

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

**И. О. Походенько-Чудакова, О. П. Чудаков,
Ю. М. Казакова**

**СЕПСИС У ПАЦИЕНТОВ
С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2011

УДК 616.716.8-002.3 (075.8)

ББК 56. 613 я73

П64

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 30.03.2011 г., протокол № 7

Рецензенты: зав. хирургическим отделением Республиканского клинического медицинского центра Управления делами Президента Республики Беларусь, проф. Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники, д-р мед. наук, проф. С. С. Стебунов; зав. каф. общей стоматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, д-р мед. наук Н. А. Юдина; канд. мед. наук, доц. 2-й каф. хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета Т. Н. Чудакова

Походенько-Чудакова, И. О.

П64 Сепсис у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области : учеб.-метод. пособие / И. О. Походенько-Чудакова, О. П. Чудаков, Ю. М. Казакова. – Минск : БГМУ, 2011. – 95 с.

ISBN 978-985-528-390-5.

Содержит блок информации по патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике и комплексному лечению сепсиса у пациентов с гнойно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области. Включены тестовые вопросы и ситуационные задачи с правильными ответами для самостоятельной подготовки студентов и определения конечного уровня их знаний по данной теме.

Предназначено для студентов 3-го курса стоматологического факультета, студентов-стоматологов медицинского факультета иностранных учащихся, клинических ординаторов, аспирантов, а также для студентов 5-го курса стоматологического факультета, студентов-стоматологов медицинского факультета иностранных учащихся, проходящих элективный курс по выбору на тему «Осложнения острой одонтогенной инфекции, прогнозирование, течение, профилактика».

УДК 616.716.8-002.3 (075.8)

ББК 56. 613 я73

ISBN 978-985-528-390-5

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2011

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ — антибактериальная терапия
АПС — активированный протеин С
АТФ — аденозинтрифосфат
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БЛРС — бета-лактомаз расширенный спектр
БОФ — белки острой фазы
ВПО — внутривузовское отделение повышения квалификации
Г — гранулоцитарный фактор
ГМ — гранулоцитарно-макрофагальный фактор
ГЭК — гидроксипроцетилкрахмалы
ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах
ЕД — единица действия
ЕКК — естественные клетки-киллеры
ИЛ — интерлейкины
ИТ — интенсивная терапия
кД — килодальтон
КОД — коллоидно-осмотическое давление
КСФ — колониестимулирующий фактор
М — макрофагальный фактор
ММС — моноцитарно-макрофагальная система
МСТ/ЛСТ — жировые эмульсии второго поколения
НМГ — низкомолекулярные гепарины
ОПЛ — острое повреждение легких
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПДКВ (PEEP) — положительное давление в конце выдоха
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПОН — полиорганная недостаточность
РЭС — ретикулоэндотелиальная система
СВР — системная воспалительная реакция
СИ — сердечный индекс
СПОН — синдром полиорганной недостаточности
ССВО (SIRS) — синдром системного воспалительного ответа
ССВР — синдром системной воспалительной реакции
СШ — септический шок
ТАП — тканевой активатор плазминогена
ФАТ — фактор активации тромбоцитов
ФВД — функция внешнего дыхания
ФНО (TNF) — фактор некроза опухоли
ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких

ФСК — фактор стволовых клеток
АССР — согласительная конференция Американского колледжа пульмонологов (American College of Chest Physicians)
ATS — Американское торакальное общество
С3а — анафилотоксин
С5а — анафилотоксин
CARS — compensatory antiinflammatory response syndrome (компенсаторный противовоспалительный ответ)
CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях
ESICM — Европейское общество интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine)
FiO₂ — инспираторная фракция кислорода
Hb — гемоглобин
IкВ-α — ингибитор ядерного фактора
IL-1b — провоспалительный цитокин
IL-6 — провоспалительный цитокин
IL-8 — провоспалительный цитокин
LT — лейкотриены
MODS — синдром полиорганной дисфункции
NF-кВ — ядерный фактор
PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена
PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
PaO₂/FiO₂ — респираторный индекс
pc CMV, VIPAP — инспираторное время вентиляции с контролем давления
pCO₂ — парциальное давление углекислого газа в крови
pH — показатель концентрации ионов водорода
PIRO — предрасположенность к инфекции
pO₂ — парциальное давление кислорода в крови
PS — режим поддержания давления
PvO₂ — парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови
SaO₂ — насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови
SCCM — Общество специалистов критической медицины (Society of Critical Care Medicine Consensus)
SIS — Общество хирургической инфекции
SOFA — Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment
SvO₂ — насыщение гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови
SvO₂ — сатурация

ScvO₂ — центральная венозная сатурация
Va, Villa — факторы акцелерации системы гемостаза

СЕПСИС У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Цель: представить для изучения современную информацию по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике и комплексному лечению сепсиса, осложнившего течение гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.

Задачи для достижения основной цели:

1. Иметь представление о распространенности гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области и частоте развития септических осложнений у пациентов данной категории.
2. Знать современную классификацию сепсиса.
3. Знать основные клиничко-лабораторные признаки сепсиса в зависимости от стадии и уметь диагностировать их у пациентов с гнойно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области.
4. Уметь назначить комплексное лечение пациенту.

Требования к исходному уровню знаний. Для полноценного усвоения предоставляемого материала необходимо повторить следующие разделы по предметам:

- нормальная анатомия человека — расположение и границы клетчаточных пространств головы и шеи;
- патологическая анатомия — характеристика воспаления и гнойного процесса, протекающего в костях лицевого скелета и мягких тканях челюстно-лицевой области;
- патологическая физиология — типы реакций организма на развитие воспалительного процесса, характеристика анализа крови пациента с гнойно-воспалительным процессом, основные составляющие понятия «интоксикация»;
- протопедвтика внутренних болезней — основные принципы и методы обследования пациента;
- общая хирургия — основные принципы проведения первичной хирургической обработки гнойно-воспалительного очага, принципы ведения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями;
- общая стоматология — обследование пациента.

Контрольные вопросы к исходному уровню знаний:

1. Клетчаточные пространства головы и шеи.
2. Границы клетчаточных пространств головы и шеи.
3. Основные симптомы воспаления.
4. Течение гнойно-воспалительного процесса в костной ткани.

5. Течение гнойно-воспалительного процесса в мягких тканях челюстно-лицевой области.

6. Изменение анализа крови при развитии в организме гнойно-воспалительного процесса.

7. Три ответные реакции на возникновение и развитие в организме гнойно-воспалительного процесса.

8. Реакция организма на возникновение и развитие гнойно-воспалительного процесса, характеризующаяся выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы периферической крови влево, появлением анизоцитоза и пойкилоцитоза, тучных или плазматических клеток в периферической крови, регистрацией С-реактивного белка до +++.

9. Определение «интоксикации» и основные составляющие данного понятия.

10. Основные принципы и методы обследования пациента.

11. Объективные и субъективные методы обследования.

12. Физикальные методы обследования.

13. Последовательность обследования пациента.

14. Основные задачи комплексного лечения гнойно-воспалительных процессов.

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

На протяжении последних десятилетий сепсис является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, что обусловлено неуклонной тенденцией роста числа пациентов с данным тяжелым осложнением гнойно-воспалительных процессов и стабильно высокой летальностью — 28–50 % [33]. В США ежегодно регистрируется более 750 000 фактов тяжелого сепсиса, который является ведущей причиной летальности в отделениях интенсивной терапии некардиологического профиля. Согласно статистическим данным, в мире более 500 тыс. пациентов ежегодно погибают от тяжелого сепсиса (более 1400 человек ежедневно) [39, 40].

По оценкам экспертов государств, т.е. членов Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСД) ежегодно выявляется более 1,5 млн фактов тяжелого сепсиса, а экономические затраты на лечение пациентов составляют 16,7 миллионов долларов США. Кроме того, в следующем десятилетии в связи с развитием инвазивных медицинских технологий, бесконтрольным применением антибиотиков широкого спектра действия, увеличением количества микробов, устойчивых к антибиотикам и антисептикам, ожидается значительное увеличение числа пациентов с риском развития сепсиса [38].

Координация усилий, направленных на исследования сепсиса, создание национальных и международных рабочих групп, унификация диаг-

ностических критериев позволили приступить к изучению эпидемиологии данного процесса.

Число острых одонтогенных гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области на современном этапе не имеет тенденции к снижению. По данным Р. Э. Кубаева, Н. М. Шавази (2001) удельный вес госпитализированных лиц с указанными заболеваниями составляет от 27,2 до 61 % [14]. В клинике челюстно-лицевой хирургии «9-я городская клиническая больница» г. Минска за 2001–2006 гг. произведено 5063 операции, из которых 78,7 % выполнены по экстренным показаниям. При этом значительная часть из всех ургентных оперативных вмешательств составили: флегмоны дна полости рта — 25 %; флегмоны окологлоточных пространств — 5 %; флегмоны боковых отделов шеи — 6 %; медиастиниты — 1 % [18].

В соответствии с сообщением И. Н. Матроса-Таранца, О. Л. Слободяника, И. А. Шубмессера (2003), летальность при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области составила 1 на 100 выбывших из стационара лиц. Среди осложнений преобладали бронхопульмональные осложнения (47,1 %), медиастинит (41,2 %) и сепсис (35,3 %). Средний срок стационарного лечения пациентов составлял $1,5 \pm 0,9$ сут. Ведущими причинами смерти являлись интоксикация (35,3 %) и сепсис (29,3 %) [16].

На современном этапе известно, что только в странах Западной Европы ежегодное число пациентов с данным диагнозом превышает 500 тыс. человек. Согласно сводным европейским данным, частота тяжелого сепсиса среди пациентов в различных ОРИТ варьирует от 2 до 18 %. При этом частота констатации СШ составляет 3–4 %, а средняя длительность нахождения пациентов в ОРИТ — $7,5 \pm 1,5$ дня и в целом в стационаре 35 ± 9 дней. В этой связи очевидно, насколько существенные затраты несет общество, оказывая помощь лицам с септическим осложнением. Общие расходы, связанные с лечением одного пациента данной категории в 6 раз выше, чем расходы на лиц без подобных осложнений.

Принято считать, что рост распространенности сепсиса связан:

- со старением населения;
- увеличением продолжительности жизни лиц с тяжелыми хроническими инвалидизирующими заболеваниями (хронический обструктивный бронхит, почечная недостаточность, сахарный диабет, лейкозы и т. д.);
- более широким включением в схемы терапии ГКС и цитостатиков;
- повышением инвазивности лечения, проявляющегося в расширении показаний к обширным радикальным операциям, длительной катетеризацией вен и артерий при экстракорпоральной детоксикации.

Установлено, что сепсис повышает риск смерти в течение 5 лет после перенесенного септического эпизода. Это определяется персистирующей органной дисфункцией вследствие отрицательных эффектов используемых методов поддерживающей терапии, в частности ИВЛ [43].

Необходимо констатировать, что достаточно долго из-за отсутствия общепринятых диагностических критериев сепсиса не представлялось возможным оценить ни его распространенность, ни истинные результаты лечения. Разнообразие клинических форм заболевания и участие широкого круга специалистов в ведении подобных пациентов создавали трудности для формирования единых базисных представлений. Первый шаг вперед в этом направлении был сделан согласительной конференцией АССР и SCCM в 1992 г. и на территории СНГ — ВПО «Институт хирургии им. А. В. Вишневского», в 1998 г. также организовавшим согласительную конференцию по проблеме хирургического сепсиса.

Внедрение в практическую деятельность согласованных критериев диагноза врачей различных специальностей, в том числе стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов, имеет как научную, так и социальную значимость. Именно это позволит улучшить организацию лечения пациентов с сепсисом, а именно: обеспечить наиболее раннюю диагностику, своевременное и эффективное определение показаний к санации гнойно-воспалительного очага или смене схемы антибиотикотерапии, аргументированный выбор места пребывания пациента (ОРИТ или профильное отделение).

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СЕПСИСА

Впервые термин «сепсис» (греч. sepsis — дословно «гниение») введен в IV в. до н. э. Аристотелем для обозначения процесса отравления организма продуктами разложения и гниения собственных тканей. Гиппократ (460–370 до н. э.) связывал появление данного заболевания с диспропорцией «четырех жидкостей» организма — крови, слизи, черной и желтой желчи. В работах французского хирурга А. Паре (1517–1590) и немецкого врача и естествоиспытателя Парацельса (1493–1541) приведены наблюдения сепсиса, где о нем сообщалось как о «следствии отравления организма различными химическими соединениями».

В начале XIX в. французский врач Гаспар, известный своими работами в области гнойной хирургии, связал причину заболевания с попаданием в кровь больных «гноя в большом количестве». Ему же принадлежит описание симптомов токсико-резорбтивной лихорадки при септицемии.

В 1865 г. Н. И. Пирогов высказал предположение об участии в развитии сепсиса определенных активных факторов, способствующих септицемии. При этом он подробно описал местные и общие проявления заболевания, привел классификацию отдельных форм сепсиса и сформулировал основные, являющиеся прогрессивными для того времени принципы его лечения.

Дальнейшему развитию учения о сепсисе способствовали успехи микробиологии конца XIX в., связанные с открытием этиологии различных инфекционных заболеваний.

В 1914 г. Х. Шоттмюллер сформулировал классическое определение сепсиса как «состояния, при котором из так называемых септических очагов периодически или постоянно бактерии проникают в кровь или лимфоток при отчетливых клинических проявлениях...» [45]. Это положение позволило определить связь между локальным очагом инфекции и общими проявлениями заболевания. Однако вскоре данные экспериментальных исследований и накопленные клинические наблюдения позволили сделать вывод о том, что в развитии сепсиса недостаточно учитывать только наличие микробиологического фактора или инфекционного очага. Возникла необходимость изучения резистентности макроорганизма и состояния его иммунной системы.

В 1928 г. И. В. Давыдовский сформулировал концепцию патогенеза сепсиса, в которой главную роль играло состояние макроорганизма, его резистентность. В ней первичному очагу отводилась роль пускового фактора. И. В. Давыдовский в определении сепсиса подчеркивал: «Сепсис есть такой инфекционный процесс, который нацело утратил свою первоначальную зависимость от местного очага» [7]. В этом автор видел принципиальный дифференциально-диагностический признак с токсико-резорбтивной лихорадкой. На таком представлении были воспитаны многие поколения врачей.

В развитие учения о сепсисе существенный вклад внесли исследования российских ученых. Некоторые теории патогенеза рассматриваемого заболевания являются актуальными и сегодня. В первую очередь следует назвать клинико-бактериологическую теорию, приверженцами которой были И. Г. Руфанов (1933), Н. Д. Стражеско (1944), А. П. Авцын (1948), А. И. Абрикосов (1954), Н. И. Блинов (1962), Д. А. Арапов (1972), П. Д. Горизонтов (1981), D. Motomansea, (1997), являясь последователями токсической концепции сепсиса связывали развитие интоксикации с веществами бактериальной природы и аутоксинами. Сторонники американской теории (А. Г. Чернецкий, (1909); А. А. Богомолец, (1910); А. Д. Билибин, (1967); Ю. Г. Шапошников, (1974); С. М. Курбангалеев, (1977) главную роль в развитии сепсиса отводили сенсibilизации организма [1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 19, 22, 23, 32]. Значимые заслуги в обосновании нейротрофической теории сепсиса принадлежат Г. Н. Давыдову, (1934); Г. Н. Сперанскому, (1937); А. В. Вишневному, (1950); Р. А. Троицкому, (1960); А. Ф. Билибину, (1978), работавших в данном направлении [8, 22, 26].

Исследования по изучению проблем гнойной инфекции и сепсиса активно проводились в Санкт-Петербургской военно-медицинской академии Ю. Л. Шевченко, И. А. Ерюхиным, А. Л. Костюченко, М. И. Лыт-

киным; Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования С. А. Шляпниковым; Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова М. И. Кузиным, Б. М. Костючёнком; Российском государственном медицинском университете Е. Б. Гельфандом, В. А. Гологорским; Московском государственном университете им. М. В. Ломоносова Ю. В. Исаковым, Н. В. Белобородовой; НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук А. В. Пальцевым; Тбилисском центре по изучению сепсиса В. Г. Бочоришвили; Киевском государственном центре по изучению сепсиса А. И. Трещинским, В. Ф. Саенко, а также во многих других научно-исследовательских центрах СНГ.

В 1991 г. Чикагская Международная согласительная конференция АССР и SCCM приняла решение об унификации терминологии, касающейся сепсиса и его клинических проявлений. Одним из значимых решений конференции стало введение понятия «синдрома системного воспалительного ответа» — SIRS. Все это позволило объединить усилия ученых всего мира по вопросу единого понимания характера патологических изменений в организме больного сепсисом и единых подходов к их коррекции. Решения Чикагской Международной согласительной конференции приняты более чем в 40 государствах Европы, США, также в Японии и готовятся к принятию еще в 120 странах.

ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА

Роль первичного септического очага в развитии сепсиса

Последние десятилетия ознаменованы значительным интересом, проявляемым исследователями к микробиологическим данным, характеризующим этиологию сепсиса. В отличие от характеристик, представленных экспертами многоцентрового европейского исследования (EPIC) в 1992 г., спектр возбудителей сепсиса претерпевает изменения с увеличением роли грамположительных кокков до 37 % при доминировании грамотригативных бацилл (45 %). При этом грибы рода *Candida spp.* составляют до 10 % всех изолятов.

При одонтогенном сепсисе всегда имеется первичный очаг инфекции. **Когерентный сепсис** — патологический процесс, при котором первичный очаг воспаления остается неустановленным, в практике челюстно-лицевого хирурга и стоматолога-хирурга не встречается.

Начальный этап развития сепсиса связан с проникновением микробов и их токсинов, так называемых микробных модулинов, из первичного гнойного очага в кровеносное русло или лимфатические пути.

К возникновению первичного септического очага чаще всего приводят:

1) гнойные заболевания кожи и подкожной клетчатки (абсцессы, флегмоны, фурункулы, карбункулы и т. д.), ожоги, обморожения, раны (в том числе и операционные), острые (реже хронические) гнойно-воспалительные процессы различных органов и тканей (остеомиелит, гнойный отит, тонзиллит, абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области и т. д.);

2) различного рода процедуры при проведении лечебно-диагностических вмешательств и операций (введение катетеров в венозное или артериальное русло, продленная ИВЛ, пункция, различные вмешательства, в том числе и диагностические, и т. д.).

Бактериемия, обусловленная поступлением инфекции из первичных септических очагов, определяется у 30–35 % пациентов, у которых диагностируется сепсис. При этом в $\frac{1}{3}$ наблюдений она не имеет ярких клинических проявлений. Это обусловлено влиянием ряда факторов на иммунологическую (антиинфекционную) резистентность организма.

Клинические проявления одонтогенного гнойно-воспалительного процесса характерны и всегда доступны для диагностики.

Возбудителями одонтогенных воспалительных процессов, как правило, являются микроорганизмы, входящие в состав постоянной микрофлоры полости рта: стафилококки, стрептококки, энтерококки, диплококки, грамположительные и грамотрицательные палочки. В очагах одонтогенной инфекции иногда обнаруживают грибы, микоплазмы, простейших из семейства трихомонад, спирохет.

Микрофлора очагов одонтогенной инфекции чаще представлена монокультурой стафилококка (*Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*); стрептококка групп D, F, G; ассоциациями стафилококка со стрептококком; ассоциациями стафилококка с диплококком и грамотрицательными палочками.

Значимая роль в возникновении и развитии гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области принадлежит анаэробной микрофлоре. По данным В. И. Кочеровца (1981), у пациентов с одонтогенным остеомиелитом челюстей, осложненным флегмонами, присутствовали 3–4 представителя облигатной анаэробной флоры (фузобактерии, бактериоиды, пептострептококки). При этом у 70 % пациентов данной категории были выделены факультативные формы анаэробных стафилококков и стрептококков, высокорезистентных к абсолютному большинству антибактериальных лекарственных средств [12]. Кроме того, длительное назначение аминогликозидов может быть фоном для развития анаэробной инфекции [24].

Из приведенного материала становится очевидным, что большинство представителей микромира, известных как аэробы, в действительности являются факультативными анаэробами, следовательно, термин «анаэроб-

ные инфекции» может применяться ко многим заболеваниям, в перечень которых могут быть включены практически все хирургические инфекции.

Таким образом, первой существенной особенностью одонтогенного сепсиса является аутоинфекция.

Второй особенностью одонтогенного сепсиса являются специфические пути распространения инфекции, которые обуславливают характерные патологические процессы, предшествующие возникновению и развитию системной воспалительной реакции организма. Выделяют следующие пути распространения одонтогенной инфекции:

1. Интраканаликулярный путь (интрадентальный) через канал корня «причинного» зуба (рис. 1).

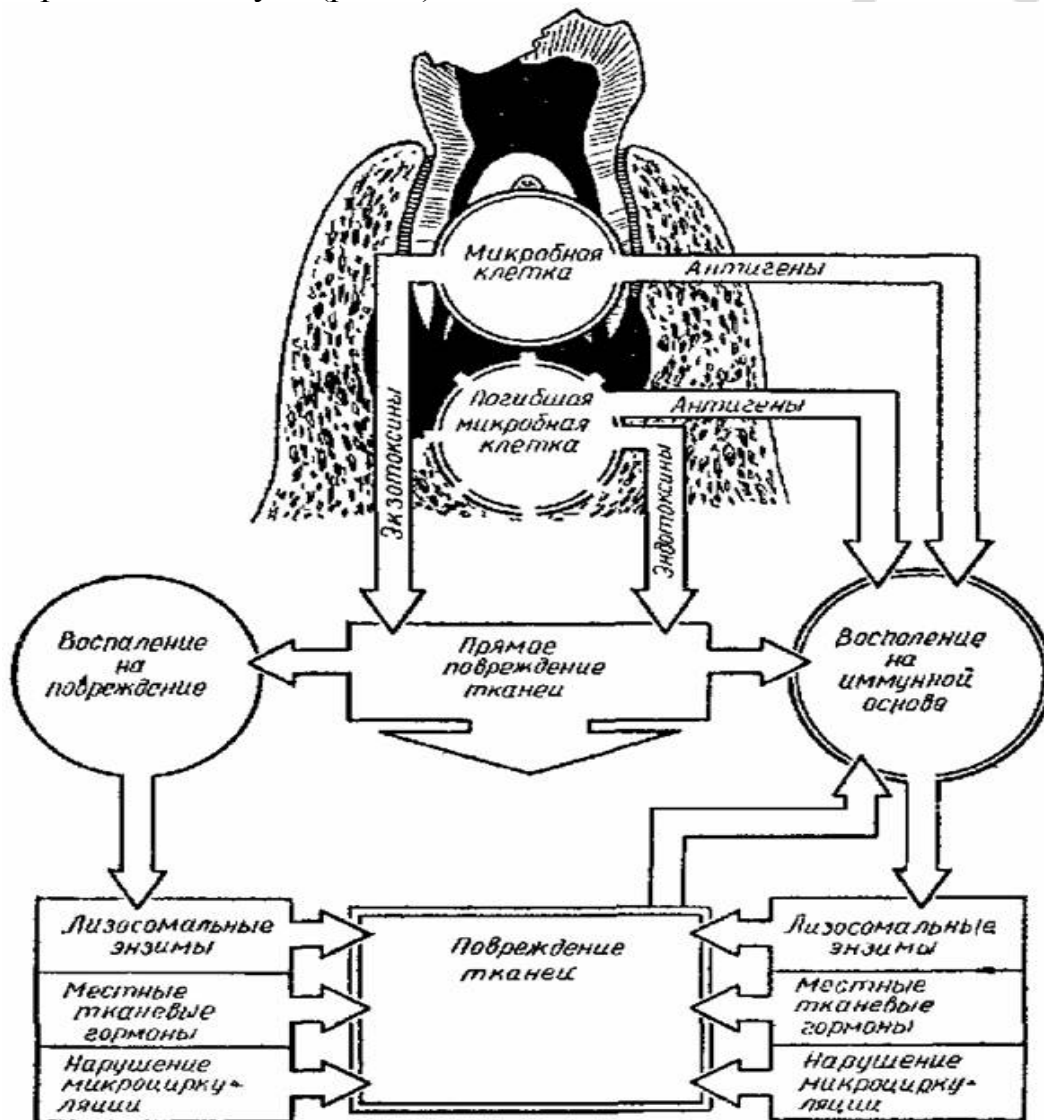


Рис. 1. Схема некоторых механизмов повреждения тканей при развитии гнойно-воспалительного процесса одонтогенной этиологии (по Н. Н. Божанову и соавт., 1985)

2. Периодонтальный — через патологический зубодесневой карман при маргинальном периодонтите.

3. Травматический.

4. Гематогенный.

5. Лимфогенный.

6. По протяжению (например, при нарушении целостности слизистой оболочки альвеолярного отростка воспалительный процесс распространяется на надкостницу, кость и т. д.).

Следует помнить, что к развитию сепсиса в результате гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области неodontогенной этиологии может привести тромбоз вен лица. При подобном стечении обстоятельств схема распространения инфекции представлена на рис. 2.

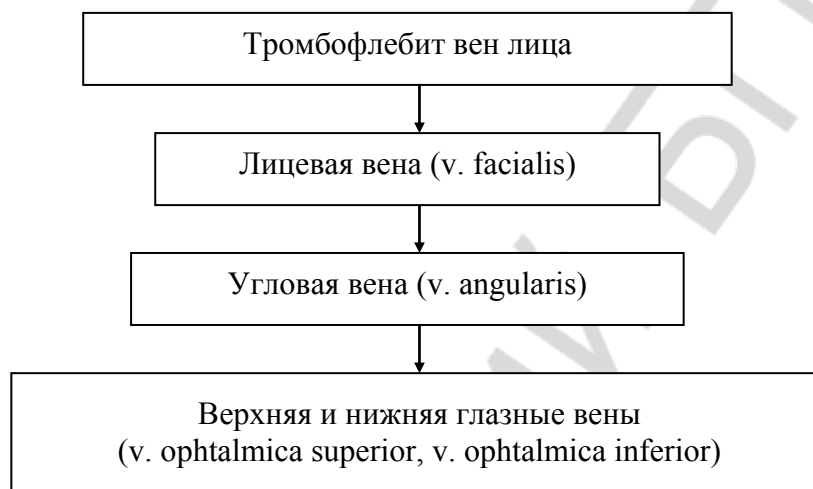


Рис. 2. Схема распространения инфекции при тромбозе вен лица (с использованием данных атласа анатомии человека на основе международной номенклатуры Х. Фениша, 1996)

Прогноз при одонтогенном сепсисе, как и при других его видах, до настоящего времени продолжает оставаться неблагоприятным.

Факторы, способствующие генерализации гнойно-воспалительного процесса

К таким факторам относятся:

- массивность инфектанта, его видовая специфичность, биологические особенности бактериальных модулинов;
- размеры и характер первичного септического очага;
- повторная сенсibilизация организма;
- генетически обусловленная индивидуальная резистентность тканей к окружающей микрофлоре.

Устойчивость организма пациента к инфекции зависит от анатомических и структурных особенностей его тканей и органов, их биологических и химических свойств, кровоснабжения, лимфооттока, возможности к репарации. При этом правило «чем лучше кровоснабжение тканей, тем надежнее их барьерная функция и антиинфекционная защита» имеет ис-

ключения. Ряд тканевых структур (хрящ, роговица и т. д.), обладающих диффузионным типом питания, в то же время характеризуются высокой устойчивостью к инфекционному фактору. Источником эндогенного инфицирования и интоксикации при сепсисе может стать пищеварительный тракт больного. Это происходит, когда стенка кишки становится проницаемой для микрофлоры, содержащейся в ее просвете. Микроорганизмы и их токсины в условиях нарушенного внутрикишечного биоценоза попадают в системный кровоток через лимфатическую или портальную систему. При этом они инициируют процессы патологической активации медиаторных воспалительных систем, усугубляют эндотоксикоз и способствуют развитию ПОН. Данный процесс называется кишечной бактериальной транслокацией и является одним из ведущих факторов бактериемии при сепсисе. Ему способствуют нарушения системной гемодинамики, замедление пассажа содержимого по кишечнику, эндотоксемия, снижение общей иммунореактивности, белковое голодание, изменение микрофлоры кишечника в результате лечения антибиотиками, гипоксия, стресс и др.

Патогенность бактериальных модулинов зависит от совокупности факторов вирулентности микробной клетки, к которым относятся:

- адгезины — бактериальные белки, ответственные за взаимодействие с клетками хозяина (преимущественно эпителиальными);
- агрессины — бактериальные молекулы, обладающие повреждающим действием на клетки-мишени;
- инвазины — бактериальные белки, позволяющие бактериям проникать внутрь клетки;
- импедины — бактериальные компоненты, ингибирующие действие защитных сил макроорганизма;
- модулины — бактериальные молекулы, индуцирующие синтез цитокинов.

Особенности механизмов действия на организм грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов при развитии септического поражения

Грамположительные бактерии благодаря слабым электростатическим (Ван-дер-Ваальсовым) силам связываются с белками макроорганизма (фибронектин, фибриноген, коллаген и т. д.). Это способствует выработке бактериями внеклеточного гликокаликса, защищающего их от действия антибиотиков, а также специфических, биологически активных веществ — факторов агрессии. Белки макроорганизма связываются с микробами и взаимодействуют с соответствующими рецепторами на поверхности нейтрофилов, способствуя их активации.

До 25–30 % грамположительной микрофлоры, инициирующей развитие сепсиса, составляют стафилококки (*St. albus*, *St. aureus* и т. д.). Их патогенные свойства обусловлены выработкой специфических ферментов (коагулаза, гиалорунидаза, фибринолизин) и токсинов (лейкотоксин, энтеротоксин, дермонекротоксина и т. д.). В какой-то степени именно в силу этого стафилококковый сепсис в 95 % наблюдений сопровождается появлением метастатических гнойных очагов.

Реже возбудителями сепсиса являются стрептококки (*Str. pyogenes*, *Str. haemolyticus* и т. д.). Их патогенные свойства связаны с набором повреждающих факторов (стрептолизин, гемолизин, фибринолизин, некротоксин, лейкоцидин). Стрептококковый сепсис отличается более редким развитием септико-пиемических очагов при общей тяжести клинического течения.

Грамотрицательные бактерии после взаимодействия входящего в их состав липополисахарида (он образует макромолекулярный комплекс эндотоксина) с протеинами макроорганизма образуют липид-А-связанные комплексы. Последние представляют собой ключевые медиаторы поведения лейкоцитов и являются индукторами активации макрофагов. Эндотоксины грамотрицательных микроорганизмов увеличивают секрецию ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-10 ФНО- α , способствуют высвобождению нейтрофилов из костного мозга. Кроме того, важно отметить способность эндотоксина к агрегации или опсонизации клеток организма (в первую очередь эндотелиальных макрофагов и нейтрофилов), приводящей к гемокоагуляции, некрозу эндотелия и развитию ПОН.

Среди анаэробных возбудителей сепсиса чаще всего выявляются представители неклостридиальной анаэробной инфекции (бактероиды, фузобактерии, пептококки, пептострептококки, зубактерии, фузобактерии, вейлонеллы и т. д.). Сепсис, вызываемый ими, протекает тяжело, зачастую со скудной клинической симптоматикой и требует наиболее интенсивных методов лечения.

Одним из представителей неклостридиальной анаэробной микрофлоры является семейство бактероидов (*Bacteroides*). Как правило, они продуцируют многочисленные протеолитические ферменты, в том числе гепариназу. Этот фермент приводит к образованию микротромбов и клеточных агрегатов в системе микроциркуляторного русла, существенно ухудшая тканевой кровоток, стимулирует процессы ДВС, может вести к разнообразным эмболическим осложнениям. Отмечен синергизм действия бактероидов и слабовирулентных форм аэробов. Последние за счет поглощения кислорода из тканей выделяют продуценты с резко выраженными восстановительными свойствами. В результате бактероиды размножаются. Сепсис с участием бактероидов протекает с формированием вторич-

ных пиемических очагов в головном мозге, легких, органах брюшной и грудной полостей.

Из представителей облигатных анаэробов, которые могут участвовать в возникновении сепсиса, главная роль принадлежит клостридиям (*Cl. septicum*, *Cl. perfringens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. oedematiens*, *Cl. sporogenes*), экзотоксин которых обладает сильнейшим протеолитическим, липолитическим и гемолитическим действием. Эти свойства экзотоксина приводят к быстрому расплавлению тканей, его свободному распространению в организме и тяжелому повреждению практически всех органов и систем. Основными патогенетическими проявлениями сепсиса, вызванного этими микроорганизмами, являются: преобладание общеклинических проявлений над местными; тенденция к развитию тяжелого СШ; гнилостный характер повреждения тканей вследствие анаэробного окисления белков с образованием летучих жирных кислот, водорода, азота, метана и других веществ; клеточный гемолиз и быстро нарастающая анемия; редкое метастазирование; высокая устойчивость к действию антибиотиков; формирование устойчивых ассоциаций с протеем, кишечной палочкой и стафилококком.

Широкое, не всегда обоснованное применение антибиотиков в клинической практике способствовало появлению различных форм кандидозного сепсиса (*C. albicans*, *C. tropicalis* и т. д.). Для этой формы генерализованной инфекции из-за выделения кандидами высокотоксичных субстанций и их способности к внутриклеточной гиперактивации ММС характерно тяжелое течение с явлениями СШ.

ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА

Общие вопросы патогенеза одонтогенного сепсиса

Патогенез сепсиса является важной составляющей сепсиса как общемедицинской проблемы, и в настоящее время его нельзя считать полностью изученным. Он сложен и представлен патогенетическими звеньями, затрагивающими практически все органо-функциональные системы организма, особенно, когда вопрос касается наиболее тяжелых форм генерализованной инфекции: тяжелого сепсиса и СШ. В их патогенезе на сегодня могут быть выделены следующие основные звенья:

- бактериемия и микробная токсемия;
- эндо-аутоксикоз;
- системный деструктивный васкулит;
- интенсификация процессов гиперкоагуляции с последующим развитием выраженной коагулопатии;
- тромбоцитопения потребления и тромбогеморагический синдром (в отдельных наблюдениях ДВС-синдром);

– выраженная иммунная недостаточность [15].

