

УДК 616.94-092-07-083.98:613.87.001.76

DOI: 10.22141/2224-0586.3.82.2017.102330

Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Лисничая В.Н., Базиленко Д.В., Мищенко Е.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Сепсис: традиции и инновации в терминологии, патогенезе, диагностике, интенсивной терапии — ради спасения и сохранения жизни больного

Резюме. В статье освещены новые позиции, касающиеся определений сепсиса, септического шока, жизнеугрожающей органной дисфункции; представлена система SOFA. Показано, что новые определения сепсиса не исключают синдром системного воспалительного ответа. Выделены главные приоритеты в диагностике и интенсивной терапии сепсиса. Освещена стратегия фазового течения септического шока: SOSD. Представлены факторы риска и их трактовка в шкалах SRS и SSRS. Изложены основные позиции новой парадигмы патогенеза сепсиса, основанные на последовательном включении в патофизиологические механизмы определенных биомаркеров. Дана характеристика фазового течения шока в зависимости от принципа, цели, времени проявления, инфузионной терапии, типичного сценария исхода, результатов мониторинга. Обоснованы принципы диагностики гиповолемии, гипергидратации. Приведен анализ влияния значений центрального венозного давления на сердечный выброс, острое повреждение почек, микроциркуляцию. Оценены факторы риска и исхода по времени разрешения септического шока при различных стратегиях инфузионной терапии. Выявлены преимущества и недостатки либеральной и консервативной оксигенации. Установлена целесообразность иммунокоррекции. Доказано, что высокое соотношение $P_{(v-a)}CO_2 / C_{(a-v)}O_2$ является индикатором анаэробного метаболизма, а интрамукозный ацидоз отражает спланхтическую гипоперфузию. Представлены варианты метаболической ресусцитации.

Ключевые слова: сепсис; жизнеугрожающая органная дисфункция; диагностика; интенсивная терапия; обзор

Эпидемиология. В международных исследованиях, проведенных S. Jende et al., включающих отделения интенсивной терапии (ОИТ) Северной и Южной Америки, Европы, Африки, Азии и Австралии, показано, что летальность до 90-х суток от госпитализации составляла приблизительно 30 %, а качество жизни у 1/3 выживших не восстанавливалось на протяжении последующих 6 месяцев исследования [1]. В то же время A.F. Sakai et al. [2] отметили, что летальность при сепсисе в последние годы повсеместно снижается в связи с улучшением протоколов по раннему распознаванию, ресусцитации и адекватной начальной АБТ у пациентов, поступающих в ОРИТ. Своевременное выявление циркуляторной, респираторной дисфункции способствует более быстрому регрессу СПОН, исследуемому по SOFA в ОРИТ.

Терминология. Сепсис — это жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегулируемым ответом организма на инфекцию. Это определение является фундаментальным для эффективной коммуникации. Для клинического использования органная дисфункция может быть представлена как повышение оценки по шкале SOFA на 2 балла и более (летальность 10 % и выше): quickSOFA — ЧДД ≥ 22 ; САД ≤ 100 мм рт.ст., нарушенный ментальный статус [3, 4].

Септический шок — вариант течения сепсиса, при котором особенно выражены циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения. Септический шок определяется потребностью в вазопрессорной поддержке для достижения среднего АД ≥ 65 мм рт.ст. и концентрации сывороточного лактата выше 2 ммоль/л при отсутствии гиповоле-

мии. Эта комбинация ассоциирована с госпитальной летальностью выше 40 %.

Сепсис является комплексной конструкцией, включающей как причину — инфекцию, так и следствие — развитие жизнеугрожающей органной дисфункции, и диагностические критерии могут соответствовать по крайней мере 4 требованиям. Требование 1: диагностика инфекции на ранней стадии, когда интенсивная терапия может быть адекватной для предупреждения развития органной дисфункции. Требование 2: среди пациентов с подозреваемой или явной инфекцией идентифицировать тех больных, которые имеют высокий риск развития жизнеугрожающей органной дисфункции, которую можно мониторировать и рано лечить. Требование 3: определить пациентов с ранней органной дисфункцией и высоким риском летального исхода. Требование 4: исключить пациентов с органной дисфункцией, причиной которой не является инфекция. Новые определения сепсиса не отменяют SIRS в определении сепсиса [5]. Сепсис определяется как опасная для жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. Ключевые слова — сепсис, жизнеугрожающая органная дисфункция, дисрегуляция ответа макроорганизма на инфекцию — определяют главные приоритеты в диагностике и лечении сепсиса. Диагностика на основе биомаркеров, отражающих измененный ответ организма на инфекцию (цитокины, прокальцитонин, С-реактивный белок (СРБ), пресепсин и многие другие). Диагностика, профилактика и лечение органной дисфункции (qSOFA, SOFA и др.). Стратегия SOSD (4 фазы в ведении сепсиса, ISICEM, 2016, Брюссель).

SOSD — это: Salvage — спасение; Optimization — оптимизация; Stabilization — стабилизация; De-escalation — деэскалация.

Salvage (спасение) — инфузионная терапия, раннее назначение вазопрессоров: гипотензия, гипоксия, ацидоз непосредственно угрожают жизни. Длительность фазы Salvage — до тех пор, когда можно на секунду отойти от больного! Выбор инфузионной среды — все, в чем можно плавать!

