

**Л.А.Мальцева, Л.В.Усенко,
Н.Ф.Мосенцев**

СЕПСИС

**Этиология
Эпидемиология
Патогенез
Диагностика
Интенсивная терапия**



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2005**

УДК 616.94
ББК 54.11
М21

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Авторы:

Мальцева Людмила Алексеевна – проф. кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетров. гос. мед. академии, докт. мед. наук.

Усенко Людмила Васильевна – зав. кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетров. гос. мед. академии, член-корр. НАН и АМН Украины, засл. деятель науки, лауреат Государственной премии Украины и премии Правительства РФ, докт. мед. наук, проф.

Мосенцев Николай Федорович – зав. отделением гнойно-септической реанимации Днепропетров. обл. клинической больницы им. И.И.Мечникова.

Мальцева Л.А.

М21 Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л.А.Мальцева, Л.В.Усенко, Н.Ф.Мосенцев. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 176 с.; илл.

ISBN 5-98322-105-1

Монография посвящена актуальной проблеме современной медицины критических состояний – сепсису. На основании последних опубликованных данных, посвященных этой теме, отражены этиология, эпидемиология и патогенез сепсиса, освещены вопросы диагностики и принципы современной интенсивной терапии. Приведены данные собственных разработок, в том числе методики применения полифункционального плазмозаменивателя с газотранспортной функцией – перфторана.

Предназначена для врачей-анестезиологов и смежных специалистов, сталкивающихся с проблемой лечения сепсиса, а также для врачей-интернов.

УДК 616.94
ББК 54.11

ISBN 5-98322-105-1

© Мальцева Л.А., Усенко Л.В.,
Мосенцев Н.Ф., 2005

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2005

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Предисловие	5
Глава 1. Эпидемиология. Этиология. Терминология	6
Глава 2. Современный взгляд на патогенез и диагностику сепсиса	24
Глава 3. Кандидозная инфекция	37
Глава 4. Антибактериальная химиотерапия	49
Глава 5. Гемодинамическая поддержка	77
Глава 6. Общие сведения о низкомолекулярных гепаринах	97
Глава 7. Энтеральное питание при сепсисе	106
Глава 8. Экспериментальные направления терапии сепсиса ...	121
Глава 9. Сведения о перфторане	124
Глава 10. Ключевые рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока	134
Приложение	154
Литература	160

ПРЕДИСЛОВИЕ

Никто к ветхой одежде не приставляет заплаты из небеленой ткани: иначе вновь пришитое отдерет от старого, и дыра будет еще хуже.

Никто не вливает вина молодого в мехи ветхие: иначе молодое вино прорвет мехи, и вино вытечет, и мехи пропадут; но вино молодое надобно вливать в мехи новые.

От Марка, 2:21–22.

В настоящее время сепсис рассматривается как инфекционно-индуцированный синдром, который характеризуется многими клиническими симптомами и признаками, включая лихорадку или гипотермию, лейкоцитоз или лейкопению, тахикардию, тахипноэ.

Многие попытки поиска специфической терапии для снижения заболеваемости и летальности при сепсисе не оправдали надежд, но эти неудачи ускорили изменение взглядов на патофизиологию сепсиса и привели к заключению, что сепсис — более, чем исключительно воспалительный процесс.

В патогенетической терапии сепсиса, с позиций доказательной медицины, признаны эффективными ранняя диагностика инфекции, хирургическая санация септических очагов, рациональная антибактериальная и поддерживающая интенсивная терапия, направленная, главным образом, на обеспечение адекватных тканевой перфузии и оксигенации, клеточного метаболизма.

Концепция эмпирической реоксигенации путем достижения супранормальных значений доставки и потребления кислорода (Shoemaker W.C., 1987, 1998) в последние годы признана неэффективной и в ряде случаев даже вредной (Wheeler A.P., Bernard G.R., 1999).

В предлагаемой вниманию читателей книге учтены мировой опыт лечения больных тяжелым сепсисом и септическим шоком, международная терминология, а также предложены новые пути оптимизации поддерживающей терапии, направленные на обеспечение адекватной тканевой перфузии и оксигенации с использованием перфторуглеродов.

Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ЭТИОЛОГИЯ. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Сепсис с острой органной дисфункцией – актуальная проблема современного здравоохранения. В США ежегодно регистрируется более 750 000 случаев тяжелого сепсиса, который является ведущей причиной летальности в отделениях интенсивной терапии некардиологического профиля. Несмотря на достижения медицины критических состояний, тяжелый сепсис продолжает ассоциироваться с уровнем летальности от 28 до 50% (Balk R.A., 2002). Тот факт, что более 500 тыс. больных умирает ежегодно от тяжелого сепсиса (более 1400 человек ежедневно) показывает, что до сих пор недооценивается влияние этой патологии на всю систему здравоохранения (Friedman G., Silva E., Vincent J-L., 1998).

По оценкам экспертов государств – членов Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), ежегодно выявляется более 1,5 млн. случаев тяжелого сепсиса, а экономические затраты на лечение пациентов составляют 16,7 миллиардов долларов США. Кроме того, ожидается значительное увеличение числа больных с риском развития сепсиса в следующем десятилетии в связи с развитием инвазивных медицинских технологий, бесконтрольным применением антибиотиков широкого спектра действия, увеличением количества микробов, устойчивых к антибиотикам и антисептикам (Raymond D.P. et al., 2003).

