

УДК: 616. 94-092-071-08-031. 81

**СЕПСИС В НАЧАЛЕ НОВОГО ВЕКА:
СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

М. М. Сергеев¹, А. Н. Зинкин², В. Г. Песчаный¹

**THE SEPSIS AT THE BEGINNING INITIALLY NEW AGE: MODERN
CONCEPTS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT
(THE REVIEW OF THE LITERATURE)**

M. M. Sergeev, A. N. Zinkin, V. G. Peschany

ГОУ ВПО Кубанский медицинский университет, г. Краснодар

*(¹Зав. каф. хирургии 2 с курсом ЛОР-болезней ФПК и ППС –
проф. А. Н. Мануйлов,*

² зав. каф. ЛОР-болезней – проф. Ф. В. Семёнов)

Обзор литературы посвящён одной из актуальных тем – проблеме сепсиса, прежде всего хирургического. В нём проанализированы публикации отечественных и зарубежных авторов по данной тематике за последние несколько лет. В обзоре представлены современные представления по лабораторной диагностике, методикам хирургического и медикаментозного лечения данного заболевания.

Ключевые слова: сепсис, лабораторная диагностика, методы лечения.

Библиография: 57 источников.

Review of literature is dedicated to one of actual that – a problem of the sepsis, first of all surgical. In him is analysed publications of domestic and foreign authors on given themes for the last several years. Modern presentations on laboratory diagnostics, methods surgical and therapeutic of the treatment given diseases are presented in review of literature.

The key words: sepsis, laboratory diagnostics, methods of the treatment.

The bibliography: 57 sources.

Сепсис является особой клинико-патогенетической формой инфекционного заболевания, характеризующейся разнообразием клинических проявлений, возникновение которых объясняется как вирулентностью микроорганизмов, так и нарушенной резистентностью макроорганизма. Этот процесс без активного подавления возбудителя и коррекции иммунологических нарушений может привести к гибели больного [19].

В последние годы в результате многочисленных исследований существенно дополнены представления о патофизиологических механизмах развития сепсиса, методах диагностики и комплексного лечения. Однако, несмотря на существующие достижения, летальность при сепсисе продолжает оставаться высокой [56].

Практическим воплощением современных взглядов на проблему сепсиса явились клинические критерии и классификация, предложенные Чикагской согласительной конференцией Американского колледжа торакальных хирургов и общества специалистов критической медицины [27, 33]. Они остаются актуальными и активно применяются в медицинской практике. В таблице 1 представлены основные диагностические тесты сепсиса.

Клинико-диагностические критерии и классификация септического процесса

Клинические формы септического процесса	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системного воспалительного ответа (ССВО, SIRS) – системная реакция организма, развившаяся в результате повреждающего стресса, вызванного различными стимулами (инфекция, травма, в том числе операционная, и др.)	Температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 уд/мин; частота дыхания (ЧД) >20 дых/мин или гипервентиляция $\text{pCO}_2 <4,3 \text{ кПа}$ (32 мм. рт. ст.); лейкоциты крови $>12000 \text{ кл/мл}$ или $<4000 \text{ кл/мл}$, или содержание незрелых клеток $>10\%$
Сепсис – ССВО + инфекция	Наличие первичного гнойного очага и 2-х и более признаков ССВО
Тяжёлый сепсис	Сепсис, сопровождающийся дисфункцией органов, гипотензией или гипоперфузией тканей, проявляющийся молочнокислым ацидозом, олигоурией, острым нарушением ментального статуса
Септический шок	Тяжёлый сепсис с признаками органной и тканевой гипоперфузии, артериальной гипотонии, не устрашающейся с помощью адекватной инфузционной терапии
Синдром полиорганной недостаточности (ПОН)	Нарушение функции органов, требующее внешнего вмешательства для поддержания гомеостаза

Диагностическая и прогностическая ценность понятия ССВО при гнойно-септических заболеваниях состоит в широком использовании клинико-лабораторных показателей для коррекции проводимого лечения, что отмечали Д. Б. Борисов и Э. В. Недашковский [2], Т. Nozoe et al. [44]. В детской практике к подобным выводам пришли М. М. Сергеев и А. Н. Зинкин [17, 18], Г. А. Самсыгина [16].

Совершенствование лабораторных, в том числе иммунологических, методов диагностики расширило возможности изучения характера и механизмов изменений, происходящих в организме при развитии сепсиса, позволило разработать более чувствительные и специфичные диагностические критерии, улучшить существующие методики лечения.