Факторы риска в шкалах Sepsis Risk Score и Severe Sepsis Risk Score (H. Wang et al., 2016): возраст более 75 лет, белая раса, табакокурение, хроническое заболевание легких, заболевания периферических артерий, диабет, инсульт, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, гипертензия, тромбоз глубоких вен, мужской пол, СРБ > 3 мг/дл, цистатин С ≥ 11 мг/дл, клубочковая фильтрация < 60 мл/мин/1,73 м². Трактовка факторов риска в шкалах Sepsis Risk Score и Severe Sepsis Risk Score: низкий риск — 0–3 пунктов, средний риск — 7–9 пунктов, высокий риск — 10–12 пунктов [6].

Диагностика. Биологические маркеры. Обилие биологических маркеров сепсиса вызвало необходимость их категоризации.

Цитокины/хемокины: IL-1B, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18; антагонисты рецеп-

торов IL-1; HMGB-1 — высокомолекулярный протеин группы 1; макрофагальный воспалительный протеин (MIP-1 и -2); фактор, угнетающий миграцию макрофагов (MIF); белки хемотаксиса моноцитов (MCP-1b2); остеокальцин; фактор некроза опухоли α (TNFα) и т.д.

Рецепторные биомаркеры: хемокиновые рецепторы 2 и 3 (CCR 2, 3); TNF-рецепторы (растворимые); рецепторы IL-2 (растворимые); фосфолипаза A₂ группы II (PLA 2-II); триггерные рецепторы на миелоидных клетках (TREM-1); Toll-подобные рецепторы (TLRs) 2 и 4; рецепторы продуктов достигнутого гликирования (RAGE₂); рецепторы активатора плазминогена типа урокиназы (uPAR).

Клеточные маркеры: CD10, CD11B; CD11C, CD14 (клеточные и растворимые); CD18; CD25 (клеточные и растворимые); CD28 (растворимые); CD40 (клеточные и растворимые); CD48, CD64, CD69, CD80, CD163 (растворимые); mHLA-DR (растворимые).

Биомаркеры острофазового ответа: сывороточный амилоид А; церулоплазмин; СРБ; ферритин; альфа-1-кислый гликопротеин; гепсидин, липополисахаридсвязывающий протеин (LBP); маннозсвязывающий протеин (MBP); прокальцитонин; альфа-2-макроглобулин.

Биомаркеры, отражающие повреждение сосудистого эндотелия: ангиопоэтин-1, -2; эндотелиальные лейкоцитарные адгезивные молекулы (ELAM-1); внутриклеточные адгезивные молекулы (ICAM-1); Е-селектин; L-селектин; Р-селектин; молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1); фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF); Von Willebrand.

Биомаркеры вазодилатации: адреномедуллин, проадреномедуллин, ангиотензинпревращающий фермент (ACE); 2-арахидоноглицерол; Сореptin; натрийуретический пептид С-типа (CNF); циклические нуклеотиды; эластин; нейропептид J; оксид азота (NO), нитраты, субстанция Р; вазоактивный интестинальный пептид (VIP).

Биомаркеры коагуляции: антитромбин III (АТIII); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); d-димеры, ТАТ; фибрин; ингибитор активатора плазминогена (РАI-1); протеин С и S; тромбомодулин.

Биомаркеры органной дисфункции: предсердный натрийуретический пептид С-типа (ANP); мозговой натрийуретический пептид (BNP); карбомилфосфатсинтетаза (CPS-1); эндотелин-1, проэндотелин-1; GC-глобулин; α-глутатион-S-трансфераза (GST); гельсолин; грелин; ростсдерживающий специфический протеин (GaS), протеины теплового шока (HSP) 70, 72, 73; гиалуронан; NF-kB (активность ядерного фактора); свободная ДНК; цитокератин-18 (СК-18) и т.д.

С учетом патофизиологической роли биологических маркеров сепсиса в 2010 году Н.Н. Мосенцевым, Л.А. Мальцевой и Н.Ф. Мосенцевым была разработана схема патогенеза сепсиса, объединяющая все ранее существующие парадигмы (рис. 1).

Отрицательные эффекты апоптоза проявляются не только в существенной потере иммунных клеток, но и во влиянии, которое апоптотная клетка оказывает на выжившие клетки. Поглощение апоптотных клеток моноцитами, макрофагами обеспечивает в результате иммунную толерантность, индуцированную анергией, или T-helper-2 (Th₂) клеточно-ассоциированный иммунный фенотип с повышенной выработкой IL-10.

Интенсивная терапия сепсиса. Ранняя целенаправленная терапия сепсиса (EGDT) включает проведение в первые 6 часов пошаговой терапии. Современное трио исследований — ProCESS, ARISE и ProMISE — говорит в пользу раннего и частого назначения вазопрессоров и ранней, с 1-го часа, антибактериальной терапии [7]. В табл. 1 представлена характеристика фазового течения сепсиса (E.A. Hoste et al., 2014).