На рис. 3 представлена схема механизма нарушения микроциркуляции в костной ткани при одонтогенных гнойно-воспалительных процессах.

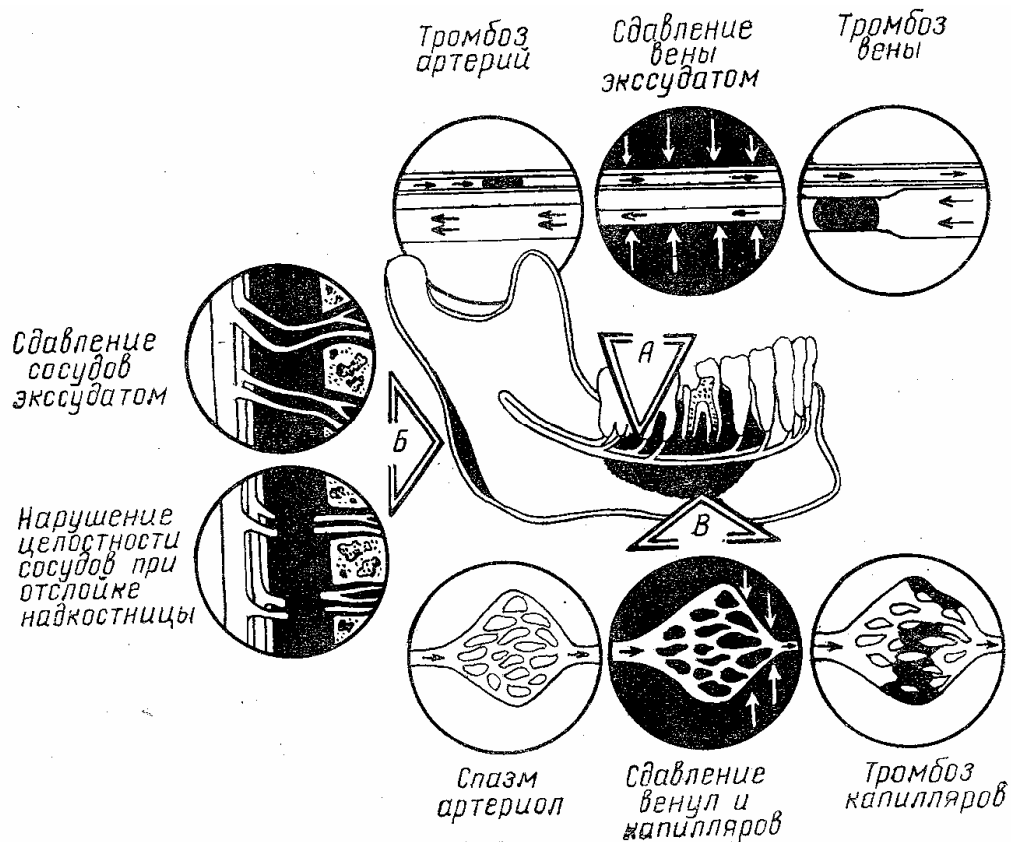


Рис. 3. Схема механизма нарушения микроциркуляции в костной ткани при одонтогенных гнойно-воспалительных процессах (по Н. Н. Божанову и соавт., 1985)

Бактериемия — выделение микроорганизмов из крови. Она является одним из возможных, но необязательных проявлений сепсиса. Следует помнить, что отсутствие бактериемии не должно исключить возможности постановки диагноза «сепсис» при наличии клинических критериев, характеризующих данный процесс.

Принято различать транзиторную бактериемию и продолжительную бактериемию.

Транзиторная бактериемия — это бактериемия, которая регистрируется при различных медицинских процедурах (инвазивные методы диагностики, удаление и лечение зубов и т. д.) и даже при проведении гигиенических манипуляций (чистка зубов). Она возможна при заболеваниях с условно-патогенными возбудителями.

Продолжительная бактериемия — бактериемия (месяц и более), сопутствующая многим инфекциям циклического течения, вызванным патогенными бактериями и риккетсиями, которые как сепсис не расцениваются, и в большинстве наблюдений заканчивается выздоровлением.

Следует знать, что отсутствие бактериемии не должно исключать возможности постановки диагноза «сепсис» при наличии других клинических признаков.

Клиническая значимость регистрации бактериемии заключается:

- в подтверждении диагноза и определении этиологии инфекционного процесса;
- доказательстве механизма развития сепсиса;
- аргументации тяжести течения патологического процесса;
- обосновании выбора и смены режима антибактериальной терапии;
- оценке эффективности лечения.

Очевидно, что факт циркуляции возбудителя в крови еще не говорит о развитии или значимой угрозе сепсиса.

Ключевым моментом в развитии сепсиса является не бактериемия как таковая, а срыв защитных механизмов ответной реакции организма на факт ее наличия. Это приводит к стабилизации процесса циркуляции возбудителя, развитию необратимого и генерализованного инфекционного процесса с ациклическим течением. Срыв механизмов защиты, несостоятельность системы иммунореактивности не обязательно происходит в условиях иммунокомпроментации, а, прежде всего, является результатом неадекватности взаимодействия микроорганизма-возбудителя и организма пациента. Одним из наиболее важных механизмов возникновения и прогрессирования сепсиса является быстрое и ничем не ограниченное гематогенное распространение возбудителя по организму с образованием вторичных метастатических очагов инфекции в мягких тканях и внутренних органах.

В преодолении защитной функции систем иммунореактивности при сепсисе значимая роль принадлежит особенностям реагирования факторов врожденного иммунитета на возбудитель, что неразрывно связано с воспалением как типовой адаптационной, а в определенных условиях и патологической реакцией.

Развитие органосистемных повреждений при сепсисе связано с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в других органах и тканях с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия, снижением органной перфузии и доставки кислорода.

Диссеминация микроорганизмов может отсутствовать или быть кратковременной, весьма трудно констатируемой. Однако и этот момент способен запустить выброс провоспалительных цитокинов на удалении от первичного очага. Экзо- и эндотоксины бактерий также могут активировать их гиперпродукцию из макрофагов, лимфоцитов, эндотелия.

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют СВР. В ее развитии выделяют три основных этапа.

1-й этап: локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов. Особое место из числа медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также в той или иной степени другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул, тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Цитокины вначале действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов, выполняя в итоге ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защиты клеток организма от патогенных воздействий (в том числе и патогенных микроорганизмов).

2-й этап: выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Малое количество медиаторов способно активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами (IL-1, IL-6, IL-8, TNF и др.) и их эндогенными антагонистами, такими как IL-4, IL-10, IL-13, растворимые рецепторы к TNF и др., получившими название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимосвязей про- и противовоспалительных медиаторов в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, обеспечения гомеостаза организма. К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести стрессорную реактивность нейроэндокринной системы, лихорадку, выход нейтрофилов в цитокуляцию из сосудистого и костномозгового депо, усиление лейкоцитопоеза в костном мозге, гиперпродукцию белков острой фазы в печени, развитие генерализованных форм иммунного ответа.

3-й этап: генерализация воспалительной реакции. При выраженном воспалении некоторые цитокины — TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF- β , ИФ- γ (при вирусных инфекциях) — могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количестве, достаточном для реализации своих эффектов. При неспособности регуляторных систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску ДВС-синдрома, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции. В качестве факторов системного повреждения могут выступать и любые нарушения гомеостаза, способные восприниматься иммунной системой как повреждающие или потенциально поврежденные.

На данной стадии ССВР с позиции взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов возможно условие указанных 2 периодов.

Первый, начальный период, — *период гипервоспаления*. Характеризуется выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота, что сопровождается шоком и ранним формированием СПОН. Уже в данный момент происходит компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов, и скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастает с параллельным снижением содержания медиаторов воспаления. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток (*период «иммунного паралича»*). У некоторых пациентов при генетической детерминации или измененной под воздействием факторов внешней среды реактивности сразу формируется устойчивая противовоспалительная реакция. При этом последовательность возникающих звеньев сепсиса можно представить в виде схемы, удачно соединяющей фазы воспалительного, противовоспалительного ответов, ранней и поздней органной дисфункции и нозокомиальной (госпитальной) инфекции (рис. 4).

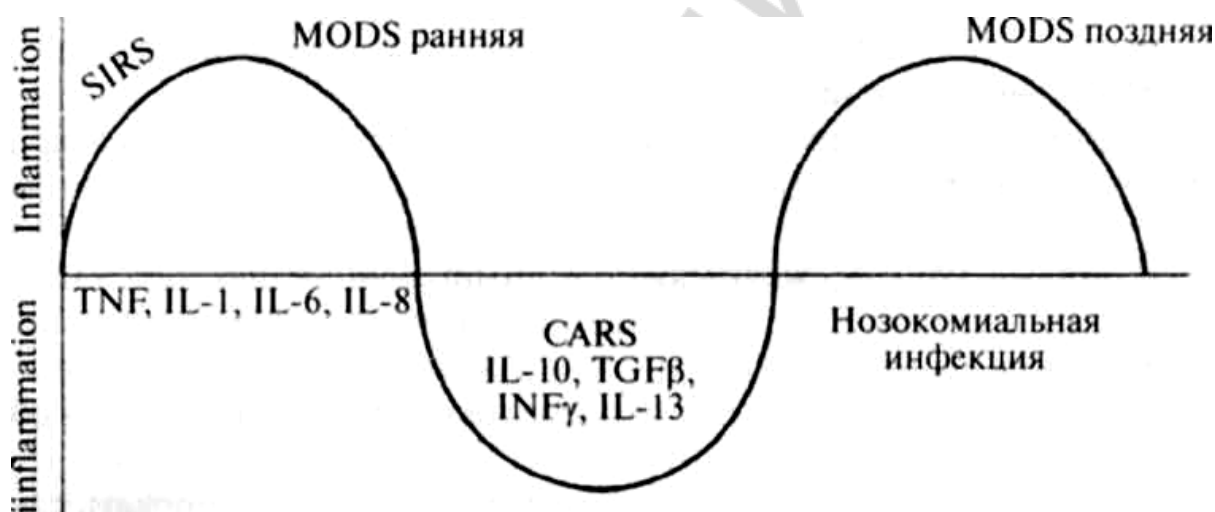


Рис. 4. Последовательность развития звеньев сепсиса (по R. C. Bone et al., 1996)

У некоторых лиц в силу генетической детерминации или измененной под действием факторов внешней среды реактивности сразу происходит формирование устойчивой противовоспалительной реакции.

Грамположительные микроорганизмы не содержат в клеточной оболочке эндотоксин и вызывают септические реакции посредством других механизмов. Запускающими септический ответ факторами могут являться компоненты клеточной стенки, такие как пептидогликан, тейхоевая кислота, стафилококковый протеин А, стрептококковый протеин М, расположенные на поверхности клеток, гликокаликс, экзотоксины. В этой связи

комплекс реакций в ответ на инвазию грамположительных микроорганизмов является более сложным.

При этом ключевым противовоспалительным медиатором является TNF. Базисная роль TNF в развитии сепсиса связана с биологическими эффектами данного медиатора: повышением прокоагулянтных свойств эндотелия, активацией адгезии нейтрофилов, индукцией других цитокинов, стимуляцией катаболизма, лихорадки и синтеза «острофазных» белков. Генерализация повреждающих эффектов опосредована широкой распространенностью рецепторов к TNF и способностью других цитокинов осуществлять его либрацию. Чрезвычайно важным является то, что скорость реакции септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

В развитии острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится окиси азота, концентрация которой увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов TNF, IL-1, IFN, а в дальнейшем секреция осуществляется и клетками сосудов гладкой мускулатуры, и сами моноциты активируются под действием окиси азота. При нормальных условиях NO выполняет роль нейротрансмиттера, участвует в вазорегуляции, фагоцитозе. Характерно, что нарушения микроциркуляции при сепсисе носят неоднородный характер: зоны дилатации сочетаются с участками вазоконстрикции.

В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые факторы повреждающего воздействия. В их роли выступают промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреинкининовой, свертывающей, фибринолитической, ПОЛ, нейромедиаторы), продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола, путресцина.

Роль противоиных механизмов макроорганизма в патогенезе сепсиса

Противоиных механизмы макроорганизма складываются из последовательного включения в борьбу с микробными возбудителями 3 различных составляющих, обеспечивающих единый функциональный комплекс. На пути проникновения микрофлоры из первичного гнойно-септического очага находятся следующие барьеры (уровни), входящие в систему естественной резистентности организма:

– I уровень — конкурентные взаимодействия с бактериями нормальной микрофлоры (колониционная резистентность);

– II уровень — барьеры на пути микробной инвазии (кожа и слизистые оболочки);

– III уровень — клеточные и гуморальные механизмы естественной резистентности организма.

Принято выделять клеточные и гуморальные факторы. К клеточным факторам относят тканевые макрофаги; нейтрофилы; ЕКК; клетки ММС.

К гуморальным факторам относят лизоцим; комплемент; интерферон; специфические антитела.

В дальнейшем, как правило, начинает действовать следующий механизм противоинфекционной защиты организма — **ранний иммунный (индуцибельный) ответ**. Его действие продолжается в течение 96 ч до наступления специфического (адаптивного) иммунного ответа. В период раннего иммунного (индуцибельного) ответа при сепсисе продолжают действовать клеточные и гуморальные механизмы естественной резистентности организма.

После 96 ч болезни, т. е. начиная с 4 суток, формируется специфический (адаптивный) иммунный ответ. Эта форма иммунитета является заключительным и наиболее мощным механизмом защиты организма и включает развитие протективного иммунитета и иммунологической памяти.

Протективный иммунитет формируется гуморальными и клеточными механизмами:

– гуморальный иммунный ответ сводится к формированию популяций В-лимфоцитов, синтезирующих специфические антитела класса иммуноглобулинов G, M, A и E;

– клеточный иммунный ответ заключается в образовании популяций антигенспецифических Т-лимфоцитов (Т-хелперов 1-го и 2-го типа); цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и Т-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа (обладают способностью выявлять микробный антиген и взаимодействовать с ним).

Иммунологическая память обусловлена образованием популяций Т- и В-лимфоцитов. Их особенностью является более быстрое образование клеток-эффекторов, синтез цитокинов и антител под влиянием того же микробного (в данной ситуации специфического) антигена. Они могут сохраняться годами; имеют важное значение при хронических, длительно протекающих очагах септической инфекции с развитием сенсibilизации организма. В условиях сенсibilизации многократно усиливается повреждающее действие микробного фактора (патогена), а реакция организма на его внедрение развивается по каскадному типу. Это способствует одномоментному и быстрому вовлечению в процесс противоинфекционной защиты всех ее звеньев (гиперергический тип реагирования иммунной системы).

В некоторых ситуациях (гипоергический или анергический тип реагирования) происходит вегетация возбудителя в термостатических условиях организма, т. е. развивается иммунологическая толерантность к возбудителю. При этом заболевание протекает хронически.

Образующиеся в результате гуморального иммунного ответа антитела играют важную роль в защите организма от инфекции. При этом их участие в иммунном ответе определяется в виде:

1) нейтрализации бактериальных, вирусных и других токсинов за счет действия IgG;

2) опсонизации микроорганизмов за счет IgG и в меньшей степени — IgA;

3) лизиса микробов (в основном грамотрицательных) за счет совместного действия IgM и системы комплемента;

4) подавления активности микроорганизмов за счет секреторного IgA (SIgA) в клетках эпителия слизистых оболочек.

Главными механизмами при развитии клеточного иммунного ответа являются:

1) образование цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Основная их функция — уничтожение клеток, инфицированных внутриклеточными возбудителями. Это происходит за счет выброса гранул, содержащих цитотоксические белки — перфорины, гранзимы — и приводит к индукции апоптоза или запрограммированной клеточной гибели;

2) образование антигенспецифических Т-лимфоцитов (CD4+), т. е. Т-хелперов. Эти клетки продуцируют ИФ- γ , являющийся сильнейшим активатором практически всех клеточных популяций противоинфекционной защиты от внутриклеточных возбудителей.

Продолжающаяся септическая микробная «агрессия» после выведения из строя механизма неспецифической противоинфекционной защиты организма (в первую очередь фагоцитоза и системы комплемента) в дальнейшем приводит к существенным нарушениям в системе специфического (протективного) иммунитета. Это касается почти каждого этапа специфического (адаптивного) иммунного ответа — распознавания, активации, пролиферации и дифференциации. В результате происходят нарушения в образовании специфических антител (депрессия IgG, IgA, IgM, SIgA); апоптоз или некроз Т- и В-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, циклических нейротрансмиттеров, а также клеточных структур различных органов и систем. Это состояние сопровождается стадией иммунопаралича и развитием поздней ПОН (более 96 ч от начала антигенной стимуляции) [37].

