

## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

*21–23 мая 2015 г. в Одессе проходил II Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Perl». В организации конференции приняли участие Одесский национальный медицинский университет, управление здравоохранения Одесской областной государственной администрации, Ассоциация анестезиологов Украины, Ассоциация анестезиологов Одесской области, Одесское научно-практическое общество гемостазиологов, анестезиологов и реаниматологов при поддержке Министерства здравоохранения Украины. На конференции обсуждался большой спектр сложных вопросов анестезиологии и интенсивной терапии. В частности, внимание было уделено проблемам лечения сепсиса и септического шока.*

**Доклад доктора медицинских наук, профессора Людмилы Алексеевны Мальцевой (ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины», кафедра анестезиологии и интенсивной терапии) был посвящен сепсис-ассоциированной энцефалопатии и формированию синдрома полиорганной недостаточности у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком.**

Профессор остановилась на вопросах патофизиологии развития сепсис-ассоциированной энцефалопатии. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (Sepsis-associated encephalopathy, SAE) — мультифокальное нарушение функции головного мозга при условии наличия инфекции, сопровождающейся проявлениями системного воспаления, но без клинических или лабораторных доказательств прямой причастности инфекции к повреждению головного мозга. Мозговая дисфункция в 70 % случаев является одним из первых симптомов сепсис-ассоциированного синдрома полиорганной недостаточности до клинических проявлений в других системах жизнеобеспечения (N. Nagaratnam, V. Brakoulias, 2002; J.X. Wilson, G.B. Young, 2003). Патофизиология SAE носит многофакторный характер. Целесообразно представить наиболее существенные модели ее механизмов: повреждение гематоэнцефалического барьера, повреждение механизмов цереброваскулярной ауторегуляции, нарушение функциональных возможностей активированного протеина С, воздействие на центральную нервную систему (ЦНС) повышенного внутрибрюшного давления (ВБД).

При SAE наблюдается увеличение отношения ароматических аминокислот в плазме крови к аминокислотам с разветвленной цепью. Повышенный катаболизм белка и повышенное использование в качестве источников энергии аминокислот с разветвленной цепью сопровождаются поступлением в

кровь значительного количества ароматических аминокислот. Снижение уровня аминокислот с разветвленной цепью в плазме способствует поступлению в ЦНС и накоплению в ткани мозга ароматических аминокислот, использующих аналогичную аминокислотам с разветвленной цепью транспортную систему при прохождении через гематоэнцефалический барьер. В ЦНС фенилаланин тормозит тирозин-3-монооксигеназу, что блокирует путь синтеза нормальных трансмисмиттеров, допамина и норадреналина. В результате метаболизм исходных соединений протекает альтернативным путем с накоплением в ЦНС ложных нейротрансмисмиттеров (октопамин, фенилэтиламин, тирамин).

Ложные нейротрансмисмиттеры и продукт метаболизма триптофана серотонин, обладающий преимущественно ингибиторными свойствами, приводят к угнетению нервной системы, истощению мозга и развитию энцефалопатии (J.X. Wilson, G.B. Young, 2003). Существует достоверная корреляционная связь между уровнем провоспалительных цитокинов, биохимических маркеров воспаления и развитием делирия и его тяжестью.

У пациентов с делирием выявляется дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами с повышением уровня провоспалительных медиаторов (J. Cerejeira et al., 2012).

В докладе были представлены данные исследования, проведенного профессором Л.А. Мальцевой и соавт. Целью исследования стало изучение проявлений сепсис-ассоциированной энцефалопатии и ее роли в формировании сепсис-ассоциированной полиорганной недостаточности у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

### Материалы и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ 100 историй болезни пациентов с тяжелым сепсисом

и септическим шоком (50 — с летальным исходом, 50 — выживших), которые находились на лечении в КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова (главный врач — д.м.н., профессор С.А. Рыженко) в отделении интенсивной терапии сепсиса в 2013–2014 годах.