В последние 30 лет отмечено достоверное изменение локализации инфекции у септических больных (Linde-Zwabee W.T. et al., 1999). Инфекция легких является доминирующей локализацией и составляет 36% от всех инфекций, на органы брюшной полости и мочевыводящие пути приходится 27 и 21% соответственно. Первичная инфекция крови, т.е. без других источников инфекции, зарегистрирована у 20% больных. Локализация инфекций была идентифицирована в 92% у 2803 больных в 9 исследованиях (Alberti C. et al., 2002), в 8% случаев первичный источник инфекции установить не удалось.

R.A.Balk (2002) приводит данные четырех когортных исследований, демонстрирующих распространенность тяжелого сепсиса у госпитализированных пациентов и летальность в этих случаях (табл. 1).

Участниками Европейской септической группы (ЕСГ), Европейского Консорциума по интенсивной терапии представлены результаты международного проспективного мультицентрового когортного исследования, проведенного в течение года в 28 отделениях интенсивной терапии 6 стран Европы, Канады и Израиля. В исследование было включено 14 364 пациента, из которых 6011 находились в ОИТ до 24 ч, а 8353 – более 24 ч (Alberti C. et al., 2002). 3946 эпизо-

Таблица 1

**Результаты когортных эпидемиологических исследований
при тяжелом сепсисе (Baik R.A., 2002)**

Исследование	Дизайн исследования	Число пациентов	Длительность исследования	Частота случаев тяжелого сепсиса	Летальность, %
Rangel-Frausto et al., 1995, США, Айова	Проспективное	3708 (2527 с критериями ССВО*)	28 дней, последующие 9 мес.	13% в 3 отделениях интенсивной терапии (ОИТ)	20
Brun-Buisson et al., 1995, Франция	Проспективное, в 170 отделениях интенсивной терапии	11 828	2 мес.	9% от поступивших в ОИТ	56 (до 28-го дня)
Sands et al., 1997, 8 центров, США	Проспективное, в 8 академических центрах	12 759	15 мес.	10% от всех пациентов ОИТ	34 (до 28-го дня), 45 (до 5 мес.)
Angus et al., 2001, семь штатов США	Ретроспективное 847 госпиталей	6 621 559	12 мес.	0,3% всей популяции США, 2% госпитализированных	28,6

* Синдром системного воспалительного ответа.

дов инфекции были установлены при поступлении пациентов в ОИТ, их характеристика приведена в таблице 2.

Особый интерес представляют микробиологические данные, характеризующие этиологию сепсиса в последние годы. В отличие от характеристик, представленных экспертами многоцентрового европейского исследования EPIC в 1992 г., спектр возбудителей сепсиса в последние годы меняется с увеличением роли грампозитивных кокков до 37% при доминировании грамотрицательных бацилл (45%); *Candida spp.* и грибы составляют до 10% всех изолятов. В таблице 3 представлены микробиологические характеристики возбудителей сепсиса по данным ЕСГ.

В другом проспективном когортном исследовании, проведенном D.P.Raumond и соавт. (2003) в микробиологической лаборатории университета Вирджинии с использованием системы VITEK, установлено, что 21,96% грамотрицательных бактерий устойчивы ко всем аминогликозидам, цефалоспорином, карбапенемам

Таблица 2

**Характеристика эпизодов инфекции, установленных
при поступлении пациентов в ОИТ**

Характеристики	Общее количество (n=3946)	Инфекции без ССВО (n=707, 17,9%)		Сепсис (n=1115, 28,3%)		Тяжелый сепсис (n=944, 23,9%)		Септический шок (n=1180, 29,9%)	
	абс.	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Внегоспитальная инфекция	1432	287	20,0	453	31,6	301	21,0	391	27,3
Приобретенная в госпитале	1114	177	15,9	291	26,1	272	24,4	374	33,6
Приобретенная в ОИТ	1400	243	17,4	371	26,5	371	26,5	415	29,6
По локализации:	2438	478	19,6	702	28,8	621	25,5	637	26,1
респираторные									
желудочно-кишечные	533	57	10,7	143	26,8	88	16,5	245	46,0
первичная бактериемия	489	57	11,7	114	23,3	131	26,8	187	38,2
мочевыводящий тракт	433	87	20,1	107	24,7	108	24,9	131	30,3
множественные очаги	531	69	13,0	125	23,5	157	29,6	180	33,9
Микробиологически документированы	2804	456	16,3	785	26,2	728	26,0	885	31,6
Клинически документированы	1142	251	22,0	380	33,3	216	18,9	295	25,8
Инфекции кровотока	774	66	8,5	173	22,4	216	27,9	319	41,2
Некровяные инфекции	3172	641	20,2	942	29,7	728	23,0	861	27,1
Грамположительные	1525	232	15,2	367	24,1	428	28,1	498	32,7
Грамотрицательные	1890	304	16,1	539	28,5	460	24,3	587	31,1
<i>Candida, fungi</i>	411	78	19,0	84	20,4	89	21,7	160	38,9
Полимикробные	968	156	16,1	249	25,7	249	25,7	314	32,4

Таблица 3

Микробиологические характеристики возбудителей сепсиса по данным ЕСГ

Характеристика инфекции	Внебольничные инфекции (n=1504)		Госпитальные инфекции (n=1192)		Инфекции в ОИТ (n=1581)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число микробиологически документированных инфекций	824	54,8	841	70,6	1356	85,8
Число инфекций кровотока	241	29,2	280	33,3	309	22,8
Полимикробные инфекции	236	28,6	349	41,5	459	33,8
Общее число микроорганизмов	1147		1347		1985	
<i>Staph. aureus</i>	134	11,7	185	13,7	295	14,9
Другие грамположительные кокки	315	27,5	296	22,0	447	22,5
Общее число грамположительных кокков	449	39,1	481	35,7	742	37,4
<i>Haemophilus, Moraxella</i>	71	6,2	39	2,9	67	3,4
<i>E. coli, Proteus</i>	154	13,4	150	11,1	210	10,6
<i>Enterobacteriaceae</i>	80	7,0	178	13,2	263	13,2
Аэробные грамотрицательные бактерии	81	7,1	251	18,6	381	19,2
Другие грамотрицательные бактерии	19	1,7	27	2,0	56	2,8
Все грамотрицательные бактерии	405	35,3	645	47,9	977	49,2
Анаэробы	37	3,2	35	2,6	31	1,6
Микобактерии, вирусы, паразиты	104	9,1	25	1,9	11	0,6
<i>Candida spp., fungi</i>	103	9,0	140	10,4	192	9,7
Внутриклеточные микробы	25	2,2	8	(0,6)	2	(0,1)
Другие	24	2,1	13	1,0	30	1,5