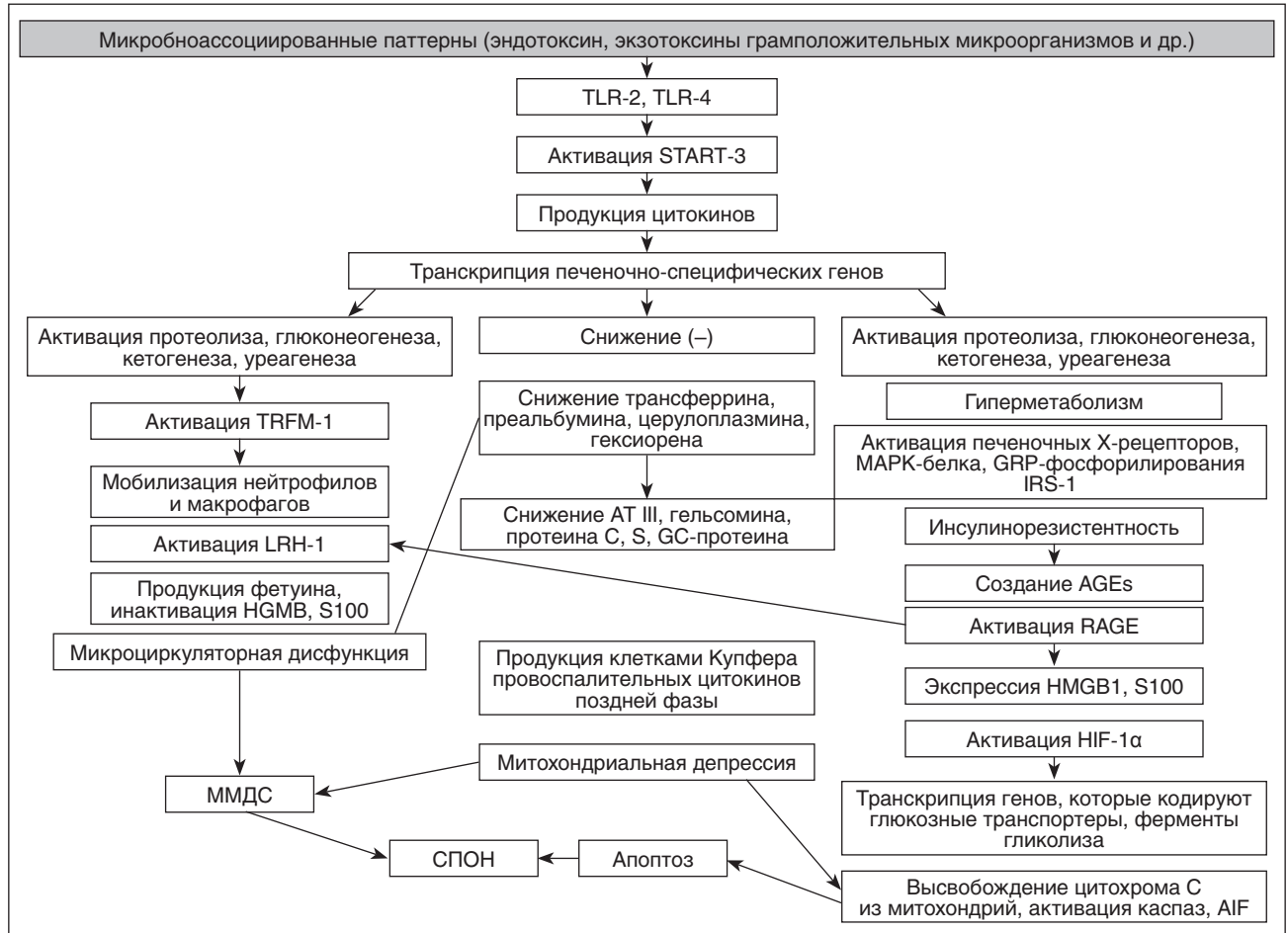


Рисунок 1. Современная схема патогенеза сепсиса (Н.Н. Мосенцев и соавт., 2010)

Таблица 1. Фазовое течение шока

Характеристика	Стадия			
	[R] Спасение (Rescure)	[O] Оптимизация (Organization)	[S] Стабилизация (Stabilization)	[D] Дезэскалация (De-escalation)
Принципы	Спасение жизни	Спасение органной функции	Поддержание органной функции	Восстановление органов
Цели	Коррекция шока	Оптимизация и поддержание перфузии	Нулевой или отрицательный гидробаланс	Мобилизация жидкости
Время (обычно)	Минуты	Часы	Дни	Дни и недели
Проявления	Тяжелый шок	Нестабилен	Стабилен	Восстановление
Инфузионная терапия	Быстро, болюсно	Требования, функциональные тесты	Минимальное поддержание	Избегать в/в введения
Типичный сценарий	Септический шок, тяжелая сочет. травма	Интраоперационная, ЦНТ, ожоги, диабетический кетоацидоз	После операции, панкреатит	Полное ЭП, восстановление после ОКН
Количество	Рекомендации: септический шок (SSC), панкреатит (AGA), травма (ATLS)			

В табл. 2 представлены фазы инфузионной терапии (Е.А. Noste et al., 2014).