Однако К. Б. Джебулидзе и др. считают, что наиболее распространённые клинические и лабораторные методы диагностики недостаточно специфичны и чувствительны для определения инфекционной этиологии ССВО [13]. По мнению М. Мейснера и К. Рейнхарта, клинические параметры (например, критерии ССВО) являются лишь первичными факторами, указывающими на возможность септического процесса, но не обладают достаточными чувствительностью и специфичностью. В связи с этим, для подтверждения диагноза сепсис и характеристики выраженности ССВО рекомендовано применять и другие показатели, более специфичные для данной патологии, к которым относят прокальцитонин (ПКТ) и интерлейкин-6 [10]. Эти параметры полезны в ранней диагностике сепсиса, поэтому они внесены в недавно появившуюся концепцию «PIRO», которая характеризует предрасположенность к инфекции (P), описывает особенности этиологии и локализации первичного очага (I), системную реакцию организма (R) и наличие органной дисфункции (O).

Классификация PIRO была предложена в 2001 году и опубликована в 2003 году [49]. Основные её положения представлены в таблице 2.

Ряд авторов, опубликовавших свои исследования в самое последнее время, активно выдвигают ПКТ в качестве основного маркера острого инфекционного процесса и сепсиса [13, 14, 30, 37].

Таблица 2

Система PIRO для выделения стадий сепсиса

		Сейчас	В будущем
P	Predisposition	Предрасполагающие факторы, приводящие к повышению летальности. Культуральные и религиозные различия, возраст, пол.	Генетический полиморфизм компонентов ССВО (TLR, TNF, IL-1, CD14), улучшение понимания специфики взаимодействий между патогенными факторами и организмом человека.
I	Insult of infection	Бактериологические посевы, чувствительность к антибиотикам, диагностика заболевания с последующим удалением и санацией очага инфекции.	Оценка продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (LPS, маннан, бактериальная ДНК), генетический профиль
R	Response	ССВО, другие признаки сепсиса, шока, СРБ	Неспецифические маркеры воспаления (ПКТ, IL-6) или дисфункции иммунитета (HLA-DR), специфические ориентиры для терапии (протеин C, TNF, PAF).
O	Organ dysfunction	Полиорганская недостаточность как количество органных дисфункций или количество баллов по оценочным шкалам (MODS, SOFA, LODS, PEMOD, PELOD)	Динамические показатели реакции клеток на воспаление – апоптоз, гипоксия клеток, стресс

Примечание: ССВО – синдром системного воспалительного ответа; IL – интерлейкин, LPS – липополисахарид; PAF – фактор активации тромбоцитов; TLR – толл-подобные рецепторы; TNF – фактор некроза опухоли; СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин; HLA-DR – человеческий лейкоцитарный антиген DR; MODS – синдром полиорганской недостаточности; SOFA – последовательная шкала оценки органной дисфункции; LODS – логическая шкала оценки органной дисфункции; PEMOD – педиатрическая шкала оценки полиорганской недостаточности; PELOD – педиатрическая логическая шкала оценки органной дисфункции.

У здоровых людей уровень ПКТ очень низкий ($<0,1$ нг/мл), при сепсисе его концентрация резко возрастает, достигая в некоторых случаях нескольких сот нг/мл. Выработка ПКТ происходит под влиянием эндотоксинов и противовоспалительных медиаторов, цитокинов при инфекционных процессах и ряде заболеваний небактериальной этиологии [32, 39, 40]. Повышение содержания ПКТ в плазме крови может варьировать в зависимости от степени выраженности инфекционного процесса. Сепсис идентифицируют при концентрации ПКТ $> 1,0–1,5$ нг/мл. Локальная инфекция, которая не способна индуцировать системное воспаление, как правило, не сопровождается увеличением уровня ПКТ [29]. Кроме того, определение ПКТ может помочь в дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций. Так, S. Schwarz et al. констатировали достоверное повышение концентрации ПКТ при бактериальном менингите в отличие от подобного заболевания вирусной этиологии [50]. G. A. Wanner et al. расценили начальный подъём ПКТ при политравме как свидетельство высокого риска развития септических осложнений и ПОН [48].

Следует иметь в виду, что степень повышения концентрации ПКТ коррелирует с количеством баллов по оценочным шкалам органной дисфункции (SOFA, APACHE II) [31]. Не умоляя диагностической значимости ПКТ, Y. I. Lee et al. подчёркивают большую прогностическую ценность данных оценочных шкал типа APACHE III и показателей ПОН [46].

В ряде публикаций отмечается, что уровень ПКТ в плазме крови нарастает с увеличением тяжести сепсиса по критериям ACCP/SCCM [29, 36, 38, 45, 47]. Однако следует иметь в виду, что ПКТ может повышаться при ССВО неинфекционного генеза (тяжёлая травма, обширное хирургическое вмешательство, кардиогенный шок, при лечении некоторыми ци-



токинами или антилимфоцитарными глобулинами [41]. В этих случаях авторы предпочтуют динамический контроль за изменениями концентрации ПКТ.