Значение воспалительных медиаторов в патогенезе септического состояния

Тканевые макрофаги, активированные микробными липополисахаридными комплексами в результате фагоцитоза возбудителя, начинают продуцировать ряд цитокинов. Последние представляют собой сравнительно крупные белковые молекулы с молекулярной массой 10–45 кД. **Цитокины** — медиаторы межклеточных реакций, участвующими в иммунном ответе, гемопоэзе, развитии воспаления и т. д. Они также обеспечивают взаимодействие иммунной системы с другими системами организма. Биологическая активность цитокинов осуществляется через специфические рецепторы, имеющиеся на клетках.

Цитокиновая сеть включает основные группы веществ, объединенных по их доминирующему действию на клетки:

- ИЛ (факторы взаимодействия между лейкоцитами);
- интерфероны (цитокины с противовирусной активностью);
- ФНО (цитокины с цитотоксической активностью);
- КСФ (гемопоэтические цитокины).

Выделяют 3 группы клеток, вырабатывающих цитокины. Каждая группа характеризуется собственным типом ответа на активацию и набором вырабатываемых при этом цитокинов. Стромальные соединительнотканые клетки — клетки, продуцирующие КСФ; моноциты/макрофаги продуцируют цитокины воспаления (монокины); лимфоциты, продуцирующие лимфокины (обеспечивают развитие специфических реакций иммунного ответа).

Последние условно подразделяют на 2 основные группы: провоспалительные (ИЛ-1; ИЛ-6; ИЛ-8; ИЛ-12 и т. д.); противовоспалительные (РА-ИЛ-1; ИЛ-4; ИЛ-10; ИЛ-11; ИЛ-13).

Данные цитокины при развитии сепсиса вызывают ряд опосредованных процессов:

ИЛ-1 активирует Т- и В-лимфоциты; стимулирует образование БОФ воспаления и продукцию провоспалительных медиаторов (ИЛ-6; ИЛ-8; ФНО), ФАТ; гемопоэз; температуру тела.

ИЛ-2 стимулирует продукцию ФНО- α и ИФ; увеличивает пролиферацию и цитотоксические свойства Т-лимфоцитов.

ИЛ-4 активирует В- и Т-лимфоциты, макрофаги; усиливает выработку IgE; приводит к развитию аллергических реакций.

ИЛ-6 активирует Т-лимфоциты; стимулирует дифференциацию активированных В-клеток и пролиферацию активированных Т- и В- лимфоцитов; повышает температуру тела; стимулирует синтез БОФ; обостряет хронические воспалительные инфекционные процессы и хронизирует острые.

ИЛ-8 стимулирует активность гранулоцитов, хемотаксис; усиливает нейтрофильный лейкоцитоз и ангиогенез; индуктор движения фагоцитов.

ИЛ-10 тормозит синтез воспалительных цитокинов, подавляет активность Т-хелперов 1-го типа и макрофагов; стимулирует синтез IgM и IgA; защищает клетки от апоптоза.

ИЛ-12 регулирует соотношение клеточного и гуморального иммунного ответа в направлении Т-хелперов 1-го типа; стимулирует активность ЕКК, обуславливает дифференциацию цитотоксических Т-лимфоцитов; активизирует В-лимфоциты; обуславливает выход стволовых кроветворных клеток в циркуляцию.

Группа ФНО включает ФНО- α и ФНО- β (α - и β -лимфотоксин, TNF). ФНО — гликопротеины с молекулярной массой 17–25 кД.

Ключевым провоспалительным медиатором является **TNF- α** . Он способствует развитию классических признаков воспаления (опухоль, покраснение, боль, жар). Главная роль TNF в развитии сепсиса связана с биологическими эффектами данного медиатора: повышением прокоагулянтных свойств эндотелия, активацией адгезии нейтрофилов, индукцией других цитокинов, стимуляцией катаболизма, лихорадки и синтеза острофазных белков. TNF- α также нарушает взаимодействие инсулина с рецепторами, влияет на внутриклеточные переносчики глюкозы. Генерализация повреждающих эффектов опосредована широкой распространенностью рецепторов к TNF и способностью других цитокинов осуществлять его либрацию. С практической точки зрения важно отметить, что скорость реакций септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

В группе интерферонов выделяют α -ИФ (макрофагальный), β -ИФ (фибробластный) и γ -ИФ (лимфоцитарный или иммунный).

ИФ- γ проявляет антивирусную и противоопухолевую активность; приводит к повышению температуры, активизирует макрофаги и эндотелиальные клетки; стимулирует дифференциацию и активацию В-лимфоцитов и ЕКК.

К КСФ относят гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ), гранулоцитарный (Г) и макрофагальный (М), а также ФСК. КСФ влияют на рост нейтрофилов и их активность; на рост гранулоцитов и эозинофилов; активируют макрофаги и гемопоэз.

Наряду с активированными макрофагами, являющимися основными продуцентами цитокинов, немаловажную роль в защите организма от микробов из первичного септического очага играют нейтрофилы и ЕКК.

Нейтрофилы характеризуются выполнением следующих важных функций:

- 1) поглощение внеклеточных бактерий и их фагоцитирование;
- 2) продуцирование цитокинов (ИЛ-1; ИЛ-8; ИЛ-12; ФНО- α , α -ИФ);
- 3) активация и вовлечение в борьбу с микробными возбудителями новых эшелонов клеток, поступающих в первичный очаг инфекции.

ЕКК защищают организм от внутриклеточных микроорганизмов благодаря выполнению ими цитотоксической и индуктивной (выработка γ -ИФ) функций. Именно γ -ИФ обладают выраженной способностью активировать нейтрофилы, моноциты/макрофаги и новые ЕКК. Кроме того, ЕКК участвуют в общей реакции синтеза цитокинов (ИФ- γ , КСФ, ИЛ-3; ИЛ-8 и др.). Эти клетки наряду с макрофагами выполняют в организме человека надзорную и санитарную функции.

Без микробной (антигенной) стимуляции цитокиновая сеть функционирует на минимальном уровне. При этом клетки иммунной системы практически не выделяют цитокины и не реагируют на них. Кроме того, нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и других воспалительных медиаторов, обеспечивая адекватную реакцию организма на воспаление. В начале воспалительной реакции (ответ на первичное поступление микробов и их токсинов из гнойно-септического очага) в крови начинают одновременно появляться как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины. Без дальнейшего поступления микрофлоры из первичного очага цитокины данных групп уравнивают (нейтрализуют) активность друг друга. Это определяет благоприятное течение воспалительного процесса и способствует отграничению очага воспаления.

При непрерывном поступлении микробов из первичного гнойно-септического очага, а также при их повышенной вирулентности, его обширности и массивности, микробной обсемененности $> 10^5/\text{г}$, наличии некроза тканей, тканевой гипоксии или ишемии происходит дальнейшая активация иммунных клеток. В этом случае макрофаги, нейтрофилы и ЕКК начинают бесконтрольно выделять цитокины, что превращает их из факторов иммунной защиты организма в факторы «агрессии». Кроме цитокинового «шквала», проходящего непрерывно, в формировании системного воспалительного ответа, активно участвуют и другие медиаторы воспаления как провоспалительного (эйкозаноиды), так и противовоспалительного (кислородные метаболиты) характера.

К **эйкозаноидам** (продукты метаболизма арахидоновой кислоты, вырабатываемые макрофагами и нейтрофилами) относятся простагландины (PG); лейкотриены (LT) B_4 , C_4 , D_4 , e_4 ; тромбоксан A_2 и 5-НЕТЕ (5-гидроксиэйкозатетраеноат). PG E_2 в нормальных условиях подавляет иммунный ответ и аллергические реакции; снижает активность макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов; уменьшает продукцию цитокинов; расслабляет мускулатуру бронхов. PG I_2 (простациклин) расширяет сосуды, повышает их проницаемость, ингибирует агрегацию тромбоцитов, обуславливает боль при воспалении. LT D_4 , C_4 , E_4 расширяют сосуды и повышают их проницаемость; вызывают сильный бронхоспазм; активируют хемотаксис. Тромбоксан A_2 является нестойкой субстанцией, превращающейся в

тромбоксан В₂. Он вызывает сужение сосудов и бронхов, агрегацию тромбоцитов; стимулирует выброс ферментов и других активных факторов. 5-НЕТЕ служит хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов и тучных клеток.

Кислородные метаболиты являются продуцентами активированных полиморфноядерных лейкоцитов. Среди них наибольшее значение имеют O₂⁻, OH⁻, OCl⁻, NO, ONOO, H₂O₂ и др.

Существенная роль в патогенезе сепсиса принадлежит окиси азота (NO). Он синтезируется как лейкоцитами, так и эндотелием сосудов. За счет отсутствия электрического заряда, минимальных размеров и липофильности NO легко диффундирует через клеточные мембраны и активно участвует во многих клеточных реакциях, приводя к серьезным изменениям (вплоть до трансформации белковых молекул). При отсутствии микробной «агрессии» NO участвует в поддержании нормального тонуса венозной стенки и сосудистой проницаемости, способствует адекватной перфузии тканей и защите клеток от повреждения. NO защищает эндотелий сосудов от агрессивного действия эндотоксинов и ФНО, сдерживает повышенную активацию макрофагов, участвует в релаксации сфинктеров и уничтожении бактерий.

Под влиянием цитокинов и эндотоксинов при сепсисе происходит гиперпродукция NO, что оказывает повреждающее действие на ткани. В результате снижается периферическое сопротивление и венозный тонус; депонируется кровь и развиваются отеки; СШ и ПОН. И наоборот, угнетение активности NO-синтетазы снижает продукцию и концентрацию NO в крови, уменьшает его повреждающее действие, увеличивает АД, периферическое сопротивление, повышает венозный тонус.

Кроме NO клетки эндотелия продуцируют эндотелин и ФАТ. Эти вещества являются связующим звеном между клетками паренхиматозных органов и циркулирующими в кровеносном русле тромбоцитами, нейтрофилами, макрофагами, цитокинами, NO и другими воспалительными медиаторами: белками «каскада комплемента, биогенными кининами (гистамин, серотонин, брадикинин), прекалликреином (взаимодействует с фактором Хагемана (XII) с образованием калликреина), стрессорными гормонами и эндорфинами.

Эндотелиальные клетки являются центральным звеном в развитии, прогрессировании и исходе воспаления, а также определяют тип ответной реакции на него. В условиях массивной бактериемии циркулирующие в крови цитокины непрерывно активируют макрофаги, лейкоциты и другие цитокинопродуцирующие клетки, что приводит к их неконтролируемой активации. За счет этого поверхность эндотелия приобретает повышенную тромбогенность и адгезивность. Результат — микротромбозы, нарушение микроциркуляции, выраженная вазодилатация, повышение проницаемости

сосудистой стенки и гипоксия тканей, развиваются отеки и гиповолемия, нарушается кровоснабжение жизненно важных органов с возникновением их дисфункции («шоковый орган»).

Таким образом, когда медиаторы иммунных реакций образуются в избытке или используются побочные пути их продукции, происходит не просто увеличение энергопродукции, а самосжигание организма; не воспалительная реакция, локализуемая повреждающим фактором, а капиллярная утечка жидкости с интерстициальными отеками; не стимуляция регенерации и заживления, а деструкция тканей. Такое лишенное защитного значения воспаление приобретает патогенный характер и служит одной из причин СПОН.

СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

Этот синдром определяется наличием острого повреждения функций органов и систем, при котором организм не может стабилизировать гомеостаз.

СПОН — это универсальное поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности.

В развитии синдрома при хирургическом сепсисе выделяют следующие основные стадии:

1) индукционная, или стадия активации (активация гуморальных и клеточных факторов, запускающих дальнейшие механизмы; пусковой механизм — первичный СШ);

2) каскадная, или медиаторная (сопровождается избыточной продукцией и активацией медиаторов воспаления);

3) вторичная аутоагрессия (выраженная ПОН и стабильный гиперметаболизм; приводит к потере способности организма к самостоятельной регуляции гомеостаза);

4) иммунопаралич (необратимые полиорганные нарушения);

5) терминальная.

Также выделяют несколько физиологических механизмов СПОН:

– медиаторный, в который включают СПОН как аутоиммунное поражение;

– микроциркуляторный и связанные с ним реперфузионные механизмы;

– инфекционно-септический, с которым связывают гипотезу «кишечник как недренированный абсцесс»;

– феномен «двойного удара» и т. д. [35].

Из методологических и дидактических соображений перечисленные механизмы представлены отдельно. В клинической практике они действуют в совокупности, хотя каждый из них может преобладать на разных этапах развития СПОН.

Медиаторный механизм. Понимание медиаторного механизма СПОН требует предварительного обсуждения 2 проблем: эндотелиальной физиологии и цитокиновой системы.

В 1987 г. на I Международном симпозиуме «Эндотелиальная биология» эндотелий стал рассматриваться как орган, имеющий специфические анатомические и функциональные особенности в тканях, где он располагается, но выполняющий общие функции в целостном организме.

Функции эндотелиальной системы можно сформулировать следующим образом:

1. Эндотелий активно меняет проницаемость сосудистой стенки, обеспечивая пассаж жидкости с содержащимися в ней веществами из кровотока в ткани и обратно.

2. Он регулирует просвет сосуда, который выстилает, вырабатывая расширяющие или суживающие вещества.

3. Эндотелий участвует в свертывающей, фибринолитической системах крови, атерогенезе.

4. С активным участием эндотелия происходят адгезия, агрегация и трансформация клеток крови.

5. Эндотелий участвует в аутоиммунных реакциях организма.

Роль цитокиновой системы представлена в подразделе «Значение воспалительных медиаторов в патогенезе септического состояния».

Микроциркуляторный и реперфузионный механизмы. Медиаторный механизм включается возбуждением эндотелиальной клетки с последующей адгезией к эндотелию различных клеток и структур, подлежащих уничтожению, а также адгезией и агрегацией тромбоцитов по типу сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Этим реакциям противодействуют биологически активные вещества, обладающие вазодилаторным эффектом. В итоге происходят дальнейшее замедление кровотока, нарушение реологии с явлениями агрегации, секвестрации крови и капиллярной утечки. Неизбежно возникает гиповолемический порочный круг.

Если на фоне адекватной ИТ ишемия успешно ликвидируется и кровоток в тканях восстанавливается, то начинают действовать законы реперфузии. Происходит дальнейшее ухудшение состояния тканей и возникают 3 парадокса.

Кислородный парадокс. При реперфузии в ткани с ферментными системами биологического окисления, поврежденными ишемией, содержится неадекватно большое количество кислорода. Возникает ПОЛ, повреждаются мембраны клеток и органеллы цитоплазмы. Перекисное окис-

ление белков приводит к инактивации многочисленных ферментов, перекисное окисление углеводов — к деполимеризации полисахаридов, т. е. к повреждению состоящего из них межклеточного вещества матрикса.

Кальциевый парадокс. При ишемии структура внутриклеточных рибосом, в которых синтезируется белок, частично сохранена, а функция нарушена. При восстановлении кровотока кальций входит в клетку и разрушает рибосомы, нарушается продукция белка и АТФ. Кальций приводит к возникновению вазоспазма, сокращающего кровотоки, активирует образование медиаторов, что усиливает расстройства микроциркуляции, нарушает проницаемость мембран.

Ионный парадокс. В условиях ишемии растет осмолярность тканей в среднем на 40–50 мОсм (1 мОсм эквивалентен 19 мм рт. ст.). При восстановлении кровотока интерстициальный сектор активно притягивает воду, «цена» этой активности составляет 760–950 мм рт. ст., что в итоге приводит к отеку тканей.

Инфекционно-септический механизм. ЖКТ на всем протяжении заселен микроорганизмами. Нормальная микрофлора ЖКТ принимает участие в процессе пищеварения, она важна для формирования иммунной реактивности организма, препятствует развитию патогенной микрофлоры кишечника, оказывает влияние на скорость обновления энтероцитов, влияет на кишечно-печеночную циркуляцию компонентов желчи, принимает определенное участие в инактивации биологически активных веществ. Помимо этого, анаэробная часть кишечной микрофлоры обеспечивает колонизационную резистентность и, подавляя рост, «усмиряет» более потенциально патогенную аэробную бактериальную фракцию.

Существует система барьеров, отделяющая внутреннюю среду организма от содержимого кишечника:

- гликокаликс энтероцитов и тесные соединения между ними;
- IgA, высвобождаемый в просвет пищеварительного тракта в составе слюны, желчи и кишечного секрета и предотвращающий фиксацию бактерий на энтероцитах;
- мукоциты, секретирующие муцин, содержащий IgA и покрывающий слизистую оболочку;
- лимфоциты и резидентные макрофаги подслизистого слоя стенки кишечника;
- слежение за антигенным составом кишечного содержимого локальными лимфатическими образованиями, где основу системы регуляции иммунного ответа составляют М-клетки, покрывающие пейеровы бляшки;
- система резидентных макрофагов печени, участвующая в дезинтоксикации иммуночужеродных субстанций, поступающих по крови из кишечника;

– цитолиз бактерий под влиянием протеолитической активности желудочного сока и кишечного секрета, который считают главным бактерицидным механизмом;

– неспецифические антибактериальные механизмы (лизоцим, лактоферрин и т. д.);

– желчные кислоты, во многом обуславливающие биотрансформацию микробных эндотоксинов в просвете кишечника;

– дефекация, периодически снижающая внутрипросветное давление, повышение которого может способствовать миграции кишечных бактерий через эпителиальный покров кишки [21].

