

УДК 616.94-02:579

ЭНДОЭКОЛОГИЯ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© 2006 г. О. А. Мусиенко, *А. Ю. Вальков

Архангельская областная клиническая больница,

*Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Сепсис — заболевание, известное с древнейших времен и описанное в трудах Гиппократ, Галена, Ибн Сины как угрожающее жизни состояние, характеризующееся лихорадкой и симптомами «гнилокровия». В XVI—XVII веках его рассматривали как интоксикацию неизвестными химическими веществами, а в XIX — как заразное (миазматическое) заболевание. С возникновением учения о микроорганизмах стала главенствовать бактериологическая концепция сепсиса. В середине XX века И. В. Давыдовский выдвинул на первый план состояние больного и определил сепсис как макробиологическую проблему. В настоящее время международные классификации для постановки диагноза «сепсис» и определения тяжести течения заболевания рекомендуют ориентироваться на клинические показатели макроорганизма. Однако отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о том, что свойства микроорганизма также могут оказывать значительное влияние на возникновение и характер течения заболевания. Изучение пусковых механизмов бактериальных инфекций на молекулярном уровне показало, что запуск воспалительного каскада при сепсисе может определяться не только жизнеспособной бактериальной клеткой, но и ее фрагментами (бактериальными модулинами). Таким образом, в основе сепсиса как генерализованного инфекционно-воспалительного процесса лежит интегральное взаимодействие микро- и макроорганизмов, определяемое как индивидуальной реактивностью организма больного, так и особенностями возбудителя [18, 21, 26].

На сегодняшний день сепсис остается актуальной медицинской проблемой, так как, несмотря на существенные успехи в понимании патогенеза заболевания и принципов его лечения, продолжает быть одной из ведущих причин летальности во всем мире. Примерно каждые 10 лет, по мере накопления информации, в отечественной и зарубежной литературе возникают многочисленные дискуссии, касающиеся вопросов классификации, терминологии сепсиса, трактовки его как самостоятельного заболевания или как особой формы течения инфекций.

Попытаемся оценить современное состояние проблемы. В России, как и во всем мире, оживленно обсуждается проблема сепсиса, его частота [15, 35, 36, 39], этиология [3, 4, 14, 25, 31, 37, 42, 43, 51], локализация первичного очага [19, 24, 25, 30, 37], варианты ответной реакции макроорганизма [15, 48—50]. Предлагаются определения понятия «сепсис» и связанных с ним состояний [5, 11, 19, 20, 24, 37, 47, 51], критерии диагностики [1, 6, 8, 9, 13, 14, 18, 19, 24, 25, 27, 32, 34, 37, 38, 40, 41, 44, 46, 53], проекты классификации сепсиса [19, 23, 24, 28, 37, 38, 50, 51]. Обсуждается разнообразие вариантов медиаторных сдвигов, которые лежат в основе клинических проявлений, определяются прогноз и исход [17, 33], а также вопросы

В обзоре литературы отражено современное состояние проблемы сепсиса и связанных с ним состояний. На сегодняшний день наиболее полезными для клиницистов и исследователей являются определения сепсиса и связанных с ним синдромов, принятые на Согласительной конференции Американской коллегии торакальных врачей и Общества медицины критических состояний, прошедшей в 1991 году, и подтвержденные на аналогичной конференции, состоявшейся в 2001 году. Расширенный список признаков и симптомов сепсиса, лучше отражающий ответ макроорганизма на инфекцию, остается списком критериев диагностики сепсиса. Улучшению лечения больных с тяжелыми инфекциями может способствовать разработка стабилизирующей системы для сепсиса, которая позволила бы лучше охарактеризовать синдром на основании оценки предрасполагающих факторов и преморбидных состояний, лежащей в основе инфекции природы, особенностей реакции макроорганизма и выраженности развившейся органной недостаточности. Рабочие определения сепсиса могут быть улучшены в будущем по мере того, как постепенно углубляется понимание иммунологических и биохимических характеристик этих состояний.

Ключевые слова: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, синдром системного воспалительного ответа, синдром компенсаторного противовоспалительного ответа, PIR0.

