

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИМ СЕПСИСОМ

А. Н. Нестеренко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. Для патогенетического обоснования тактики инфузионной терапии как компонента алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии (ЭЦОТ) больных хирургическим сепсисом выполнено проспективное нерандомизированное когортное контролируемое обсервационное клиническое исследование у 208 пациентов в возрасте от 19 до 74 лет с тяжелым хирургическим сепсисом (ТХС, n = 167) и септическим шоком (СШ, n = 41). Обоснована патогенетическая целесообразность ранней этиотропной, ранней инфузионной, ранней трансфузионной, ранней метаболической терапии, ранней заместительной иммунокоррекции. Доказана клиническая эффективность разработанного алгоритма ЭЦОТ хирургического сепсиса статистически значимым снижением шансов и рисков летального исхода в основной группе в сравнении с контрольной. В группах с ТХС отношение рисков (RR) составило 1,76 [95 % ДИ: 1,06–2,92], p = 0,038; отношение шансов (OR) = 0,46 [95 % ДИ: 0,23–0,91], p = 0,038; $\chi^2 = 5,28$ со снижением абсолютного риска летального исхода (ARR) на 15,74 % [95 % ДИ: 2–28,7 %] p = 0,038. У пациентов в состоянии СШ RR составило 2,28 [95 % ДИ: 1,08–4,81], p = 0,046; OR = 0,23 [95 % ДИ: 0,06–0,81], p = 0,043; $\chi^2 = 4,1$; ARR = 36,43 % [95 % ДИ: 6–58,9 %] p = 0,046.

Ключевые слова: *тяжелый хирургический сепсис, септический шок, ранняя этиотропная терапия, ранняя инфузионная терапия, ранняя трансфузионная терапия, ранняя метаболическая терапия, ранняя заместительная иммунокоррекция, алгоритм экстренной целенаправленной органопротективной терапии сепсиса.*

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ИНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ХІРУРГІЧНОГО СЕПСИСУ

О. М. Нестеренко

Резюме. Для патогенетичного обґрунтування тактики інфузійної терапії як компонента алгоритму екстреної цілеспрямованої органопротективної терапії (ЕЦОТ) хірургічного сепсису виконано проспективне нерандомізоване когортне контрольоване обсерваційне клінічне дослідження у 208 пацієнтів у віці від 19 до 74 років з тяжким хірургічним сепсисом (ТХС, n = 67) і септичним шоком (СШ, n = 41). Обґрунтована патогенетична доцільність ранньої етіотропної, інфузійної, трансфузійної, метаболическої терапії, замісної імунокорекції. Доведена клінічна ефективність розробленого алгоритму ЕЦОТ хірургічного сепсису статистично значущим зниженням шансів і ризиків летального результату в основній групі в порівнянні з контрольною. В групах з ТХС відношення ризиків (RR) склало 1,76 [95 % ДІ: 1,06–2,92], p = 0,038; відношення шансів (OR) = 0,46 [95 % ДІ: 0,23–0,91], p = 0,038; $\chi^2 = 5,28$ зі зниженням абсолютного ризику летального результату (ARR) на 15,74 % [95 % ДІ: 2–28,7 %] p = 0,038. У пацієнтів у стані СШ RR склало 2,28 [95 % ДІ: 1,08–4,81], p = 0,046; OR = 0,23 [95 % ДІ: 0,06–0,81], p = 0,043; $\chi^2 = 4,1$; ARR = 36,43 % [95 % ДІ: 6–58,9 %] p = 0,046.

Ключові слова: *тяжкий хірургічний сепсис, септичний шок, рання етіотропна терапія, рання інфузійна терапія, рання трансфузійна терапія, рання метаболическа терапія, рання замісна імунокорекція, алгоритм екстренної цілеспрямованої органопротективної терапії сепсису.*

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF INFUSION THERAPY TACTICS IN CASES OF SURGICAL SEPSIS

A. N. Nesterenko

Summary. For pathogenetic studies infusion therapy tactics as a component of the algorithm emergency organoprotective targeted therapy (EOTT) patients with surgical sepsis conducted a prospective, non-randomized, observational cohort-controlled clinical trial in 208 patients aged 19 to 74 years with severe surgical sepsis (SSS, n = 167) and septic shock (SS, n = 41). Substantiated the feasibility of early pathogenetic causal, early infusion, early transfusion, early metabolic therapy, early replacement immune. Proven clinical efficacy of the algorithm EOTT surgical sepsis statistically significant reduction in the chances and risks of death in the study group compared with the control. In the SSS groups risk ratio (RR) was 1,76 [95 % CI: 1,06?2,92], p = 0,038; odds ratio (OR) = 0,46 [95 % CI: 0,23?0,91], p = 0,038; $\chi^2 = 5,28$ with absolute risk of death (RD) to 15,74 % [9 5% CI: 2?28,7 %] p = 0,038. In patients with SS RR was 2,28 [95 % CI: 1,08–4,81], p = 0,046; OR = 0,23 [95 % CI: 0,06–0,81], p = 0,043; $\chi^2 = 4,1$; ARR = 36,43 % [95 % CI: 6–58,9 %] p = 0,046.

Key words: *severe surgical sepsis, septic shock, early etiotropic treatment, early infusion therapy, early transfusion therapy, early metabolic therapy, early immunocorrection, algorithm of emergency organoprotective targeted therapy for sepsis.*

Адрес для переписки: *Нестеренко Алексей Николаевич*

канд. мед. наук, доцент

Донецкий национальный медицинский университет

83003, Донецк, пр. Ильича, 16

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис остается нерешенной проблемой современной медицины, продолжая привлекать пристальное внимание клиницистов и исследователей во всем мире в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности, входя в десятку ведущих причин смерти в цивилизованном мире [1, 5, 9]. В структуре всех разновидностей сепсиса доминирует хирургический сепсис (ХС) [1]. Множество повреждающих факторов микробной агрессии в цепи патогенетических событий при сепсисе воздействуют на клеточные компоненты микроциркуляции — эндотелий, форменные элементы крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты), вызывая микроциркуляторную дисфункцию. В развитии клинических проявлений тяжелого сепсиса, по мнению S. Trzeciak и E. P. Rivers [12, 15], ведущая роль принадлежит именно микроциркуляторной дисфункции. По данным С. Ince (2005) местный тканевой дистресс, вызванный микроциркуляторной дисфункцией и митохондриальной депрессией, лежит в основе патогенеза сепсиса и септического шока. С. Ince квалифицировал это состояние как микроциркуляторный и митохондриальный дистресс-синдром (ММДС). Некорректируемый своевременно ММДС, метаболический и иммунный дистрессы с развитием биоэнергетической недостаточности клеток приводят к формированию полиорганных нарушений (ПОН) при ХС с неблагоприятным исходом [4, 5, 13]. В этой связи роль ранней и адекватной клинической ситуации патогенетически ориентированной органопротективной инфузионной терапии сепсиса трудно переоценить.