Диагностика гиповолемии

1. Давление: снижение АД, снижение ЦВД?
2. Объемы и эхокардиография: снижение волюметрических переменных преднагрузки.
3. Признаки чувствительности к инфузионной нагрузке (вариабельность ударного объема, пульсового и систолического АД, вариабельность пульсо-симметрического сигнала, FRI и пр.).
4. Динамические тесты: подъем ног (PLR) и тесты с повышением ПДКВ.
5. Реакция на тест с инфузионной нагрузкой (fluidchallenge).
6. Снижение сердечного выброса и «метаболический след»: гиперлактатемия, снижение ScvO₂, признаки органной дисфункции.
7. Дистрибутивный шок — следствие скорее венозной и артериальной вазоплегии, нежели гиповолемии.

Признаки гипергидратации — скрытый синдром

1. Давление: рост центрального венозного давления (ЦВД) и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) неспецифичны. Нет роста АД.
 2. Объемы: может быть рост волюметрических переменных преднагрузки (глобальный конечно-диастолический объем).
 3. Увеличение размеров (площади) камер сердца?
 4. Нет чувствительности к инфузионной нагрузке.
 5. Нет реакции на динамические тесты: подъем ног и тест с ПДКВ.
 6. Нет реакции на тест с инфузионной нагрузкой.
 7. Изменения сердечного выброса и «метаболический след» неспецифичны: высокая ScvO₂ (2), признаки органной дисфункции (?).
 8. Гипергидратация при шоке — следствие избыточной инфузионной терапии и страха перед вазопрессорами.
- Ретроспективная оценка с использованием мультивариабельной логической регрессии (multivariable logistic regression) для оценки связи между госпитальной летальностью и категоризованными переменными, представляющая начало вазоактивной

терапии и объемов жидкости в первые 0–1, 1–6, 6–24 часа после начала септического шока в ОРИТ 24 госпиталей в 3 странах (3849 пациентов). Летальность была наиболее низкой, когда вазоактивные агенты начинали применять в 1–6-й часы после начала шока, после 1 л жидкости в первый час шока, более чем 2,4 л в течение 6 часов и 1–3,5 л в период 6–24 часа.

Наиболее низкая летальность при раннем начале вазоактивной терапии в первые 6 часов.

Для объяснения этого авторы выделили пять причин:

1. Снижение длительности периода гипотензии сопровождается улучшением результатов лечения.
2. Раннее применение вазопрессоров сопровождается увеличением сердечного выброса, в результате увеличивается преднагрузка.
3. Раннее применение вазопрессоров сопровождается улучшением микроциркуляции.
4. Раннее применение вазопрессоров позволяет избежать избыточного введения жидкости.
5. Позднее применение вазопрессоров сочетается с увеличением неблагоприятных факторов [8].

Системный кровоток при септическом шоке дистрибутивный, с перераспределением вследствие вазоконстрикции мышечных, мезенхимальных, кожных сосудов в пользу витальных органов.

Применение вазопрессоров способно поддерживать кровоток в коронарных артериях, мозге, почках даже при периферической вазоконстрикции. При титровании вазопрессоров по целевому среднему артериальному давлению зоной комфорта для САД является его уровень от 70 до 85 мм рт.ст. (Sepsis Pamtrial) [9]. Уделяется большое внимание динамике ЦВД и его влиянию на венозный возврат и сердечный выброс (P.E. Marik, R. Bellomo, 2016), функцию почек (R. Rajendram, R. Prok, 2014), состояние микроциркуляции (N. Vellinga, 2014) (табл. 3).

Ретроспективный анализ был проведен M.W. Semler et al. с целью исследования Fluid Cather Treatment для сравнения консервативной и либеральной инфузионной терапии при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Од-

Таблица 2. Этапы инфузионной терапии

Стадия	Тактика	Комментарии/определения
Ресусцитация («спасение»)	Введение жидкости для устранения угрожающего жизни состояния, сопровождающегося нарушениями перфузии	Болюс — быстрое введение 500 мл среды (15 минут). Проба с инфузионной нагрузкой — введение 100–200 мл жидкости за 5–10 минут с последующей оценкой эффекта (оптимизация перфузии тканей)
Титрование (оптимизация и стабилизация)	Осознанный выбор типа инфузионной среды, объема и скорости введения. Цель — оптимизация перфузии тканей	Инфузия. Продленная инфузия для замещения потерь и предупреждения повреждения органов (например, регидратация перед вмешательством или введением рентгенконтрастного препарата). Поддержание. Введение жидкости для коррекции потерь, не восполняемых <i>per os</i> . Титруется по потребности, подразумевает замещение продолжающихся потерь (вероятно, не более 1–2 мл/кг/час)
Деэскалация (дересусцитация, эвакуация)	Свертывание (минимизация) инфузионной терапии. Оптимизация гидробаланса за счет мобилизации внесосудистой жидкости	Кумулятивный гидробаланс — разность объема поступившей жидкости и потерь за ограниченный период времени (например, за 5 суток)

новременно исследовалась роль ЦВД в стратегии инфузионной терапии. Из 934 пациентов с максимальной вентиляцией легких (МВЛ) при ОРДС с изменениями ЦВД у 609 исходно не было шока. У пациентов с ЦВД > 8 мм рт.ст. летальность была одинаковой при консервативном и либеральном режиме инфузионной терапии (18 и 18 %, $p = 0,928$). У пациентов с ЦВД ≤ 8 мм рт.ст. и ниже летальность при консервативном режиме инфузионной терапии — 17 % против 36 %, $p = 0,005$. Выводы: 1. Мультивариантный анализ, проведенный авторами, показал взаимосвязь между начальным ЦВД и влиянием типа инфузионной терапии на летальность ($p = 0,031$). 2. Консервативный тип инфузионной терапии при ОРДС снижает летальность у пациентов с исходно низким ЦВД [10].