При бактериальной инфекции возрастает количество протеина острой фазы, СРБ, которые могут быть более специфичны в этой ситуации, чем ПКТ. Р. Povoa et al. используют СРБ в качестве маркера инфекции и сепсиса [32]. При этом I. L. Reny et al. считают благоприятным прогностическим показателем у септических больных снижение уровня СРБ ниже 50 мг/л, а достоверным диагностическим критерием инфекции – повышение его концентрации выше 50 мг/л при наличии не менее 2-х критериев ССВО [34].

А. И. Трещинский и др., определяя лечебный комплекс при сепсисе, также рекомендует учитывать современные лабораторные методики верификации инфекционной природы воспалительного процесса с определением уровня ПКТ и СРБ [22].

У. Нерер et al., оценивая концентрации СРБ, ПКТ, ФНО- α и ИЛ-10 в первые 72 часа пребывания больных с сепсисом в стационаре, отметили наиболее высокие показатели ПКТ и ИЛ-10 у пациентов с тяжёлой формой заболевания, уровни ФНО- α при тяжёлом и нетяжёлом сепсисе были сходными, однако в первые 24 часа они были выше при сепсисе, закончившемся летально. Уровень ИЛ-10 также был максимально высоким при летальных исходах [37].

Результаты ряда исследований заставляют усомниться в роли СРБ как маркера тяжёлой инфекции и сепсиса. В отличие от ПКТ, СРБ перестаёт повышаться при увеличении тяжести инфекции и ССВО [31].

К. Reinhard et al. показали наличие связи между ИЛ-6 (провоспалительный цитокин, вырабатываемый моноцитами, макрофагами, эндотелием) и развитием сепсиса. Выявлена также корреляция между увеличением концентрации ИЛ-6 в плазме крови и выживаемостью [52]. Помимо этого, установлена прямая зависимость концентраций ИЛ-6 и ПКТ с тяжестью сепсиса согласно критериям ACCP/SCCM [29]. Хотя, по мнению авторов, ПКТ может быть более полезным маркером сепсиса и инфекции по сравнению с ИЛ-6. Необходимо учитывать, что у больных, находящихся в критическом состоянии, точность ИЛ-6 для диагностики сепсиса ограничена за счёт неспецифического подъёма уровня этого медиатора на фоне сопутствующего ССВО (табл. 3). Таблица представлена с небольшими сокращениями [10]

Таблица 3

Чувствительность и специфичность различных маркеров сепсиса/бактериальной инфекции и их зависимость от клинического течения и исхода

Диагноз	ПКТ: чувствительность/ специфичность (пограничное значение)	СРБ и другие параметры	Источники литературы
Менингит (бактериальный/ небактериальный)	69% / 100% (0,5 нг/мл)	СРБ: 94% / 57% (8мг/л)	S. Schwarz et al. [50]
Генерализованная / локальная бактериальная инфекция у детей	93% / 78% (0,9 нг/мл)	СРБ: 89% / 75% (40 мг/л) ИЛ-6: 79% / 66% (50 пг/мл) ИЛ-8: 38 / 79% (70 пг/мл) ИЛ-1RA: 71% / 63% (9,5 пг/мл) Лейкоциты: 68% / 77% (15000/мкл)	A. G. Lacour et al. [38]
Генерализованная / локальная бактериальная инфекция	95% / 86% (0,4 нг/мл)	СРБ: 95,1±72,8 25,7±33,0	L. A. Fernandez et al. [54]



Для диагностики сепсиса могут использоваться и другие биомаркеры. В сообщении Н. А. Бартановой рассматривается возможность использования лактоферрина крови в диагностике гнойно-некротических инфекций и сепсиса. Было установлено, что у 89% больных с клиникой ССВО в первые 72 часа лечения существенно увеличивается сывороточная концентрация лактоферрина, причём к 12–15 суткам эти значения нормализовались. Нормальный уровень лактоферрина был характерен для летальных форм инфекции [1].

Одним из значимых прогностических тестов у больных хирургическим абдоминальным сепсисом Л. Н. Плоткин считает изменение содержания лактоферрина в крови и уровня эндогенной интоксикации. В то время как СРБ и ПКТ, являясь ранними маркерами развития сепсиса, не могут быть использованы в качестве факторов прогноза и оценки эффективности проводимого лечения в связи с их быстрой динамикой. Повышение уровня ИЛ-6 в плазме и перitoneальном экссудате, по мнению автора, является фактором неблагоприятного прогноза в отношении возникновения осложнений и летального исхода [11].

Wu Hua et al. отметили, что гормон лептин, представляется важным противовоспалительным компонентом, и доказали существование корреляции между уровнями лептина, СРБ, ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови, а именно: эти показатели резко возрастали у детей с септицемией по сравнению со здоровыми [57].