применения доказательной медицины в диагностике и лечении сепсиса [7]. В педиатрической практике ведутся дискуссии по вопросам нарушений в системе «мать — плацента — плод», приводящих к срыву иммунологических и гормональных механизмов обеспечения нормального внутриутробного развития плода и повышению проницаемости кишечной стенки у рождающегося ребенка, что может привести к «врожденной септицемии» [2, 52], а также обсуждаются проблемы взаимоотношения сепсиса и ВУИ [16, 22, 29, 45]. К сожалению, в настоящее время единая классификация и утвержденные критерии диагностики сепсиса в России отсутствуют.

В развитых странах проблеме сепсиса в связи с ее чрезвычайно высокой актуальностью уделяется самое пристальное внимание. Так, в 1991 году Американская коллегия торакальных врачей и Общество медицины критических состояний собрали Согласительную конференцию, целью которой было «обеспечить концептуальную и практическую основу для определения системного воспалительного ответа на инфекцию, которая является прогрессирующим повреждающим процессом, входящим в состав более общего термина «сепсис», и включает сепсис-ассоциированную органную недостаточность как таковую» [62]. Участники конференции под председательством R. C. Bone разработали широкий ряд определений, которые могли бы способствовать улучшению диагностики, клинической оценки и лечения сепсиса. R. C. Bone и соавт. [57] также попытались создать единый протокол исследования сепсиса с целью «стандартизации протоколов исследования». В результате работы конференции были сформулированы и предложены для практического применения такие понятия и определения, как синдром системного воспалительного ответа, тяжелый сепсис и септический шок [57], которые впоследствии стали широко использоваться в практической медицине и служить стандартом критериев отбора для многочисленных клинических испытаний терапевтических вмешательств. Так, введенный в общее употребление термин «синдром системного воспалительного ответа» (ССВО) подразумевает сложные изменения, развивающиеся при системной активации врожденного иммунного ответа независимо от причины, вызвавшей данную активацию. Синдром системного воспалительного ответа является одной из общебиологических реакций организма человека на воздействие сильных повреждающих экзогенных и эндогенных факторов и имеет целью ограничить или полностью нейтрализовать эти факторы и восстановить нарушенный гомеостаз. ССВО документируется, когда у пациента есть более чем один из следующих клинических признаков: температура тела более 38 °C или менее 36 °C; тахикардия — увеличение частоты сердечных сокращений более 90/мин; гипервентиляция — увеличение частоты дыхания более 20/мин или РаСО₂ менее 32 мм рт. ст.; количество лейкоцитов в периферической крови более 12 × 10⁹/л или менее 4 ×

10⁹/л или имеется не менее 10 % незрелых форм.

Вместе с тем ССВО может встречаться не только при инфекционном процессе. Он наблюдается при массивной травме, ишемии органов, аутоиммунном повреждении тканей. Таким образом, ССВО без очага инфекции (или признаков инфекции) не может быть расценен как сепсис, который, тем не менее, обязательно должен быть включен в круг дифференцируемых заболеваний. В свою очередь, наличие признаков инфекции без ССВО также не позволяет диагностировать сепсис. В эксперименте показано, что сепсис — не всегда избыточность ССВО, но всегда — несостоятельность барьерных механизмов. Пресечение бактериемии, вызванной условно-патогенным микроорганизмом, целиком зависит от возможностей неспецифической защиты с ее гуморальными и клеточными компонентами. При этом неспецифическая защита имеет два важных свойства: она быстро мобилизуется, но у нее нет значительных резервов, не выражен феномен тренировки. Поэтому, если бактериемия продолжится 4—5 дней, исход уже предreshen в пользу микроорганизма [10].

R. C. Bone с соавт. [54] определили «сепсис» как ССВО плюс инфекция, «тяжелый сепсис» как сепсис, ассоциированный с органной недостаточностью, гипоперфузией или гипотензией, «септический шок» как сепсис с артериальной гипотензией, сохраняющейся несмотря на адекватное восполнение жидкости.