Кумулятивный водный баланс при консервативной инфузионной терапии в исследовании С.К. Grisson et al. был 1918 ± 323 мл и при либеральной — 6992 ± 502 мл [11].

D.P. Eisen et al. включили в исследование 1453 пациента из 35 ОРИТ Австралии и Новой Зеландии (RENAL Study). Ежедневный водный баланс: у выживших — 234 мл/сут; у умерших +560 мл/сут, $p < 0,0001$. Средний кумулятивный баланс жидкости за весь период ИТ: у выживших — 1941 мл, у умерших +1755 мл, $p > 0,003$. Заключение: отрицательный ежесуточный водный баланс ассоциируется с улучшением клинических исходов [12]. Что касается качества инфузионной терапии с ограничением физиологического раствора, то J. Neuge et al. установили, что из 1940 пациентов академического центра ОРИТ у 615 (31,7 %) была гиперхлоремия ($Cl > 110$ ммоль/л).

Авторы определяли хлоропоглощение так: $\Delta Cl = Cl_{72 \text{ часа}} - Cl_{0 \text{ часов}}$. $\Delta Cl \geq 5$ ммоль/л ассоциировалась с ростом летальности [13].

O. Brauer et al. исходы оценивали по времени разрешения септического шока (сывороточный лактат < 2,2 ммоль/л, прекращение инфузии вазопрессоров). Гемодинамическая цель: САД ≥ 70 мм рт.ст., $ScvO_2 > 70$ %; ЦВД ≥ 8 мм рт.ст. Критерий безопасности инфузионной терапии — АКГ, определяет-

ся по показателям RIFLE и потребностям в заместительной почечной терапии. В первые 4 суток больший объем жидкости потребовался в группе пациентов с кристаллоидами. После 5 суток в этой группе водный баланс был более негативным. Гидроксиэтилкрахмал и желатин были независимыми факторами риска АКГ. Пациенты в группе синтетических коллоидов получали больше аллогенных препаратов крови.

Разрешение шока достигалось одинаково в группах, получавших кристаллоиды и синтетические коллоиды. Имеются весомые доказательства того, что избыток жидкости является вредным и ассоциируется с удлинением сроков госпитализации и повышением летальности [14].

Избыток жидкости может наблюдаться при поступлении или развиваться в период нахождения в ОИТ при сочетании олигурии и либеральной инфузионной терапии, что сопровождается положительным водным балансом [15].

Накопление жидкости может независимо ассоциироваться с повышением риска развития острого повреждения почек (ОПП) и летальности, которые возрастают у пациентов с ОПП и избытком жидкости, т.е. факторами риска летальности у критических больных. Исследование DOREMIFA включает 1734 пациента из 21 ОРИТ в 9 странах. Из них 57 % были без ОПП, 32 % — с ОПП без проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) и 11 % — с ОПП и ЗПТ. Общая летальность в ОРИТ составляла 22,3 % у больных с ОПП и 5,6 % — без ОПП ($p < 0,0001$). Частота и тяжесть ОПП ассоциировались с аккумуляцией жидкости, что являлось независимым фактором летальности.

Заместительная почечная терапия является ключевым компонентом современной критической медицины, вместе с МВЛ, жидкостной ресусцитацией и вазопрессорной поддержкой.

Поводом для начала заместительной почечной терапии является острое повреждение почек и избыток жидкости [16].

Ретроспективное сравнительное исследование (Fluidand Catheter Treatment Trial — FACTT) вклю-

Таблица 3

Снижение венозного возврата и сердечного выброса
ЦВД > 8 мм рт.ст. — независимый предиктор летального исхода. Нормальное ЦВД близко к нулю, при этом, согласно модели Гайтона, венозный возврат, а следовательно, и сердечный выброс определяются разностью между средним циркуляторным давлением (МСФР, 8–10 мм рт.ст.) и ЦВД. Диспропорциональное повышение ЦВД (не сопровождающееся симметричным ростом P_{ms}) может сопровождаться снижением СВ
Острое повреждение почек
ЦВД — гемодинамический показатель, независимо предсказывающий ОПП при всех значениях выше 4 мм рт.ст. (при ЦВД > 15 мм рт.ст. на фоне сепсиса риск ОПП 80 %)! Повышение ЦВД и субкапсулярного давления в ткани почек ведет к снижению почечного кровотока, СКФ и нарушению лимфооттока
Застой в печени и спланхническом регионе
Выражение нарушения микроциркуляции (MFI) при ЦВД > 12 мм рт.ст. В связи с резким падением давления на уровне резистентных артериол систему микроциркуляции следует рассматривать как систему низкого давления. Любой рост давления оттока (ЦВД!) нарушает состояние этой области

чало 503 пациента с ОРДС и консервативной инфузионной терапией, 497 пациентов с либеральной ИТ и 1124 пациента с упрощенной консервативной (FACTT Lite), кумулятивный водный баланс был 1918 ± 323 мл за 7 суток при FACTT Lite, 1360 ± 491 при консервативной и 6992 ± 502 мл при либеральной. При FACTT Lite кумулятивный баланс больший, чем при консервативной ИТ, с одинаковыми клиническими исходами [17].