и фторхинолонам, что приводит к более тяжелому течению сепсиса, развитию пневмоний или катетерных инфекций, суперинфекции резистентными штаммами грамположительных кокков и грибами, высокой летальности (27,1%). Авторы не выявили значимых различий в летальности, обусловленной заболеваниями, вызванными резистентными и чувствительными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* (Но P.L., 2003).

Ученые группы по изучению антимикробной резистентности в Гонконге в 2003 г. (Ho P.L., 2003) включили в исследование 1697 пациентов, находившихся в ОИТ 10 медицинских центров. Выявлено 12,1% метициллин-резистентных штаммов *St. aureus*, 14% цефтазидим-резистентных грамотрицательных бактерий, 13% ванкомицин-резистентных энтерококков, что сопровождалось увеличением продолжительности пребывания пациентов в ОИТ, применением большого числа антибиотиков, а также значительным риском трансмиссии этих резистентных штаммов другим пациентам.

Установлено, что сепсис повышает риск смерти в течение 5 лет после перенесенного септического эпизода. Механизмы этого открытия могут заключаться в персистирующей органной дисфункции вследствие отрицательных эффектов используемых методов поддерживающей терапии, в частности ИВЛ (Opal S.M., Cohen J., 1999).

Терминология

В 1991 г. Американская коллегия торакальных хирургов и общество медицины критических состояний провели согласительную конференцию, целью которой стала разработка концептуальных и практических границ определения системной воспалительной реакции на инфекцию, сопровождающуюся прогрессирующим повреждением органов. Реакция определялась общим термином «сепсис» и включала сепсис-ассоциированную органную дисфункцию. Конференция проходила под председательством R. Bone и рассматривала широкий спектр определений сепсиса с целью поиска наиболее адекватных, которые можно было бы использовать для диагностики, мониторинга и лечения сепсиса, а также для разработки стандартизированного исследовательского протокола.

В 1992 г. ACCP/SCCM введено понятие SIRS (systemic inflammatory response syndrome), или синдром системного воспалительного ответа (ССВО). Определение предполагало запуск SIRS локальной или генерализованной инфекцией, травмой, ожогами или стерильными воспалительными процессами. Были разработаны и внедрены в клиническую и исследовательскую работу критерии SIRS. Однако расширившееся понимание патофизиологии сепсис-синдрома и результаты многочисленных клинических испытаний потребовали пересмотра определений сепсиса, принятых в 1992 г. В связи с этим в 2001 г. в Вашингтоне была проведена конференция по выработке консенсуса нового определения сепсис-синдрома, организованная Обществом медицины критических состояний (SECM), Европейским обществом интенсивной терапии (ACCP), Американским торакальным обществом (ATS) и обществом хирургической инфекции (SIS).

SIRS. Остается признанной концепция SIRS как системной воспалительной реакции, запускаемой различными инфекционными и неинфекционными факторами. Согласно критериям согласительной

конференции 1992 г., SIRS характеризуется наличием 2 или более клинических признаков:

- температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$;
- ЧСС >100 уд. в 1 мин;
- ЧДД >20 дыханий в 1 мин или $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт.ст.;
- число лейкоцитов $>12 \cdot 10^9/\text{л}$ или $<4 \cdot 10^9/\text{л}$;
- наличие юных форм $>10\%$.

При наличии 2 признаков синдром оценивали как умеренной (легкой) степени тяжести, 3 признаков – средней степени тяжести, при 3–4 признаках возрастает риск прогрессирования SIRS.

Приведенные критерии были слишком широкими и недостаточными специфичными для того, чтобы использовать их в распознавании причин, вызвавших развитие синдрома, или в идентификации индивидуального паттерна реакции каждого больного (Vincent J.-L., 1997; Stoiser B. et al., 1998; Ramsay G. et al., 2003).

Несмотря на то, что клинические проявления системного воспаления многообразны, биохимические маркеры могут быть более содержательными. Было выявлено повышение уровня циркулирующих ИЛ-6 (Taniguchi T. et al., 1999), адреномодулина (Ueda S. et al., 1999), растворимых (S)CD 14, ELAM-1, MIP-1 α (Stoiser B. et al., 1998), внеклеточной фосфолипазы A₂ (Hietaranta A. et al., 2002) и С-реактивного белка (Bernard G.R. et al., 2001) у больных с проявлениями SIRS по критериям 1992 г.

В будущем, на основе эпидемиологических исследований, станет возможным использование исключительно биохимических критериев в идентификации воспалительной реакции.

Стадии SIRS (Marshall J.C., 2000)

Стадия А: нормальный ответ на стресс, характеризующийся умеренным уменьшением системного сосудистого сопротивления и соразмерным увеличением сердечного выброса, физиологической артериовенозной разницей по кислороду, увеличением сердечного индекса (СИ), повышением потребления кислорода, нормальной концентрацией лактата.