Биологический комфорт в ЖКТ нарушается под влиянием увлечения антацидными препаратами, нерациональной антибактериальной химиотерапии, нарушения иммунной реактивности, длительного парентерального питания, а также гиперосмолярного энтерального пареза кишечника, застоя кишечного содержимого [13]. В итоге возникают условия для развития транслокации, которая представляет собой важный феномен, приводящий к повышению активности РЭС, особенно купферовских клеток в печени. В результате расстройств слизистого барьера кишечника и РЭС развивается системная эндотоксемия.

Системная эндотоксемия вызывает депрессию функции клеток Купфера, дисфункцию различных органов, повреждает слизистый барьер. Параллельно транслокация эндотоксинов осуществляется через лимфатическую систему мезентеральных лимфатических узлов, грудной лимфатический проток и достигает легких. В этом случае легкие находятся между кишечником и печенью с одной стороны и системой циркуляции — с другой и принимают первый удар на себя, являясь первичным фильтром. Следовательно, транслокация может быть первичным или вторичным механизмом запуска ССВО, который является важнейшим звеном сепсиса.

Феномен «двойного удара». В свете современных представлений о системной воспалительной реакции выделяют 2 основных пути развития ПОН. Первичная ПОН является прямым результатом воздействия определенного повреждающего фактора любой этиологии; при этом признаки органной дисфункции проявляются рано. Примером такого вида ПОН может явиться полиорганная дисфункция при политравме, тяжелых ожогах. Вторичная ПОН развивается после латентной фазы. Это результат генерализованного системного ответа организма на повреждающий фактор. Септический вариант ПОН можно рассматривать как классическую вторичную органную недостаточность, проявление крайне тяжелого системного ответа на инфекционную инвазию.

Согласование понятий течения сепсиса требует использования систем оценки тяжести состояния пациентов, которое даст возможность субъ-

ективной оценки систем жизнеобеспечения, эффективности проводимой терапии, прогнозирования уровня летальности.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

В 1991 г. SCCM и ATS провели согласительную конференцию, целью которой стала разработка концептуальных и практических границ определения системной воспалительной реакции на инфекцию, сопровождающуюся прогрессирующим повреждением органов. Реакция определялась общим термином «сепсис» и включала сепсис-ассоциированную органную дисфункцию. В 1992 г. ACCP/SCCM введено понятие SIRS, или ССВО. Определение предполагало запуск SIRS локальной или генерализованной инфекцией, травмой, ожогами или стерильными воспалительными процессами. В клиническую и исследовательскую практику были разработаны и внедрены критерии SIRS. Однако расширенное понимание патофизиологии сепсис-синдрома и результаты многочисленных клинических испытаний потребовали пересмотра определений сепсиса, принятых в 1992 г. В связи с этим в 2001 г. в Вашингтоне была проведена конференция по выработке консенсуса нового определения сепсис-синдрома, организованная ESICM, ATS и SIS.

Организм, несмотря на исходно различные механизмы активации образования медиаторов септического каскада (травма, инфекция и т. д.), в конечном итоге одинаково отвечает развитием ССВО, который представляет собой симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов и направленность генерализованного воспалительного ответа на повреждение [22].

Сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую).

Клинической интерпретацией такого взгляда на патогенез сепсиса являются критерии диагностики и классификация, предложенные ACCP и SCCM в 1992 г. (табл. 1).

Таблица 1

Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP и SCCM

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
SIRS — системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и т. д.)	Характеризуется следующими признаками (2 и более): <ul style="list-style-type: none">– температура ≥ 38 °C или ≤ 36 °C;– ЧСС ≥ 90/мин;– ЧД > 20/мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.);– лейкоциты крови $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ или $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$;– > 10 % незрелых форм

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и 2 или более признаков ССВО
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. Проявлением последнего, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
<i>Дополнительные определения</i>	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по 2 и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония; несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

При наличии 2 признаков — синдром умеренной (легкой) степени тяжести, при наличии 3 признаков — средней степени тяжести, при наличии 3–4 признаков возрастает риск прогрессирования SIRS [46, 48, 49]. Приведенные критерии были слишком широкими и недостаточно специфическими для использования их в распознавании причин, вызвавших развитие синдрома, или в идентификации индивидуальной реакции каждого пациента [28, 47, 51].

Стадии SIRS по J.C. Marshall (2000). **Стадия А** — нормальный ответ на стресс, характеризующийся умеренным уменьшением системного сосудистого сопротивления и соразмерным увеличением сердечного выброса, физиологической артериовенозной разницей по кислороду, увеличением СИ, повышением потребления кислорода, нормальной концентрацией лактата.

Стадия В — чрезмерный ответ на стресс, характеризующийся потерей системного сосудистого сопротивления. При адекватно поддерживаемой преднагрузке и нормальном физиологическом резерве левого желудочка, сердечный выброс увеличивается для удовлетворения потребностей, созданных значительным уменьшением постнагрузки из-за системной вазодилатации. Уменьшается артериовенозная разница по кислороду. Несмотря на адекватность системного АД, развивается MODS.

Стадия С — декомпенсированный ответ на стресс, характеризующийся потерей системного сосудистого сопротивления. Сердечный выброс находится в пределах нормы или несколько повышен. Снижение постнагрузки приводит к тому, что физиологические резервы левого желу-

дочка не способны поддерживать АД. Сниженное АД сохраняется даже в условиях адекватной преднагрузки. Снижение АД и нарушение периферической утилизации O_2 ведут к тяжелому лактатацидозу. Это состояние гипотензии традиционно приписывается СШ или шоку, возникающему при «естественном» развитии сепсиса.

Стадия D — претерминальная стадия, характеризующаяся наслоением сердечной недостаточности на выраженный ССВО. Наблюдается гиподинамическая циркуляция с низким сердечным выбросом. Системное сосудистое сопротивление резко повышено. Общее потребление кислорода снижено в силу нарушения его утилизации на периферии. Концентрация лактата значительно повышена. Летальный исход в этой стадии вероятен у большинства пациентов [41].

Стадии развития ССВО по данным W. D. Docke (1997). **Стадия локальной продукции цитокинов:** в ответ на воздействие патогенного фактора (травма, инфекция) провоспалительные медиаторы выполняют защитную функцию, участвуя в заживлении ран и защите клеток организма от патогенных микроорганизмов.

Стадия выброса малого количества цитокинов в системный кровоток: активируются макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, усиливается продукция гормона роста. Острофазовая реакция контролируется про- и противовоспалительными медиаторными системами, антителами. Баланс между этими системами в нормальных условиях создает предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, сохранения гомеостаза.

Стадия генерализации воспалительной реакции: количество медиаторов воспалительного каскада в крови максимально увеличивается, их деструктивные эффекты начинают доминировать, что приводит к повышению сосудистой проницаемости и нарушению функции эндотелия капилляров, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции [36].

Сепсис. В 1992 г. сепсис был определен как клинический синдром, характеризующийся наличием как инфекции, так и системной воспалительной реакции. Локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и ПОН — это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции. Тяжелый сепсис и СШ составляют существенную часть ССВР организма на инфекцию и являются следствием прогрессирования системного воспаления с развитием нарушения функций систем и органов.

Инфекция — это микробный феномен, характеризующийся воспалительной реакцией на наличие микроорганизмов или их инвазией в обычно стерильные ткани организма хозяина. Сепсис (SIRS + инфекция) может проявляться только подозрением на инфекцию без микробиологи-

ческого подтверждения [29]. Бактериемия — присутствие живых бактерий в крови; присутствие вирусов, грибов или паразитов — это вирусемия, фунгемиа, паразитемиа. Септицемия в прошлом определялась как присутствие микробов или их токсинов в крови при наличии клинической картины сепсиса. Однако этот термин в силу своей неопределенности вносит трудности в интерпретацию данных. В связи с этим по решению АССР и SCCM его рекомендуется исключить из врачебной практики [27]. М. М. Levy и соавт. (2003) составили перечень возможных признаков системного воспалительного ответа на инфекцию, которые не являются специфическими [44]. Так, высокий сердечный выброс наблюдается при проведении большинства хирургических вмешательств или политравме; гипотензия может явиться следствием ряда других состояний и т. д.

К диагностическим критериям сепсиса относятся (инфекция предполагаемая или подтвержденная несколькими признаками):

1. Общие критерии:
 - гипертермия, температура $> 38,3$ °С;
 - гипотермия, температура < 36 °С;
 - ЧСС > 90 /мин (> 2 стандартных отклонений) от нормального возрастного диапазона);
 - тахипноэ;
 - нарушение сознания;
 - необходимость инфузионной поддержки (> 20 мл/кг за 24 ч);
 - гипергликемия ($> 7,7$ ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета.
2. Критерии воспаления:
 - лейкоцитоз $> 12 \cdot 10^9$ /л;
 - лейкопения $< 4 \cdot 10^9$ /л;
 - сдвиг в сторону незрелых форм (> 10 %) при нормальном содержании лейкоцитов;
 - содержание С-реактивного белка в крови > 2 стандартных отклонений от нормы;
 - содержание прокальцитонина в крови > 2 стандартных отклонений от нормы.
3. Гемодинамические критерии:
 - артериальная гипотензия: АДсист. < 90 мм рт. ст., АДср. < 70 мм рт. ст. или снижение АДсист. более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых), снижение АДсист. как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы;
 - сатурация SvO₂ < 70 %;
 - СИ $> 3,5$ л/мин/м.
4. Критерии органной дисфункции:
 - артериальная гипоксемия PaO₂/FiO₂ < 300 ;
 - острая олигурия $< 0,5$ мл/кг · ч;

- повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг %);
- нарушения коагуляции: АЧТВ > 60 с или МНО > 1,5;
- тромбоцитопения < $100 \cdot 10^9$ /л;
- гипербилирубинемия > 70 ммоль/л;
- парез кишечника (отсутствие кишечных шумов).

5. Показатели тканевой гипоперфузии:

- гиперлактатемия > 1 ммоль/л;
- симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность кожи конечностей.

Достоверный диагноз сепсиса по данным В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда (2006) основывается на следующих признаках:

- клинические проявления инфекции или выделение возбудителя;
- наличие ССВР;
- лабораторные маркёры системного воспаления (специфическим является повышение в крови уровня прокальцитонина, С-реактивного протеина, а также ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО) [20].

Сепсис развивается на фоне вторичного иммунодефицита. Тяжелый сепсис и синдром ПОН являются следствием неконтролируемого генерализованного воспаления. Его основным стимулом служит не бурное размножение бактерий, а выраженная реакция организма, часто проявляющаяся в виде септического состояния, не сопровождающегося септициемией [34].

Следовательно, ССВО, сепсис, тяжелый сепсис и СШ определяют различные градации в ходе болезни, характеризующиеся комбинацией изменений витальных функций, лабораторных параметров, гипоперфузией или органной дисфункцией. Течение сепсиса, тяжелого сепсиса и СШ связано с возрастающей органной дисфункцией и летальностью.

Наибольшее распространение в мире получила система оценки APACHE (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation), впервые предложенная W. A. Knaus et al. (1981), изложена на примере конкретных клинических данных, представлена в табл. 2 [30]. Оценка по системе APACHE состоит из 3 частей:

1. Экстренная оценка физиологических функций осуществляется с помощью 12 показателей, полученных в первые 24 часа нахождения больного в ОИТ. Наибольшие отклонения от нормы каждого показателя, выраженные в баллах, суммируют для получения балльной оценки тяжести состояния пациента. Единственным субъективным показателем этой части системы является шкала комы Глазго.

2. Значение возраста оценивают по 6-балльной шкале.

3. Значение сопутствующих заболеваний оценивают по 5 дополнительным критериям в зависимости от вовлечения основных систем организма.

Окончательный результат тестирования по АРАСНЕ II определяется суммой баллов 3 частей: от 0 до 71 в зависимости от тяжести состояния больного.

1 часть — экстренная оценка физиологических функций.

Таблица 2

Шкала АРАСНЕ

Показатель	Баллы								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Температура, °С	> 41	39–40,9	–	38,5–8,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	< 29,9
Среднее АД, мм рт. ст.	> 160	130–159	110–129	–	70–109	–	55–69	–	< 49
ЧСС в 1 мин	> 180	140–179	110–139	–	70–109	–	55–69	40–54	< 39
ЧДД в 1 мин	> 50	35–49	–	25–34	12–24	10–11	6–9	–	< 5
Градиент АаР _{О₂} , мм. рт. ст. (если FiO ₂ > 50 %) РаО ₂ , мм. рт. ст. (если FiO ₂ < 50 %)	> 500	350–499	200–349	–	< 200	61–70	–	55–60	< 55
рН артериальной крови	> 7,7	7,6–7,69	–	7,5–7,59	7,33	–	7,25	7,15	< 7,15
Содержание НСО ₃ ⁻ в сыворотке крови, моль/л (учитывается при отсутствии данных газового состава артериальной крови)	252	41–51,9	–	32–40,9	7,49 23–31,9	–	7,32 18–21,9	7,24 15–17,9	< 15
Содержание Na ⁺ в сыворотке крови, ммоль/л	> 180	160–179	155–159	150–154	130–149	–	120–129	111–119	< 110
Содержание К ⁺ в сыворотке крови, ммоль/л	> 7	6–6,9	–	5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9	–	< 2,5
Содержание креатинина в сыворотке крови, мг %	> 3,5	2–3,4	1,5–1,9	–	0,6–1,4	–	< 0,6	–	–
Показатель гематокрита, %	> 60	–	50–59,9	46–49,9	30–45,9	–	20–29,9	–	< 20
Общее число лейкоцитов, · 10 ⁹ /л	> 40	–	20–39,9	15–19,9	3–14,9	–	1–2,9	–	< 1
Сумма баллов по шкале комы Глазго	–	–	–	–	13–15	10–12	7–9	4–6	1

2 часть — оценка возраста (сумма баллов): < 44 лет — 0; 45–54 — 2; 55–64 — 3; 65–74 — 5; > 75 — 6.

3 часть — влияние сопутствующих заболеваний.

Баллы добавляются в следующих ситуациях:

- 1) цирроз печени, подтвержденный биопсией;
- 2) ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, IV функциональный класс;
- 3) тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких;
- 4) хронический диализ;
- 5) иммунодефицит.

При наличии какого-либо заболевания добавляют 2 балла терапевтическим или плановым хирургическим больным; 5 баллов добавляют в случае экстренного хирургического вмешательства.

Сумма баллов 2-й и 3-й частей представлены в табл. 3.

Таблица 3

Интерпретация по W.A. Knaus et al. (1985)

Сумма баллов по АРАСНЕ II	Летальность, %	Сумма баллов по АРАСНЕ II	Летальность, %
0–9	до 7,5	25–29	до 51
10–14	до 11	30–34	до 71
15–19	до 24	35 и более	85 и выше
20–24	до 30		

Для оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом, была предложена объективная, простая и доступная шкала SOFA, принятая ESICM по согласованию с рабочей группой ESICM по проблемам сепсиса (табл. 4).

Таблица 4

Шкала SOFA

Оценка	Показатель	Динамика показателей			
		Исследование № 1	Исследование № 2	Исследование № 3	Исследование № 4
Оксигенация	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт. ст.	< 400	< 300	< 200	< 100
Коагуляция	Тромбоциты, $\cdot 10^3/\text{мкл}$	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень	Билирубин, мг/дл (мкмоль/л)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	>12,0 (>204)
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Среднее АД составляет < 70 мм рт. ст.	Допамин < 5 или добутамин	> 5 или адреналин < 0,1 или норадреналин < 0,1	> 15 Адреналин; норадреналин > 0,1
ЦНС	Показатель по шкале комы Глазго	13–14	10–12	6–9	< 6

Оценка	Показатель	Динамика показателей			
		Исследование № 1	Исследование № 2	Исследование № 3	Исследование № 4
Почки	Креатинин, мг/дл (мкмоль/л) или олигурия	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440) или < 500 мл/сут	> 5 (> 440) или < 200 мл/сут

Летальность в зависимости от количества пораженных систем по J. L. Vincent et al. (1998) представлена в табл. 5 [50].

Таблица 5

Летальность зависимости от количества пораженных систем

Число систем	Балл SOFA	Летальность, %	Число систем	Балл SOFA	Летальность, %
0	0–2	до 9	3	9–12	до 69
1	3–4	до 22	4 и более	13 и более	83 и более
2	6–8	до 38			

Дисфункция каждого органа (системы) оценивается отдельно в динамике, ежедневно на фоне проводимой ИТ.

Разработчиками шкалы SOFA выведена зависимость количества пораженных органов, недостаточность которых оценивалась 3–4 баллами, от наличия в организме инфекции.