Оценка тяжести состояния и прогноз исхода, помимо классических критериев, осуществлялись с помощью шкалы SSS (Sepsis Severity Score). Шкала SSS создана путем суммации индивидуальных критериев, основанных на клинической характеристике пациентов и применении целевой терапии. Модель SSS является приемлемой исключительно для септических пациентов, тогда как другие шкалы применяются для всех групп пациентов отделений интенсивной терапии. Шкала оценки тяжести сепсиса SSS точно оценивает возможность госпитальной смерти в случаях наличия у пациентов тяжелого сепсиса и септического шока. Помимо SSS, с целью оценки тяжести сепсис-ассоциированной энцефалопатии использовалась шкала комы Глазго (Glasgo Come Scale, GCS).

У пациентов, находящихся в состоянии медикаментозного сна, оценка неврологического статуса осуществлялась с использованием шкалы FOUR (Full Outline Of Unresponsiveness).

Шкала оценивает выраженность глазодвигательных нарушений, зрачковых рефлексов, двигательных реакций пациентов, дыхательного паттерна с последующим прогнозом по шкале Рэнкина.

Как и GCS, шкала FOUR проста в использовании, она хорошо воспроизводима, но, в отличие от GCS, может использоваться при афазии, у интубированных пациентов, при синдроме «запертого человека» (locked-in-syndrome). Кроме того, шкала FOUR оценивает сегментарно-стволовые рефлексы. Рутинно используется в клинике братьев Майо, где и была изобретена (E.F. Wiydicks et al., 2005, V.N. Iver, 2009, K.A. Porugaev et al., 2014).

Каждый пациент был оценен исследователями с целью выявления расстройств психики и делирия (Statistical Manual of Mental Disorders IV). Далее, согласно данным F. Billot et al. (2013), осуществлялись идентификация факторов риска (ПД), категоризация их по выбору времени наблюдения (пред-, интра- и послеоперационный этапы) и клиническое воздействие.

Предикторы и дооперационные факторы риска ПД были категоризированы на три группы: демография, сопутствующие заболевания и связанные с операцией и анестезией (возраст, образование, лабораторные аномалии, курение, профилактическая премедикация бензодиазепином и т.д.).

Интраоперационные факторы риска были категоризированы на две группы: связанные с продолжительностью и типом оперативного вмешательства и связанные с анестезиологическим пособием (анемия, применение опиоидов, интраоперационная гипотензия и т.д.).

Послеоперационные факторы риска включали различные патофизиологические и специфические особенности: поступление в отделение интенсивной

терапии, низкий сердечный выброс, требующий инфузии инотропов, возникшую фибрилляцию предсердий, этапы гипоксии, использование наркотических анальгезирующих средств, несоответствующее питание, сенсорную депривацию и т.д.

В проведенном исследовании доминировали пред- и интраоперационные факторы риска ПД.

В 2006 году D.N. Nguen et al. было установлено, что при тяжелом сепсисе и септическом шоке уровень в крови специфического для мозговой ткани белка S100β был значительно увеличен именно при нарушении сознания.

Профессор отметила, что это нашло подтверждение и в проведенных ими исследованиях.

Концентрация провоспалительных цитокинов: тумор-некротизирующего фактора α (TNF-α), интерферона-α (IFN-α), интерлейкина-1 (IL-1) и противовоспалительного интерлейкина-4 (IL-4) в сыворотке крови и соотношение про- и противовоспалительных цитокинов.

Содержание иммуноглобулинов классов A, G, M определяли методом иммунотурбодиметрии на биохимическом анализаторе Clinical System 700 фирмы Beckman (США) с реактивами Human (Германия).

Показаниями к госпитализации пациентов в отделение интенсивной терапии сепсиса являются проявления синдрома системного воспалительного ответа плюс септический очаг, имеющийся в наличии или предполагаемый, то есть сепсис.

## Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в стационар проявления синдрома системного воспалительного ответа (два и более признака) имели место в среднем в 86 % случаев в обеих группах.

Характер септической патологии у умерших пациентов (группа 2) был следующим:

- некротический панкреатит — 22,5 %;
- гангрена нижних конечностей — 15 %;
- внегоспитальная пневмония — 10 %;
- перитонит — 10 %;
- остеомиелит нижней челюсти — 10 %;
- фурункул промежности — 7,5 %;
- парапроктит — 5 %;
- флегмона дна полости рта — 5 %;
- над- и подпеченочные абсцессы — 5 %;
- прочие очаги — 12 %.

Характер септической патологии у выживших пациентов (группа 1):

- некротический панкреатит — 12,5 %;
- гангрена нижних конечностей — 11,1 %;
- внегоспитальная пневмония — 22,2 %;
- перитонит — 11,1 %;
- остеомиелит костей таза — 11,1 %;
- некроз мягких тканей конечностей — 11,1 %;
- рожистое воспаление — 16,1 %;
- прочие очаги — 16,2 %.

Ключевые вопросы диагностики и интенсивной терапии сепсиса рассматривались у пациентов, исходя из основных положений Международно-

го руководства по интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока (2012) (Special Articles Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012). Под буквой L в этом руководстве представлены иммуноглобулины.

Руководство рекомендует не использовать внутривенные иммуноглобулины у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Однако в 2014 году вышли новые японские клинические рекомендации по лечению сепсиса и септического шока (The Japanese guidelines for the management of sepsis), в которых применение иммуноглобулинов настоятельно рекомендуется.

В Украине было проведено исследование по применению иммуноглобулинов у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. В исследовании приняли участие 5 клиник. 5 из 50 выживших пациентов вводили Биовен моно.

Биовен моно в дозе 0,4 г/кг/с (8 мл/кг/сутки) на протяжении 3 дней способствует быстрому регрессу проявлений полиорганной дисфункции — недостаточности и снижению летальности с 24 до 12 % при тяжелом сепсисе и септическом шоке (APACHE II  $\geq$  20 баллов, SOFA  $\geq$  20 баллов). Использование иммуноглобулина сопровождалось быстрым регрессом признаков септического шока и ОРДС, проявлений полиорганной недостаточности и ССВО, ранней редукцией прокальцитонина, улучшением качества жизни на 28-е сутки болезни.

На сегодняшний день, согласно Международному руководству по лечению тяжелого сепсиса и септического шока 2012 года, при проведении инфузионной терапии у пациентов, нуждающихся в получении больших объемов кристаллоидов, предлагается использовать альбумин (степень 2С). Использовался Альбумин Биофарма 20%.

В соответствии со шкалой SSS сердечно-сосудистая недостаточность у умерших пациентов при госпитализации зарегистрирована в 74 % случаев, в 68 % отсутствовала реакция на проведение жидкостной реанимации. Вводили  $>$  20 мл/кг в 50 %,  $<$  20 мл/кг в 18 % случаев. Жидкостная нагрузка в 49 % сопровождалась вазопрессорной терапией, из них 1 вазопрессор вводили 80 % от тех, кому вводили вазопрессоры, 2 вазопрессора вводили 20 % от тех, кому проводилась вазопрессорная терапия.

69,4 % умерших пациентов имели лактат  $>$  4 ммоль/л. В исследовании сердечно-сосудистая недостаточность с повышенным лактатом, несмотря на протоколированную реанимацию кристаллоидами, коллоидами, вазопрессорную терапию, подключение кортикостероидов, не сопровождалась адекватным физиологическим ответом на интенсивную терапию.

В то же время у выживших пациентов (группа 1) при поступлении гипотензия имела место в 22,2 %, причем у всех она отвечала стабилизацией САД  $\geq$  65 мм рт.ст. при проведении жидкостной реанимации, количество жидкости в 33,3 % случаев превышало 20 мл/кг.