В качестве прогностического теста при определении тяжести и исходов тяжёлого сепсиса Z. Surbatovic et al. предлагают рассматривать ФНО- α , считая его ключевым медиатором развития воспаления. Средние концентрации ФНО- α у больных с септическим шоком были более чем в 190 раз ниже, чем у пациентов с тяжелым сепсисом и 63 раза выше, чем у выживших. Авторы пришли к выводу, что снижение концентрации ФНО- α знаменует развитие септического шока и летальный исход [53].

Однако, по мнению E. A. Panacek et al., высокие уровни ФНО- α в сыворотке крови ассоциируются с неблагоприятным прогнозом при сепсисе. В эксперименте было представлено, что в модели сепсиса использование антител к ФНО- α приводит к резкому снижению летальности. Хотя клинические исследования не выявили, что применение антител или растворимых рецепторов к ФНО- α позволяет улучшить исход заболевания. Лишь только в группе больных с повышенной концентрацией ИЛ-6 включение в схему лечения препарата «афелиномаб» (фрагмент антител к ФНО- α) позволяет сократить летальность с 6,9 до 3,6% [43].

В. И. Черний и А. Н. Нестеренко указывают на то, что, хотя определение уровня ФНО- α нельзя отнести к широко доступным, повседневным лабораторным исследованиям, ключевая роль этого цитокина в развитии критических состояний (наряду с некоторыми другими медиаторами воспаления) несомненна. Увеличение в сравнении с контролем содержания ФНО- α свидетельствует о цитокиновой гиперактивности, а в сочетании с моноцитозом, тромбоцитопенией, лимфопенией, снижением количества CD25+-лимфоцитов (несущих мембранный рецептор к ИЛ-2) является лабораторным признаком ССВО [24].

Сохраняющиеся распространённость и достаточно высокая смертность при сепсисе, несмотря на известные достижения в вопросах патофизиологии и интенсивной терапии (ИТ), заставляют продолжать поиск новых методов диагностики и лечения этого заболевания.

А. Мейер-Хеллманн и К. Власаков [9] суммируют наиболее важные направления терапии сепсиса следующим образом:

1. Этиотропная терапия – устранение и санация источника септического процесса, антибактериальные препараты.
2. Нормализация волемического статуса – нормализация преднагрузки независимо от характера инфузионных сред, оценка маркеров периферической микроциркуляции и функции органов (диурез, лактат).
3. Обеспечение адекватного транспорта кислорода и коррекция насосной функции сердца – отказ от концепции супранормальных величин доставки кислорода (pO_2) путём назначения высоких доз катехоламинов. Для коррекции сниженной насосной функции сердца препаратом выбора является добутамин.



4. Достижение адекватного перфузионного давления – в этом случае препаратом выбора является норадреналин. При адекватной коррекции волемического статуса побочные эффекты этого препарата маловероятны.
5. Адьювантная терапия – для этого используется активированный протеин С (дротрекогин- α) с учётом показаний и противопоказаний к его применению.

Однако при этом основополагающие принципы ИТ хирургического (в том числе оториноларингологического) сепсиса остаются незыблемыми: полноценная и своевременная хирургическая санация первичного очага инфекции, назначение адекватных антимикробных средств, инфузионная терапия и другие аспекты [4, 18].

Интенсивная антибиотикотерапия предполагает использование препаратов сверхширокого спектра действия с бактерицидным эффектом или их комбинаций, обладающих активностью в отношении максимального числа потенциальных возбудителей [23]. Раннее назначение антибиотиков при сепсисе резко снижает риск летального исхода, и этот факт должен быть приоритетным по отношению к стоимости самого препарата [3].

В решениях согласительной конференции Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ) (2004 г.) подчёркивается, что при выборе эмпирического режима терапии сепсиса следует учитывать ряд основных факторов, а именно: спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага; условия возникновения сепсиса (внебольничный или нозокомиальный); тяжесть инфекции, оцененная по наличию ПОН или шкале АРАСНЕ II. В программах терапии антибактериальные препараты ранжированы на 2 уровня: средства 1-го ряда (оптимальные) и альтернативные средства. Антибиотики первого ряда (амоксициллин/claveуланат, цефотоксим, цефепим, имипенем, меропенем и др.), с позиций доказательной медицины, позволяют достичь клинического эффекта, учитывая принцип разумной достаточности. К альтернативным отнесены антибиотики, которые рекомендуются во вторую очередь по разным причинам: стоимость, переносимость, уровень устойчивости). В эту группу включены ампициллин/сульбактам, цефуроксим, ципрофлоксацин и др.

И. Ю. Носков с соавт. сравнили эффективность моксифлоксацина и комбинации цефтриаксон/азитромицин в лечении пневмонии, осложнённой сепсисом, и в результате динамической оценки клинико-лабораторных показателей, включая параметры, характеризующие процесс системного воспаления и тяжесть ПОН, установили, что ступенчатая терапия моксифлоксацином быстрее купировала признаки ССВО и сократила пребывание больных в отделении интенсивной терапии, в сравнении с комбинацией цефтриаксон/азитромицин [20].