В 1996 году R. C. Bone ввел термин «компенсаторный противовоспалительный ответ — compensatory anti-inflammatory response syndrome» (CARS) и понятие о септическом процессе как динамическом взаимодействии системного воспалительного и противовоспалительного ответа [58]. Таким образом, интенсивность и исход воспалительного процесса определяется тяжестью поражения и балансом между воспалительным и компенсаторным противовоспалительным ответом. В исследовании T. Taniguchi и соавт. [76] была подтверждена эта концепция — наблюдался неблагоприятный исход при возрастании отношения IL-6/IL-10, то есть снижение продукции противовоспалительного цитокина IL-10. Кроме того, установлено, что генетически обусловленный дефицит IL-6 сопровождается иммунодефицитным состоянием (ИДС) и неспособностью к иммунологическому ответу на листерии. По мнению G.U. Meduri [71], главная детерминанта сепсиса — «сверхагрессивный и нерегулируемый системный воспалительный ответ». Превалирование системного воспалительного компонента проявляется в кардиоваскулярной компрометации (септический шок, коллапс, стимулированный апоптоз), тогда как превалирование системного противовоспалительного ответа ведет к подавлению иммунной системы, что выражается в анергии и/или повышенной чувствительности к инфекции. Взаимодействие плазменных и клеточных медиаторов воспалительного и противовоспалительного ответа определяет развитие следующих фаз

воспалительного процесса: а) местный воспалительный ответ; б) системный воспалительный ответ; в) массивный системный воспалительный ответ; г) иммунологический паралич; д) иммунный диссонанс. Если последние три фазы не контролируются, то клеточное повреждение становится все более тяжелым, а патологический процесс необратимым, в итоге развивается полиорганная недостаточность [17, 59]. Кроме того, имеются данные о том, что ССВО при сепсисе может характеризоваться разнообразием вариантов медиаторных сдвигов [12, 33], которые лежат в основе клинических изменений, определяют прогноз и исход. Выделяют по крайней мере три варианта: 1) преобладание системной провоспалительной реакции; 2) преобладание системной противовоспалительной реакции; 3) смешанную антагонистическую реакцию, или дисрегуляцию ССВО, так называемый медиаторный хаос — наиболее неблагоприятный вариант в отношении прогноза. Полагают, что определение таких показателей, как экспрессия HLA-DR, IL-6, TNF, может помочь в расшифровке характера направленности медиаторных сдвигов.

Несмотря на то, что концепция ССВО была повсеместно принята клиницистами и исследователями, современные данные испытаний ряда новых терапевтических вмешательств и постоянно увеличивающийся объем новой информации о патогенезе заболевания вызвали необходимость вернуться и модифицировать определения 1992 года, с тем чтобы они лучше отражали текущее понимание патофизиологии этих синдромов [69, 78]. К тому же многие клиницисты уверены, что определения, принятые на Согласительной конференции, не обеспечивают ясного определения сепсиса и поэтому пользуются для описания этого заболевания терминологией, отличительной чертой которой является неточность и значительная вариабельность.

В связи с этим в 2001 году некоторые североамериканские и европейские общества интенсивной терапии согласились вернуться к обсуждению определений сепсиса и связанных с ним состояний и создали Международную конференцию по определению сепсиса с тремя основными целями: выявление сильных и слабых сторон текущих определений сепсиса и связанных с ним состояний; поиск путей улучшения текущих определений; попытка разработать методологию для повышения точности, достоверности и/или клинической полезности диагностики сепсиса. Примечателен факт, что в результате длительного обсуждения не было введено новых определений сепсиса. Таким образом, эксперты вернулись к определениям сепсиса, принятым на конференции 1992 года, и пришли к выводу, что кроме расширенного списка признаков и симптомов сепсиса, отражающих клинические наблюдения у постели больного, нет оснований для каких-либо изменений.

Создание расширенного списка возможных признаков системного воспаления в ответ на инфекцию

предпринято с целью выделить физические и лабораторные находки, которые помогут опытному клиницисту сделать вывод, что инфицированный пациент «выглядит септическим». Признаки, характерные для ранней органной недостаточности, могут быть первыми симптомами, отмеченными клиницистами, оценивающими состояние больного. Это и является причиной, по которой в список критериев, используемых для установления диагноза «сепсис» включены такие находки, как гемодинамическая нестабильность, артериальная гипотензия, олигурия, коагулопатия и тесты, отражающие нарушение функции печени.