Необходимости в подключении вазопрессоров, инотропов, кортикостероидов не возникало. Уровень лактата у всех исследуемых пациентов не превышал 2 ммоль/л.

Дыхательная недостаточность в группе 2 исходно встречалась в 76 % случаев, МВЛ проводилась у 41 % от всех исследуемых и 54 % от числа пациентов, поступивших в стационар с острой дыхательной недостаточностью (ОДН).

SaO<sub>2</sub>  $<$  95 % имела место в 18 % от всех случаев и в 23 % случаев ОДН. FiO<sub>2</sub>, равное 1,0, требовалось в 12 % случаев от всех и у 15 % пациентов с ОДН.

В группе 1 ЧДД  $\geq$  20/мин имела место в 26,7 %, SaO<sub>2</sub> в 100 % случаев превышала 96 %, FiO<sub>2</sub> в 22,2 % составляла 0,4; в 44,4 % — 0,3; в 33,3 % — 0,21. По показаниям назначались варианты респираторной терапии (подача O<sub>2</sub> масочным методом, через назальный катетер, неинвазивная МВЛ). Пациентов, требующих перевода на инвазивную МВЛ, не было.

Острое повреждение почек при поступлении в группу 2 встречалось в 65 % случаев, при этом концентрация креатинина крови превышала верхнюю границу нормы на 203,15 %. У выживших острое повреждение почек при поступлении встречалось в 11,1 % случаев; креатинин превышал верхнюю границу нормы на 30,31 %, мочевины — на 5,8 %.

Печеночная недостаточность имела место во 2-й группе исходно в 35 % случаев, концентрация общего билирубина крови была выше верхней границы нормы на 112,4 %.

В группе 1 печеночная дисфункция констатирована в 21 % случаев, общий билирубин был выше верхней границы нормы преимущественно за счет прямой фракции всего на 11,1 %.

При анализе гликемии во 2-й группе установлено, что уровень глюкозы крови  $<$  2,2 ммоль/л констатирован в 12 % случаев, 10 ммоль/л — у 41 % пациентов, из них у 89 % пациентов имел место сахарный диабет II типа.

В то же время у выживших пациентов снижения уровня глюкозы  $<$  2,2 ммоль/л зарегистрировано не было, гипергликемия 10 ммоль/л наблюдалась у 33,3 % пациентов, из них у 82 % имел место сахарный диабет II типа. Нельзя исключить, что гипергликемия могла свидетельствовать и о нормальной реакции на стресс.

Шкала комы Глазго (Glasgo Come Scale — GCS) во второй группе свидетельствовала о том, что исходно 15 баллов (ясное сознание) имели 29 %, 13 баллов (легкое оглушение) — 18 %, 10 баллов (сопор) — 18 %, 8 баллов (умеренная кома) — 12 % и 4 балла (глубокая кома) — 6 % пациентов. Следовательно, 71 % исследуемых имели при поступлении церебральную дисфункцию или церебральную недостаточность.

У выживших 15 баллов (ясное сознание) имели 71,4 %, 8 баллов (умеренная кома) — 28,6 % пациентов. Тяжесть сепсис-ассоциированной дисфункции-недостаточности колебалась от легкого оглушения и/или дезориентации до глубокой комы и коррелировала с тяжестью септического процесса.

Озноб или дрожь во 2-й группе имели место в 6 % случаев, медикаментозный сон — в 12 % случа-

ев. В состоянии медикаментозного сна находились больные, поступившие из операционного зала после этапной или полной санации соответствующего септического очага. Практически все они при выходе из состояния медикаментозного сна впадали в послеоперационный делирий (ПД).

Профессор напомнила, что делирий — это остро развившийся клинический синдром, проявляющийся изменением уровня сознания со снижением внимания или дезориентацией мышления. Делирий является проявлением острой церебральной недостаточности и предиктором риска длительных когнитивных нарушений (J.X. Wilson et al., 2003).

