301.
5. Вельков В.В. Пресепсин — новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2012;2:56-62.
6. Вершинина М.Г., Кухтина Н.Б. Лабораторная диагностика сепсиса в условиях многопрофильного стационара. *Хирургия*. 2014;6:74-76.
7. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б. Сепсис: клинко-патогенетическая концепция, диагностика и интенсивная терапия. *Consilium medicum. Хирургия*. 2017;7-1 (19):8-14.
8. Гостищев В.К., Сажин П.В., Авдовенко А.Л. Перитонит. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 240 с.
9. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские национальные рекомендации. — М.: Литтерра, 2010. — 87 с.
10. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Син-

дром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии. — М.: Мед Эксперт Пресс, 2005. — 460 с.

11. Карсанов А.М., Маскин С.С., Климович И.Н. и др. Варианты тактических решений при осложненной интраабдоминальной инфекции. *Московский хирургический журнал*. 2014;2:67-72.

12. Карсанов А.М., Маскин С.С., Слепушкин В.Д. и др. Клинико-эпидемиологическое значение системного воспаления и сепсиса. *Вестник хирургии*. 2015;4:99-103.

13. Клиническая хирургия. Национальное руководство. Том 1. М.: ГЭОТАР — Медиа, 2008. — С. 489-507.

14. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности. *Русский медицинский журнал*. 2014;4:321-323.

15. Коровин А.Я., Базлов С.Б., Андреева М.Б., Яценко А.В. Ишемические реперфузионные проявления у больных с распространенным перитонитом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;7:98-101.

16. Ларичев А.Б. Снова о сепсисе: философия диалектического единства дефиниции и клинической практики. *Хирургия*. 2015;10:84-87.

17. Лекманов А.У., Миронов П.И. Комментарии к материалам Surviving Sepsis Campaign-2012. *Росс. вестн. детск. хирур. анестезиол. и реаниматол.* 2013;2:48-53.

18. Маскин С.С., Дербенцева Т.В., Карсанов А.М. и др. Плановые и срочные релапаротомии при послеоперационных внутрибрюшных осложнениях. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;7:101-106.

19. Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В., Матюхин В.В., Карсанова З.О. Дифференцированный выбор тактических решений при генерализованной внутрибрюшной инфекции. *Московский хирургический журнал*. 2015;1:36-41.

20. Миронов П.И., Лекманов А.У. Диагностические и лечебные аспекты сепсиса в педиатрии с позиций Surviving Sepsis

Campaign. *Росс. вестн. детск. хирур. анестезиол. и реаниматол.* 2013;2:38-47.

21. Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса. *Архив патологии.* 2016;78 (6):3-8.

22. Нехаев И.В. Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии. АБВ-пресс. М., 2011. — 207 с.

23. Руднов В.А. Брезгин Ф.Н. Гемодинамическая поддержка при септическом шоке (Методическое пособие). Екатеринбург, 2012. — 24 с.

24. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис и терагностика. На пути к персонализированной медицине. *Вестн анестезиол и реаниматол.* 2015;6:60-67.

25. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Эволюция представлений о сепсисе. История продолжается. *Инфекции в хирургии.* 2015;2:6-10.

26. Сажин В.П., Карсанов А.М., Маскин С.С., Ремизов О.В. Что такое сепсис: 25-летний опыт развития концепции. *Хирургия.* 2017;1:82-87.

27. Сепсис в начале 21 века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. Практическое руководство под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р. — М.: Литтерра, 2006. — 172 с.

28. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р. — М.: МИА. — 2010. — 352 с.

29. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство под ред. Гельфанда Б.Р. — М.: МИА. — 2017. — 406 с.

30. Слепушкин В.Д. BIS-мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии. Москва-Владикавказ, 2013. — 90 с.

31. Слепушкин В.Д., Аддаев Д.А. Влияние норадреналина на диурез и на экскрецию электролитов. *Физиологический жур-*

нал СССР. 1975;1:141-145.

32. Слепушкин В.Д., Тетов Х.А., Ахильгова Л.М. Иммунонутритивная поддержка у больных с сепсисом. *Аллергология и иммунология*. 2011;12 (1):С. 96.

33. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации. — М.: Боргес, 2012. — 94 с.

34. Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Тимербулатов Ш.В. и др. Диагностика и лечение ишемически-реперфузионных нарушений при синдроме интраабдоминальной гипертензии. *Хирургия*. 2012;7:58-63.

35. Хирургические инфекции. Руководство / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. — С-П.: Питер, 2003. — 853 с.

36. Чернов В.Н., Белик Б.М., Ефанов С.Ю. Патогенез нарушения висцеральных функций при распространённом перитоните. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2014;4:35-38.

37. Шляпников С.А., Стожаров В.В., Зуева Л.П. и др. Основные принципы применения клинико-статистических групп по лечению тяжёлого сепсиса. *Инфекции в хирургии*. 2015;1:3-10.

38. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376 (9749):1339-1346.

39. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29 (7):1303-1310.

40. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369 (9):840-851.

41. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE. et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA*. 2009;301 (22):2362-2375.

42. Aubron C, Bellomo R. Infusion of hydroxyethyl starch-containing fluids. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79 (9):1088-1092.

43. Bauer PR, Kashyap R, League SC. et al. Diagnostic accuracy and clinical relevance of an inflammatory biomarker panel for sepsis in adult critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84 (2):175-180.
44. Bauman ZM, Killu KF, Rech MA. Racial differences in vasopressor requirements for septic shock. *Shock*. 2014;41 (3):188-192.
45. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112 (1):235-243.
46. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101 (6):1481-1483.
47. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358 (2):125-139.
48. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ. et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122 (8):2711-2719.
49. Cheng B, Xie G, Yao S. et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med*. 2007;35 (11):2538-2546.
50. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C. et al. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192 (8): 958-64.
51. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371 (9610):387-394.
52. Cooke CR, Iwashyna TJ. Sepsis mandates: improving inpatient care while advancing quality improvement. *JAMA*. 2014;312 (14):1397-1398.
53. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG. et al. EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288 (22):2827-2835.

54. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S. et al. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17 (2):70-78.
55. Czura CJ. «Merinoff symposium 2010: sepsis»-speaking with one voice. *Mol Med*. 2011;17 (1-2):2-3.
56. Das K, Ozdogan M, Karateke F. et al. Comparison of APACHE II, P-POSSUM and SAPS II scoring systems in patients underwent planned laparotomies due to secondary peritonitis. *Ann Ital Chir*. 2014;85 (1):16-21.
57. Delaney A, Peake SL, Bellomo R. et al. Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation trial statistical analysis plan. *Emerg Med Australas*. 2013;25 (5):406-415.
58. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39 (2):165-228.
59. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40 (4):463-475.
60. Donnelly JP, Hohmann SF, Wang HE. Unplanned readmissions after hospitalization for severe sepsis at academic medical center-affiliated hospitals. *Crit Care Med*. 2015;43 (9):1916-1927.
61. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2010;6:331-334.
62. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2012;18 (6):891-897.
63. Faiz AS, Khan I, Beckman MG. et al. Characteristics and Risk Factors of Cancer Associated Venous Thromboembolism. *Thromb Res*. 2015;136 (3):535-541
64. Finfer S, Bellomo R, Boyce N. et al. SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350 (22):2247-2256.



65. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK. et al. International forum of acute care trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis — current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193 (3):259-272.
66. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M. et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113 (10):159-166.
67. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41 (5):1167-1174.
68. Gamez-Diaz LY, Enriquez LE, Matute JD. et al. Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011;18 (8):807-815.
69. Granja C, Póvoa P, Lobo C. et al. The predisposition, infection, response and organ failure (PIRO) sepsis classification system: results of hospital mortality using a novel concept and methodological approach. *PLoS One*. 2013;8 (1):e53885.
70. Guidet B, Martinet O, Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012;16 (30):R94.
71. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R. et al. GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336 (7652):1049-1051.
72. Hall MJ, Williams SN, De Frances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*. 2011;62:1-8.
73. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA. et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340 (6):409-417.
74. Hecker A, Uhle F, Schwandner T. et al. Diagnostics, thera-

py and outcome prediction in abdominal sepsis: current standards and future perspectives. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399 (1):11-22.

75. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2010;50 (6):814-820.

76. Henke PK, Arya S, Pannucci C. et al. Procedure-specific venous thromboembolism prophylaxis: a paradigm from colectomy surgery. *Surgery*. 2012;152 (4):528-534.

77. Horeczko T, Green JP, Panacek EA. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the Emergency Department. *West J Emerg Med*. 2014;15 (3):329-336.

78. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13 (12):862-874.

79. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD. et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27 (7):1230-1251.

80. Huang CT, Tsai YJ, Tsai PR. et al. Severe Sepsis and Septic Shock: Timing of Septic Shock Onset Matters. *Shock*. 2016;45 (5):518-524.

81. Huang DT, Angus DC, Barnato A. et al. Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: methodology of ProCESS, ARISE, and ProMISe. *Intensive Care Med*. 2013;39 (10):1760-1775.

82. Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R. et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med*. 2011;270 (1):32-40.

83. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ. et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol Rev*. 2013;93 (3):1247-1288.

84. Iwashyna TJ, Angus DC. Declining case fatality rates for severe sepsis: good data bring good news with ambiguous impli-

cations. *JAMA*. 2014;311 (13):1295-1297.

85. Iwashyna TJ, Govindan S. Did they just prove that a diagnosis of «septic shock» is meaningless? *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189 (10):1156-1157.

86. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S. et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311 (13):1308-1316.

87. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D. et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372 (17):1629-1638.

88. Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001;29 (8):1526-1531.

89. Kempker JA, Martin GS. The changing epidemiology and definitions of sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37 (2):165-179.

90. Kisat M, Villegas CV, Onguti S. et al. Predictors of sepsis in moderately severely injured patients: an analysis of the National trauma data bank. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14 (1):62-68.

91. Kollef M, Micek S, Hampton N. et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012;54 (12):1739-1746.

92. Kumar G, Kumar N, Taneja A. et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*. 2011;140 (5):1223-1231.

93. Kwan A, Hubank M, Rashid A. et al. Transcriptional instability during evolving sepsis may limit biomarker based risk stratification. *PLoS One*. 2013;8 (3):e60501.

94. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40 (3):754-761.

95. Leligidowicz A, Dodek PM, Norena M. et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189 (10):1204-1213.

96. Levy MM, Artigas A, Phillips GS. et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12 (12):919-924.
97. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR. et al. Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38 (2):367-374.
98. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003;31 (4):1250-1256.
99. Liesenfeld O, Lehman L, Hunfeld KP, Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *Eur J Microbiol Immunol.* 2014;4 (1):1-25.
100. Liu V, Escobar GJ, Greene JD. et al. Hospital Deaths in Patients With Sepsis From 2 Independent Cohorts. *JAMA.* 2014;312 (1):90-92.
101. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2013;31 (17):2189-2204.
102. Marshall JC. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). *Clinical Trials for the Treatment of Sepsis Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* 1995;19:122-138.
103. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37 (7):2290-2298.
104. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10 (6):701-706.
105. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moos M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003; 348 (16):1546-1554.
106. McPherson D, Griffiths C, Williams M. et al. Sepsis-associated mortality in England: an analysis of multiple cause of death

- data from 2001 to 2010. *BMJ Open*. 2013;3 (8):2586-2612.
107. Mik M, Magdzinska J, Dziki L. et al. Relaparotomy in colorectal cancer surgery — do any factors influence the risk of mortality? A case controlled study. *Int J Surg*. 2014;12 (11):1192-1197.
108. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Gupta SK. An introduction of Tertiary Peritonitis. *J Emerg Trauma Shock*. 2014;7 (2):121-123.
109. Monn MF, Hui X, Lau BD. et al. Infection and venous thromboembolism in patients undergoing colorectal surgery: what is the relationship? *Dis Colon Rectum*. 2014;57 (4):497-505.
110. Moore LJ, McKinley BA, Turner KL. et al. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J Trauma*. 2011;70 (3):672-680.
111. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R. et al. CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-1911.
112. Namas R, Ghuma A, Hermus L et al. The acute inflammatory response in trauma/hemorrhage and traumatic brain injury: Current state and emerging prospects. *Libyan J Med*. 2009;4 (3):97-103.
113. Nessler N, Defontaine A, Launey Y. et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med*. 2013;39 (5):881-888.
114. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*. 2011;412 (23-24):2157-2161.
115. Opitz B, Eitel J, Meixenberger K. et al. Role of Toll-like receptors, NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in endothelial cells and systemic infections. *Thromb Haemost*. 2009;102 (6):1103-1109.
116. Ortego A, Gaieski DF, Fuchs BD. et al. Hospital-based acute care use in survivors of septic shock. *Crit Care Med*. 2015;43 (4):729-737.
117. Park DW, Chun BC, Kim JM. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic

shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012;27 (11):1308-1314.

118. Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185 (2):133-139.

119. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD000567.

120. Perner A, Haase N, Guttormsen AB. et al. 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367 (2):124-134.

121. Pittet D, Rangel-Fausto MS, Li N. et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Int Care Med.* 1995;21 (4):302-309.

122. Prescott HC. Toward a nuanced understanding of the role of infection in readmissions after sepsis. *Crit Care Med.* 2016; 44 (3):634-635.

123. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J. et al: Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009;151 (8):566-576.

124. Ranieri VM, Rubenfeld GD., Thompson BT. et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307 (23):2526-2533.

125. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care — reasons for caution. *N Engl J Med.* 2014;370 (18):1673-1676.

126. Rhee C, Kadri SS, Danner RL. et al. Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care.* 2016;20 (1):89.

127. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.*

2001;345:1368-1377.

128. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312 (7023):71-72.

129. Sendid B, Dotan N, Nseir S. et al. Antibodies against glucan, chitin, and *Saccharomyces cerevisiae* mannan as new biomarkers of *Candida albicans* infection that complement tests based on *C. albicans* mannan. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15 (12):1868-1877.

130. Shankar-Hari M, Bertolini G, Brunkhorst FM. et al. Judging quality of current septic shock definitions and criteria. *Crit Care*. 2015;19 (1):445.

131. Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med*. 2015;41 (5):909-911.

132. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801-810.

133. Sjoding MW, Prescott HC, Wunsch H. et al. Longitudinal changes in ICU admissions among elderly patients in the United States. *Crit Care Med*. 2016;44 (7):1353-1360.

134. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT. et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42 (3):625-631.

135. Teloken PE, Spilsbury K, Levitt M. et al. Outcomes in patients undergoing urgent colorectal surgery. *ANZ J Surg*. 2014;84 (12):960-964.

136. Trivedi V, Bavishi C, Jean R. Impact of obesity on sepsis mortality: A systematic review. *J Crit Care*. 2015;30 (3):518-524.

137. van Ruler O, Boermeester MA. Surgical treatment of secondary peritonitis: A continuing problem. German version. *Chirurg*. 2016;87 (1):13-19.

138. Vincent JL. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38 (10):534-538.

139. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173 (3):256-263.

140. Vincent JL, Moreno R, Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22 (7):707-710.
141. Vincent JL, Rello J, Marshall J. et al. (EPIC II Group of Investigators). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302 (21):2323-2329.
142. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369 (18):1726-1734.
143. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381 (9868):774-775.
144. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL. et al. Postoperative sepsis in the United States. *Ann Surg.* 2010;252 (6):1065-1071.
145. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med.* 2013;41 (6):1450-1457.
146. Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 (2):216-220.
147. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S. et al. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med.* 2014; 29 (2): 87-95.
148. Weiss M, Huber-Lang M, Taenzler M. et al. Different patient case mix by applying the 2003 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definitions instead of the 1992 ACCP/SCCM sepsis definitions in surgical patients: a retrospective observational study. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9:25.
149. Whippy A, Skeath M, Crawford B. et al. Kaiser Permanente's performance improvement system, part 3: multisite improvements in care for patients with sepsis. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2011;37 (11):483-493.
150. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der



Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5 (1):36-44.

151. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191 (3):309-315.

152. Zou Qi, Wen W, Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med*. 2014;5 (1):16-19.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### **Карсанов Алан Мухарбекович**

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии; врач-онколог НУЗ «Узловая больница на ст. Владикавказ ОАО «РЖД», г. Владикавказ, *karsan@inbox.ru*.