Критерии диагностики сепсиса

Сепсис — доказанная или клинически заподозренная инфекция^а плюс некоторые критерии из нижеследующих^б:

<i>Общие признаки</i>	
Лихорадка (температура тела $> 38,3^{\circ}\text{C}$)	
Гипотермия (температура тела $< 36^{\circ}\text{C}$)	
Тахикардия: ЧСС $> 90/\text{мин}$ или $< 2\sigma$ выше нормального возрастного показателя	
Тахипное: ЧД $> 20/\text{мин}$	
Нарушение сознания	
Значительный отек или положительный баланс жидкости ($> 20\text{ мл/кг}$ за 24 часа)	
Гипергликемия (глюкоза плазмы $> 120\text{ мг/декалитр}$, или $7,7\text{ ммоль/л}$) при отсутствии диабета	
<i>Признаки воспаления</i>	
Лейкоцитоз (количество белых клеток крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$)	
Лейкопения (количество белых клеток крови $< 4 \times 10^9/\text{л}$)	
Нормальное количество белых клеток крови с $> 10\%$ незрелых форм (суммарно метамиелоцитов, миелоцитов и палочко-ядерных лейкоцитов)	
С-реактивный белок плазмы $> 2\sigma$ выше нормального показателя	
Прокальцитонин плазмы $> 2\sigma$ выше нормального показателя	
<i>Признаки нарушения гемодинамики</i>	
Артериальная гипотензия ^а (систолическое давление крови $< 90\text{ мм рт. ст.}$, среднее артериальное давление крови < 70 , или систолическое давление крови $< 40\text{ мм рт. ст.}$ у взрослых, или $< 2\sigma$ ниже нормального по возрасту)	
Svo_2 (смешанная венозная сатурация кислорода) $> 70\%$ ^а	
Сердечный индекс $> 3,5\text{ Л/мин/М}$	
<i>Признаки органной дисфункции</i>	
Артериальная гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)	
Острая олигурия (диурез $< 0,5\text{ мл/кг/час}$, или 45 ммоль/л , за последние 2 часа)	
Повышение креатинина $> 0,5\text{ мг/декалитр}$	
Нарушение коагуляции (интернациональное нормализованное соотношение $> 1,5$ или активированное парциальное тромбопластиновое время $> 60\text{ сек}$)	
Парез кишечника (отсутствие звуков перистальтики кишечника)	
Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$)	
Гипербилирубинемия (общий билирубин плазмы $> 4\text{ мг/декалитр}$, или 70 ммоль/л)	
<i>Признаки нарушения перфузии тканей</i>	
Гиперлактатемия ($> 1\text{ ммоль/л}$)	
Сниженное капиллярное наполнение или мраморность кожных покровов	

^а — инфекция определяется как патологический процесс, вызванный микроорганизмом;

^б — $\text{Svo}_2\text{ sat} > 70\%$ — нормальный показатель у детей (в норме $75\text{—}80\%$) и сердечный индекс $3,5\text{—}5,5$ также нормальный показатель у детей; поэтому они никогда не должны использоваться как признаки сепсиса у новорожденных и детей.

Диагностические критерии сепсиса у детей — это признаки и симптомы воспаления плюс наличие инфекции с гипер- или гипотермией (ректальная температура $> 38,5$ или < 35 °C), тахикардия (может отсутствовать при гипотермии), и по меньшей мере один из следующих показателей нарушения функции органов: нарушение сознания, гипоксемия, повышенный уровень лактата в плазме или нарушение пульса.

Важно подчеркнуть, что ни один из признаков, перечисленных в таблице, не является специфичным для сепсиса. Высокий сердечный выброс часто наблюдается после большинства хирургических процедур или множественной травмы. Артериальная гипотензия кроме сепсиса может быть вызвана многими состояниями, такими, как острая левожелудочковая недостаточность, вторичная к острому инфаркту миокарда или кровотечению. Коагулопатия кроме сепсиса может быть индуцирована лекарственными препаратами и связана со многими различными болезнями. Пороговые величины, указанные в таблице, заслуживают обсуждения. Для каждого из критериев диагностики сепсиса рамки пороговых величин соответственно степени выраженности заболевания установлены не были. Считается, что степень отклонения пороговых величин от нормы коррелирует с прогнозом сепсиса.

Участники конференции пришли к общему мнению, что в связи с появлением биологических маркеров в определении сепсиса могут произойти большие изменения, однако использование биологических маркеров для диагностики сепсиса пока преждевременно.