В большом Европейском центре ЭМО за период с января 2007 по май 2012 г. у 262 больных с ОРДС проводили МО. Частым осложнением ОРДС являлась АКГ. Установлено, что если АКГ ассоциируется с потребностью в заместительной почечной терапии, приоритетной по отношению к проведению МО, это ассоциируется со снижением выживаемости [18].

В четырех мультидисциплинарных ICU у 103 пациентов, требующих проведения МВЛ на протяжении более 24 часов, сравнивали две стратегии оксигенации — консервативную (рестриктивную) с целевым значением SpO_2 88–92 % ($n = 52$) и либеральную с целевым SpO_2 96 % ($n = 51$).

Вывод: результаты исследования поддерживают консервативную стратегию оксигенации у пациентов, получавших инвазивную МВЛ ≥ 24 часов [19].

Консервативная стратегия оксигенации (SpO_2 88–92 %), как *permissive hypoxemia*, лучше, чем либеральная ($SpO_2 \geq 96$ %), так как вредные эффекты гипероксии и гипероксемии превышают риск допустимой гипоксемии. Вывод: консервативная, или рестриктивная, оксигенация более безопасна, чем либеральная [20].

$P_{V-A}CO_2$ может повышаться, даже если S_{VO_2} и сердечный выброс имеют нормальные величины. Это свидетельствует о нарушении микроциркуляции [21]. Высокое соотношение $P_{(V-A)}CO_2/C(a-v)O_2$ ассоциируется со сниженным клиренсом лактата после реанимации. Соотношение $P_{(V-A)}CO_2/C(a-v)O_2$ является индикатором анаэробного метаболизма [22].

Управляемая по рН терапия: интрамукозный гастральный рН рассчитывается из тонометрически измеренного pCO_2 в желудке и артериальной крови ($pCO_{2,gap}$) — отражает спланхическую гипоперфузию и является индикатором неблагоприятного прогноза [23]. Клинические руководства рекомендуют энтеральное питание больным, находящимся в критических состояниях. Однако снижение моторной функции желудка часто не позволяет достигать целевых значений питания. Вторичные исходы включают развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии, гастроинтестинальных кровотечений, рвоту, аспирацию, диарею и в итоге — повышение летальности.

Заключение: у находящихся на МВЛ пациентов с умеренным увеличением гастрального остаточного объема следует использовать еюнальный доступ. Еюнальный доступ не снижает объем доставки энергии, не снижает частоту ВАП, но частота малых гастроинтестинальных кровотечений выше, чем при гастральном доступе. Следовательно, рутинное применение не рекомендуется [24].

Варианты метаболической реанимации. Тиамин является важным витамином для аэробного метаболизма и его ключевых ферментов цикла Кребса, а также в челноке пентозофосфатного цикла. Дефицит тиамина приводит к нарушениям митохондриального метаболизма. Тиамин является ключевым кофактором для пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы, при дисфункции которых пируват будет преобразован в лактат, а не в ацетилКоА. Транскетолаза является ключевым ферментом в пентозофосфатном пути для производства НАДН⁺. M.W. Donnino et al. использовали 200 мг тиамина в/в 2 раза в день в течение 7 суток (I группа) и плацебо (II группа). В I группе отмечалось снижение лактата с 3,1 до 2,1 ммоль/л ($p = 0,03$) и снижение летальности ($p = 0,047$). Повышение концентрации лактата, ацидоз и артериальная гипотензия наблюдались чаще при дефиците тиамина [25].

Иммунокоррекция — нарушенная регуляция иммунного ответа — в свете нового определения сепсиса приобретает новое звучание.

Ранняя адьювантная терапия IVIG, обогащенными IgM, проведена J. Cavazzuti et al. у 168 пациентов с септическим шоком. В результате отмечалось снижение летальности до 21,1 % ($p < 0,05$) к 30-м суткам исследования [26].

Инфекции являются частым проявлением у критических больных. Неудачи при лечении обусловлены: поздней диагностикой инфекций; трудностями в идентификации причинных возбудителей; высокой частотой мультирезистентных возбудителей.

Успехи в лечении сепсиса зависят от ранней диагностики; рационального и раннего применения соответствующих АБП с учетом их фармакокинетики и фармакодинамики; их объема распределения клиренса; гидрофильности, липофильности АБП; рациональной комбинации АБТ с учетом механизмов действия препаратов; длительности АБТ с учетом CRP, PCT; коррекции доз по клиренсу креатинина и др.

Новые АБП активны против MRSA, продуцентов ESBL, ванкомицинрезистентных энтерококков, *Pseudomonas aeruginosae* — основных MDR-патогенов из группы ESKAPE [27]. В гетерогенной популяции больных сепсисом фармакокинетика пиперациллина — тазобактама зависит от функции почек. При сепсисе без тяжелой почечной дисфункции клиренс креатинина Cl_{cr} усилен, дозы АБП для достижения минимальной ингибирующей концентрации [28]. Стратегии АБТ в эру полирезистентности возбудителей должны опираться на бактериальный контроль, снижающий скорость роста разнонаправленности; поиск путей раннего определения патогенов и их чувствительности; снижение частоты необоснованного назначения АБТ; разработку новых АБП с учетом механизмов резистентности; это продуценты β -лактамаз расширенного спектра — ESBL; металобеталактамаз, карбапенемаз [29].