При классификации делирия установлено, что его гипоактивный вариант имел место в 2 % случаев, гиперактивный — в 45 %, смешанный (неустойчивое состояние пациента в течение суток) — в 57 % случаев.

Субсиндромальный делирий диагностировался по шкале ICDSC:

- ICDSC = 0 баллов — делирия нет;
- ICDSC  $\geq$  4 баллов — развернутый делирий;
- ICDSC = 1–3 балла — субсиндромальный делирий (E.K. Marcantonio et al., 2002, M. Cole et al., 2003).

Своевременное выявление субсиндромального делирия позволило: провести коррекцию состояния; снизить длительность пребывания в ОРИТ; улучшить исход заболевания; улучшить качество функционального восстановления.

Было отмечено, что в 83 % случаев при развитии послеоперационного делирия в качестве компонентов анестезиологического пособия совместно использовались бензодиазепины и антихолинэргические препараты, что, по мнению ряда авторов, является наиболее опасной комбинацией в плане риска развития делирия.

С целью купирования гиперактивного делирия в 78 % случаев использовался галоперидол, обычная доза составляла 1–2 мг внутривенно. Галоперидол имеет ряд побочных эффектов. Профессор отметила, что проспективные исследования, подтверждающие безопасность и эффективность галоперидола при лечении делирия у пациентов ОРИТ, отсутствуют.

С целью купирования гиперактивного делирия нами использовался и дексмететомидин, который обеспечивал легкую и умеренную седацию (от 0 до 3 баллов по RASS), не уступая стандартным седативным препаратам (в 22 % случаев).

При гипоактивном делирии назначение нейролептиков и седативных препаратов приводило к усугублению нарушения сознания.

Этой группе пациентов назначались холиномиметические препараты, в частности цитиколин. Возраст пациентов варьировал от 25 до 92 лет ( $50,94 \pm 15,88$  года), при этом у мужчин — от 25 до 92 лет ( $48,00 \pm 16,87$  года), у женщин — от 29 до 80 лет ( $54,44 \pm 14,35$  года). Средний уровень белка S100 $\beta$  в группе 1 составил  $0,166 \pm 0,100$  мкг/л (в 1,6 раза выше нормы), в группе 2 —  $0,259 \pm 0,110$  мкг/л (в 2,5 раза выше нормы).

При неинвазивной оценке мозговой перфузии и метаболизма методом церебральной капно- и окси-

метрии установлено наличие позитивного градиента  $\text{PлCO}_2 - \text{PaCO}_2$  и церебрального ацидоза во 2-й группе.

В группе 1 предиктором успешного исхода заболелания являлись значения  $\text{PH } 7,32$ ,  $\Delta\text{PCO}_2 < +5$  мм рт.ст. В 1-й группе исходный уровень медиаторов воспаления характеризовался умеренным повышением концентраций как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

Соотношение между провоспалительными цитокинами  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}$ ,  $\text{IFN}\alpha$  и противовоспалительными  $\text{IL-4}$  и коэффициенты корреляции между ними имели случайный характер и указывали на дисбаланс между компонентами SIRS/CARS.

Корреляционный анализ не выявил достоверной связи между концентрацией цитокинов и основными клиническими показателями ССВО. Концентрация цитокинов во 2-й группе указывала на возрастание провоспалительных медиаторов, то есть имело место возрастание активности острого медиатора. Существенных изменений в содержании иммуноглобулинов А, G, М по сравнению с 1-й группой не наблюдалось. Анализируя вышеизложенное, мы отметили, что при поступлении в отделение ИТ сепсиса исследуемые пациенты 2-й группы находились в состоянии синдрома полиорганной недостаточности. Наиболее характерными ее составляющими были сердечно-сосудистые события (ССС), дыхательная, почечная и печеночная недостаточность. Положение усугублялось выраженной сопутствующей патологией и тем, что средний возраст исследуемых превышал 60 лет. 71 % больных имели ту или иную степень нарушения сознания. Следовательно, имела место функциональная недостаточность 4–5 систем, что прогнозирует по шкале SSS вероятность летального исхода и подтверждается конечным результатом.