Цель — патогенетическое обоснование тактики инфузионной терапии как компонента алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии больных тяжелым сепсисом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн: проспективное нерандомизированное когортное контролируемое обсервационное клиническое исследование с участием 208 пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом (ТХС, n = 167) и септическим шоком (СШ, n = 41). Причинами развития хирургического сепсиса были: перитонит — у 112 пациентов; флегмоны мягких тканей забрюшинного пространства, спины, ягодиц, промежности, конечностей — у 37; абсцессы брюшной полости — у 35; острый гнилостный парапроктит — у 13; паранефрит, пионефроз — у 11. Эти процессы осложнили течение периоперационного периода в процессе хирургического лечения таких нозологий как опухоли толстой и прямой кишки — у 45 пациентов; болезнь Крона — у 21; сахарный диабет с ангиопатией нижних конечностей — у 22; неспецифический язвенный колит — у 16; острая кишечная непроходимость — у 15; хронический колостаз — у 21; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки — у 15;

калькулезный пиелонефрит — у 11; острый панкреатит, панкреонекроз — у 5; калькулезный холецистит, холангит — у 5; острый аппендицит — у 8, а также бытовые, криминальные, производственные и ятрогенные травмы кишечника — у 24.

Клиническая диагностика сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока проводилась согласно рекомендациям 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATC/SIS International Sepsis Definitions Conference и Surviving Sepsis Campaign (SSC): international guidelines... [10, 14]. Для стратификации пациентов по степени тяжести состояния в течение 24 часов после поступления оценивали вероятность летального исхода по АРАСНЕ-II; динамику состояния пациентов с тяжелым ХС, осложненным СПОН на этапах лечения оценивали по SOFA; наличие и тяжесть септического шока оценивали по шкале P. E. Spronk и соавторов [13].

На этапах исследования определяли: концентрацию гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу крови с вычислением интегральных гематологических индексов; газы крови и кислотно-основное состояние. Определяли суррогатные маркеры ММДС: уровень суммы конечных продуктов метаболизма оксида азота — NO (мNO) нитритов/нитратов в сыворотке крови; содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диенового конъюгата (ДК) в плазме крови и малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови; уровень антиоксиданта б-токоферола, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы с вычислением степени дисбаланса процессов ПОЛ и антиокислительной системы (АОС); активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрацию в венозной крови молочной и пировиноградной кислот (МК и ПВК) с вычислением их соотношения (МК/ПВК) и «избытка лактата» (XL). О степени нарушений энергетического обмена с развитием гипоергоза судили по концентрации АТФ в эритроцитах. О выраженности системной воспалительной реакции (СВР) судили по уровню в крови белков острой фазы воспаления — серомукоида и фибриногена [3].

Статистическая обработка результатов исследований выполнена в лицензионных пакетах: MedStat v. 4. MS 000070-06.07.2009 (Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, 2009) и Microsoft Office (X15-74884) for Windows® 7 Home Basic OA CIS & GE (BA 68-05421 A 00346-0EM-8992752-50013). Поскольку распределение большинства оцениваемых количественных клинико-лабораторных показателей происходило по закону, который отличался от нормального, для описания этих показателей были использованные оценки объема выборок, медианы выборок, ошибки медианы, I и III квартилей [$Me \pm m (QI - QIII)$]; левых и правых границ 95 % доверительного интервала оценки медианы, минимального и максимального значений по выборкам, были использованы непараметрические критерии доказательства статистически значимых отличий сравниваемых совокупностей величин [3].

Для оценки влияния определенных факторов (характера лечения, изменений клинико-лабораторных параметров) на развитие клинических событий: смерти, ПОН, дыхательной недостаточности, требовавшей протезирования функции дыхания, были использованы расчеты отношения рисков, отношения шансов развития события, абсолютного и относительного риска развития события в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ); для оценки эффективности лечения были использованы расчеты снижения абсолютного и относительного рисков развития события, а также вычисления «числа больных, которых нужно лечить» [3]. Во всех случаях статистически значимыми считали отличия при условии статистической погрешности, которая не превышает 5 % ($p < 0,05$). Группа здоровых — доноры-добровольцы.

Основную группу составили 103 пациента с ТХС ($n = 82$) и СШ ($n = 21$). Этим пациентам проводили лечение согласно разработанного нами алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии (ЭЦОТ) хирургического сепсиса (рисунок), включавшего раннюю целенаправленную инфузионно-трансфузионную, противомикробную терапию, в том числе экстракорпоральную антибиотикотерапию (ЭКАБТ) с донорскими отмытыми эритроцитами по авторской методике [2, 3], метаболическую терапию, раннюю заместительную иммунокоррекцию. Алгоритм разработан нами на основе рекомендаций протокола многокомпонентной терапии сепсиса MUST (Multiple Urgent Sepsis Therapies Protocol) [8].

Контрольную группу, сопоставимую по степени тяжести, полу, возрасту, (табл. 1) составили 105 пациентов с ТХС ($n = 85$) и СШ ($n = 20$), у которых отмечены те или иные несоответствия принципам ИТ сепсиса, изложенным в Guidelines SSC [14], то

Таблица 1
Демографические и клинические показатели обследованных пациентов ($Me \pm m$) (QI – QIII)

Показатель	Тяжелый хирургический сепсис, $n=167$		Септический шок, $n=41$	
	Контрольная, $n=85$	Основная, $n=82$	Контрольная, $n=20$	Основная, $n=21$
Возраст, лет	$51 \pm 2,3\#$ (40–64)	$50 \pm 2,4$ (35–64)	$59,5 \pm 4,3\#$ (45–65)	$54 \pm 3,7$ (47–67)
Мужчин/женщин, абс. число (%)	41/44 (48,2/51,8)	40/42 (48,8/51,2)	11/9 (55/45)	12/9 (57,1/42,9)
APACHE II*, баллы	$20 \pm 0,26\#$ (19–21)	$20 \pm 0,29$ (19–21)	$22 \pm 0,51\#$ (20–23)	$23 \pm 0,57$ (21–24)
Прогнозируемая летальность (APACHE II*), %	24–30	24–30	до 30	до 30
SOFA**, баллы	$6 \pm 0,2\#$ (5–7)	$6 \pm 0,18$ (5–7)	$10 \pm 0,35\#$ (9–11)	$10 \pm 0,29$ (9–10)
Прогнозируемая летальность (SOFA**), %	до 38	до 38	до 69	до 69
P. Spronk-Scale–, баллы	$5 \pm 0,16\#$ (4–5)	$5 \pm 0,15$ (4–6)	$6 \pm 0,24\#$ (6–7)	$7 \pm 0,24$ (6–7)
Умерло***, абс. число (%)	31 (36,5 %)	17 (23,7 %)	13 (65 %)	6 (28,6 %)
Выжило***, абс. число	54	65	7	15

Примечания: * — в 1-е сутки после установления диагноза сепсис/тяжелый сепсис;
** — максимальный балл за 28-дневный период наблюдения;
*** — в течение 28 дней наблюдения;
— различия статистически не значимы.