13 июля 2016 года в Великобритании был опубликован NICE Sepsis guideline: Sepsis: recognition, diagnosis and early management (NG51) NICE guideline. Published: 13 July, 2016. Nice. Org. WK/guidance/ng51.

В руководстве приводятся: определение сепсиса; рекомендуемые биомаркеры сепсиса для диагностики и контроля лечения; факторы риска сепсиса; раннее применение шкал для стратификации: MEDS, SOFA, qSOFA; признаки SIRS (t, ЧСС, ЧДД, L), SaO₂, ментальный статус — референтные значения для детей всех возрастных групп и для взрослых всех возрастных групп; организация лечения, объем исследования: лактат, СРБ, кровь на стерильность, газы крови, глюкоза, мочевины, креатинин; антибиотикотерапия начинается в 1-й час при подозрении на сепсис или при диагностике; использовать антибиотики широкого спектра; инфузионная терапия: болюс 500 мл за 15 мин; не рекомендуются препараты ГЭК; рекомендован альбумин; оксигенотерапия, если SpO₂ ≤ 91 %; септический шок, как персистирующая гипотензия, требует раннего применения вазопрессоров для поддержания САД ≥ 65 мм рт.ст. [30]. Запоздавшая диагностика и неиспользование NICE Sepsis guideline повышают летальность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

- Jende S., Austin S., Rhodes A., Finfer S. et al. Long-term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials // *Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 44, issue 8. — P. 1461-1467.
- Sakai A.F., Rocha L.L., Pessoa M.S., Correa T.D., de Assuncao M.S. Patterns of organ dysfunction in severe sepsis and septic shock patients admitted to the ICU from the emergency department: a 4-year retrospective cohort // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 78.
- Marshall J.C. Sepsis-3: What is the Meaning of a Definition? // *Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 44, issue 8.
- Singer M., Deutschman C.S. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis — 3) // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315, № 8. — P. 801-810.
- Vincent J.L., Martin G.S., Levy M.M. SOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis // *Crit. Care.* — 2016. — Vol. 20. — P. 210.
- Wang H., Donnelly J.P., Griffin R., Levitan E.B., Shapiro N.J. et al. Derivation of Novel Risk Prediction Scores for Community — Required Sepsis and Severe Sepsis // *Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 44, issue 7. — P. 1285-1294.
- Nguyen B., Rivers E., Havstad S. et al. Early goal-directed treatment of severe sepsis and septic shock // *N. J. Engl. Med.* — 2001. — 345. — 1368-1377.
- Waechter J., Kumar A., Lapinsky S.E., Marshall J. et al. Interaction Between Fluids and Vasoactive Agent on Mortality in Septic Shock: A Multicenter, Observational Study // *Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 42, issue 10. — P. 2158-2168.
- Dunser M., Hjørtrup P.B., Pettila V. Vasopressors in shock: are we meeting our target and do we really understand what we are aiming at? // *Intensive Care Med.* — 2016. — Vol. 42, issue 7. — P. 1176-1178.
- Semler M.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., Bernard G.R. et al. Impact of Initial Central Venous Pressure on Outcomes of Conservative Versus Liberal Fluid Management in Acute Respiratory Distress Syndrome // *Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 44, issue 4. — P. 782-789.
- Grisson C.K., Hirshberg E.L., Dicker I.B., Brown S.M. et al. Fluid Management with a simplified Conservative Protocol for the Acute Respiratory Distress Syndrome // *Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 43, issue 2. — P. 289-295.
- Eisen D.P., Reid D., McBryde E.S. An observational study of fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial. The RENAL. Replacement Therapy Study Investigators // *Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 40, issue 6. — P. 1753-1760.
- Neyra J., Canepa-Escaro F., Li X., Manillo J. et al. Association of Hyperchloremia with Hospital Mortality in Critically ill Septic Patients // *Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 43, issue 9. — P. 1938-1944.
- Bayer O., Reinhart K., Kabisch B., Marshall I. et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: A prospective sequential analysis // *Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 40, issue 9. — P. 2543-2551.
- Garzotto F., Ostermann M., Martin-Langerwert D., Sanchez-Sacher M. et al. The Dose Response Meticulous Investigation of Fluid Assessment (Do Re MIFA) in critically ill patients // *Crit. Care.* — 2016. — Vol. 20. — P. 196.
- Grisson C.K., Hirshberg E.L., Dicker I.B., Brown S.M. et al. Management with a Simplified Conservative Protocol for the Acute Respiratory Distress Syndrome // *Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 43, issue 2. — P. 288-295.
- Haneya A., Die Z.C., Philipp A., Bein Th. et al. Impact of Acute Kidney Injury on Outcome in Patients with Severe Acute Respiratory Failure Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation // *Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 43, issue 9. — P. 1898-1906.
- Panwar R., Harel M., Bellomo R., Barro L. et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Target for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial // *Am. J. of Resp. and Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 193, № 1. — P. 43-51.
- Pannu S.R., Dziadzko M.A., Gajic O. How Much Oxygen Titration Goals during Mechanical Ventilation // *Am. J. of Resp. and Crit Care Med.* — 2016. — Vol. 193, № 1. — P. 4-5.
- Ospina-Tascon G.A., Umana M., Bermudez W.F., Bautista-rincon D. et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock // *Intensive Care Med.* — 2016. — Vol. 42, issue 2. — P. 211-221.
- Eshesen T.G., Wetterslev M., Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness // *Intensive Care Med.* — 2016. — Vol. 42, issue 3. — P. 324-332.
- Zhang X., Xugan W., Jin P., Wang L. et al. Gastric tonometry guided therapy in critical care patients: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* — 2015. — № 19. — P. 22.