Стадия В: чрезмерный ответ на стресс, характеризующийся потерей системного сосудистого сопротивления. При адекватно поддерживаемой преднагрузке и нормальном физиологическом резерве левого желудочка, сердечный выброс увеличивается для удовлетворения потребностей, созданных значительным уменьшением постнагрузки из-за системной вазодилатации. Уменьшается артериовенозная разница по кислороду. Несмотря на адекватность системного АД, развивается синдром полиорганной дисфункции (MODS).

Стадия С: декомпенсированный ответ на стресс, характеризующийся потерей системного сосудистого сопротивления. Сердечный выброс находится в пределах нормы или слегка повышен. Снижение постнагрузки приводит к тому, что физиологические резервы левого желудочка не способны поддерживать АД. Сниженное АД сохраняется даже в условиях адекватной преднагрузки. Снижение АД и нарушение

периферической утилизации O_2 ведут к тяжелому лактат-ацидозу. Это состояние гипотензии традиционно приписывается септическому шоку или шоку, возникающему при «естественном» развитии сепсиса.

Стадия D: претерминальная стадия, характеризующаяся наслоением сердечной недостаточности на выраженный ССВО — имеются гиподинамическая циркуляция с низким сердечным выбросом. Системное сосудистое сопротивление резко повышено. Общее потребление кислорода снижено в силу нарушения утилизации на периферии. Концентрация лактата значительно повышена. Летальный исход в этой стадии вероятен у большинства больных.

Сепсис

В отличие от SIRS, критерии сепсиса должны быть пересмотрены. В 1992 г. сепсис был определен как клинический синдром, характеризующийся наличием как инфекции, так и системной воспалительной реакции. При выборе того, какие диагностические критерии инфекции или системной воспалительной реакции должны быть пересмотрены, М.М. Levy и соавт. (2003) предлагают исходить из следующих принципов:

- возможность широкого использования критериев как в клинической практике у постели больного, так и для проведения клинических испытаний с целью улучшения понимания сепсиса и оптимальной тактики его интенсивной терапии;
- критерии должны быть достаточно чувствительны для идентификации у большинства больных;
- критерии должны быть удобными для запоминания и использования клиницистами;
- лабораторно-зависимые критерии должны использовать методы лабораторного анализа как доступные в настоящее время, так и разрабатываемые и доступные в недалеком будущем;
- критерии должны быть применимы как для взрослых, так и для детей и новорожденных.

Инфекция

Ранее инфекцию определяли как патологический процесс, вызванный инвазией в нормальные стерильные ткани или биологические жидкости или полости тела патогенных или потенциально патогенных микроорганизмов. Однако это определение, использованное в 1992 г., далеко не идеально. В качестве примера можно привести колит, вызванный *Clostridium difficile* в результате чрезмерного размножения микроорганизмов в толстом кишечнике, который не является стерильным. Следовательно, клиническая манифестация колита, вызванного *Cl. difficile* не обусловлена бактериальной инвазией нормальных стерильных тканей, так как цитопатологический процесс вызван секрецией экзотоксина в организме. Также часто встречаются случаи с подозрением на инфекцию без микробиологического подтверждения. Таким образом, сепсис (SIRS + инфекция) может проявляться только подозрением на инфекцию без микробиологического подтверждения (Angus D.C. et al., 2001).

М. М. Levy и соавт. (2003) составили перечень возможных признаков системного воспалительного ответа на инфекцию. Эти признаки неспецифичны. Так, высокий сердечный выброс наблюдается при проведении большинства хирургических вмешательств или политравме; гипотензия может явиться следствием ряда других состояний и т.д.

Диагностические критерии сепсиса¹

Инфекция, документированная или подозреваемая; наличие следующих признаков:

Общие переменные:

- Лихорадка (температура тела $>38,3^{\circ}\text{C}$).
- Гипотермия (температура тела $<36^{\circ}\text{C}$).
- ЧСС >90 уд./мин или превышающая на 2 и более стандартных отклонения (SD) нормальный возрастной уровень.
- Тахипноэ.
- Нарушение сознания.
- Достоверные отеки или положительный водный баланс (>20 мл/кг более 24 ч).
- Гипергликемия $>7,7$ ммоль/л в отсутствие диабета.

Переменные воспаления:

- Лейкоцитоз $>12 \cdot 10^9/\text{л}$.
- Лейкопения $<4 \cdot 10^9/\text{л}$.
- Нормальный уровень лейкоцитов с содержанием $>10\%$ юных форм.
- С-реактивный белок плазмы на 2 SD выше нормы.
- Прокальцитонин на 2 SD выше нормы.

Гемодинамические переменные:

- Артериальная гипотензия ($\text{АД}_{\text{сис.т.}} <90$ мм рт.ст.; САД <70 мм рт.ст.; или $\text{АД}_{\text{сис.т.}}$ снижается ≥ 40 мм рт.ст. от исходного уровня у взрослых или на 2 SD меньше нормального возрастного уровня).
- $\text{SvO}_2 >70\%$ (но $\text{SvO}_2 >70\%$ является нормой у детей, поэтому не должен использоваться как признак сепсиса у детей и новорожденных).
- СИ $>3,5$ л/(мин \cdot м²) — но СИ 3,5–5,5 л/(мин \cdot м²) является нормой у детей и также не может быть использован у них как признак сепсиса.

Признаки органной дисфункции:

- Гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$).
- Острая олигурия (диурез $<0,5$ мл/кг/ч).
- Повышение уровня креатинина >120 мкмоль/л.