Ключевым компонентом в лечении сепсиса остаётся стабилизация показателей гемодинамики. А. Мейер-Хеллманн и К. Власаков подчёркивают, что стандартные меры мониторинга (контроль АД, ЧСС, диуреза) играют первоочередную роль в коррекции гемодинамических расстройств. Так, падение АД, тахикардия и снижение диуреза служат важными критериями гиповолемии [9].

И. А. Гучев и О. И. Клочков конкретизируют проявления артериальной гипотензии при сепсисе: более чем часовое снижение систолического АД на 40 мм. рт. ст. и выше от начального уровня или же систолическое давление менее 90 мм. рт. ст. в отсутствие антигипертензивных средств. Гипотензия при септическом шоке определяется как давление, измеренное после адекватного восстановления водного баланса кристаллоидами (выше 20 мл/кг) и требующее для нормализации вазопрессорной поддержки [3].

Исследования Е. L. Rivers et al. доказали, что гемодинамическая стратегия, направленная на быструю стабилизацию функции системы кровообращения, проведённая в первые 6 часов после поступления больного в стационар, позволяет улучшить клиническое течение сепсиса и сопровождается повышением выживаемости [35].

А. Мейер-Хеллманн и К. Власаков установили, что пациент с сепсисом требует повышенного количества жидкости, что обусловлено патофизиологическими особенностями гнойно-септического процесса, когда периферическая вазодилатация ведёт к относительной и абсолютной гиповолемии, для устранения которой часто требуется инфузия нескольких литров растворов. Инфузия должна оставаться до того момента, когда её продолжение



перестанет сопровождаться увеличением сердечного выброса (СВ). По мнению авторов, до сих пор не ясно, какие из растворов (коллоиды или кристаллоиды) следует применять. Определяющим критерием адекватной инфузационной терапии служит количество жидкости, которое необходимо для коррекции гиповолемии, а не её состав [9].

В рекомендациях РАСХИ констатируется, что для инфузационной терапии в рамках целенаправленной ИТ сепсиса практически с одинаковым результатом возможно применение кристаллоидных или коллоидных инфузионных растворов. Причём следует иметь в виду, что для адекватной коррекции венозного возврата и уровня преднагрузки требуются большие объемы (в 2–4 раза) инфузии кристаллоидов, чем коллоидов. Кристаллоиды более дёшевы, не влияют на коагуляционный потенциал и не провоцируют анафилактоидных реакций.

Инфузационная терапия ведёт к понижению концентрации гемоглобина (Hb). При этом содержание Hb на уровне 80–100 г/л снижает вязкость крови и постнагрузку, улучшает венозный возврат, что в конечном итоге приводит к увеличению СВ. Проведение гемотрансфузии, направленной на поддержание гемоглобина до 70–90 г/л, позволяет сократить частоту летальных исходов по сравнению с более либеральной тактикой, предусматривающей концентрацию Hb 100–120 г/л [42].

C. L. Sprung et al. рекомендуют в качестве вазоактивного средства для лечения сепсис-индуцированной дисфункции миокарда и сохранения гипердинамического типа кровообращения добутамин [51]. Вазопрессорный эффект норадреналина послужил основанием для его назначения при сепсисе, ибо было убедительно показано, что при этом достоверно повышаются диурез и клиренс креатинина. Основным механизмом улучшения функции почек служит нормализация их перфузионного давления [28].

Высокие дезинтоксикационные свойства реамберина при лечении тяжёлого сепсиса и септического шока констатировали А. В. Коломоец и Н. Н. Мосенцев [8], А. Б. Толкач и др. [21]. Авторы установили положительное влияние препарата на восстановление аэробных процессов в клетках и функциональную активность фагоцитов. Применение реамберина сопровождалось снижением органной дисфункции и летальности у этой категории больных.

Сепсис-индуцированное высвобождение цитокинов приводит к патологическому увеличению активности свёртывающей системы крови и фибринолиза. Это ведёт к диссеминированному отложению фибрина, что является одной из важных причин развития ПОН. Помимо этого возникает коагулопатия потребления. Активированный протеин С – ингибитор свёртывания инактивирует выше названные факторы и снижает выраженность упомянутых патофизиологических изменений [9].

Е. Ю. Очаковская и др. оценили результаты включения инфузии активированного протеина С в комплексную интенсивную терапию сепсиса у детей 1-го года жизни после кардиохирургических вмешательств. Лечение было начато в первые 24 часа после выявленной органной дисфункции у 80% пациентов, у остальных – в первые 48 часов. При этом имела место стабилизация состояния и регресс симптомов ПОН. Смертность в группе больных с ранним началом инфузии протеина С составила 17%, с поздним – 71% [12].