есть пациенты, лечение которых проводили не по алгоритму ЭЦОТ [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние всех обследованных больных оценивали как критическое с наличием не менее 2-х признаков СВР и развитием ПОН 3-х органов у 38 %, 4-х органов — у 62 % больных. У пациентов обеих групп ведущими клиническими синдромами, определяющими тяжесть их состояния были: циркуляторные нарушения — артериальная гипотония, тахикардия, снижение темпа диуреза до 0,2–0,35 мл/кг/ч, увеличение времени наполнения капилляров кожи до 5–9 сек, энцефалопатия; проявления ММДС — гиперлактатемия, появление XL, снижение сатурации кислородом венозной крови (SvO_2), увеличение концентрации остаточных анионов — «анионного провала», скорректированного альбумином (сAG), на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции — повышения значенний индексов системной внутрисосудистой альтерации (ИСВА), реактивного ответа нейтрофилов (РОН), концентрации mNO и выраженного дисбаланса



Рисунок. Алгоритм экстренной целенаправленной органопротективной терапии сепсиса на базе алгоритма EGDT (Early Goal-Directed Therapy [12]), рекомендованного Surviving Sepsis Campaign [14], и протокола MUST (Multiple Urgent Sepsis Therapies [8])

ПОЛ/АОС; інфекційно-воспалительний ендотоксикоз — збільшення ЛІІІ, концентрації МСМ, фібриногена, серомукоїда; гіперкатаболічний синдром, порушення трофічного статусу, енергетичного обміну — гіперазотемія, гіперглікемія, гіпоальбумінемія, гіпохолестеринемія, підвищення активності ЛДГ, концентрації ПВК і соотношения МК/ПВК, зниження концентрації АТФер (табл. 2–7).

Згідно алгоритма екстренної ціленаправленої органопротективної терапії хірургічного сепсиса при підозренні на розвиток у пацієнта с хірургічної патологією ускладнення — сепсиса в основній групі виконували наступуючу послідовність заходів інтенсивної терапії (по ступеню пріоритетності).

Шаг 1. Рання діагностика хірургічного сепсиса згідно критеріям Guidelines SSC–2008 [14].

$< 36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$; пульса > 90 уд/мін; частоти дихання > 20 /мін или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.; лейкоцитоза $> 12 \times 10^9$ /л или лейкопенія $< 4 \times 10^9$ /л с числом молодих форм нейтрофілів в формулі $> 10\%$, в сочетании с зберігаючоюся артеріальною гіпотонією — пониженому систолічному АД < 90 мм рт. ст. даже после проведення інфузійної терапії, об'ємом 20–30 мл/кг (цей об'єм може становити 1,5–3,0 л інфузійних серед), підвищений рівень лактату в вені $> 4,0$ ммоль/л як маркер тканинної гіперперфузії, збільшення «аніонного провала» (AG) либо виявлення дефіцита основаній по ВЕ в вені.

Б. Установлювали тяжкість стану пацієнта — проводили стратифікацію сепсиса по ступеню тяжкості — сепсис, тяжкий сепсис (+СПОН), септичний шок згідно критеріям Guidelines SSC-2008 [14].

Таблиця 2

Динаміка клініко-лабораторних показателів вираженості мікроциркуляторно-митохондріального дистресса у пацієнтів з тяжким хірургічним сепсисом на етапах лікування в порівнянні со здоровими людьми (n = 30) ((Me \pm m) (QI – QIII))

Показатель: значение у здоровых, единица измерения	Группа больных	Исходные показатели (до лечения)	После 3–5 суток ИТ	На момент перевода из блока ИТ
МК: 1,28 \pm 0,05 (1,13–1,32), ммоль/л	К	4,2 \pm 0,52 (1,34–7,74) N1;# \times	2,16 \pm 0,32 (1,88–3,53) N1;#1	2,3 \pm 0,24 (2,07–3,39) N1;#1
	О	4,26 \pm 0,41 (1,91–5,89) N1;# \times	2,33 \pm 0,19 (1,69–2,75) N1;#*5;#1	2 \pm 0,24 (1,79–2,35) N1;# \times ;#1
ПВК: 0,11 \pm 0,003 (0,09–0,12), ммоль/л	К	0,31 \pm 0,02 (0,27–0,31) N1;# \times	0,12 \pm 0,01 (0,09–0,18) #1;#*1	0,11 \pm 0,02 (0,08–0,22) # \times ;#1;#*1
	О	0,28 \pm 0,01 (0,26–0,3) N1;# \times	0,26 \pm 0,04 (0,11–0,42) N1;#1;#*1	0,19 \pm 0,02 (0,11–0,29) # \times ;#*5
ЛДГ: 6,99 \pm 0,4 (4,72–8,48), мкат/л	К	10,1 \pm 1,06 (6,55–14,2) N1;# \times	4,55 \pm 0,05 (4,3–4,9) N1;#1;#*1;	9,88 \pm 0,67 (7,34–13,4) N1;#5;#*1
	О	10,7 \pm 0,69 (9,67– 11,2) N1;# \times	9,22 \pm 0,64 (6,8–10,55) N5;#1;#* \times	7,41 \pm 0,46 (6,3–9,67) *1;#*1;#5
ХЛ: –0,03 \pm 0,04 (–0,09–0,09), ммоль/л	К	1,66 \pm 0,28 (0,37– 2,75) N1;# \times	0,98 \pm 0,16 (0,49–1,58) N1;# \times	1,08 \pm 0,29 (–0,11–1,93) N1;#1
	О	1,59 \pm 0,18 (1,12– 2,07) N1;# \times	0,09 \pm 0,26 (–0,11– 0,51) N \times ; 1;# \times	0,2 \pm 0,16 (0,06–0,71) N \times ;#1;#1
МК/ПВК 11,39 \pm 0,32 (10,83–12,55)	К	19,1 \pm 0,57 (16,9–22,19) N1;# \times	21,9 \pm 0,83 (21,1–23,3) N1;#* \times ;#1	27,8 \pm 1,42 (23,3–33) N1;#* \times ;#1;#1
	О	19,5 \pm 0,84 (17,6– 22,3) N1;# \times	13,41 \pm 0,9 (11,11–16,99) N \times ;#*1;#1	15 \pm 0,9 (10,3–16,1) N \times ;#1;#* \times ;#1

Примечания: О — основная группа; К — контрольная группа; N — в сравнении со здоровыми людьми; * — в сравнении с исходными значениями; ** — в сравнении с предыдущим этапом; # — в сравнении с аналогичным этапом в группах; 1 — $p < 0,01$; 5 — $p < 0,05$; \times — нет достоверных различий.

А. Для установления диагноза сепсис считали достаточным лишь подозрения на инфекцию (не дожидаясь результатов микробиологических исследований) при наличии двух и более известных признаков СВР: температуры тела $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ или

В. В случае установления диагноза сепсис быстро обеспечивали надежный сосудистый доступ путем пункционной катетеризации *v. subclavia*, периферических вен. Организовывали мониторинг витальных функций с динамическим контролем

уровня артериального давления (с вычислением среднего АД), неинвазивного определения на ногтевом ложе SpO₂. Проводили динамический контроль температуры тела, частоты пульса и дыхания, инвазивного определения сатурации смешанной венозной крови, центрального венозного давления, диуреза, учет объема введенных растворов. Проводили контроль уровней гематокрита, гемоглобина, тромбоцитов, лактата, глюкозы, биомаркеров сепсиса, микробиологические исследования крови, отделяемого ран, дренажей.

Г. Оценивали степень тяжести состояния по шкале APACHE II в течение 1-х суток установления диагноза сепсис с прогнозированием вероятности неблагоприятного исхода; проводили прогнозирование развития органных дисфункций путем вычисления соотношения некротически измененных циркулирующих нейтрофилов к апоптотическим, прогнозирование развития синдрома острого повреждения легких путем определения состояния нереспираторной детоксикационной функции легких; оценивали в динамике (на этапах лечения) наличие и степень тяжести СПОН по шкале SOFA с выяснением на каждом этапе ИТ степени вероятности неблагоприятного исхода и выявлением криптогенного («скрытого») септического шока по шкале P. E. Spronk и соавторов

[13]. Определяли стадию сепсиса (фазу иммунного дистресса) [3].