¹ Диагностические критерии сепсиса в педиатрии: признаки и симптомы воспаления + инфекция с гипер-/гипотермией (ректальная температура $>38,5^{\circ}\text{C}$ или $<35^{\circ}\text{C}$), тахикардия (может отсутствовать у пациентов с гипотермией) и наличие минимум одного из следующих признаков органной дисфункции: нарушение сознания, гипоксемия, повышение уровня лактата в крови.

- АЧТВ >60 с.
- Парез кишечника.
- Тромбоцитопения ($<100 \cdot 10^9/\text{л}$).
- Гипербилирубинемия (общий билирубин >70 мкмоль/л).

Признаки тканевой перфузии:

- Гиперлактатемия >1 ммоль/л.
- Снижение капиллярного наполнения (симптом белого пятна).

Тяжелый сепсис

Тяжелый сепсис определяется как сепсис с органной дисфункцией, является наиболее частой причиной смерти в некардиологических ОРИТ. Тяжелый сепсис – причина ежегодной летальности 150 000 пациентов в Европе и более 200 000 пациентов в США (Zeni F., Freeman B., Natanson C., 1997). Органная дисфункция должна быть определена с использованием критериев шкалы SOFA (Ferreira F.L. et al., 2002), а в педиатрии – критериев, предложенных J.D.Wilkinson и соавт. (1986), F.Proulx и соавт. (1996) и L.A.Doughty и соавт. (1996), или шкал PEMOD и PELOD (Carcillo J.A., 2002).

Септический шок

Определяется как циркуляторная недостаточность с персистирующей артериальной гипотензией: АД_{сист.} <90 мм рт.ст. (у детей в 2 раза ниже нормального возрастного уровня), САД <40 мм рт.ст. от исходного, несмотря на адекватное волевическое восполнение дефицита ОЦК в отсутствие других причин гипотензии.

У детей и новорожденных сосудистый тонус более высокий, чем у взрослых, поэтому септический шок у них развивается до того, как появляется гипотензия. В связи с этим септический шок в педиатрии определяется тахикардией с признаками снижения перфузии, включая:

- снижение периферического пульса по сравнению с центральным;
- нарушение капиллярного наполнения или капиллярного пятна >2 с;
- снижение диуреза;
- холодные конечности.

Гипотензия – поздний признак декомпенсированного шока у детей.

Следовательно, ССВО, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок определяют различные градации в ходе болезни, проявляющиеся комбинацией изменений витальных функций, лабораторных параметров, гипоперфузией или органной дисфункцией. Течение сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока коррелирует с возрастающей органной дисфункцией и летальностью.

Наряду с SIRS существует понятие CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome). При этом последовательность возни-

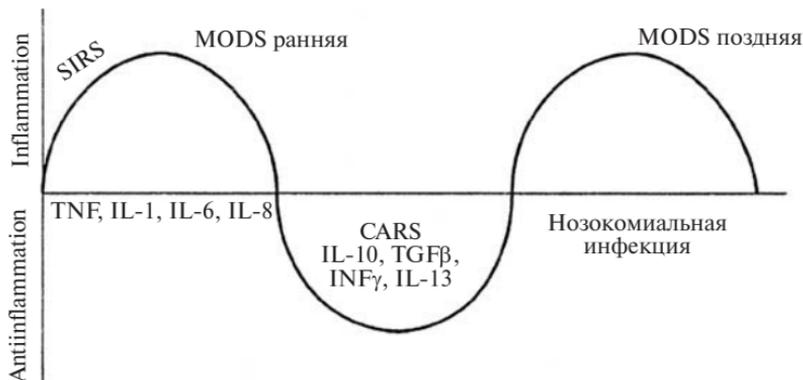


Рис. 1. Последовательность возникновения звеньев сепсиса (по R.C.Bone et al., 1996).

кающих звеньев сепсиса можно представить в виде схемы, удачно соединяющей фазы воспалительного, противовоспалительного ответов, ранней и поздней органной дисфункции и нозокомиальной (госпитальной) инфекции (рис. 1).

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН)

Этот синдром определяется наличием острого повреждения функций органов и систем, при котором организм не может стабилизировать гомеостаз.

СПОН — это универсальное поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности. Различают:

- СПОН, возникающий в связи с утяжелением какой-то патологии;
- ятрогенный ПОН, возникающий в связи с медицинскими действиями — профилактическими, диагностическими, лечебными.

СПОН развивается сравнительно недолго: несвоевременная или неадекватная интенсивная терапия быстро превращают патогенез в танатогенез.

Выделяют несколько физиологических механизмов СПОН (Cook R. et al., 2001):

- *медиаторный*, в который включают СПОН как аутоиммунное поражение;
- *микроциркуляторный* и связанные с ним реперфузионные механизмы;
- *инфекционно-септический* механизм, с которым связывают гипотезу «кишечник как недренированный абсцесс»;
- *феномен «двойного удара»* и др.

Из методологических соображений перечисленные механизмы представлены раздельно. В клинической практике они действуют

в совокупности, хотя каждый из них может преобладать на разных этапах развития СПОН.

Медиаторный механизм

Понимание медиаторного механизма СПОН требует предварительного обсуждения двух проблем: эндотелиальной физиологии и цитокиновой системы.

В 1987 г. на I Международном симпозиуме «Эндотелиальная биология» эндотелий стал рассматриваться как орган, имеющий специфические анатомические и функциональные особенности в тканях, где он располагается, но вместе с тем, выполняющий общие функции в целостном организме.

Функции эндотелиальной системы можно сформулировать следующим образом:

- эндотелий активно меняет проницаемость сосудистой стенки, обеспечивая пассаж жидкости с содержащимися в ней веществами из кровотока в ткани и обратно;
- эндотелий регулирует просвет сосуда, который он выстилает, вырабатывая расширяющие или суживающие вещества;
- эндотелий участвует в свертывающей, фибринолитической системах крови, атерогенезе;
- с активным участием эндотелия происходят адгезия, агрегация и трансформация клеток крови;
- эндотелий участвует в аутоиммунных реакциях организма.