S. Wang Tisha, J. Deng предлагают рассматривать сепсис как иммунодепрессивное состояние и отмечают гетерогенность выявляемых нарушений от угнетения до активации воспалительных и других иммунных процессов. Авторы обращают внимание на связь между иммунодепрессией, вызванной сепсисом, и таким маркером как HLA-DR [55].

Мониторинг септического состояния у пациентов и определение временного иммунодефицита А. В. Зурочки с соавт. осуществляли с помощью оригинальной методики, основанной на измерении экспрессии HLA-DR-антител на поверхности моноцитов периферической крови. Критерием оценки состояния больного служило относительное количество клеток, несущих данный маркер. Благоприятным прогнозом авторы считают наличие более 40% позитивных клеток на 5-й день после соответствующего лечения [5].

Назначение иммуномодулирующих препаратов целесообразно во всех фазах течения септического процесса. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным ИЛ-2 (ронколейкин) у больных хирургическим сепсисом В. А. Лазанович и др. оценивали по динамическим



показателям маркеров ССВО (уровень ПКТ, СРБ и др.). Использование ронколейкина в комплексном лечении снизило степень органной дисфункции и летальность [6]. Аналогичные положительные результаты при использовании ронколейкина у новорождённых и детей 1-го года жизни, страдавших неонатальным и хирургическим сепсисом, представили Н. Н. Володин и др. [15]. Побочных эффектов при этом не было, а использование данной методики позволило снизить летальность у больных неонатальным сепсисом до 13,9% и повысить уровень 28-дневной выживаемости до 86,1%.

А. Я. Цыганенко и соавт. установили иммунодефицитное состояние и нарушение метаболизма макроорганизма при стрептококковом сепсисе. Авторы предложили и патогенетически обосновали комбинированную терапию с использованием антибактериальных средств, иммуномодуляторов, антиоксидантов и ИЛ-2. Использование этой схемы привело к адекватной активации иммунного ответа, стабилизации иммунного статуса и метаболизма макроорганизма [25].

Высокую эффективность иммуномодулятора дериат для профилактики и лечения сепсиса отмечают Н. М. Калинина и др. Тяжёлая ожоговая травма является уникальной моделью ССВО, обусловленного нарушением соотношения про-(ФНО- α и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов с развитием иммунодефицитного состояния. Дериат позволяет оптимально восстановить соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, снизить повреждающий эффект ССВО, усилить пролиферацию специфических Т- и В-лимфоцитов. Его применение не исключает возникновения вторичных осложнений в виде сепсиса и пневмонии, вызванных внутрибольничной инфекцией, однако они развиваются в более поздний период, а эффективность применения антибиотиков при этом заметно повышается [26].

Для улучшения результатов иммунозаместительной терапии при тяжёлом сепсисе с острым повреждением лёгких К. Б. Григорьев и соавт. использовали IgM (Гамимун Н). Результаты исследования показали высокую эффективность, качество и безопасность препарата. Сроки нахождения в отделении реанимации при этом сократились с 15 до 11 суток, а летальность снизилась с 55,8 до 27,3% [7].

Таким образом, анализ публикаций в отечественной и зарубежной печати последних лет, посвящённых чрезвычайно сложному и тяжёлому вопросу клинической медицины – проблеме сепсиса, демонстрирует, что мы находимся лишь в начале нового этапа в разрешении большинства вопросов, характерных для этой патологии. Самой актуальной в настоящих условиях следует считать проблему ранней диагностики сепсиса, так как несмотря на идентификацию ряда медиаторов этого процесса, не вызывает сомнения существование других, пока ещё не установленных.

Не менее значимым после установления диагноза в ведении септических больных остаётся как можно более раннее начало лечебных мероприятий: своевременная санация очага инфекции, в том числе полноценное хирургическое вмешательство, целенаправленная медикаментозная терапия, предусматривающая ликвидацию возбудителя, своевременную коррекцию органной дисфункции, иммунологических изменений и других нарушений гомеостаза. На решении этих задач, по нашему мнению, должны быть сосредоточены усилия учёных и практических врачей, а также материальные средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартанова Н. А. Использование лактоферрина крови в диагностике гнойно-некротических инфекций мягких тканей и сепсиса // Клин. медицина. – 2008. Т. 86. – №10. – С. 36–38.
2. Борисов Д. Б., Недашковский Э. В. Оценка тяжести состояния больных с распространённым гнойным перитонитом на основе критерии сепсиса // Экология человека. – 2005. – №2. – С. 7–9.
3. Гучев И. А., Клочков О. И. Оптимизация терапии сепсиса (обзор литературы) // Военно-мед. журн. – 2003. – №9. С. 23–29.
4. Зинкин А. Н., Сергеев М. М., Горностаев А. А. Синдром системного воспалительного ответа при гнойно-септических осложнениях риносинуситов у детей // Анестезиол. и реаниматол. – 2003. – №1. – С. 48–51.
5. Изменение экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах у детей и её клиническое значение при сепсисе / А. В. Зурочка [и др.] // Мед. иммунол. – 2008. Т. 10. – №4–5. – С. 378–388.
6. Изучение клинической эффективности интерлейкина-2 у больных сепсисом / В. А. Лазанович [и др.]. Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: тез. докл. М., 2008. С. 194.