Шаг 2. Раннее начало адекватной эмпирической дэскалационной противомикробной терапии в основной группе — эмпирическое антиинфекционное лечение с двумя важнейшими характеристиками — широкий стартовый спектр с последующим (в течение 48–72 час) переходом к целенаправленной антибактериальной терапии на основании данных микробиологических исследований. При выборе стартовой эмпирической противомикробной терапии ориентировались: на спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага, на уровень резистентности госпитальных возбудителей по данным локального микробиологического мониторинга за период, предшествующий текущему моменту, на условия возникновения сепсиса — внебольничный или госпитальный. При госпитальном сепсисе учитывали имеющийся уровень антибиотикорезистентности доминирующих клинически значимых возбудителей в конкретном хирургическом стационаре [3]. Обязательно учитывали тяжесть состояния пациента с сепсисом, оцененную по APACHE II.

Полученные нами данные позволили считать карбапенемы в качестве оптимальных препаратов

Таблица 3

Динамика клинико-лабораторных показателей состояния энергетического обмена у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом на этапах лечения в сравнении со здоровыми (n = 30) ((Me ± m) (QI – QIII))

Показатель: значение у здоровых, единица измерения	Группа больных	Исходные показатели (до лечения)	После 3–5 суток ИТ	На момент перевода из блока ИТ
Глюкоза: 5 ± 0,11 (4,7–5,2), ммоль/л	К	8,8 ± 0,47 (7,5–10,7) N1;#×	5,9 ± 0,6 (4,8–7,7) N1;*1;***	5,2 ± 0,37 (4,7– 7,8) N×;***
	О	7,3 ± 0,81 (6,8–13,2) N1;#×	5,6 ± 0,24 (5,5– 7,1) N×;***;*1	4,8 ± 0,31 (4,4– 5,4) N×;***
МК/глюкоза: 0,24 ± 0,004 (0,24–0,26)	К	0,72 ± 0,09 (0,51–1,16) N1;#×	0,52 ± 0,06 (0,32– 0,83) N1;***;*1	0,53 ± 0,02 (0,46– 0,54) N1;*1;
	О	0,78 ± 0,1 (0,51–1,18) N1;#×	0,45 ± 0,03 (0,28– 0,54) N1;***;*1	0,42 ± 0,02 (0,38– 0,46) N1;***;*1
АТФэр: 0,79 ± 0,05 (0,64–0,81), мкмоль/мл эр	К	0,6 ± 0,03 (0,5–0,65) N1;#×	0,705 ± 0,04 (0,55–0,84) N×;#1;***5	0,70 ± 0,03 (0,48–0,75) N1;#5;***×
	О	0,59 ± 0,03 (0,54– 0,64) N1;#×	0,71 ± 0,04 (0,64– 0,85) N×;***;#1	0,74 ± 0,04 (0,61–0,88) N×;*1;#5
SvO ₂ : 66,15 ± 1,69 (60,6–70,2), %	К	52 ± 1,45 (50–57,3) N1;#×	62,8 ± 1,23 (61,5–65,6) N×;***	65,8 ± 2,1 (49,2–66,7) N×;*1;***×
	О	51,3 ± 1,41 (48,3–56,9) N1;#×	65,6 ± 2,61 (58,6–66,3) N×;***	65,78 ± 3,39 (57,6–79,2) N×;*1;***×
сAG: 12,54 ± 0,55 (11,3–14,1), ммоль/л	К	26,22 ± 1,39 (17,1–8,99) N1;#×	24,5 ± 1,28 (20,2–34,7) N1;#1	19,0 ± 1,12 (14,7–24,8) N1;#×;***;*1
	О	25,37 ± 1,08 (21,8–29,4) N1;#×	14,62 ± 0,91 (12,1–18,5) ***;#1	16,87 ± 0,69 (14,8–17,3) N1;#×;*1

Примечания: О — основная группа; К — контрольная группа; N — в сравнении со здоровыми лицами; * — в сравнении с исходными значения; ** — в сравнении с предыдущим этапом; # — в сравнении с аналогичным этапом в группах; 1 — p < 0,01; 5 — p < 0,05; × — нет достоверных различий.

для стартової емпіричної терапії больних тяжким госпитальним сепсисом с ПОН (APACHE II > 12 балов) при наявності факторів ризику полірезистентних возбудителів. Використовували меропенем або імипенем/циластатин поскільки у цих препаратів позиція «сепсис» включена в перелік показань к застосуванню згідно інструкцій, затверджених МЗ України. Карбапенемі мають найбільш широкий спектр активності (в тому числі і проти анаеробів), мають найменший потенціал розвитку антибіотикорезистентності середі госпитальних штамів грамотрицателів бактерій. В випадках інфікування резистентними ентерококками, MRSA карбапенемі використовували в поєднанні з препаратами, активними в відношенні резистентної Gr (+) флори — лінезолідом, тейкопланином. Отримані нами дані дозволяють утвердити, що при хірургічному сепсисі, розвинутому в небольничних умовах і при інфекції середньої тяжкості (APACHE II < 12 балов) клінічно ефектними для стартової емпіричної протимікробної терапії слід вважати захищені амінопеніциліни (амоксцилін/клавуланат, тикарцилін/клавуланат, ампицилін/сульбактам).

В алгоритмі ЕЦОТ (основна група) використовували як інтермітуюче (болісне) введення антибіотика, в тому числі по технології направленного транспорту лікарств — ЭКАБТ з використанням в якості кліток-фармакоцитоносителів антибіотика донорських отмытых эритроцитів, так і продленную (4-, 8- і 12-годинну) інфузію в-лактаміних антибіотиків для оптимізації їх час-залежної активності.

Шаг 3. Обнаружение и хирургическое устранение первичного очага инфекции выполняли так скоро, как только возможно после эффективной «начальной», «жидкостной рессусцитации» — агрессивной инфузионной терапии кристаллоидами и коллоидами до достижения «конечных точек»: ЦВД — 8–12 мм рт. ст. (5,9–8,8 см вод. ст.) по формулі: ЦВД в мм рт. ст. × 0,76 (коэффициент пересчета); среднего АД (САД) — 65 мм рт. ст.; темпа диуреза — 0,5 мл/кг/час; сатурації крові в центральній вені (*vena cava superior*) — 70 % или смешанной венозной крові — 65 %.