23. Dovies A.R., Morrison S.S., Bailey M.J., Bellomo R. et al. *A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasogastric nutrition with nasogastric nutrition in critical illness // Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 40, issue 8. — P. 2342-2348 (for the ENTERJC Study Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group).

24. Donnino M.W., Andersen L.W., Chase M. *Randomized Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study // Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 44, issue 2. — P. 360-367.

25. Cavazzuti J., Serafini G., Busani S., Rinaldi L. et al. *Early therapy with IgM — enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock // Intensive Care Med.* — 2014. — Vol. 40, issue 2. — P. 1888-1896.

26. Vincent J.L., Bassetti M., Franconi B., Karm G. et al. *Advance in antibiotic therapy in the critically ill // Crit. Care.* — 2016. — Vol. 20. — P. 133.

27. Cotta M.O., Roberts J.A., Lipman J. *We need to optimize piperacilline — tazobactam dosing in critically ill patients — but how? // Crit. Care.* — 2016. — Vol. 20. — P. 163.

28. Karm G., Chastre J., Wilcox M.H., Vincent J.L. *Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance // Crit. Care.* — 2016. — Vol. 20. — P. 136.

29. NICE — National institute for health and Excellence *NICE guideline. Published: 13 July, 2016.*

Получено 14.02.2017 ■

Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Ліснич В.Н., Базиленко Д.В., Міщенко Е.А.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Сепсис: традиції та інновації в термінології, патогенезі, діагностиці, інтенсивній терапії — заради врятування та збереження життя хворого

Резюме. У статті висвітлено нові позиції, що стосуються визначень сепсису, септичного шоку, життєзагрозової органної дисфункції; представлена система SOFA. Показано, що нові визначення сепсису не виключають синдрому системної запальної відповіді. Виділені головні пріоритети в діагностиці та інтенсивній терапії сепсису. Висвітлена стратегія фазового перебігу септичного шоку: SOSD. Надані фактори ризику та їх трактування в шкалах SRS і SSRS. Викладено основні позиції нової парадигми патогенезу сепсису, засновані на послідовному включенні в патофізіологічні механізми певних біомаркерів. Дана характеристика фазового перебігу шоку залежно від принципу, мети, часу прояву, інфузійної терапії, типового сценарію результату захворювання, даних

моніторингу. Обґрунтовано принципи діагностики гіповолемії, гіпергідратації. Наведено аналіз впливу значень центрального венозного тиску на серцевий викид, гостре пошкодження нирок, мікроциркуляцію. Оцінено фактори ризику і результату за часом розрешення септичного шоку при різних стратегіях інфузійної терапії. Виявлено переваги та недоліки ліберальної і консервативної оксигенації. Встановлено доцільність імунокорекції. Доведено, що високе співвідношення $P_{(v-a)}CO_2/C_{(a-v)}O_2$ є індикатором анаеробного метаболізму, а інтрамукозний ацидоз відображає спланхничну гіперперфузію. Надані варіанти метаболічної ресусцитації.

Ключові слова: сепсис; життєзагрозна органна дисфункція; діагностика; інтенсивна терапія; огляд

L.A. Maltseva, N.F. Mosentsev, V.N. Lisnichaya, D.V. Bazilenko, E.A. Mishchenko
State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Sepsis: traditions and innovations in the terminology, pathogenesis, diagnosis, intensive care — to save and to preserve the life of the patient

Abstract. The article deals with a new position regarding the definition of sepsis, septic shock, life-threatening organ dysfunction; SOFA system is presented. It is shown that the new definition of sepsis does not exclude a systemic inflammatory response syndrome. The main priorities in the diagnosis and intensive therapy of sepsis are marked. The strategy of the septic shock phases is outlined: SOSD. Risk factors are presented, as well as their treatment in scales of SRS and SSRS. There are outlined the basic positions of the new paradigm of sepsis pathogenesis, based on the sequential inclusion of certain biomarkers into the pathophysiological mechanisms. The characteristic of the phases of shock is provided depending on the principle, goals, time of onset, infusion therapy, typical scenario of the outcome, monitoring results. Principles of the

diagnosis of hypovolemia, overhydration are justified. The analysis of the influence of the central venous pressure values on the cardiac output, acute kidney injury, microcirculation is performed. We have evaluated risk and outcome factors in terms of the time of resolution of septic shock in different strategies of fluid therapy. Advantages and disadvantages of liberal and conservative oxygenation were detected. The advisability of immune correction is established. It is proved that the high ratio of $P_{(v-a)}CO_2/C_{(a-v)}O_2$ is an indicator of anaerobic metabolism, and intramucosal acidosis reflects the splanchnic hypoperfusion. The options of metabolic resuscitation are presented.

Keywords: sepsis; life-threatening organ dysfunction; diagnosis; intensive care; review