7. Иммунозаместительная терапия в комплексном лечении острого повреждения лёгких у больных тяжёлым сепсисом / К. Б. Григорьев [и др.] // Общ. реаниматол. – 2007. Т. 3. – №3. С. 33–36.
8. Коломоец А. В. , Мосенцев Н. Н. Роль реамберина в модуляциях метаболического ответа и острофазовой реакции печени у больных тяжёлым сепсисом // Укр. журн. экстрем. мед. – 2006. т. 6. – №3. – С. 43–51.
9. Мейер-Хеллманн А. , Власаков К. Лечение сепсиса // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. Архангельск. – 2005. 10 выпуск. – С. 223–229.
10. Мейснер М. , Рейнхарт К. Новое в диагностике сепсиса // Там же. – С. 213–222.
11. Плоткин Л. П. Клиническое значение маркеров воспаления у больных с абдоминальным сепсисом // Вестн. хирургии. – 2007. Т. 166. – №2. – С. 40–43.
12. Применение рекомбинантного активированного протеина С в терапии сепсиса у детей после кардиохирургического вмешательства / Е. Ю. Очаковская [и др.] // Общ. реаниматол. – 2008. Т. 4. – №2. – С. 52–57.
13. Прокальцитонин – маркер тяжёлой инфекции и сепсиса / К. Б. Джебулидзе [и др.] // Georg. Med. News. – 2007. – №12. – С. 22–27.
14. Ромашева М. Л., Прошин Д. Г. Диагностика сепсиса у больных в критических состояниях // Общ. реаниматол. – 2007. Т. 3. – №4. – С. 34–36.
15. Ронколейкин в терапии гнойно-септических заболеваний у детей / Н. Н. Володин [и др.] // Биопрепараты. – 2008. – №1. – С. 20–26.
16. Самсыгина Г. А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии // Педиатрия. – 2003. – №3. – С. 35–45.
17. Сергеев М. М., Зинкин А. Н. Клинические проявления и лечение ото- и риносуносогенного сепсиса у детей // Новости оторинолар. и логопатол. – 2002. – №1. – С. 120–123.
18. Сергеев М. М., Зинкин А. Н. Риносинусогенные орбитальные и внутричерепные осложнения у детей. Детская оториноларингология: руководство для врачей. М. : Медицина. 2005. Т. 1. С. 159–293.
19. Сергеев М. М., Зинкин А. Н., Горностаев А. А. Ото- и риносинусогенный сепсис у детей // Вестн. оторинолар. – 2001. – №6. – С. 49–52.
20. Сравнение эффективности моксифлоксацина и комбинации цефтриаксон/азитромицина в лечении внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом, у военнослужащих срочной службы / И. Ю. Носков [и др.] // Урал. мед. журн. – 2007. – №6. – С. 41–44.
21. Толкач А. Б., Мороз В. В., Долгих В. Т. Влияние реамберина на тяжесть эндотоксемии у пациентов с абдоминальным сепсисом // Эффект. терапия. – 2006. Т. 12. – №3. – С. 57–63.
22. Трещинский А. И., Беляев А. В., Гиушнер Ф. С. Современный взгляд на основные принципы рациональной антибактериальной и интенсивной терапии // Біль, знеболування і інтенсивна терапія. – 2002. – №2. – С. 54–71.
23. Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделении реанимации и интенсивной терапии / В. А. Руднов [и др.] // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2003. Т. 3. – №2. – С. 114–152.
24. Черний В. И., Нестеренко А. Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики // Лікарю-практику. – 2007. – №3(3). – С. 1–23.
25. Эффективность иммунокорректирующей терапии при стрептококковом сепсисе / А. Я. Цыганенко [и др.] // Врач. практ. – 2007. – №6. – С. 51–57.
26. Эффективность иммуномодулятора Деринат для профилактики и лечения сепсиса у тяжелообожённых / Н. М. Калинина [и др.] // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. в чрезв. ситуациях. – 2008. – №3. – С. 28–33.
27. American Colledge of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failures and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – Vol. 20. – P. 864–874.
28. A reappraisal of norepinephrine therapy in human sepsis shock / Desjars P. [et al.] // Crit. Care Med. – 1987. – Vol. 15. – P. 134–137.
29. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit / B. Muller [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. №28(4) – P. 977–983.
30. Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis / S. Gibbot [et al.] // J. Infect. Diseases. – 2007. – Vol. 39. – №6–7. – P. 604–608.
31. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS / M. Meisner [et al.] // Critical Care. – 1999. – №3. – P. 45–55.
32. C-reactive protein as an indicator of sepsis / P. Povoa [et al.] // Intensive Care Med. – 1998. – Vol. 24. – P. 1052–1056.
33. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference committee / R. C. Bone [et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 101. – №6. – P. 1644–1655.
34. Diagnosis and follow up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables / I. L. Reny [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 529–535.
35. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and sepsis shock / E. Rivers [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1368–1377.
36. Endotoxin, cytokines and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk mortality / P. van Langevelde [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – P. 1343–1348.
37. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis and sepsis shock / Y. Heper [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. and Infect. Diseases. – 2006. – Vol. 25. – №8. – P. 481–491.
38. Lacour A. G., Gervaix A., Dayer J. M. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identificatars of serious bacterial infections in children with fever without localizing sings // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 160. – P. 95–100.