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

- Sepsis Severity Score точно оценивает возможность госпитальной летальности в случаях наличия у пациента тяжелого сепсиса и септического шока;
- сепсис-ассоциированная энцефалопатия может выступать как независимый предиктор летальности при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Степень ее выраженности соответствует тяжести септического шока;
- Sepsis Severity Score может быть включена в стандарты аудита тяжелого сепсиса и септического шока.

**Доктор медицинских наук, профессор Алексей Николаевич Нестеренко (ДонНМУ им. М. Горького, Красный Лиман) выступил с докладом «Обоснование целесообразности применения в/в иммуноглобулинов в интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока».**

Профессор отметил, что сепсис входит в первую десятку самых затратных для бюджета нозологий и ведущих причин смерти в цивилизованных странах. Сепсис — это патологический процесс, в основе кото-

рого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы, не только бактериальной, но и вирусной и грибковой. Именно неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, являются причинами органно-системных расстройств. По мере расшифровки механизмов антиинфекционной защиты и накопления новых данных о взаимодействии инфекционного агента и микроорганизма происходит постепенная трансформация понимания сути этого патологического процесса: от ведущей и единственной роли инфекционного начала к признанию определенного значения реактивности организма. Сепсис вызывает ранние нарушения врожденного иммунитета, что влияет на летальность вследствие вторичного инфицирования. Лечение пациентов, которые пережили сепсис, может потребовать тщательного прицельного мониторинга и коррекции процессов врожденного иммунитета в целом, но особенно количества и функциональной состоятельности нейтрофилов. Вызывает интерес применение давно известных в медицине препаратов донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ). В отношении их применения было много спорных моментов. По версии SSC Guidelines 2012, ведущие мировые эксперты по вопросам диагностики и лечения сепсиса предлагают не использовать ВВИГ у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком в связи с «маломасштабностью и методологическими недостатками» большинства проведенных исследований эффективности ВВИГ при сепсисе, а также «неубедительностью полезности применения ВВИГ с позиций доказательной медицины». При этом эксперты игнорируют ряд масштабных мета-анализов исследований эффективности ВВИГ, проведенных специалистами Кохрейновской группы, с участием 8856 пациентов (M.M. Alejandria et al., 2002), 2621 пациента (A.F. Turgeon et al., 2007) и др., которые убедительно доказывают высокую эффективность ВВИГ при сепсисе. Вместе с тем эксперты-составители SSC Guidelines 2012 абсолютно обоснованно заявляют о необходимости проведения крупных многоцентровых исследований для объективной оценки эффективности поликлональных препаратов ВВИГ у пациентов с сепсисом.

С целью клинко-патоморфологического обоснования патогенетической целесообразности заместительной иммунокоррекции препаратами донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения у пациентов с сепсисом выполнено проверяющее рабочую гипотезу нерандомизированное когортное контролируемое обсервационное исследование с участием 208 пациентов, которые находились на лечении в Донецком областном клиническом территориальном медицинском объединении по поводу тяжелого сепсиса, в том числе с развитием септического шока.

Проведено параллельное нерандомизированное ретроспективное когортное аналитическое исследование 67 пациентов, умерших вследствие тяжелого сепсиса и септического шока в различные фазы сеп-

сиса. На основании гипотезы R. Bone (1996) о фазах течения сепсиса ретроспективно 67 умерших были разделены на 3 группы/когорты, в зависимости от того, в какую фазу сепсиса наступил *exitus letalis* — провоспалительную (гипермедиатоз, SIRS), переходную (иммунодефицит MARS), фазу иммунопаралича (CARS).