Цитокиновая система. Цитокины — это низкомолекулярные белковые медиаторы, образующиеся различными клетками (эндотелием, лейкоцитами, фибробластами и др.) в ничтожных количествах и проявляющиеся различными функциями клеток. Биологическая активность цитокинов осуществляется через специфические рецепторы, имеющиеся на клетках.

Цитокиновая система включает в себя 5 обширных классов, объединенных по их доминирующему действию на другие клетки:

- 1) интерлейкины;
- 2) фактор некроза опухоли α (TNF α);
- 3) факторы роста и дифференцировки лимфоцитов;
- 4) факторы, стимулирующие рост колоний макрофагов и гранулоцитов;
- 5) факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток.

Основные функции цитокинов:

- участие в воспалительных реакциях;
- участие в регуляции роста и дифференцировки отдельных клеток;
- воздействие на опухолевый рост;
- обеспечение иммунной защиты;
- участие в регенерации поврежденной ткани.

Фундаментальную роль в регуляции острого воспаления через посредство активации цитокинов играют молекулы белка, известные как «ядерный фактор каппа Б» (Christmann J.W., Lancaster L.M., Blackwell T.S., 1998).

Продукция цитокинов зависит от состояния организма. В физиологическом состоянии их секреция ничтожно мала и предназначена для взаимодействия между продуцирующими их клетками и другими медиаторами воспаления. Когда медиаторы иммунных реакций образуются в избытке или используются побочные пути их продукции, происходят:

- не просто увеличение энергопродукции, а самосжигание организма;
- не воспалительная реакция, локализирующая повреждающий фактор, а капиллярная утечка жидкости с интерстициальными отеками;
- не стимуляция регенерации и заживления, а деструкция тканей.

Такое, лишенное защитного значения воспаление, приобретает патогенный характер и служит одной из причин СПОН.

Микроциркуляторный и реперфузионный механизмы. Медиаторный механизм включается возбуждением эндотелиальной клетки с последующей адгезией к эндотелию различных клеток и структур, подлежащих уничтожению, а также адгезией и агрегацией тромбоцитов по типу сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Этим реакциям противодействуют биологически активные вещества, обладающие вазодилататорным эффектом. В итоге происходят дальнейшее замедление кровотока, нарушение реологии с явлениями агрегации, секвестрации крови и капиллярной утечки — неизбежно возникает гиповолемический порочный круг.

Если на фоне адекватной интенсивной терапии ишемия успешно ликвидируется и кровотоки в тканях восстанавливаются, начинают действовать законы реперфузии. Происходит дальнейшее ухудшение состояния тканей и возникают три парадокса.

Кислородный парадокс. При реперфузии в ткани с ферментными системами биологического окисления, поврежденными ишемией, содержится неадекватно большое количество кислорода. Возникает перекисное окисление липидов (ПОЛ), повреждаются мембраны клеток и органеллы цитоплазмы. Перекисное окисление белков приводит к инактивации многочисленных ферментов, а перекисное окисление углеводов — к деполимеризации полисахаридов, т.е. к повреждению состоящего из них межклеточного вещества матрикса.

Кальциевый парадокс. При ишемии структура внутриклеточных рибосом, в которых синтезируется белок, частично сохранена, а функция нарушена. При восстановлении кровотока кальций входит в клетку и разрушает рибосомы, нарушается продукция белка и АТФ. Кальций способствует возникновению вазоспазма, сокращающего кровоток, активирует образование медиаторов, что усиливает расстройства микроциркуляции, нарушает проницаемость мембран.

Ионный парадокс. В условиях ишемии растет осмолярность тканей в среднем на 40–50 мОсм (1 мОсм эквивалентен 19 мм рт.ст.). При восстановлении кровотока интерстициальный сектор активно

Таблица 4

**Распределение микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте
(Костюченко А.Л. и др., 1996)**

Отдел желудочно-кишечного тракта	Норма	Патология
Желудок	0–10 ² в 1 мл; грибы, стрептококки, молочнокислые бактерии	До 10 ⁹ в 1 мл; преимущественно грамотрицательные бактерии и кокки
Двенадцатиперстная кишка	10 ² в 1 мл	До 10 ⁹ в 1 мл; фекальный тип флоры
Тощая кишка	10 ⁴ в 1 мл; стрепто-, энтерококки, бактероиды	До 10 ⁹ в 1 мл; фекальный тип флоры
Проксимальная часть подвздошной кишки	10 ⁵ в 1 мл	До 10 ⁹ в 1 мл; фекальный тип флоры
Дистальная часть подвздошной кишки	10 ⁵ –10 ⁶ в 1 мл; фекальный тип флоры	
Ободочная кишка	10 ¹² в 1 мл; различные бактерии	

притягивает воду, «цена» этой активности составляет 760–950 мм рт.ст., что в итоге приводит к отеку тканей.

Инфекционно-септический механизм

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) на всем протяжении заселен микроорганизмами (табл. 4).

Нормальная микрофлора ЖКТ принимает участие в процессе пищеварения, важна для формирования иммунной реактивности организма, препятствует развитию патогенной микрофлоры кишечника, оказывает влияние на скорость обновления энтероцитов, влияет на кишечно-печеночную циркуляцию компонентов желчи, принимает определенное участие в инактивации биологически активных веществ. Помимо этого, анаэробная часть кишечной микрофлоры обеспечивает колонизационную резистентность и, подавляя рост, «усмиряет» более потенциально патогенную аэробную бактериальную фракцию.