39. Meisner M. Clinical use and pathobiochemistry of procalcitonin // Clin. Chem. Acta. – 2002. – Vol. 323. – P. 17–29.
40. Meisner M. Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Messgroesse fuer bakterielle infektionen und systemische Inflammation // J. Lab. Med. – 1999. – Vol. 23. – S. 263–272.
41. Meisner M. , Reinhart K. Is procalcitonin really a marker of sepsis? // Internation. J. of intensive Care. – 2001. – №8(1) – P. 15–25.
42. Multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in Clinical Care Investigations, Canadian Critical Care Trials Group / P. C. Hebert [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 409–417.
43. Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: Results of the MONARC trial / E. A. Panacek [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 88.
44. Nozoe T. , Matsumata T. , Sugimachi K. Significance of SIRS score in therapeutic strategy for acute appendicitis // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 49. – №44. – P. 444–446.
45. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis / M. Oberhoffer [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 1999. – Vol. 37(3). – P. 363–368.
46. Predictive comparisons of procalcitonin (PCT) level, arterial Ketone body ratio (AKBR), APACH III score and multiple organ dysfunction score (MODS) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / Y. J. Lee [et al.] // VONSEI Med. J. – 2004. – Vol. 45. – №1. – P. 29–37.
47. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric sepsis shock / M. Hartherill [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 2591–2594.
48. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure and mortality in injured patients G. A. / Wanner [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 950–957.
49. 2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis Definitions Conference / M. Levy [et al.] // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31(4) – P. 1250–1256.
50. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis / S. Schwarz [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28(6) – P. 1828–1832.
51. Sprung C. L. , Bernard G. R. , Dellinger R. P. Guidelines for the management of severe sepsis and sepsis shock // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27. – P. 1–134.
52. The AFELIMOMAB sepsis study group, randomized, placebocontrolled trial of the antitumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study / K. Reinhart [et al.] // Crit. Care Med. – 2001. – №29. – P. 765–769.
53. Tumor necrosis factor-± in emergency department patients with systemic inflammation as a predictor of severity and outcome of sepsis / Z. Subratovic [et al.] // Общ. реаниматол. – 2008. Т. 4. – №5. – С. 14–19.
54. Use of procalcitonin in pediatric emergency department in the early detection of invasive bacterial infection in infants / L. A. Fernandez [et al.] // An. Esp. Pediatr. – 2001. – Vol. 55. – P. 321–328.
55. Wang Tisha S. , Jane Deng Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression // C. J. Mol. Med. – 2008. – Vol. 86. – №5. – P. 495–506.
56. Zeny F. , Freeman B. , Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25. – P. 1095–1100.
57. Zhongguo Dangdai erke zazhy / Wu Hua [et al.] // Chin. J. Contemp. Pediatr. – 2004. – Vol. 6. – №5. – P. 391–393.

Сергеев Михаил Михайлович

ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
350063, г. Краснодар, ул. Седина 4.

Курс ЛОР-болезней кафедры хирургии 2 ФПК и ППС КГМУ Должность: доцент
Тел. рабочий: (861) 2670583 (ЛОР-отделение Детской краевой клинической больницы)

Зинкин Андрей Николаевич

ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
350063, г. Краснодар, ул. Седина 4.

Кафедра ЛОР-болезней КГМУ Должность: ассистент
Тел. рабочий: (861) 2287995 (Краевой ЛОР-центр)

Песчаный Владимир Григорьевич

ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
350063, г. Краснодар, ул. Седина 4.

Курс ЛОР-болезней кафедры хирургии 2 ФПК и ППС КГМУ Должность: аспирант
Тел. рабочий: (861) 2670583 (ЛОР-отделение Детской краевой клинической больницы)