### **Сажин Вячеслав Петрович**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсом эндохирургии ФДПО Рязанского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова; главный хирург Центрального федерального округа, г. Рязань.

### **Маскин Сергей Сергеевич**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Волгоградского государственного медицинского университета; член проблемной комиссии «Оказание экстренной хирургической помощи при неотложных состояниях» Научного Совета РАН по проблемам скорой медицинской помощи, г. Волгоград.

### **Ремизов Олег Валерьевич**

Доктор медицинских наук, профессор, ректор Северо-Осетинской государственной медицинской академии, г. Владикавказ.

### **Коровин Александр Яковлевич**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар.

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПРЕДИСЛОВИЕ .....                                                                                 | 3  |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....                                                                           | 5  |
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                    | 6  |
| I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ СЕПТИЧЕСКОГО<br>СИНДРОМА .....                                  | 15 |
| 1.1. История изучения сепсиса .....                                                               | 15 |
| 1.2. Септический синдром сквозь призму системной воспалительной<br>реакции .....                  | 19 |
| 1.3. Значение воспалительно-коагуляционных предикторов<br>при осложнениях рака толстой кишки..... | 27 |
| 1.4. Концепция PIRО и расширенные клинико-лабораторные<br>критерии сепсиса (2001) .....           | 34 |
| 1.5. Дефиниция сепсиса: 25-летний итог поиска истины .....                                        | 37 |
| 1.6. Третий международный консенсус определений сепсиса и<br>септического шока .....              | 47 |
| 1.7. Особенности микробной этиологии сепсиса.....                                                 | 53 |
| II. РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ<br>ЭПИДЕМИОЛОГИИ СЕПСИСА.....                               | 60 |
| III. ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ПАТОБИОЛОГИИ СЕПСИСА .....                                                   | 70 |
| 3.1. Воспаление, инфекция, сепсис .....                                                           | 70 |
| 3.1.1. Воспаление .....                                                                           | 70 |
| 3.1.2. Инфекция.....                                                                              | 74 |
| 3.1.3. Сепсис .....                                                                               | 75 |
| 3.2. Цитокины при сепсисе .....                                                                   | 78 |
| 3.3. Патофизиологические концепции сепсиса .....                                                  | 82 |

|                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.4. Современное понимание патофизиологии сепсиса согласно консенсусу «Сепсис-3».....               | 86  |
| IV. ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА .....                                                                       | 90  |
| 4.1. Критерии органно-системной дисфункции при сепсисе.....                                         | 90  |
| 4.2. Микробиологическая диагностика сепсиса.....                                                    | 96  |
| 4.3. Лабораторные маркеры тяжести системной воспалительной реакции и сепсиса.....                   | 100 |
| V. ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ .....                                           | 111 |
| 5.1. Общая концепция лечения.....                                                                   | 111 |
| 5.2. Первичные мероприятия интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока .....           | 112 |
| 5.3. Антимикробная терапия сепсиса .....                                                            | 113 |
| 5.4. Контроль источника инфекционного процесса .....                                                | 124 |
| 5.5. Принципиальные положения интенсивной терапии сепсиса....                                       | 124 |
| VI. КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ КРИТЕРИЕВ СЕПСИСА .....                                       | 143 |
| 6.1. Модифицированные критерии абдоминального сепсиса при распространённом гнойном перитоните ..... | 143 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                                                                                     | 171 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                             | 179 |
| СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....                                                                            | 194 |

*Научное издание*

**КАРСАНОВ А.М., САЖИН В.П., МАСКИН С.С., РЕМИЗОВ О.В.,  
КОРОВИН А.Я.**

## **СЕПСИС**

Книга издана в авторской редакции

Компьютерная верстка – *А.В. Черная*

Дизайн обложки – *Е.Н. Макарова*

Подписано в печать 15.09.17.

Формат бумаги 60×84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Гарнитура «Myriad».

Печать цифровая. Усл. п.л. 11,3.

Тираж 300 экз. Заказ №87.

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Минздрава России

362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47

Отпечатано ИП Цопановой А.Ю.

362002, Владикавказ, пер. Павловский, 3