Приведенные выше определения сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока не позволяют точно охарактеризовать стадии болезни у пациентов с сепсисом. В связи с этим была предложена клинически полезная система стадирования сепсиса, которая подразделяет пациентов с данной болезнью на основании риска неблагоприятного исхода и их потенциального ответа на терапию. Такие системы, и формальные и неформальные, широко используются в клинической медицине. Возможно, наилучшим образом сформулированным и наиболее информативным примером стадирования болезни является система TNM, разработанная P. Denoix в 1946 году [63], которая классифицирует злокачественные опухоли на основании описания самой первичной опухоли, метастазов в региональные лимфатические узлы и отдаленных метастазов. Каждый компонент стадируется по обширности вовлечения в патологический процесс. Для каждого данного типа опухоли выживаемость коррелирует с определенной подгруппой TNM.

По принципу системы TNM была разработана схема классификации для сепсиса, названная PIRO, подразделяющая пациентов на основании их предшествующего состояния (Predisposition), природы и обширности поражения (в случае сепсиса это инфекция — Infection), особенности и выраженности ответа

макроорганизма (Response) и степени сопутствующей органной недостаточности (Organ dysfunction).

Предрасположенность. Преморбидные факторы существенно влияют на исход сепсиса, изменяя и сам процесс болезни, и подход к терапии. Эта точка зрения подтверждается современными данными, показывающими, что неблагоприятные генетические факторы имеют гораздо большее значение для определения повышенного риска смерти от сепсиса и значительно меньше влияют на повышение риска смерти от других часто встречающихся состояний, таких, как рак или сердечно-сосудистые заболевания [65]. Кроме генетического разнообразия на ведение пациентов с сепсисом и, следовательно, исход болезни, существенно влияют преморбидное состояние здоровья пациента, обратимость сопутствующих заболеваний, религиозные и культурные традиции пациента, которые изменяют подход к терапии.

Эти факторы определяют тяжесть органной недостаточности. Например, иммуносупрессия может повышать индивидуальный риск инфекции, уменьшать выраженность воспалительного ответа конкретного человека или не иметь прямого влияния на органную недостаточность. Сходным образом генетический полиморфизм, например по $TNF\alpha_2$ аллели, может приводить к более агрессивному воспалительному ответу на внедрившийся микроорганизм. Это может снизить риск заражения как такового, но при этом повысить вероятность чрезмерно выраженного и потенциально опасного воспалительного ответа в случае, если инфицирование пациента все же происходит.

Инфекция. Локализация, тип и выраженность инфекции имеют значительное влияние на прогноз. Пациенты с вторичной нозокомиальной бактериемией имеют большую смертность, чем пациенты с катетер-ассоциированной или первичной бактериемией [75]. Также доказано, что эндогенный ответ организма на грамположительные микробы отличается от ответа, вызванного грамотрицательными бактериями [73]. Проведенные ранее исследования с применением лечения антителами против эндотоксина, свидетельствуют, что успех его наблюдался лишь у пациентов с грамотрицательной инфекцией (эндотоксемией) [79, 80], в то время как пациентам с грамположительной инфекцией такое лечение могло навредить [71].

Реакция. В целом современная терапия сепсиса направлена на реакцию макроорганизма больше, чем на инфицирующий микроорганизм. Доказано, что тип преобладания тех или иных цитокинов в спектре противовоспалительного ответа трудно предсказать. Но именно этот момент должен определять тактику специфического лечения. Предполагаемые биологические маркеры выраженности ответа включают уровни циркулирующего прокальцитонина [66, 67], IL-6 [61, 74] и множество других. Например, индикатор дисрегуляции системы коагуляции может быть более ценным для принятия решения о терапии активированным дротрекеном альфа [56], в то

время как маркер надпочечниковой недостаточности может быть более полезным для выбора терапии гидрокортизоном [55].

Органная недостаточность. По аналогии с системой TNM наличие органной недостаточности при сепсисе напоминает присутствие метастазов при раке. Конечно, тяжесть органной недостаточности является важной определяющей прогноза сепсиса [68, 77]. Менее ясно, может ли тяжесть органной недостаточности быть полезной в терапевтической сортировке больных. Тем не менее существуют некоторые данные в пользу того, что нейтрализация TNF α , раннего медиатора в воспалительном каскаде более эффективна у больных без значительной органной недостаточности [70], тогда как активированный дротрекотген альфа может быть более полезным для пациентов с относительно более тяжелым состоянием [60, 64].