Существует система барьеров, отделяющая внутреннюю среду организма от содержимого кишечника (Саенко В.Ф. и др., 2002):

- гликокаликс энтероцитов и тесные соединения между ними;
- IgA, высвобождаемый в просвет пищеварительного тракта в составе слюны, желчи и кишечного секрета и предотвращающий фиксацию бактерий на энтероцитах;
- мукоциты, секретирующие муцин, содержащий IgA и покрывающий слизистую оболочку;
- лимфоциты и резидентные макрофаги подслизистого слоя стенки кишечника;

- слежение за антигенным составом кишечного содержимого локальными лимфатическими образованиями, в котором основу системы регуляции иммунного ответа составляют М-клетки, покрывающие пейеровы бляшки;
- система резидентных макрофагов печени и биотрансформационная активность гепатоцитов, которая может участвовать в дезинтоксикации иммуночужеродных субстанций, поступающих по крови из кишечника;
- цитоллиз бактерий под влиянием протеолитической активности желудочного сока и кишечного секрета, который считают главным бактерицидным механизмом;
- неспецифические антибактериальные механизмы (лизозим, лактоферрин и др.);
- желчные кислоты, во многом обуславливающие биотрансформацию микробных эндотоксинов в просвете кишечника;
- дефекация, периодически снижающая внутрипросветное давление, повышение которого может способствовать миграции кишечных бактерий через эпителиальный покров кишки.

Состояние биологического комфорта в ЖКТ нарушается под влиянием увлечения антацидными препаратами, нерациональной антибактериальной химиотерапии, нарушения иммунной реактивности, длительного парентерального питания, а также гиперосмолярного энтерального, пареза кишечника, застоя кишечного содержимого (Костюченко А.Л. и др., 1996). В итоге возникают условия для развития транслокации, которая представляет собой важный феномен, приводящий к повышению активности ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), особенно купферовских клеток в печени. В результате расстройств слизистого барьера кишечника и РЭС развивается системная эндотоксемия.

Системная эндотоксемия вызывает депрессию функции клеток Купфера, дисфункцию различных органов, повреждает слизистый барьер. Параллельно транслокация эндотоксинов осуществляется через лимфатическую систему мезентериальных лимфатических узлов, грудной лимфатический проток, достигает легких. Легкие находятся в этом случае между кишечником и печенью – с одной стороны и системой циркуляции – с другой и принимают первый удар на себя, являясь первичным фильтром. Следовательно, транслокация может быть первичным или вторичным механизмом запуска синдрома системного воспалительного ответа, который является важнейшим звеном сепсиса.

Феномен двойного удара

В свете современных представлений о системной воспалительной реакции выделяют два основных пути развития полиорганной недостаточности (ПОН). Первичная ПОН является прямым результатом воздействия определенного повреждающего фактора любой этиологии; при этом признаки органной дисфункции проявляются рано. Примером такого вида ПОН может явиться полиорганная

Таблица 5

Шкала АРАСНЕ II

А. Экстренная оценка физиологических функций									
Показатель	Баллы								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Температура, °С	≥41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤29,9
Среднее АД, мм рт.ст.	≥160	130–159	110–129		70–109		55–69		≤49
ЧСС в 1 мин	≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤39
ЧДД в 1 мин	≥50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5
Градиент AaPO ₂ , мм рт.ст. (если FiO ₂ >50%)	≥500	350–499	200–349		<200	61–70		55–60	<55
PaO ₂ , мм рт.ст. (если FiO ₂ <50%)					>70				
pH артериальной крови	≥7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–		7,25–	7,15–	<7,15
Содержание HCO ₃ ⁻ в сыворотке крови, ммоль/л (учитывается при отсутствии данных газового состава артериальной крови)	≥52	41–51,9		32–40,9	7,49–23–31,9		7,32–18–21,9	7,24–15–17,9	<15
Содержание Na ⁺ в сыворотке крови, ммоль/л	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	<110
Содержание K ⁺ в сыворотке крови, ммоль/л	≥7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Содержание креатинина в сыворотке крови, мг%	≥3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Показатель гематокрита, %	≥60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Общее число лейкоцитов, 10 ⁹ /л	≥40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Сумма баллов по шкале комы Глазго					13–15	10–12	7–9	4–6	3
Сумма баллов:									

дисфункция при политравме, тяжелых ожогах. Вторичная ПОН развивается после латентной фазы и является результатом генерализованного системного ответа организма на повреждающий фактор. Септический вариант ПОН можно рассматривать как классическую вторичную органную недостаточность, проявление крайне тяжелого системного ответа на инфекционную инвазию.

Таблица 5 (продолжение)

Б. Оценка возраста		В. Влияние сопутствующих заболеваний
	Баллы	<i>Баллы добавляют в следующих случаях:</i>
<44	0	1. Цирроз печени, подтвержденный биопсией.
45–54	2	2. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, IV функциональный класс.
55–64	3	3. Тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких.
65–74	5	4. Хронический диализ.
>75	6	5. Иммунодефицит.
		При наличии какого-либо заболевания добавляют 2 балла терапевтическим или плановым хирургическим больным. 5 баллов добавляют в случае экстренного хирургического вмешательства
Сумма баллов Б и В:		

Интерпретация (по Knaus W.A. et al., 1985)

Сумма баллов по АРАСНЕ II	Летальность, %	Сумма баллов по АРАСНЕ II	Летальность, %
0–9	до 7,5	25–29	до 51
10–14	до 11	30–34	до 71
15–19	до 24	35 и более	85 и выше
20–24	до 30		

Согласование понятий течения сепсиса требует использования систем оценки тяжести состояния больных, которое даст возможность субъективной оценки систем жизнеобеспечения, эффективности проводимой терапии, прогнозирования уровня летальности. Наибольшее распространение в мире получили системы оценки АРАСНЕ (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation), впервые предложенные W.A. Knaus и соавт. в 1981 г., которые мы рассмотрим на примере АРАСНЕ II (табл. 5).