Оценка неврологического статуса в приведенных системах осуществляется при помощи шкалы комы Глазго, которая содержит оценку 3 критериев (открывание глаз, двигательный ответ и речевая реакция) и касается только комы при черепно-мозговой травме (табл. 6). В дальнейшем эта шкала была модифицирована для комы любой этиологии и получила название Глазго–Питтсбургская шкала.

Таблица 6

Шкала оценки комы Глазго

Признак	Характер ответа	Оценка в баллах
Открывание глаз	Спонтанное	4
	В ответ на просьбу	3
	На болевой раздражитель	2
	Не отмечается	1
Спонтанная двигательная активность	Выполнение команды	6
	Отталкивание раздражителя	5
	Отдергивание конечности	4
	Патологическое сгибание	3
	Патологическое разгибание	2
	Нет реакции	1

Признак	Характер ответа	Оценка в баллах
Вербальные реакции	Ориентированные	5
	Спутанная речь	4
	Бессмысленные слова	3
	Неразборчивые звуки	2
	Нет реакции	1

Интерпретация шкалы оценки комы Глазго:

- 15 баллов — ясное сознание;
- 13 баллов — умеренное оглушение;
- 11–12 баллов — глубокое оглушение;
- 8–10 баллов — сопор;
- 6–7 баллов — умеренная кома;
- 4–5 баллов — глубокая кома;
- 3 балла — смерть мозга.

Критерии органной дисфункции при сепсисе представлены в табл. 7 [41].

Таблица 7

Критерии органной дисфункции при сепсисе

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая система	АДсист. ≤ 90 мм рт. ст. или АДср. ≤ 70 мм рт. ст. в течение не менее чем 1 ч, несмотря на коррекцию гиповолемии
Мочевыделительная система	Мочеотделение $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 1 ч при адекватном волевическом восполнении или повышение уровня креатинина в 2 раза выше нормального значения
Дыхательная система	Респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) ≤ 250 или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения ИВЛ
Печень	Увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2 дней или повышение уровня трансаминаз в 2 и более раза от нормы
Свертывающая система	$< 100\ 000$ мм ³ тромбоцитов или их снижение на 50 % от высшего значения в течение 3 дней
Метаболическая дисфункция	pH $\leq 7,3$; дефицит оснований $\geq 5,0$ мЭкв/л; лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы
ЦНС	Балл по шкале Глазго менее 15

С учетом новых знаний о системном воспалении инфекционного генеза было необходимо разработать концепцию PIRO, характеризующуюся предрасположенностью к инфекции (P), описывающую особенности этиологии и локализации первичного очага (I), системную реакцию организма (R) и наличие органной дисфункции (O), что иллюстрирует табл. 8.

Концепция PIRO

Фактор	Проявления
Predisposition (предрасположенность)	Возраст, генетические факторы, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия и т. д.
Infection (инфекция)	Локализация очага инфекции, возбудитель инфекции
Response (реакция)	Клинические проявления инфекционного процесса (температура тела, ЧСС, уровень лейкоцитоза, концентрация прокальцитонина, С-реактивного белка и др.)
Organ disfunction (органная дисфункция)	Для оценки степени органной дисфункции используется шкала SOFA

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**Основные принципы интенсивной терапии**

Эффективная ИТ сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной антимикробной терапии. Неадекватная стартовая антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода. При этом поддержание жизненно важных функций органов и систем организма, предотвращение и устранение органной дисфункции невозможны без проведения целенаправленной ИТ [9].

Основная цель данной терапии — оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для тяжелого сепсиса и СШ. Это направление лечения реализуется посредством гемодинамической и респираторной поддержки. Также важная роль принадлежит другим аспектам ИТ. Комплексное лечение сепсиса у пациентов с гнойно-воспалительными процессами должно складываться из следующих основных составляющих:

- 1) хирургическое лечение сепсиса;
- 2) антибактериальная терапия сепсиса;
- 3) гемодинамическая поддержка;
- 4) респираторная терапия при тяжелом сепсисе;
- 5) контроль гликемии;
- 6) использование кортикостероидов;
- 7) применение активированного протеина С (дротрекोगин-альфа активированный, Зигрис);
- 8) иммунокорректирующая терапия сепсиса;
- 9) профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений;
- 10) профилактика стресс-повреждений ЖКТ;
- 11) методы экстракорпоральной детоксикации;
- 12) нутритивная поддержка.

Хирургическое лечение сепсиса

Хирургическое лечение сепсиса осуществляется обязательно в условиях стационара. Своевременность выполнения оперативного вмешательства предусматривает, что эффект от его проведения сопоставим с риском его выполнения. Ведущим принципом должно быть проведение операции только у такого пациента, который достиг стабилизации витальных функций. При этом темп выполнения мероприятий ИТ по подготовке больного к оперативному вмешательству должен быть максимально быстрым. Однако следует помнить, что в подавляющем большинстве наблюдений контроль над источником инфекции относится к неотложным (срочным), а не к экстренным оперативным вмешательствам.

Экстренные операции — это вмешательства, которые выполняются немедленно или в ближайшие часы после осмотра пациента при состоянии, угрожающем в данный момент его жизни.

Неотложные (срочные) операции — это вмешательства, которые должны быть выполнены в короткий срок после начала заболеваний (4–6 часов) [17].

Лечение должно строиться и оцениваться на основе решения следующих клинических задач:

- удаление некротизированных тканей;
- дренирование гнойно-воспалительного очага;
- устранение внутренних источников контаминации (колонизированные дренажи, дентальные имплантаты и т. д.), инородных тел, временно с лечебной целью внедренных в ткани или внутренние среды организма пациента (трубчатые дренажи и катетеры).

При этом следует помнить, что оперативное вмешательство (первичная или вторичная хирургическая обработка гнойного очага должно быть спланировано таким образом, чтобы риск контаминации окружающих тканей был минимален.

Дренирование гнойно-воспалительного очага. Смысл дренирования заключается в поддержании постоянного оттока гнойного экссудата из полости гнойно-воспалительного очага, образовавшегося вследствие инфекционно-деструктивного процесса.

Дренирование принято классифицировать следующим образом:

- 1) закрытое (герметичное) или открытое (допускает поступление воздуха в дренажную систему);
- 2) аспирационное или ирригационно-аспирационное;
- 3) постуральное (зависит от положения тела пациента);
- 4) сифонное (обеспечивает попеременное заполнение и опорожнение полости гнойно-воспалительного очага);

5) проточное (осуществляется с помощью перфорированного трубчатого дренажа, проходящего через очаг, пораженные ткани и орошающего их током жидкости).

Следует помнить, что современные марлевые дренажи, чаще приготовленные из синтетических и полусинтетических материалов, не обладают должным уровнем капилляроскопичности (или она полностью отсутствует), а поэтому не могут быть использованы в целях дренирования.

Удаление некротизированных тканей может быть выполнено только после адекватного раскрытия гнойно-воспалительного очага и оценки состояния измененных тканей. При наличии явных признаков инфицирования некротизированные ткани подлежат иссечению. Степень иссечения инфицированных некротизированных тканей определяется размерами некроза; близостью расположения жизненно важных анатомических образований (сосуды, нервы, органы); сроками существования гнойно-воспалительного очага; выраженностью воспалительной реакции окружающих тканей; уровнем общей реакции организма на инфекционно-воспалительный процесс.

На ранних стадиях формирования некроза зона демаркации выражена нечетко на фоне переходной зоны гипервоспаления, отличающейся повышенной кровоточивостью.

Наращение местных и общих признаков воспалительной реакции свидетельствует об инфицировании и обосновывает показания к активной хирургической тактике.

При обнаружении некротизированных участков ткани в процессе выполнения хирургической обработки гнойно-воспалительного очага в челюстно-лицевой области надо помнить, что иссечению подлежат только явно нежизнеспособные ткани, локализованные вне переходной зоны воспаления, что позволяет избежать кровотечения. При тонком слое некротизированных тканей предпочтение нужно отдать использованию гидрофильных повязок или применению местных лекарственных средств, содержащих ферменты, обладающих выраженными некролитическими свойствами.

Хирургическая обработка гнойного очага с целью удаления колонизированных (инфицированных) инородных тел. Инородные тела (инфицированные дренажи из перчаточной резины; дентальные имплантаты; зубы и их части, которые в процессе несоблюдения техники оперативного вмешательства перемещены в мягкие ткани; пломбировочный материал, выведенный за пределы апекса корня зуба и т. д.) служат резервуарами поддержания вегетации микроорганизмов. Они увеличивают риск развития прогрессирования инфекционного процесса и поэтому подлежат удалению. Однако при этом необходимо оценить и сопоставить не только формальные показания к операции, но и общесоматический статус пациента, который во многом определяет степень риска предстоящего вмешательства.

Оценка эффективности хирургического лечения сепсиса у конкретного пациента проводится только на основании положительной клинической динамики, выражающейся в нивелировании клинических признаков сепсиса, в том числе СВР; бактериологической эрадикации возбудителя; регрессе метаболических нарушений, возникших вследствие инфекционно-воспалительного процесса; нормализации процесса раневого заживления, выражающейся в появлении грануляционной ткани и эпителизации, регрессе полиорганной дисфункции, выживании.

Антибактериальная терапия

Антимикробные лекарственные средства являются важнейшим компонентом комплексной терапии сепсиса вообще и сепсиса, осложнившего течение гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области. Известно, что ранняя адекватная эмпирическая антимикробная терапия сепсиса приводит к снижению летальности и частоты осложнений. С учетом этого эмпирическая антимикробная терапия при тяжелом осложнении должна назначаться безотлагательно после уточнения диагноза и до получения результатов бактериологического исследования.

Микробиологическая диагностика сепсиса включает 2 составляющие:

- 1) исследование вероятного гнойно-воспалительного очага;
- 2) исследование периферической крови.

В тех ситуациях, когда из предполагаемого очага инфекции и из периферической крови выделяется один и тот же микроорганизм, его этиологическую роль в развитии сепсиса следует считать доказанной. При выделении различных возбудителей из очага инфекции и периферической крови необходимо оценить этиологическую значимость каждого из них. Эффективность микробиологической диагностики зависит от правильности забора и транспортировки патологического материала, в связи с чем основными требованиями при заборе и транспортировке патологического материала следует считать:

- максимальное приближение к вероятному гнойно-воспалительному очагу;
- предотвращение контаминации забираемого на исследование материала посторонней микрофлорой;
- предотвращение пролиферации микроорганизмов во время транспортировки и хранения забранного материала до начала микробиологического исследования.

При строгом выполнении требований забора материала и использовании современных микробиологических методик положительная гемокультура при сепсисе регистрируется более чем в 50 % наблюдений. Если выделены типичные патогены *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также грибы, то для постановки диагноза доста-

точно одного положительного результата исследования. При выделении микроорганизмов, являющихся кожными сапрофитами, способными контаминировать образец (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазопатогенные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуются две положительные гемокультуры.

Современные методы исследования гемокультуры позволяют зарегистрировать рост микроорганизмов в течение 6–8 часов инкубации (до 24 часов), что позволяет еще через 24–48 часов получить точную идентификацию возбудителя. Для осуществления адекватного микробиологического исследования крови необходимо строго соблюдать установленный перечень правил:

1. Кровь для исследования следует забирать до назначения антибиотиков. Если же пациент уже получает АБТ, то кровь следует забирать непосредственно перед очередным введением препарата и выполнять исследование на средах, имеющих в своем составе сорбенты антибактериальных препаратов.

2. Стандартом исследования крови на стерильность является забор материала из 2 периферических вен с интервалом до 30 минут, при этом из каждой вены кровь необходимо набирать в 2 флакона со средами для выделения аэробов и со средами для выделения анаэробов. При наличии подозрений на грибковую этиологию следует использовать специальные среды для выделения грибов.

3. Кровь для исследования следует забирать из периферической вены (не из артерии). Не допускается забор крови из катетера. Исключение — ситуация с подозрением на катетерассоциированный сепсис. При этом целью исследования является оценка степени контаминации микробами внутренней поверхности катетера. Необходимо провести одновременное количественное бактериологическое исследование крови, полученной из интактной периферической вены и из предполагаемого инфицированного катетера. Если из обоих образцов выделен один и тот же микроорганизм, а количественное соотношение обсемененности образцов из катетера и вены ≥ 5 , то катетер является наиболее вероятным источником сепсиса (чувствительность данного метода диагностики составляет более 80 %, а специфичность — 100 %).

4. Забор крови из периферической вены следует проводить с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте вкола иглы следует дважды обработать раствором йода, концентрическими движениями от центра к периферии в течение минимум одной минуты.

Непосредственно перед забором крови кожу необходимо обработать антисептиком. При венепункции обязательно используют стерильные перчатки и стерильный сухой шприц. Каждую пробу в объеме, рекомендуемом инструкцией производителя флаконов, забирают в отдельный

шприц. Крышку каждого флакона со средой перед прокалыванием иглой для инокуляции крови из шприца обрабатывают антисептиком.

На современном этапе для посева крови используют специальные магистралы, позволяющие производить забор крови из вены без помощи шприца: самотеком под присасывающим действием вакуума во флаконе с питательной средой. Эти системы имеют преимущество перед остальными, так как исключают один из этапов манипуляции — использование шприца, который потенциально повышает вероятность контаминации.

Обоснование режимов эмпирической АБТ сепсиса. Эмпирический выбор антибактериальных препаратов уже на первом этапе лечения диктует необходимость применения антибиотиков с достаточно широким спектром активности, так как перечень потенциальных возбудителей, обладающих различной чувствительностью к антимикробным лекарственным средствам достаточно обширен. Следует помнить, что максимально раннее применение адекватной АБТ значительно снижает риск летального исхода. При этом всегда фактор эффективности должен доминировать над фактором стоимости того или иного лекарственного средства.

Рекомендации по выбору эмпирического режима терапии сепсиса должны базироваться на следующих основных факторах:

- спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага (табл. 9);
- уровень резистентности возбудителей по данным микробиологического мониторинга. Все рекомендации по антимикробной терапии сепсиса без учета локального уровня антибиотикорезистентности будут иметь условный характер;
- условия возникновения сепсиса (внебольничный или нозокомиальный);
- тяжесть инфекции (оценивается по наличию полиорганной недостаточности на основании шкалы APACHE II).

В предлагаемых программах АБТ все препараты разделены на два уровня:

- средства 1-го ряда (оптимальные);
- альтернативные средства.

Таблица 9

Рекомендации по эмпирической АБТ сепсиса в зависимости от локализации первичного очага по В. Б. Белобородову и соавт. (2006)

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Кожа, мягкие ткани	III уровень поражения (кожа, подкожная клетчатка, фасции,	Амоксицилин/клавулат; левофлоксацин ± клиндамицин или метронидазол	Импенем; меропенем; цефепим + клиндамицин или метронидазол;

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
	мышцы)		цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин или метронидазол; цiproфлоксацин/офорксацин + клиндамицин или метронидазол; эртапенем
Кожа, мягкие ткани, кости	С вовлечением костей	Импенем; меропенем цефепим + метронидазол или клиндамицин; амоксициллин/клавуланат	Левифлоксацин ± метронидазол; цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин или метронидазол; цефоперазон/сульбактам; цiproфлоксацин/офорксацин + клиндамицин или метронидазол
	Некротизирующие инфекции	Импенем; меропенем	Цефепим + клиндамицин; цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин
	Укусы	Амоксициллин/клавуланат	Доксициклин
	На фоне трофических нарушений	Предложить однозначные рекомендации по лечению данной группы инфекций не представляется возможным в связи с крайним разнообразием клинических форм и этиологии. Для выбора режима АБТ необходима консультация специалиста по АБТ.	

Средства 1-го ряда — это препараты АБТ, применение которых с позиций доказательной медицины и по мнению экспертов позволяет с наиболее высокой вероятностью достичь клинического эффекта. При этом всегда необходимо принимать во внимание правило разумной достаточности, т. е. по возможности в качестве средств выбора следует использовать антибиотики с более узким спектром антимикробной активности.

К **альтернативным средствам** относят антимикробные препараты, эффективность которых при данной патологии также установлена, но их применяют во вторую очередь по различным причинам (переносимость, уровень устойчивости и т. д.) и назначают при недоступности или непереносимости средств 1-го ряда.

При этом следует помнить, что у пациентов с гнойно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области первичный очаг сепсиса в абсолютном большинстве наблюдений является установленным и чаще — одонтогенного генеза.

Планирование этиотропной терапии сепсиса у пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области. При выделении из первичного очага инфекции или из крови этиологически значимого микроорганизма становится возможным этиотропная терапия с учетом чувствительности, что существенно повышает процент успеха лечения (табл. 10).