Важность концепции PIRO заключается в том, что с ее помощью можно отличить изменения, вызванные собственно инфекцией, и изменения, произошедшие вследствие ответной реакции макроорганизма на инфекцию. Для успешной терапии необходимо сначала выяснить фазу взаимодействия макро- и микроорганизма, чтобы усилить или, наоборот, подавить реакцию организма.

Важно подчеркнуть, что концепция PIRO все еще развивается. Необходимо всестороннее тестирование и дальнейшее совершенствование, прежде чем она сможет рассматриваться как готовая схема для рутинного клинического исследования.

Итак, сепсис для клинической медицины остается большой проблемой, размер которой и основа иммунологических изменений до сих пор окончательно не определены. Сбору точной статистики о сепсисе препятствует неточность и большая вариабельность терминологии, используемой для описания заболевания клиницистами по всему миру. Совместными усилиями международных комитетов, в состав которых входят признанные эксперты в данной области, созданы стандартизованные определения сепсиса и связанных с ним состояний, а также новая концептуальная основа для стадирования заболевания, подразделяющая пациентов с данной болезнью на основании риска неблагоприятного исхода и потенциальной реакции на лечение. Применение в повседневной клинической практике единых определений поможет исключить путаницу и продолжающиеся в течение многих лет споры среди врачей, исследователей и ученых.

Список литературы

1. Агаев Ф. К. // Архив патологии. — 1983. — № 7. — С. 19—23.
2. Ахмина Н. И. Перинатальная охрана здоровья детей с конституциональной предрасположенностью к заболеваниям : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ахмина Н. И. — СПб., 2000.
3. Балябин А. А. // Арх. пат. — 1982. — Вып. 3. — С. 41—47.

4. Белобородова Н. В. // Лекции по актуальным проблемам педиатрии. — М., 2002. — С. 113—125.
5. Билибин А. Ф. // Руководство по инфекционным болезням / под ред. А. Ф. Билибина, Г. П. Руднева. — М., 1967. — С. 513—536.
6. Брискин Б. С., Хачатрян Н. Н., Савченко З. И. и др. // Хирургия. — 2002. — № 4. — С. 69—74.
7. Власов В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. — М., 2001. — 392 с.
8. Володин Н. Н., Антонов А. Г., Байбарина Е. Н. и др. // Педиатрия. — 2003. — № 5. — С. 56—60.
9. Воробьев А. С., Орлова Н. В., Назарова Л. В. // Там же. — 1981. — Вып. 2. — С. 73—74.
10. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд; пер. с англ. — М., 2000.
11. Давыдовский И. В. // БМЭ. — 1963. — Т. 20. — С. 251.
12. Девис П. Инфекция плода и новорожденного / П. Девис, Д. Гетфорд ; пер. с англ. — М., 1985.
13. Дегтярева М. В. Функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода: природа иммунной адаптации : дис. ... д-ра. мед. наук / Дегтярева М. В.. — М., 2000.
14. Ерюхин И. А., Светухин А. М., Шляпников А. С. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 10—13.
15. Иванов Д. О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Иванов Д. О. — СПб., 2002.
16. Ивановская Т. Е., Каск Л. Н., Покровская Л. Я. // Арх. пат. — 1992. — Вып. 11. — С. 39—41.
17. Извекова И. Я. // 1-й Конгресс педиатров-инфекционистов России. — М., 2002. — С. 61—62.
18. Исаков Ю. Ф. Сепсис у детей / Ю. Ф. Исаков, Н. В. Белобородова. — М., 2001.
19. Козлова Л. В. // Педиатрия. — 2003. — № 3. — С. 58—60.
20. Коровина Н. А., Чебуркин А. В., Заплатников А. Л. // Там же. — 2003. — № 3. — С. 54—56.
21. Костюченко А. Л. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса / А. Л. Костюченко, А. Н. Бельских, А. Н. Тулупов. — СПб., 2000.
22. Кривцова Л. А., Соболюк Н. В., Ситко Л. А. и др. // Педиатрия. — 2003. — № 3. — С. 52—54.
23. Малаховский Ю. Е., Манеров Ф. К. // Там же. — 1985. — № 5. — С. 55—58.
24. Малаховский Ю. Е. // Там же. — 2003. — № 3. — С. 45—51.
25. Мальцев С. В., Шакирова Э. М. // Там же. — С. 57—58.
26. Маслов М. С. Сепсис и септические состояния у детей / М. С. Маслов. — Л., 1959.
27. Мощиц А. П., Крамарев С. А., Шпак И. В. // 1-й Конгресс педиатров-инфекционистов России. — М., 2002. — С. 140.
28. Музыкантова В. С., Реутова И. В. // Арх. пат. — 1982. — Вып. 3. — С. 65—69.
29. Оффенгейм М. Л. // Педиатрия. — 1982. — Вып. 4. — С. 11—13.
30. Пермяков Н. К. Основы реанимационной патологии / Н. К. Пермяков. — М., 1979.
31. Романюк Ф. П. Микозы у детей, вызванные условно патогенными грибами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Романюк Ф. П. — СПб., 1998.