Причинами сепсиса у 67 умерших были: перитонит — у 42, гнойники брюшной полости — у 5, флегмона забрюшинного пространства — у 7, диабетическая флегмона/гангрена нижних конечностей — у 8 пациентов; уросепсис диагностирован у 5 пациентов. При аутопсии патоморфологические признаки органных дисфункций отмечены у всех, признаки септического шока — у 19 из 67 умерших. У умерших в различные фазы сепсиса наблюдали определенные количественные и качественные различия клинико-лабораторных показателей и патоморфологических проявлений сепсиса.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в патогенезе сепсиса существенную роль играют нарушения как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Выявленные нарушения иммунной системы при сепсисе были расценены как иммунный дистресс.

Иммунный дистресс — неспецифический клинический синдром нарушения механизмов врожденного и адаптивного иммунитета с дисфункцией как иммунокомпетентных органов, так и клеток иммунного реагирования: фагоцитов, антигенпрезентирующих клеток, лимфоцитов с дискоординацией их межклеточных взаимодействий, дисбалансом в системе про- и противовоспалительных цитокинов, в субпопуляционном составе лимфоцитов и изменением окислительного метаболизма фагоцитов. Профессор подчеркнул, что несостоятельность иммунной системы при сепсисе требует проведения адьювантной (вспомогательной) иммуностропной/иммуноориентированной терапии — заместительной иммунокоррекции препаратами донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения. Какой же выбрать метод — иммуностимуляцию или заместительную иммунокоррекцию?

Использование донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом представляет собой заместительную иммунотерапию, поскольку вводятся готовые донорские антитела, для синтеза которых при гипопроотеинемии и лимфоцитопении у пациентов с тяжелым сепсисом нет условий. Нет и клеток-иммуноцитов, обеспечивающих как организацию иммунного ответа, так и синтез иммуноглобулинов. В комплексе интенсивной терапии использовали раннюю заместительную иммунокоррекцию отечественным препаратом иммуноглобулин человека нормальный жидкий для внутривенного введения III поколения Биовен моно. Биовен моно более чем на 95 % состоит из иммунологически активной белковой фракции IgG, которая выделена из плазмы крови человека. Этиопатогенетический препарат для лечения тяжелых форм инфекционной патологии — иммуноглобу-

лин человека нормальный жидкий III поколения, 5% раствор во флаконах по 25 и 50 мл для внутривенного введения, применяли как в провоспалительную фазу (SIRS, гипермедиатоз), так и в фазу иммунопаралича (CARS) с заместительной целью.

Оптимальная дозировка для лечения тяжелого хирургического сепсиса — 4–8 мл (0,2–0,4 г) на 1 кг массы тела в сутки в течение четырех дней.

Был получен клинический эффект у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом при дозировке до 2 мл (0,1 г) на 1 кг массы тела в сутки в течение двух — четырех суток.

В настоящее время наряду с 5% препаратом Биовен моно мы также используем препарат Биовен — отечественный иммуноглобулин человека нормальный жидкий IV поколения: 10% раствор во флаконах по 5 мл для внутривенного введения.

«До сих пор каждые пять лет многие представления в медицине меняются. Причем кардинально, с точностью до наоборот», — отметил профессор А.Н. Нестеренко. Крупнейшим вкладом в борьбу с тяжелым сепсисом было создание препарата дротрекогин альфа (Drotrecogin alfa, Drot AA) — рекомбинантного человеческого активированного протеина С (рчАПС). Это фактически единственный препарат, являющийся средством патогенетического лечения сепсиса. Его используют для лечения взрослых пациентов, имеющих высокий риск смерти от сепсиса, для этого он лицензирован в более чем 50 странах. Исследование RESOLVE должно было прояснить, насколько эффективен и безопасен этот препарат у детей. Результаты опубликованы в журнале *The Lancet* за 10 марта 2007 г. Однако через четыре года результаты исследования PROWESS SHOCK (у 1696 пациентов), которые были обнародованы в конце 2011 года, не показали преимуществ использования рчАПС у пациентов с септическим шоком (в группе рчАПС летальность составила 26,4 %, а в группе плацебо — 24,2 %) с относительным риском 1,09;  $p = 0,31$  (231). Препарат был отозван с рынка и более не является доступным, что ставит под сомнение целесообразность наличия в SSC-Guidelines рекомендаций по его применению. Информации по применению рекомбинантного человеческого активированного протеина С в Украине нет. Нельзя исключить, что этот препарат вообще никогда не был использован в Украине.