Рекомендации по эмпирической АБТ сепсиса в зависимости от микроорганизма, выделенного из крови, или первичного очага по В. Б. Белобородову и соавт. (2006)

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Грамположительные микроорганизмы		
Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, ОЧ ¹	Оксациллин Цефазолин	Амоксициллин/клавуланат Цефуроксим Левофлоксацин Моксифлоксацин
Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, ОР ²	Ванкомицин Линезолид	Рифампицин + ко-тримазол (ципрофлоксацин) Фузидиевая кислота + ко-тримазол
Streptococcus viridans	Ампициллин Бензилпенициллин	Ванкомицин Цефотаксим Цефтриаксон
Streptococcus pneumoniae	Цефотаксим Цефтриаксон Цефепим	Ампициллин Бензилпенициллин Ванкомицин Имипенем Левофлоксацин Меропенем Моксифлоксацин
Enterococcus faecalis	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин ± гентамицин Линезолид
Enterococcus faecium	Линезолид	Ванкомицин ± гентамицин
Грамотрицательные микроорганизмы		
E. coli, P. mirabilis	Амоксициллин/клавуланат Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем Фторхинолон ³ Цефепим
K. pneumoniae, P. vulgaris	Имипенем Меропенем	Амикацин Цефепим Цефоперазон/сульбактам Цефотаксим Цефтриаксон Ципрофлоксацин
Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp.	Имипенем Меропенем Цефепим	Амикацин Цефотаксим Цефтриаксон Ципрофлоксацин
Acinetobacter spp.	Имипенем Меропенем Цефоперазон/сульбактам	Ампициллин/сульбактам Цефтазидим + амикацин Ципрофлоксацин + амикацин
P. aeruginosa	Меропенем Цефтазидим + амикацин Цефепим + амикацин	—
Burkholderia cepacia	Меропенем Ципрофлоксацин	Цефтазидим Цефоперазон

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
		Ко-тримазол
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримазол	Тикарциллин/клавуланат
<i>Candida</i> spp.	Флуконазол Амфотерицин В	Каспофунгин

Примечание. ¹ оксациллиночувствительные штаммы; ² оксациллинрезистентные штаммы, ³ левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин.

В настоящее время в этиологической структуре сепсиса наиболее значимая роль принадлежит стафилококкам. При планировании антибиотикотерапии стафилококкового сепсиса следует учитывать широкое распространение метициллинрезистентных форм, особенно среди коагулазонегативных стафилококков.

При сепсисе, вызванном метициллинчувствительными *S. aureus* или коагулазонегативными стафилококками, препаратом выбора следует считать оксациллин, причем его суточные дозы должны составлять не менее 12 г; при тяжелом сепсисе или локализации первичного очага в костной ткани данный препарат целесообразно комбинировать с гентамицином. При выделении метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка наиболее надежным средством является ванкомицин или линезолид. Альтернативной этим антибиотикам является рифампицин, к которому до настоящего времени сохраняется достаточно хороший уровень чувствительности метициллинрезистентных стафилококков (80–95 %). Однако в режиме монотерапии следует учитывать возможность быстрого формирования к нему устойчивости, поэтому оптимальной является комбинация рифампицина с ко-тримазолом или ципрофлоксацином (с учетом чувствительности). Другим препаратом, к которому также до настоящего времени сохранена хорошая чувствительность метициллинрезистентных стафилококков, является фузидиевая кислота.

При сепсисе, вызванном пневмококками, в качестве препаратов начальной терапии следует рассматривать цефалоспорины III поколения, учитывая возрастающую частоту встречаемости штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину. Последнее десятилетие также ознаменовано более частой регистрацией этих штаммов, устойчивых к возникновению цефалоспоринов III–IV поколения и крайне редко — к карбапенемам. Поэтому при планировании антибиотикотерапии следует резервировать ванкомицин, к которому не отмечено резистентности обозначенных возбудителей.

Из грамотрицательных бактерий в этиологии сепсиса преобладают энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*). Наибольшие проблемы возникают

при выделении штаммов энтеробактерий, характеризующихся множественной резистентностью.

Основным механизмом резистентности *Klebsiella pneumoniae* (реже *E. Coli*) к бета-лактатам является продукция БЛРС, гидролизующих незащищенные пенициллины, цефалоспорины I–II поколения и частично — IV поколения.

Клинически важным является документированный факт снижения клинической эффективности цефалоспоринов I–III поколения, а также фторхинолонов и аминогликозидов при выделении штаммов — продуцентов БЛРС. Наиболее надежным режимом терапии сепсиса, вызванного *Klebsiella spp.*, в настоящее время следует признать назначение карбапенемов на раннем этапе лечения. При нетяжелой инфекции в качестве альтернативы возможно назначение цефепима, показавшего хорошую эффективность при инфекциях, вызванных БЛРС-продуцентами.

Другим важным механизмом резистентности грамотрицательных бактерий является индуцибельная гиперпродукция хромосомных бета-лактомаз класса C, гидролизующих защищенные пенициллины и цефалоспорины I–III поколения. Данный механизм резистентности характерен для *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*. По отношению к данным микроорганизмам сохраняют достаточно высокую активность цефепим и карбапенемы.

Большие сложности возникают при проведении АБТ сепсиса, вызванного неферментирующими микроорганизмами — *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* Оба характеризуются множественными механизмами резистентности к антибактериальным средствам разных классов и быстрым формированием устойчивости в процессе терапии. Наиболее надежными лекарственными средствами при выделении *Acinetobacter spp.* являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам. Чувствительность этого микроорганизма к цiproфлоксацину плохо прогнозируема, к другим бета-лактамам антибиотикам чаще наблюдается устойчивость.

Общепринятым стартовым решением терапии псевдомонадной инфекции является цефтазидим в сочетании с амикацином. Это базируется на сохранении достаточного уровня чувствительности *P. aeruginosa* к цефтазидиму (70–90 %). Наименьший уровень устойчивости данного микробного агента отмечен к меропенему и цефепиму (чувствительны более 90 % штаммов), которые следует рассматривать как альтернативные средства при тяжелом сепсисе с ПОН в качестве средства 1-го ряда.

Однако в последние годы появился ряд сообщений о возрастании резистентности *P. aeruginosa* к импинуму, цiproфлоксацину, ингибитор-защищенным бета-лактамам.

Анаэробные микроорганизмы имеют клиническое значение при всех формах сепсиса (преимущественно грамотрицательные *Bacteroides spp.* или *Clostridium spp.* и т. д.).

В подобных ситуациях следует считать оправданным назначение антибактериальных средств с антианаэробной активностью. Некоторые антибиотики широкого спектра действия, проявляющие высокую активность в отношении анаэробных микроорганизмов (защищенные бета-лактамы, карбапенемы), могут использоваться в режиме монотерапии. При этом следует помнить, что цефалоспорины, аминогликозиды и фторхинолоны (кроме моксифлоксацина) клинически значимой активностью против анаэробов не обладают, поэтому должны применяться в сочетании с антианаэробными препаратами — метронидазолом или линкозамидами (клиндамицин, линкомицин).

Однако необходимо подчеркнуть, что в последние годы клиническое значение линкозамидов как антианаэробных антибиотиков снижается из-за широкого распространения устойчивости *Bacteroides* spp. Клиндамицин сохраняет актуальность в схемах терапии инфекций мягких тканей (особенно некротизирующих инфекциях), при которых существенна роль клостридиальной флоры. Он способен подавлять продукцию бактериями токсинов и может использоваться при поражении костной ткани (в том числе и при одонтогенных процессах), так как является остеотропным. В остальных ситуациях при смешанных инфекциях в качестве антианаэробного препарата предпочтение следует отдавать метронидазолу.

Грибковый сепсис относится к наиболее тяжелым формам заболевания с высоким уровнем летальности (50 % и выше). Под грибковым сепсисом, как правило, подразумевают кандидемию и острый диссеминированный кандидоз.

Кандидемией называется однократное выделение *Candida* spp. при посеве крови, полученной при подъеме температуры тела выше 38 °С или при наличии других признаков СВР.

Под диссеминированным кандидозом понимают сочетание кандидемии с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей или выделения *Candida* spp. из двух и более стерильных в норме локусов.

Возможности адекватной терапии грибкового сепсиса на современном этапе ограничены 3 препаратами: амфотерицином В, флуконазолом и каспофунгином.

Для практических целей важно иметь представление о родовой принадлежности кандид, так как некоторые из них (*C. glabrata*, *C. krusei*) могут быть резистентны к азолам (флуконазол), но остаются чувствительными к амфотерицину В и каспофунгину. Амфотерицин В может быть применен в виде оригинального препарата или его липосомальной формы. Последний препарат обладает значительно более низкой токсичностью в сравнении с оригинальным лекарственным средством. Каспофугин является новым препаратом, обладающим высокой активностью по отноше-

нию к возбудителям острого диссеминированного кандидоза. В табл. 11 представлены дозы лекарственных средств, рекомендуемые для внутривенной эмпирической антибактериальной терапии сепсиса [20].

Таблица 11

Дозы для внутривенного введения антибиотиков, рекомендуемые при эмпирической терапии сепсиса по В. Б. Белобородову и соавт. (2006)

Антимикробные лекарственные средства	Дозы
Пенициллины	1–2 млн ЕД 6 раз в сутки (стрептококковые инфекции)
Бензилпенициллин	4 млн ЕД 6–8 раз в сутки (анаэробная инфекция, менингит)
Ампициллин	2 г 4–6 раз в сутки
Оксациллин	2 г 4–6 раз в сутки
Цефалоспорины I–III поколения без антисинегнойной активности	
Цефазолин	2 г 2–3 раз в сутки
Цефатоксим	2 г 3–4 раз в сутки ¹
Цефтриаксон	2 г 1 раз в сутки ¹
Цефуроксим	1,5 г 3 раза в сутки
Цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2 раза в сутки
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 3 раза в сутки
Карбапенемы	
Имипенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки
Меропенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Комбинации Р-лактамов с ингибиторами β-лактамаз	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5 г 3–4 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	3,2 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15 мг/кг в сутки ²
Гентамицин	5 мг/кг в сутки ²
Нетилмицин	4–6 мг/кг в сутки ²
Фторхинолоны	
Левифлоксацин	500–1000 мг 1 раз в сутки
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Пефлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Ципрофлоксацин	400–600 мг 2 раза в сутки
Лекарственные средства с антистафилококковой активностью	
Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Рифампицин	300–450 мг 2 раза в сутки
Фузидиевая кислота	500 мг 4 раза в сутки

Лекарственные средства с антианаэробной активностью	
Клиндамицин	600–900 мг 3 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3 раза в сутки
Метронидазол	500 мг 3–4 раза в сутки
Лекарственные средства с противогрибковой активностью	
Флуконазол	6–12 мг/кг/сут — внутривенная инфузия со скоростью 10 мл/мин
Амфотерицин В	0,6–1 мг/кг/сут — внутривенная инфузия в 400 мл 5%-ного раствора глюкозы со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/ч
Амфотерицин В липосомальный	3 мг/кг 1 раз в сутки
Каспофунгин	В первый день — 70 мг 1 раз в сутки, затем — по 50 мг 1 раз в сутки

Примечание. ¹ при инфекциях ЦНС суточную дозу следует увеличить в 2 раза; ² суточная доза может вводиться в 1 или 2–3 введения.

В результате исследований, проведенных С. А. Кабановой (2010) выполненных на базе Белорусского республиканского центра «Инфекция в хирургии» и УЗ «Витебская областная клиническая больница», изучены данные ведения гнойных ран у всех больных, госпитализированных по поводу гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Видовой состав микроорганизмов изучен у 427 пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области, среди которых выделены разлитые флегмоны, распространившиеся на два и более клетчаточных пространств. Всем пациентам по показаниям производилась хирургическая обработка гнойного очага, консервативное лечение, а также при необходимости — ИТ в условиях реанимационного отделения. Выбор метода обезболивания при оперативном лечении пациентов с разлитыми флегмонами осуществлялся с учетом степени ограничения открывания полости рта, нарушения актов глотания и жевания, а также локализации и распространенности гнойного процесса, степени нарушений функции дыхания и наличия сопутствующих заболеваний. На основании полученных данных о видовом составе микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам, а также учитывая необходимость внутримышечного, а чаще — внутривенного введения антибиотиков, были разработаны схемы эмпирической антибиотикотерапии разлитых флегмон челюстно-лицевой области. При распространенных гнойных процессах до получения результатов микробиологического исследования конкретного больного могут быть использованы следующие антибиотики: пенициллины (пиперациллин, тикарциллин, тикарциллин + клавулат, мезлоциллин), цефалоспорины (цефепим, цефазолин, цефотаксим), карбапенемы (имипенем), аминогликозиды (амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин), фторхинолоны (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин), линкозамиды (клинамицин), ко-

тримаксозол, фосфомицин. В то же время пациентам с разлитыми флегмонами челюстно-лицевой области требуется назначение комбинированной антибиотикотерапии. На основании чувствительности микроорганизмов, а также изучения таблиц взаимодействия антибактериальных препаратов, определены оптимальные сочетания антибиотиков, обладающих синергидным эффектом. Установлено, что необходимо использовать следующие сочетания: пенициллины (пиперациллин, тикарциллин, тикарциллин + клавулат, мезлоциллин) с аминогликозидами (амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин), фторхинолонами (офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин), в исключительных случаях — с рифампицином. Цефалоспорины (цефепим, цефазолин, цефотаксим) могут сочетаться с фторхинолонами (офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин) и рифампицином. Карбапенемы (имипенем) усиливают действие фторхинолонов (офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин). Аминогликозиды (амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин) используются в сочетаниях с пенициллинами (пиперациллин, тикарциллин, тикарциллин + клавулат, мезлоциллин) и фторхинолонами (офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин). Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) усиливают действие фторхинолонов (офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин) и сульфаниламидов (ко-тримаксозол, сульфаметоксозол). Рифампицин проявляет синергизм при взаимодействии с пенициллинами, цефалоспоридами (цефепим, цефазолин, цефотаксим), фторхинолонами (офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин) [10].

Путь введения антимикробных средств. При сепсисе предпочтительным является внутривенное введение антибактериальных средств.

Продолжительность АБТ. АБТ сепсиса следует проводить до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. В общем виде критерии достаточности АБТ сепсиса могут быть представлены следующим образом:

- 1) положительная динамика основных симптомов инфекции;
- 2) отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- 3) нормализация функции ЖКТ;
- 4) нормализация количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы;
- 5) отрицательная гемокультура.

Сохранение только одного из признаков бактериальной инфекции не является абсолютным показанием для продолжения АБТ.

Принятыми сроками АБТ хирургических инфекций следует считать 5–10 дней. Более длительная АБТ нежелательна из-за развития возможных осложнений лечения, риска селекции резистентных штаммов и развития суперинфекции.

Однако в определенных клинических ситуациях требуются более длительные режимы АБТ и, прежде всего, это относится к остеомиелиту и

инфекциям вызванным *S. aureus*. Длительность АБТ у пациентов с указанными ситуациями может составлять 2–3 недели.

Гемодинамическая поддержка

Инфузионная терапия относится к первоначальным мероприятиям поддержания гемодинамики и, прежде всего, — сердечного выброса.

Основными задачами инфузионной терапии у пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области, осложненными сепсисом являются:

- восстановление адекватной тканевой перфузии;
- нормализация клеточного метаболизма;
- коррекция расстройств гомеостаза;
- снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов.

При сепсисе с ПОН и СШ следует стремиться к быстрому достижению (в первые 6 часов после поступления) целевых значений следующих параметров:

- ЦВД — 8–12 мм рт. ст.;
- АДср. — более 65 мм рт. ст.;
- диурез — 0,5 мл/кг/ч;
- гематокрит — более 30 %;
- сатурация крови в верхней полой вене или правом предсердии — не менее 70 %.

Использование данного алгоритма (рис. 5, 6) способствует снижению летальности как при тяжелом сепсисе, так и при СШ.

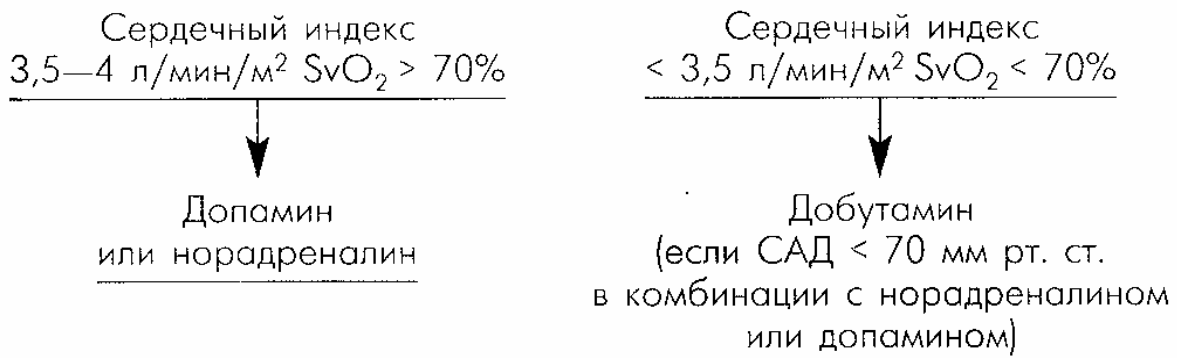


Рис. 5. Алгоритм выбора адренергических лекарственных средств по В. Б. Белобородову и соавт. (2006)

Учитывая значительную вариабельность степени повреждения эндотелия и состояние лимфодренажа в легких, диастолическую функцию желудочков, а также влияние изменений внутригрудного давления однозначно определить величину оптимальной перенагрузки затруднительно и, следовательно, она должна подбираться строго индивидуально для каждого конкретного пациента. Объем инфузионной терапии необходимо под-

держивать таким образом, чтобы ДЗЛК не превышало КОД плазмы (для предотвращения отека легких) и сопровождалось повышением сердечного выброса. При этом следует принимать во внимание параметры, характеризующие газообменную функцию легких, PaO_2 и PaO_2/FiO_2 , а также динамику рентгенологической картины.