В качестве инфузионных сред использовали первую болюсную инфузию 800 мл физиологического раствора, затем, при неэффективности выполняли экстренную малообъемную инфузионную терапию (малообъемную рессусцитацию) ин-

Таблица 4
Динамика клинико-лабораторных показателей метаболического дистресса в острую фазу воспаления, гиперкатаболизма и состояния белкового обмена у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом на этапах лечения в сравнении со здоровыми (n = 30) ((Me ± m) (QI – QIII))

Показатель: значение у здоровых, единица измерения	Группа больных	Исходные показатели (до лечения)	После 3–5 суток ИТ	На момент перевода из блока ИТ
Фибриноген: 3,1 ± 0,14 (2,42–3,5), г/л	К	7,45 ± 1,0 (6,9–10) N1; #×	12 ± 1,29 (10,5–20) N1; **×; #1	5,9 ± 0,25 (4,2–6,4) **1; #1
	О	9,3 ± 0,85 (8,2–9,7) N1; #×	6,6 ± 0,99 (2,02–8,9) N1; **1; #1	6,4 ± 0,94 (3,04–6,9) N1; **1; #1
Серомукоид: 2,45 ± 0,21 (1,8–3,3), г/л	К	20 ± 1,27 (12,6–25) N1; #×	26,2 ± 1,79 (18–30) N1; **×; #1	13 ± 2,04 (18–30) N1; **5; #1
	О	16,89 ± 1,4 (12,6–23,4) N1; #×	12,5 ± 1,29 (8,2–17,1) N1; **×; #1	7,5 ± 0,86 (3,8–9,2) N×; **5; *1; #1
Альбумин: 47 ± 0,9 (43–50), г/л	К	32,5 ± 1,09 (29–34) N1	32 ± 1,22 (26–36) N1; #×	36,5 ± 1,16 (29–38) N1
	О	34 ± 1,86 (20–37) N1	30 ± 1,89 (26–40) N1; **×; #×	37 ± 2,01 (35–43) N1; **×
Мочевина: 6,15 ± 0,13 (5,8–6,3), ммоль/л	К	8,6 ± 1,57 (7,4–18,1) N1; #×	7,2 ± 1,08 (6,55–10,25) N5; #5	7,45 ± 0,5 (6,7–9,8) N5; #; –
	О	12,1 ± 1,03 (7,5–16,4) N1; #×	5,9 ± 0,69 (4,4–10,2) N×; **1; #5	7,2 ± 0,29 (5,7–8,2) N×; **×; #×; *1
Мочевина/креатинин: 75,31 ± 0,61 (74,39–78,26)	К	95,4 ± 5,38 (78,7–100) N1; #×	81,44 ± 3,99 (67,8–101,4) N×; **5; #1	78,59 ± 0,87 (78,1–81,8) N×; *5; #5
	О	95,36 ± 5,38 (78,7–100) N1; #×	81,44 ± 3,99 (67,8–101,4) N×; **5; #1	78,59 ± 0,87 (78,1–81,8) N×; *5; #5

Примечания: О — основная группа; К — контрольная группа; N — в сравнении со здоровыми лицами; * — в сравнении с исходными значениями; ** — в сравнении с предыдущим этапом; # — в сравнении с аналогичным этапом в группах; 1 — p < 0,01; 5 — p < 0,05; × — нет достоверных различий.

фузію в об'ємі 4–6 мл/кг маси тіла в виді 2-х болюсов по 200 мл суміші, складової з 100 мл кристаллоїда — гіпертонічного 7,5 % розчину NaCl і 100 мл колоїда — 6 % розчину гідроксиетилізованого крохмала (ГЭК), проводимую в течение 2–5 мин со швидкістю 9–14 мл/мин (180–280 крапель в хвилину) [6, 7, 11].

При сепсисі, в умовах мікроциркуляторно-митохондриального і імунного дистресу, системної запальної реакції на екстремальну мікробну агресію, універсальної ендотеліальної дисфункції, синдрому «капиллярної утечки», гіперкатаболізму, окислювального стресу і енергодефіциту (табл. 2–7) закономірно виникає питання про якісний склад інфузійної терапії — виборі відповідально клінічній задачі оптимального поєднання і співвідношення різних інфузійних засад [5, 7]. Крім полііонних кристаллоїдів і препаратів ГЭК, які мають доведено ендотеліо-протекторний ефект, в комплексі ІТ ТХС і СШ для стартової болюсної інфузійної терапії ми використовували інфузійний препарат Ксилат. При лактат-ацидозі з підвищенням рівня лактату венозної крові до 4 ммоль/л і більше з появою надлишку лактату (XL), збільшенням

«аніонного провалу» (anion gap — AG) в програмі інфузійної терапії включали гіперосмолярний (610 мОсм/л) Ксилат в дозі 200–1200 мл в сутки болюсно, со швидкістю 2–3 мл/ч (150–200 мл/ч) [3, 7].

Шаг 4. При відсутності ефекту від інфузійної терапії — при рівні САД < 65 мм рт. ст. приступали до титрованого введення вазопресорів з пріоритетним вибором норадrenalіна (стартова доза від 0,01 мкг/кг/мин до 0,5–5 мкг/кг/мин). В відсутності норадrenalіна, а також в випадках вираженої тахікардії використовували фенілефрін (мезатон) в дозах від 5–10 мл/сут (0,49–0,99 мкг/кг/мин) до надвисоких доз при рефрактерному септичному шоці, досягнутих 350 (!) мл і більше мезатона в сутки (34,72 мкг/кг/мин) з благоприємним результатом [3].

Шаг 5. Якщо рівень сатурації кислородом венозної крові — $SvO_2 < 70 \%$, а гематокрит (Ht) < 0,3 л/л, виробляли трансфузію еритроцитарної маси або отмытых разморожених еритроцитів, в тому числі в виді ЭКАБТ (з додаванням в контейнер з еритроцитами або вищої разової дози бета-лактамов, або вищої суточної дози аміноглікозидів III–IV покоління, або фторхінолонов III–IV покоління) [3, 7].

Таблиця 5

Динаміка клініко-лабораторних показателів стану ліпідного обміну і процесів ПОЛ/АОС у пацієнтів з тяжким хірургічним сепсисом на етапах лікування в порівнянні со здоровими (n = 30) ((Me ± m) (QI – QIII))

Показатель: значення у здорових, одиниця вимірювання	Група хворих	Исходные показатели (до лікування)	Після 3–5 суток ІТ	На момент переводу з блоку ІТ
ХС: 4,76 ± 0,17 (4,2–5,2), ммоль/л	К	2,99 ± 0,13 (2,8–3,5) N1;#×	3 ± 0,19 (2,17–3,4) N1;***×	3,4 ± 0,25 (3,4–4,6) N5;*×;***×
	О	3,06 ± 0,21 (2,39–3,4) N1;#×	3,4 ± 0,22 (2,52–4,3) N1;***×	3,7 ± 0,18 (3,54–4,7) N×;***1
β-ЛП: 2,55 ± 0,13 (2,1–3), ммоль/л	К	1,9 ± 0,09 (1,4–2,1) N1;#×	1,65 ± 0,19 (1,5–2,7) N1;#×;***1;	2 ± 0,15 (1,68–3) N1;#×;***5
	О	1,7 ± 0,13 (1,2–2) N1;#×	1,8 ± 0,16 (1,4–2,6) N1;#×;***5;	2,2 ± 0,13 (1,8–2,4) N5;#×;***5
ТГЦ: 1,26 ± 0,05 (1,1–1,4), ммоль/л	К	1,55 ± 0,11 (1,35–2,4) N5;#×	1,56 ± 0,08 (1,39–2,01) N1;#1;***×	1,98 ± 0,17 (1,38–2,7) N1;#1;***1
	О	1,63 ± 0,09 (1,31–1,9) N1;#×	1,88 ± 0,157 (1,39–2,25) N1;#1; 1;	1,68 ± 0,13 (1,27–1,97) N1;#1;***×
ХС/ТГЦ: 3,8 ± 0,104 (3,58–4,18)	К	2,32 ± 0,22 (2,07–3,11) N1;#×	1,21 ± 0,25 (0,94–2,97) N1;#×;***1;	1,89 ± 0,19 (1,7–2,46) N1;#1;***5
	О	2,39 ± 0,23 (1,83–2,96) N1;#×	1,88 ± 0,193 (1,52–2,81) N1;#×;***×	2,96 ± 0,243 (2,58–3,81) N–;#1;***1
ПОЛ/АОС: 1,04 ± 0,05 (0,91–1,09)	К	7,05 ± 0,67 (3,65–9,51) N1;#5	4,23 ± 0,74 (2,69–8,97) N1;#1;***1	5,85 ± 0,53 (4,23–7,47) N1;#1;***1
	О	6,34 ± 0,72 (3,65–9,36) N1;#5	3,43 ± 0,74 (1,96–6,47) N1;#1;***5	2,06 ± 0,26 (1,39–2,87) ***5;*1;#1