32. Руднов В. А. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, № 17. — С. 36—40.
33. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А. // Рос. мед. вестн. — 2000. — Т. 5, № 3. — С. 4—8.
34. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А. // Анн. хирургии. — 2000. — № 6. — С. 11—18.
35. Самсыгина Г. А. Гнойно-воспалительные заболевания новорожденных (этиология, факторы риска, клинико-иммунологические критерии диагноза, тактика лечения): дис. ... д-ра мед. наук / Самсыгина Г. А. — М., 1988. — 368 с.
36. Самсыгина Г. А. // Лекции по актуальным проблемам педиатрии. — М., 2001. — Т. 1. — С. 123—128.
37. Самсыгина Г. А. // Педиатрия. — 2003. — № 3. — С. 35—45.
38. Сотникова К. А., Самсыгина Г. А., Яцык Г. В. и др. // Там же. — 1985. — № 5. — С. 58—62.
39. Сперанский Г. Н. // Проблемы и уроки медицины. — М., 1937. — № 3. — С. 5.
40. Субботина М. Д., Воробьев М. М., Иванова Р. А., Чернова Т. М. // 1-й Конгресс педиатров-инфекционистов России. — М., 2002. — С. 182.
41. Таточенко В. К., Стерлигов Л. А. // Педиатрия. — 1979. — № 1. — С. 10—16.
42. Тур А. Ф. Физиология и патология новорожденных детей / А. Ф. Тур. — Л., 1955.
43. Хмельницкий О. К., Белянин В. Л. // Арх. пат. — 1981. — Вып. 5. — С. 21—24.
44. Хохлова Е. Н., Кочергина С. В. // 1-й Конгресс педиатров-инфекционистов России. — М., 2002. — С. 207.
45. Цинзерлинг А. В., Шабалов Н. П. // Арх. пат. — 1992. — Вып. 1. — С. 24—30.
46. Цыбульский Э. К. Сепсис в свете современных иммунологических воззрений / Э. К. Цыбульский. — СПб., 2002.
47. Шабалов Н. П. // Педиатрия. — 1986. — № 9. — С. 50—53.
48. Шабалов Н. П., Иванов Д. О., Шабалова Н. Н. // Новости фармакотерапии. — 2000. — № 7. — С. 62—69.
49. Шабалов Н. П., Иванов Д. О., Шабалова Н. Н. // Медицинский академический журнал. — 2001. — Т. 1, № 3. — С. 81—90.
50. Шабалов Н. П. // Основы перинатологии. — М., 2002. — С. 513—531.
51. Шабалов Н. П., Иванов Д. О. // Педиатрия. — 2003. — № 5. — С. 46—56.
52. Шабалова Н. Н. // Перинатальная патология и здоровье детей / под ред. Н. П. Шабалова. — Л., 1988. — С. 111—115.
53. Шляпников С. А. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 7—10.
54. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P. 1644—1655.
55. Annane D. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and Fludrocortisone on mortality in patients with septic shock / D. Annane, V. Seville, C. Charpentier et al. // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 862—871.
56. Bernard G. R. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. R. Bernard, J. L. Vincent, P. F. Laterre et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 699—709.
57. Bone B. C., Balk R. A., Cerra F. B. // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20. — P. 864—874.
58. Bone R. C. // Clin. Chest Med. — 1996. — Vol. 17. — P. 175—181.
59. Carrillo-Esper R., Nunez-Monroy F. N. // Gac. Med. Mex. — 2001. — Vol. 137(2). — P. 127—134.
60. Cook R. Multiple organ dysfunction: Baseline and serial component scores / R. Cook, D. J. Cook, J. Tilley et al. // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29. — P. 2046—2050.
61. Damas P. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as marker of severity / P. Damas, D. Ledoux, M. et al. // Ann. Surg. — 1992. — Vol. 215. — P. 356—362.
62. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20. — P. 864—874.
63. Denoix P. X. Enquete permanent dans les centres anticancereux / P. X. Denoix // Bull. Inst. Natl. Hyg. — 1946. — Vol. 1. — P. 70—75.
64. Eli Lilly and Company: Briefing Document for XIGRIS for the Treatment of Severe Sepsis. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1_01_Sponsor.htm, August 6, 2001.
65. Gospodarowicz M. History and international developments in cancer staging / M. Gospodarowicz, L. Benedet, R. V. Hutter et al. // Cancer Prev. Cont. — 1998. — Vol. 2. — P. 262—268.
66. Harbarth S. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients, admitted with suspected sepsis / S. Harbarth, K. Holeckova, C. Froidevaux et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P. 396—340.
67. Hausfater P.. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: A prospective study / P. Hausfater, S. Garric, S. B. Ayed et al. // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 34. — P. 895—901.
68. Marshall J. C. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of complex clinical outcome / J. C. Marshall, D. J. Cook, N. V. Christou et al. // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 1638—1652.
69. Marshall J. C. SIRS and MODS: What is their relevance to the science and practice of intensive care? / J. C. Marshall // Shock. — 2000. — Vol. 14. — P. 586—589.
70. Marshall J. C. Modeling organ dysfunction as a risk factor, outcome, and measure of biologic effect in sepsis / J. C. Marshall, E. A. Panacek, L. Teoh et al. // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 28. — P. A46.
71. McCloskey R. V. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R. V. McCloskey, R. C. Straube, C. Sanders et al. // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 1—5.
72. Meduri G. U. // J. Chemotec. — 1999. — Vol. 11, N 6. — P. 541—550.
73. Opal S. M. Clinical Gram-positive sepsis: Does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? / S. M. Opal, J. Cohen // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 1608—1616.