Это касается и применения иммуноглобулинов при сепсисе. Эффективность иммуноглобулинов для внутривенного использования при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе доказана рядом метаанализов, проведенных специалистами Кохрейновской группы: M.M. Alejandria, M.A.D. Lansang, L.F. Dans, J.B. Mantaring III (Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2002. — № 1) за 1966–2002 гг., 8856 пациентов; A.F. Turgeon, B. Hutton, D.A. Fergusson (Meta-analysis Intravenous Immunoglobulin in Critically Ill Adult Patients with Sepsis // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — № 146 (3)) за 1966–2006 гг., 2621 пациент.

В докладе были приведены данные *The Japanese guidelines for the management of sepsis 2014* года.

В настоящее время существует недостаточно доказательств того, что введение иммуноглобулина улучшает прогноз у взрослых пациентов с сепсисом (2B). Тем не менее с учетом сокращения продолжительности периода искусственной вентиляции и повышения выживаемости пациентов с сепсисом назначение внутривенных иммуноглобулинов может быть рассмотрено (2C).

Это патогенетически обосновано, так как препараты иммуноглобулинов содержат специфические антитела против различных бактерий, токсинов и вирусов. Соединяясь с антигеном, иммуноглобулины производят опсонизирующий эффект и модуляцию системы комплемента, нейтрализуют действие токсинов и вирусов, подавляют выработку провоспалительных цитокинов, обладают антителозависимой бактерицидной активностью, непосредственно действующей на стенки клетки патогенных микроорганизмов.

Как можно более раннее введение иммуноглобулина сразу же после постановки диагноза «сепсис» имеет принципиально важное значение для повышения шансов 28-дневной выживаемости. Общая (на курс) доза иммуноглобулина должна составлять  $\geq 0,2$  г/кг с введением препарата в течение  $\geq 3$  дней (2C).

Несмотря на то что доза иммуноглобулина, которую вводили (максимум 15 г в течение 3 дней), была меньшей, чем в исследованиях, представленных в Европе и США, показатели 28-дневной летальности в группе введения иммуноглобулина были гораздо лучше. Кроме того, в группе с использованием иммуноглобулина скорость введения стероидов была значительно выше. С учетом изложенного рекомендуемая доза общего иммуноглобулина может составлять  $\geq 0,2$  г/кг или, если возможно, даже  $\geq 1$  г/кг в течение не менее 3 дней (JSICM Sepsis 1<sup>st</sup> Registry: management of severe sepsis and septic shock in Japan // *J. Jpn. Soc. Care Med.* — 2013. — 20. — 329-334).

Необходимо использование препаратов иммуноглобулина полного молекулярного типа (2C). Препаратам иммуноглобулина с неполным молекулярным типом не хватает Fc гамма-рецептора, поэтому они не оказывают опсонизирующего эффекта, а также склонны к повышенному полураспаду в крови. Именно поэтому следует использовать иммуноглобулин полного молекулярного типа, в котором не разрушена нормальная структура антитела и поддерживается функция Fc гамма-рецептора.

Таким образом, ранняя заместительная иммунокоррекция препаратами донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения патогенетически обоснована и показана в качестве компонента экстренной целенаправленной органопротективной терапии тяжелого сепсиса и септического шока.

Подготовила Татьяна БРАНДИС ■