Примечания: О — основная группа; К — контрольная группа; N — в сравнении со здоровыми лицами; * — в сравнении с исходными значениями; ** — в сравнении с предыдущим этапом; # — в сравнении с аналогичным этапом в группах; 1 — p < 0,01; 5 — p < 0,05; × — нет достоверных различий.

Коррекцию анемии путем трансфузии эритроцитов в основной группе проводили до достижения уровня гемоглобина 70–90 г/л. Если после трансфузии эритроцитов при достижении уровня гематокрита более 30 % в условиях респираторной поддержки — инсуффляции увлажненного O₂, проведения ИВЛ уровень SvO₂ оставался низким < 70 % проводили инотропную поддержку добутамином со скоростью введения препарата от 2,5 до 10 мкг/кг/мин в условиях мониторинга ЧСС, АД, SpO₂, ЭКГ и контроля SvO₂. При констатации уровня SvO₂ > 70 % цель ранней целенаправленной терапии (EGDT) считали достигнутой.

Шаг 5. В случаях рефрактерного септического шока в комплекс ИТ включали глюкокортикостероиды — гидрокортизон в суточной дозе до 300 мг.

Шаг 6. В случаях развития острой дыхательной недостаточности вследствие сепсис-индуцированного СОЛП/ ОРДС пациентов и основной и контрольной групп переводили в отделение реанимации для проведения протективной ИВЛ в условиях седации и анальгезии. В случаях развития острой почечной недостаточности в отсутствие гемодинамической нестабильности пациентов обеих групп также переводили в отделение реанимации для выполнения гемодиализного лечения.

Шаг 7. Коррекцию гипергликемии (> 8 ммоль/л) проводили путем введения инсулина до достижения гликемии не ниже 4,4–6,1 ммоль/л в условиях динамического мониторинга гликемии портативными глюкометрами у постели пациента. Дозы и частоту введения инсулина согласовывали с эндокринологами.

Шаг 8. Профилактику развития острых стрессорных язв желудочно-кишечного тракта проводили всем пациентам основной группы использованием блокаторов H₂-рецепторов либо ингибиторов протонной помпы уже с 1-х суток установления диагноза сепсис в отличие от группы контроля.

Шаг 9. В отсутствие противопоказаний (тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия-гипокоагуляция, продолжающееся кровотечение) у пациентов групп повышенного риска тромбоэмболических осложнений, особенно при наличии тромбоцитоза, использовали введение как нефракционированного, так и низкомолекулярных гепаринов. При противопоказаниях для введения гепаринов использовали механические варианты профилактики тромбоэмболических осложнений.

Шаг 10. Принципиально важным в условиях вторичного иммунодефицита считали использование ранней заместительной иммунокоррекции

Таблица 6

Динамика клинико-лабораторных показателей синдрома эндогенной интоксикации у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом на этапах лечения в сравнении со здоровыми (n = 30) ((Me ± m) (Q1 – QIII))

Показатель: значение у здоровых, единица измерения	Группа больных	Исходные показатели (до лечения)	После 3–5 суток ИТ	На момент перевода из блока ИТ
ЛИИ Я.Я. Кальф-Калифа: 0,71 ± 0,08 (0,57–1,09)	К	6,39 ± 3,1 (2,85–0,71) N1;#×	3,77 ± 1,05 (2,5–6,93) N1;#×;***5	1,95 ± 0,7 (0,91–6,7) N1;#×;***1;1
	О	10,75 ± 1,83 (5,09–6,77) N1;#×	1,87 ± 0,28 (1,22–2,82) N1;#×;***1	1,03 ± 0,11 (0,59–1,56) *1;***1;#×;
МСМ-238: 0,79 ± 0,02 (0,78–0,85), Е/мл	К	1,19 ± 0,05 (1,08–1,39) N1;#×	1,04 ± 0,03 (0,95–1,19) N1;#5;***×	1,06 ± 0,02 (0,96–1,08) N1;#5
	О	1,15 ± 0,15 (0,99–1,19) N1;#×	0,92 ± 0,03 (0,87–0,96) N×;***1;#5	0,91 ± 0,03 (0,82–0,96) N×;***1;#5
МСМ-254: 0,27 ± 0,01 (0,24–0,3), Е/мл	К	0,49 ± 0,04 (0,35–0,66) N1;#×	0,42 ± 0,02 (0,32–0,44) N1;#×	0,31 ± 0,003 (0,31–0,32) N×;#×;*1
	О	0,46 ± 0,03 (0,4–0,51) N1;#×	0,3 ± 0,02 (0,23–0,36) N×;#×;***1	0,29 ± 0,02 (0,26–,34) N×;#×;*1;***×
МСМ-260: 0,24 ± 0,01 (0,21–0,27), Е/мл	К	0,41 ± 0,04 (0,34–0,59) N1;#×	0,39 ± 0,01 (0,34–0,43) N1;#1;***×	0,27 ± 0,001 (0,27–0,28) N×;#×;*1;***1
	О	0,39 ± 0,05 (0,35–0,42) N1;#×	0,26 ± 0,02 (0,19–0,34) N×;#1;***1	0,26 ± 0,02 (0,22–0,29) N×;*1;#×
МСМ-280: 0,35 ± 0,02 (0,29–0,41), Е/мл	К	0,399 ± 0,04 (0,31–0,58) N1;#×	0,41 ± 0,02 (0,41–0,46) N1;#1;***×	0,38 ± 0,01 (0,35–0,41) N1;#1;***1
	О	0,396 ± 0,04 (0,31–0,57) N1;#×	0,36 ± 0,025 (0,24–0,42) N×;***1;#1	0,354 ± 0,02 (0,33–0,42) N×;#1;*1

Примечания: О — основная группа; К — контрольная группа; N — в сравнении со здоровыми лицами; * — в сравнении с исходными значения; ** — в сравнении с предыдущим этапом; # — в сравнении с аналогичным этапом в группах; 1 — p < 0,01; 5 — p < 0,05; × — нет достоверных различий.