Оценка по системе АРАСНЕ II состоит из 3 частей:

1. Экстренная оценка физиологических функций осуществляется с помощью 12 показателей, полученных в первые 24 часа нахождения больного в ОИТ. Наибольшие отклонения от нормы каждого показателя, выраженные в баллах, суммируют для получения балльной оценки тяжести состояния пациента. Единственным, субъективным показателем этой части системы является шкала комы Глазго.

2. Значение возраста оценивают по 6-балльной шкале.

3. Значение сопутствующих заболеваний оценивают по 5 дополнительным критериям в зависимости от вовлечения основных систем организма.

Окончательный результат тестирования по АРАСНЕ II определяется суммой баллов трех составных ее частей: $A + B + V =$ от 0 до 71 в зависимости от тяжести состояния больного.

Таблица 6

Шкала SOFA

Оценка	Показатель	1	2	3	4
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	<400	<300	<200	<100
Коагуляция	Тромбоциты, ·10 ³ /мкл	<150	<100	<50	<20
Печень	Билирубин, мг/дл (мкмоль/л)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	>12,0 (>204)
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Среднее АД<70 мм рт.ст.	Допамин ≤5 или добутамин	>5 или ад-реналин ≤0,1, или норадреналин ≤0,1	>15 >0,1 >0,1
ЦНС	Показатель по шкале комы Глазго	13–14	10–12	6–9	<6
Почки	Креатинин, мг/дл (мкмоль/л) или олигурия	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440) или <500 мл/сут.	>5 (>440) или <200 мл/сут.

Интерпретация: летальность в зависимости от количества пораженных систем (по Vincent J.L. et al., 1998)

Число систем	Балл SOFA	Летальность, %	Число систем	Балл SOFA	Летальность, %
0	0–2	до 9	3 и более	9–12	до 69
1	3–4	до 22			
2	6–8	до 38			

Для оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом, была предложена объективная, простая и доступная шкала SOFA [Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment], принятая Европейским обществом интенсивной медицины (European Society of Intensive Care Medicine – ESICM) по согласованию с рабочей группой ESICM по проблемам сепсиса (табл. 6).

Дисфункция каждого органа (системы) оценивается отдельно, в динамике, ежедневно на фоне проводимой интенсивной терапии.

Разработчиками шкалы SOFA выведена зависимость количества пораженных органов, недостаточность которых оценивалась 3–4 баллами, от наличия в организме инфекции. Так, у 17% обследованных с идентифицированным возбудителем вообще отсутствовали

Таблица 7

Шкала оценки комы Глазго (Glasgow)

Признак	Характер ответа	Оценка в баллах
Открытие глаз	Спонтанное	4
	В ответ на просьбу	3
	На болевой раздражитель	2
	Не отмечается	1
Спонтанная двигательная активность	Выполнение команды	6
	Отталкивание раздражителя	5
	Отдергивание конечности	4
	Патологическое сгибание	3
	Патологическое разгибание	2
	Нет реакции	1
Вербальные реакции	Ориентированные	5
	Спутанная речь	4
	Бессмысленные слова	3
	Неразборчивые звуки	2
	Нет реакции	1

Интерпретация: 15 баллов – ясное сознание, 13 – умеренное оглушение, 11–12 – глубокое оглушение, 8–10 – сопор, 6–7 – умеренная кома, 4–5 – глубокая кома, 3 балла – смерть мозга.

выраженные нарушения каких-либо органов. У 31% больных с выделенным инфектом имелась моноорганный недостаточность. Недостаточность 2 органов отмечена у 47%, 3 органов – у 55%, 4 и более органов – у 74% пациентов с выделенным возбудителем инфекции.

Оценка неврологического статуса в приведенных системах осуществляется при помощи шкалы комы Глазго (Glasgow), которая содержит оценку трех критериев (открытие глаз, двигательный ответ и речевая реакция) и касается только комы при черепно-мозговой травме (табл. 7). В дальнейшем эта шкала была модифицирована для комы любой этиологии и получила название Глазго–Питтсбургской шкалы.

Глава 2. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКУ СЕПСИСА

Новая парадигма, радикально меняющая взгляды на патофизиологию сепсиса, рассматривает нарушения гомеостаза как неконтролируемый каскад изменений в системах коагуляции, фибринолиза и воспаления, которые происходят одновременно, как цикл автоматического наложения взаимообусловленных процессов с последующим повреждением эндотелия сосудов, микрососудистой дисфункцией, ишемией, органной недостаточностью и вероятностью леталь-



Рис. 2. Патогенез сепсиса в свете новой парадигмы.

**Людмила Алексеевна Мальцева, Людмила Васильевна Усенко,
Николай Федорович Мосенцев**

СЕПСИС:

**этиология, эпидемиология, патогенез,
диагностика, интенсивная терапия**

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*

Редактор: *М.Н.Ланицман*

Корректор: *О.А.Степанцева*

Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая*

ISBN 5-98322-105-1



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 24.04.05. Формат 84×108/32.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 5,5 п.л.
Гарнитура Таймс. Тираж 2000 экз. Заказ №1024

Издательство «МЕДпресс-информ».
107140, Москва, ул. Краснопрудная, д.1, стр. 1
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: medpress@mtu-net.ru
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46