74. Panacek E. A. IL-6 as a marker of excessive TNF- α activity in sepsis / E. A. Panacek, M. Kaul // Sepsis. — 1999. — Vol. 3. — P. 65—73.

75. Renaud B. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia: A cohort and case-control study in critically ill patients / B. Renaud, C. Brun-Buisson; ICU-Bacteremia Study Group // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 1584—1590.

76. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J. et al. // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27, N 7. — P. 1262.

77. Vincent J. L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala et al. // Intensive Care Med. — 1996. — Vol. 22. — P. 707—710.

78. Vincent J. L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you / J. L. Vincent // Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 25. — P. 372—374.

79. Wortel C. H. Effectiveness of a human monoclonal anti-endotoxin antibody (HA-1A) in gram-negative sepsis: Relationship to endotoxin and cytokine levels / C. H. Wortel, M. A. M. von der Mohlen, S. J. H. van Deventer et al. // J. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 166. — P. 1367—1374.

80. Ziegler E. J. Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E. J. Ziegler, C. J. Jr. Fisher, C. L. Sprung et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 429—436.

ENDOECOLOGY OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: THE PROBLEM CURRENT STATE

O. A. Musienko, A. U. Valkov

*Regional clinical hospital,
Northern State Medical University, Archangelsk*

The current state of sepsis problem and concerned with it states are described in this literature survey. The most useful sepsis definition for the clinicians and researchers are those, which were accepted during the Conciliatory conference of American thoracic doctors and the Society of breaking points medicine. These Conferences took place in 1991 and 2001. The expanded list of characteristics and sepsis symptoms is the microorganism answer to the infection and remains their main diagnostics criterions. For better patients' treatment with serious infections it should be better to elaborate the special sepsis system to help the doctors to characterize the syndrome on the grounds of predisposing factors and premorbid states estimation, lying in the heart of infection, and peculiarities of macro organism reaction and evidences of full-growth internal insufficiency. The sepsis definition should be extended in future according to the new comprehension of immunological and biochemical characteristics of these states.

Key words: sepsis, serious sepsis, septic shock, the syndrome of inflammatory answer system, the syndrome of compensatory antiphlogistic answer, PIRO.