1) донорськими иммуноглобулинами для внутривенного введення (ИГВВ), преимущественно препаратом III поколения Биовен-моно (иммуноглобулин человека нормальный жидкий), как вариант использовали донорский иммуноглобулин для внутримышечного введения; 2) рекомбинантными цитокинами rIL-2 (Биолейкин), rIFN- α 2b (Лаферобион) и раннее использование других иммуноориентированных препаратов (полиоксидоний, иммунофан, индуктор интерферона — циклоферон), а также препаратов, обладающих антикининовой и неспецифической антицитокиновой активностью — ингибиторов протеолиза (апротинин), нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак); ферментных препаратов, улучшающих доставку кислорода и антибиотиков в очаги инфекции. Выбор препарата, дозы и продолжительность введения проводили в зависимости от стадии сепсиса (стадии иммунного дистресса) [3, 5].

ИГВВ III поколения Биовен-моно (во флаконах по 50 мл 5 % раствора) вводили в основной группе во все фазы сепсиса, прежде всего в так называемую «раннюю», провоспалительную фазу, особенно при СШ, рефрактерном СШ в разовой

дозе до 2–4 мл/кг массы тела в течение 1–4 суток, то есть в количестве от 50 мл, а в ряде случаев — до 250 мл 5 % раствора в сутки. Предпочтение отдавали введению препарата инфузодоматом со скоростью 1–1,5 мл/мин. В отсутствие инфузодомата проводили внутривенное капельное введение с использованием стандартных систем для трансфузии препаратов крови либо per Exadrop.

Препараты рекомбинантных цитокинов — rIL-2, rIFN- α 2b вводили в основной группе в зависимости от стадии сепсиса. Рекомбинантный IL-2 вводили внутривенно капельно в течение 4 час на 400 мл физиологического раствора: в промежуточную стадию между ранней и поздней стадиями сепсиса — MARS — в дозе 0,25–0,5 мг/сутки 1–2-кратно с интервалом в 48–72 часа; в так называемую «позднюю» стадию CARS (иммунопаралич) — в дозе 0,5–1 мг/сутки 4–5-кратно с интервалом в 48–72 часа. Рекомбинантный IFN- α 2b вводили в стадию MARS в дозе 2–4 млн МЕ/сутки в/м до 12 млн МЕ на курс.

Полиоксидоний вводили на всех стадиях сепсиса. В стадию CARS вводили внутривенно капельно на 400 мл физиологического раствора в дозе 12 мг/сут в течение 3-х суток ежедневно, далее

Таблица 7

Динамика клинико-лабораторных показателей «респираторного взрыва» фагоцитов, состояния эндотелиальной дисфункции — микроциркуляторно-митохондриального дистресса у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом на этапах лечения в сравнении со здоровыми (n = 30) ((Me \pm m) (Q1 – QIII))

Показатель: значение у здоровых, единица измерения	Группа больных	Исходные показатели (до лечения)	После 3–5 суток ИТ	На момент перевода из блока ИТ
ЯИ сдвига Нф: 0,085 \pm 0,006 (0,06–0,1)	К	0,44 \pm 0,04 (0,31–0,59) N1;# \times	0,19 \pm 0,06 (0,14–0,43) N1;#1;*** \times	0,16 \pm 0,03 (0,14–0,19) N5;#5;*1;*** \times
	О	0,45 \pm 0,08 (0,2–0,5) N1;# \times	0,077 \pm 0,02 (0,03–0,09) N1;#1;***1	0,075 \pm 0,013 (0,03–0,14) N1;#5;*1;*** \times
Реактивный ответ Нф: 3,41 \pm 0,38 (2,41–4,13)	К	100,6 \pm 18,4 (74–120) N \times ;#1;*1;*** \times	18,9 \pm 3,5 (8,42–26) N \times ;#1;*1;*** \times	5,1 \pm 0,29 (3,82–6,4) N \times ;#1;*1; \times
	О	112,5 \pm 16,57 (80–182) N1;# \times	4,69 \pm 1,07 (1,7–13,1) N \times ;#1;***1	4,25 \pm 0,41 (1,54–4,9) N \times ;#1;*1;*** \times
ИСВА: 108,62 \pm 0,59 (106,3–10,3)	К	144,4 \pm 4,93 (130–162) N1;# \times ; 1; –	120,87 \pm 4,53 (115–144) N1;#1;*1;*** \times	117,07 \pm 2,09 (113,9–123,4) N1;#1;***1 \times
	О	128,4 \pm 7,2 (119–49,1) N1;# \times	107,7 \pm 1,07 (103–108,8) N \times ;#1;***1	107,11 \pm 1,47 (103,3–113) N \times ;#1;*1;*** \times
mNO: 4,62 \pm 0,04 (4,54–4,71), мкмоль/л	К	5,04 \pm 0,04 (4,81–5,17) N1;# \times	5,05 \pm 0,06 (4,82–5,15) N1;# \times ;*** \times	4,87 \pm 0,03 (4,76–4,9) N1;#1;*** \times ;* \times
	О	5,08 \pm 0,03 (4,97–5,16) N1;# \times	5,03 \pm 0,03 (4,89–5,07) N1;# \times ;*** \times	4,66 \pm 0,034 (4,6–4,9) N \times ; #1;*1;***1
Моноциты: 0,28 \pm 0,04 (0,26–0,4), Г/л	К	0,41 \pm 0,1 (0,28–0,73) N5;# \times	0,69 \pm 0,16 (0,32–0,77) N1;#1;*** \times	0,52 \pm 0,09 (0,42–0,63) N1;# \times ;* \times ; 5
	О	0,42 \pm 0,09 (0,24–0,7) N5;# \times	0,45 \pm 0,05 (0,32–0,56) N5;#1;*** \times	0,39 \pm 0,07 (0,26–0,58) N5;# \times ;*** \times

Примечания: О — основная группа; К — контрольная группа; N — в сравнении со здоровыми лицами; * — в сравнении с исходными значениями; ** — в сравнении с предыдущим этапом; # — в сравнении с аналогичным этапом в группах; 1 — p < 0,01; 5 — p < 0,05; \times — нет достоверных различий.

по 6 мг через день до 5–10 введень. При MARS — по 6 мг/сут ежедневно в течение 3-х суток, далее в той же дозе через день до 7 введень. При CARS — по 6 мг/сут ежедневно до 5 дней.

Иммунофан вводили в «позднюю» стадию сепсиса CARS-иммунопаралича в дозе 1 мл в сутки внутримышечно в течение 5 дней ежедневно, далее через день до 20 инъекций на курс.

В группе сравнения иммуностропные препараты, внутривенные донорские иммуноглобулины, рекомбинантные цитокины (rIL-2, rIFN- α 2b) в качестве заместительной иммунокоррекции не вводились.

Шаг 11. Принципиально важным в условиях микроциркуляторно-митохондриального и метаболического дистрессов при сепсисе считали использование в рамках алгоритма ЭЦОТ так называемой ранней метаболической адьювантной терапии. В комплексе ИТ ТХС и СШ для адьювантной метаболической терапии использовали инфузии гиперосмолярного Ксилата с гемодинамическим и осмодиуретическим эффектом. После инфузии Ксилата отмечено статистически значимое повышение уровней систолического, диастолического, среднего АД в сравнении с контролем. Нарастание темпа диуреза, сокращение времени наполнения капилляров кожи наблюдались в течение первых 6 час ИТ. Отмечена положительная динамика SvO₂ в обеих группах. Несмотря на улучшение перфузии тканей и статистически значимое снижение концентрации конечного продукта анаэробного гликолиза — МК в обеих группах после 3–5 сут ИТ и в дальнейшем удерживалась гиперлактатемия, превышающая значения у здоровых, что можно объяснить гиперметаболическими процессами, более выраженными в группе контроля (табл. 2–3).

Исходно повышенный уровень продукта аэробного гликолиза и «захватчика» активных форм кислорода — ПВК, в ходе ИТ статистически значимо повышался в основной группе за счет входящего в состав Ксилата ксилитола, увеличивающего интенсивность аэробного гликолиза с гиперпродукцией ПВК. Изначально повышенный маркер митохондриальной дисфункции — соотношение МК/ПВК, отражающее в том числе и соотношение процессов анаэробного/аэробного гликолиза, в основной группе уже спустя 3–5 сут ИТ стремилось к норме, в отличие от контрольной группы, где этот показатель нарастал. Снижение ХЛ в ходе ИТ были статистически значимо выраженные в основной группе. Тенденция к нормализации повышенной активности ЛДГ — катализатора восстановления МК в ПВК — была адекватнее в основной группе. Рост концентрации АТФЭр был статистически значимо выраженным в основной группе. Повышенный уровень сAG — одного из предикторов неблагоприятного исхода — уже спустя 3–5 сут ИТ в основной группе стремился к норме и был статистически значимо ниже, чем в контроле (табл. 2–3).

Тенденция к нормализации концентраций белков «острой фазы» фибриногена и серомукоида — маркеров выраженности СБР, была статистически значимо выраженной в основной группе, как и нормализация маркеров эндотелиальной дисфункции — степени выраженности системной внутрисосудистой альтерации и интенсивности реактивного ответа нейтрофилов — клеток-фагоцитов виновников «кислородного взрыва», была статистически значимо существеннее в основной группе. Концентрация mNO, ингибитора митохондриального дыхания, обладающего провоспалительным эффектом, оставалась повышенной на всех этапах в обеих группах (табл. 4, 7).

За счет активации ксилитом АОС коррекция дисбаланса ПОЛ/АОС была статистически значимо эффективнее в основной группе, как и положительная динамика традиционных маркеров эндотоксикоза — ЛИИ и МСМ — была статистически значимо выраженнее в основной группе. Коррекция «продукционной» гиперазотемии была эффективнее в основной группе. Маркер гиперкатаболизма — соотношение мочевины/креатинин имело тенденцию к нормализации в основной группе, без существенной динамики в контроле. В условиях гиперкатаболизма стимулирующее действие Ксилата на белковообразующую функцию печени проявлялось статистически значимым более высоким темпом роста концентрации альбумина в основной группе и коррекция гипохолестеринемии, предиктора неблагоприятного исхода тяжелого сепсиса, была статистически значимо эффективнее в основной группе. Жесткий контроль гликемии — одно из требований протокола ИТ тяжелого сепсиса. Благодаря стимуляции ксилитом секреции инсулина коррекция гипергликемии была статистически значимо эффективнее в основной группе, а тенденция к нормализации соотношения МК/глюкоза — маркера интенсивности метаболизма глюкозы — была статистически значимо более выраженной в основной группе (табл. 3–6).

Таким образом, патогенетически обоснована целесообразность ранней этиотропной, ранней инфузионной, ранней трансфузионной, ранней метаболической терапии, ранней заместительной иммунокоррекции. Доказана клиническая эффективность разработанного алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии хирургического сепсиса статистически значимым снижением шансов и рисков летального исхода в основной группе в сравнении с контрольной. В группах с тяжелым хирургическим сепсисом отношение рисков (risk ratio — RR) составило 1,76 [95 % доверительный интервал — ДИ: 1,06–2,92], $p = 0,038$; отношение шансов (odds ratio — OR) = 0,46 [95 % ДИ: 0,23–0,91], $p = 0,038$; $\chi^2 = 5,28$ со снижением абсолютного риска летального исхода (absolute risk reduction — ARR) на 15,74 % [95 % ДИ: 2–28,7 %] $p = 0,038$. У пациентов в состоянии септического шока RR

составило 2,28 [95 % ДИ: 1,08–4,81], $p = 0,046$; OR = 0,23 [95 % ДИ: 0,06–0,81], $p = 0,043$; $\chi^2 = 4,1$; ARR = 36,43 % [95 % ДИ: 6–58,9 %] $p = 0,046$.

ВЫВОДЫ

Изложенная тактика инфузионной терапии больных тяжелым хирургическим сепсисом и септическим шоком патогенетически обоснована и является принципиально важным компонентом комплекса мероприятий экстренной целенаправленной органопротективной терапии хирургического сепсиса, поскольку обеспечивает статистически значимый положительный клинически эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. – Киев: «АННА-Т». – 2007. – 296 с.
2. Нестеренко А. Н. Обоснование альтернативной технологии экстракорпоральной антибиотикотерапии с использованием донорских отмытых эритроцитов у пациентов с анемией при тяжелом хирургическом сепсисе / А. Н. Нестеренко, В. И. Черный, Ф. И. Гольмамедов // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3–4 (11–12). – С. 248–257.
3. Нестеренко О. М. Принципи діагностики та інтенсивної терапії хірургічного сепсису: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / О. М. Нестеренко. – Донецьк, 2011. – 39 с.
4. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock / D. Brealey, M. Brand, I. Hargreaves [et al.] // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 219–223.
5. Daniel R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective) // *J Antimicrob Chemother*. – 2011. – Vol. 66, Suppl 2. – P. 11–23. http://jac.oxfordjournals.org/content/66/suppl_2/ii1.full.pdf+html
6. Friedman G., Soriano F.G., Sarmiento E.C. Sepsis volume reposition with hypertonic saline solution // *RiosRev Bras Ter Intensiva*. – 2008. – Vol. 20, – 3. – P. 267–277.
7. Green R.S. Pentastarch resuscitation in severe sepsis and septic shock/R.S. Green, P.J. Zed, L. McIntyre // *CJEM*. – 2010. – Vol. 12, – 1. – P. 58–61.
8. Implementation and outcomes of the multiple urgent sepsis therapies (MUST) protocol/ N. I. Shapiro, M. D. Howell, D. Talmor [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2006. – Vol. 34. – P.1025–1032.
9. Lever A. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis / A.Lever, I. Mackenzie // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335. – P. 879–883.
10. Levy M. M., Marshall J. C., Fink M. P. et al. 2001 SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATC/ SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med*. – 2003. – vol. 31, – 4. – P. 1250–1256.
11. Poli-de-Figueiredo L. F., Cruz R. J. Jr., Sannomiya P., Rocha-e-Silva M. Mechanisms of Action of Hypertonic Saline Resuscitation in Severe Sepsis and Septic Shock // *Endocrine metabolic immune disorders drug targets*. – 2006. – Vol. 6, – 2. – P. 201–206.
12. Rivers E. P. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality // *Chest*. – 2006. – Vol. 129. – P. 217–218.
13. Spronk P. E. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation / P. E. Spronk, D. F. Zandstra, C. Ince // *Crit. Care Med*. – 2004, –. – P. 462–468.
14. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008/ R. P. Dellinger, M. M. Levy, J. M. Carlet et al. // *Intensive Care Med*. – 2008. – Vol. 34, – 1. – P. 17–60.
15. Trzeciak S. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis / S. Trzeciak, E. P. Rivers // *Critical Care*. – 2005. – Vol. 9 (suppl 4). – P. 20–26. <http://ccforum.com/supplements/9/S4/S20>.