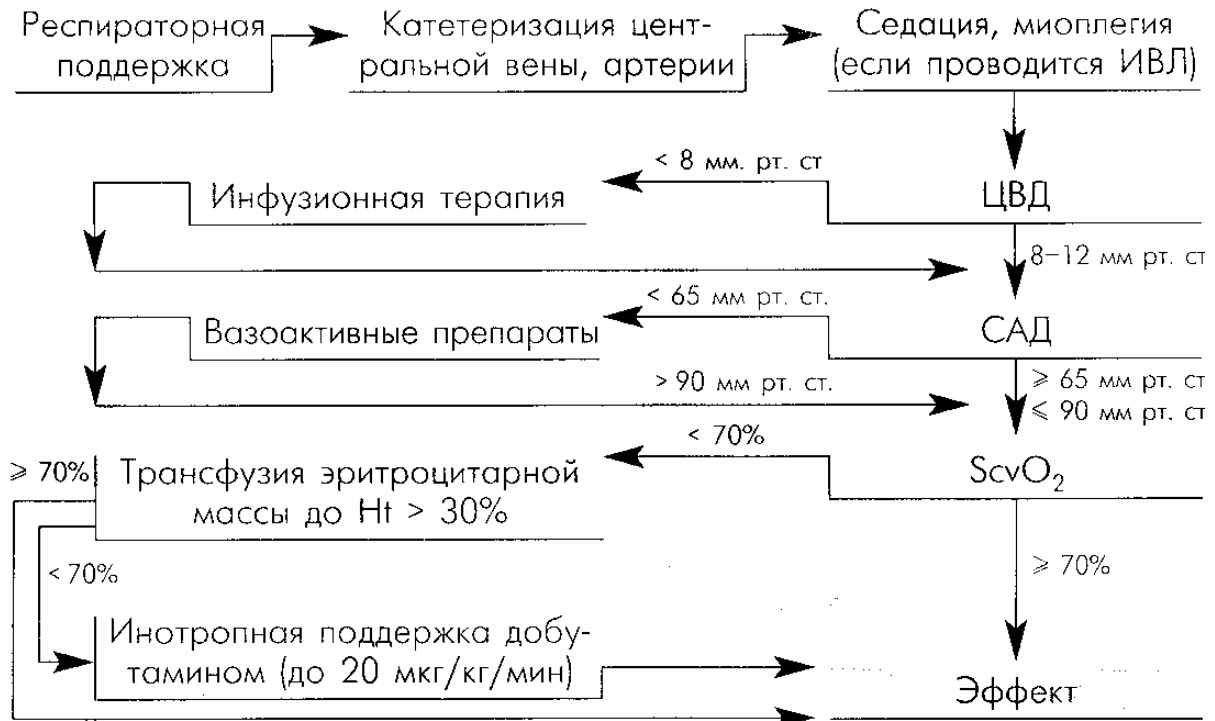


Рис. 6. Алгоритм ранней целенаправленной терапии по В. Б. Белобородову и соавт. (2006)

Для инфузионной терапии сепсиса с практически равной эффективностью используют кристаллоидные и коллоидные растворы, которые имеют как достоинства, так и недостатки. Однако следует помнить, что для адекватной коррекции венозного возврата и уровня перенагрузки требуются значительно большие объемы (в 2–4 раза) инфузии кристаллоидов, чем коллоидов, что обусловлено особенностями распределения растворов между различными секторами. Причем инфузия кристаллоидов сопряжена с более высоким риском отека тканей, а гемодинамический эффект их менее продолжителен, чем у коллоидов. В то же время кристаллоиды не оказывают влияния на коагуляционный потенциал и не провоцируют анафилактических реакций. В связи с перечисленными фактами качественный состав инфузионной поддержки должны определять индивидуальные особенности пациента: степень гиповолемии, фаза ДВС-синдрома, наличие периферических отеков, уровень альбумина крови, степень тяжести острого легочного повреждения.

Плазмозаменители (декстраны, желатиноль, ГЭК) показаны при выраженном дефиците ОЦК.

ГЭК с молекулярной массой 200/0,5 и 130/0,4 имеют потенциальное преимущество перед декстранами из-за меньшего риска утечки через мембрану и отсутствия клинически значимого воздействия на гемостаз.

Использование альбумина при критических состояниях может способствовать повышению летальности. Увеличение КОД при инфузии альбумина носит транзиторный характер, затем в условиях синдрома «капиллярной протечки» происходит дальнейшая экстравазация альбумина. В связи с указанным переливание альбумина следует считать полезным только при снижении его уровня ниже 20 г/л и отсутствии признаков его утечки в интерстиций.

Применение криоплазмы показано при коагулопатии потребления и снижении коагуляционного потенциала крови. Для пациентов с тяжелым сепсисом минимальная концентрация гемоглобина должна находиться в пределах 90–100 г/л. Более широкое использование донорской эритроцитарной массы следует ограничить из-за высокого риска развития таких осложнений как ОПЛ, анафилактические реакции и т. д.

Низкое перфузионное давление требует немедленного подключения лекарственных средств, повышающих сосудистый тонус и/или инотропную функцию сердца. Допамин и/или норадреналин являются в подобной ситуации препаратами первоочередного выбора для коррекции гипотензии у пациентов с тяжелым сепсисом или СШ. Кроме того, необходимо знать, что катехоламины помимо поддержки кровообращения могут вмешиваться в течение системного воспаления, влияя на синтез ключевых медиаторов, обладающих дистантным эффектом, т. е. способствуют снижению синтеза и секреции TNF-альфа активированными макрофагами.

Респираторная терапия

ССВР при сепсисе приводит к неспецифическому поражению паренхимы легких и проявляется развитием ОПЛ или ОРДС, и представляет собой повреждение легких полиэтиологического характера, которому присущи следующие клинические признаки:

- острое начало;
- прогрессирующая артериальная гипоксемия;
- двусторонняя инфильтрация легочных полей на рентгенограмме органов грудной клетки;
- прогрессирующее снижение податливости легочной ткани при отсутствии признаков острой левожелудочковой сердечной недостаточности — кардиогенного отека легких (ДЗЛК < 18 мм рт. ст.).

При этом снижение PaO_2/FiO_2 менее 300 мм рт. ст. соответствует ОПЛ, менее 200 мм рт. ст. — ОРДС. Важно отметить негетерогенность поражения легочной ткани при этих состояниях (пораженные альвеолы находятся рядом с интактными). Для объективной оценки степени тяжести

повреждения легких целесообразно использовать шкалу J. F. Murray (1988) (табл. 12) [42].

Таблица 12

Шкала оценки тяжести повреждения легких

Показатели	Баллы
Рентгенография грудной клетки	
Нет инфильтрации	0
Инфильтрация в 1 квадранте	1
Инфильтрация в 2 квадрантах	2
Инфильтрация в 3 квадрантах	3
Инфильтрация в 4 квадрантах	4
Податливость респираторной системы, мл/см вод. ст.	
> 80	0
60–79	1
40–59	2
20–39	3
< 19	4
Респираторный индекс (P_{aO_2}/F_{iO_2}), мм рт. ст.	
> 300	0
225–299	1
175–224	2
100–174	3
< 100	4
ПДКВ, см вод. ст.	
< 5	0
6–8	1
9–11	2
12–14	3
> 15	4

Для оценки тяжести повреждения легких сумму баллов по шкале делят на 4. Интерпретацию результатов осуществляют следующим образом:

- 0 баллов — отсутствие признаков повреждения легких;
- 0,1–2,5 балла — повреждение легких средней степени тяжести;
- более 2,5 баллов — тяжелое течение ОРДС.

Развивающийся при сепсисе ССВР характеризуется выбросом большого количества медиаторов воспаления и активацией нейтрофилов и макрофагов, вызывающих отек и повреждение эндотелия, «капиллярную протечку», нарушения коагуляции и фибринолиза с микротромбированием сосудов и формированием органной дисфункции.

При ССВР первой мишенью является паренхима легких, что приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, воспалительному процессу в легочной ткани, нарушению синтеза сурфактанта, коллабированию альвеол и нарушению газообмена.

Следует помнить, что легкие при ОРДС участвуют в выработке цитокинов, которые выделяются в системный кровоток, приводя к усилению ССВР и прогрессированию ПОН. Таким образом, при сепсисе кроме системной воспалительной реакции возникает локальная органная воспалительная реакция, которая усиливает системную (рис. 7).

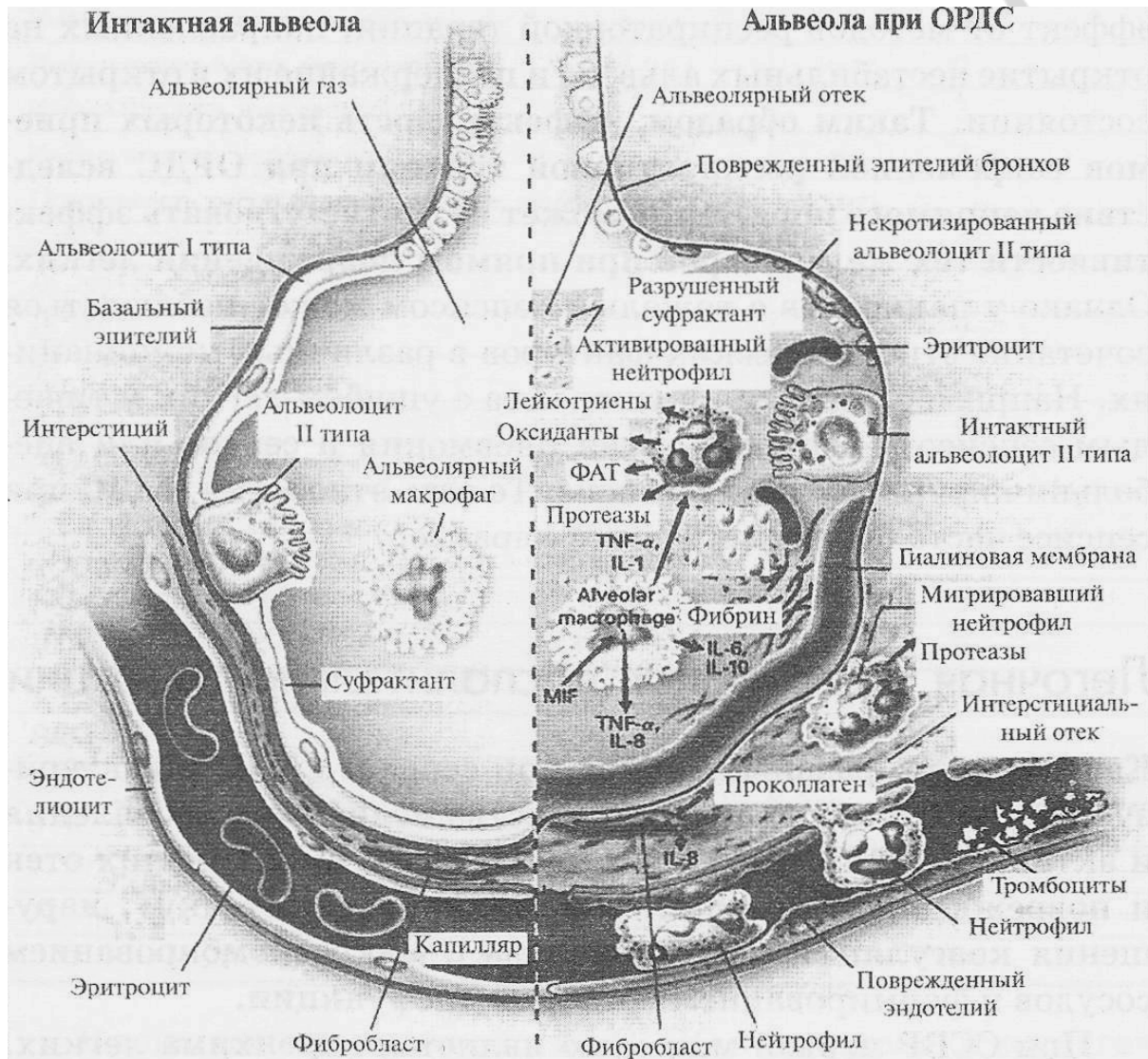


Рис. 7. Механизмы повреждения паренхимы легких при ОРДС по В. Б. Белобородову и соавт. (2006)

Задачи респираторной поддержки при сепсисе следующие:

- 1) обеспечение газообмена;
- 2) уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами;
- 3) предотвращение вентилятор-индуцированного повреждения легких (баротравма, волюмотравма, ателектатическая травма), что препятствует прогрессированию легочной и системной воспалительной реакции.

В задачи респираторной поддержки при тяжелом сепсисе входит оптимизация газообмена: обеспечение артериальной вентиляции (артериально-

го $p\text{CO}_2$ и $p\text{H}$), что осуществляется подбором величины минутной вентиляции легких до достижения нормокопнии (нормовентиляция — 35–45 мм рт. ст. PaCO_2); обеспечение артериальной оксигенации (артериального $p\text{O}_2$), что осуществляется подбором параметров респираторной поддержки с целью максимального вовлечения в газообмен нефункционирующих альвеол.

При оценке оксигенирующей функции легких следует использовать индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, величина которого (при условии, что потребление кислорода, СИ, концентрация гемоглобина в крови постоянны и отсутствует сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина) прямо пропорциональна количеству функционирующих альвеол. Минимальным достаточным следует считать PaO_2 равное 60 мм рт. ст. и SaO_2 — 93 %. При этом не нужно поддерживать PaO_2 выше физиологических величин (100 мм рт. ст.), так как невыполнение доставки кислорода к органам не происходит, а высокие инспираторные фракции кислорода оказывают токсическое влияние на легкие.

Для оценки функционального состояния альвеол рекомендуется ориентироваться на следующие параметры:

1) респираторный индекс, повышение которого указывает на вовлечение в газообмен ранее не функционировавших альвеол, т. е. раскрытие альвеол и поддержание их открытыми (рекрутирование, мобилизация альвеол);

2) PaCO_2 , уменьшение которого также свидетельствует об увеличении объема вентилируемых альвеол, т. е. уменьшении шунта;

3) давление плато (при вентиляции с управляемым объемом), которое обратно пропорционально податливости и прямо пропорционально эластичности респираторной системы;

4) дыхательный объем (при вентиляции с управляемым давлением), который прямо пропорционален податливости и обратно пропорционален эластичности респираторной системы;

5) расчетные показатели податливости респираторной системы и петли «давление–объем».

Оксигенация артериальной крови при ИВЛ зависит от среднего давления в альвеолах, которое контролируется средним давлением в дыхательных путях. Правильный подбор параметров дыхательного цикла дает возможность управлять средним давлением в дыхательных путях.

Следует поддерживать оптимальное среднее давление в дыхательных путях и уменьшать пиковое давление и давление плато, т. е. разница между средним давлением, давлением плато и средним давлением и пиковым давлением должна быть минимальна.

Уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами преследует цель уменьшить повышенную вследствие снижения податливости легочной ткани или повышения сопротивления дыхательных путей работу дыхания, при которой значительно рас-

тет потребление кислорода дыхательными мышцами и увеличивается кислородная «задолженность».

Профилактика волюмотравмы (динамического перераздувания альвеол). Использование при респираторной поддержке высоких дыхательных объемов приводит к перераздуванию альвеол; повреждению паренхимы легких; увеличению проницаемости легочных капилляров; повреждению эндотелия капилляров легких и активации медиаторов воспаления; развитию легочной и прогрессированию системной воспалительной реакции; сдавливанию легочных капилляров с нарушением микроциркуляции легких; нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений с формированием легочной гипертензии и повышением нагрузки на правый желудочек сердца.

При этом значительное внимание следует уделять подбору параметров респираторной поддержки параллельно с величиной дыхательного объема и давления плато, отдавая предпочтение последнему, так как его величина напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода.

Параметры следует подбирать таким образом, чтобы давление плато не превышало 30 см вод. ст. При остром повреждении легких (респираторном дистресс-синдроме) рекомендуется использование дыхательных объемов 6 мл/кг идеальной массы тела. При этом необходимая минутная вентиляция поддерживается увеличением частоты дыхания (методология малых дыхательных объемов).

Распознавание перераздувания альвеол возможно по петле «давление–объем», на которой при появлении перераздувания альвеол появляется верхняя точка перегиба, образно именуемая «крылом птицы» (рис. 8).

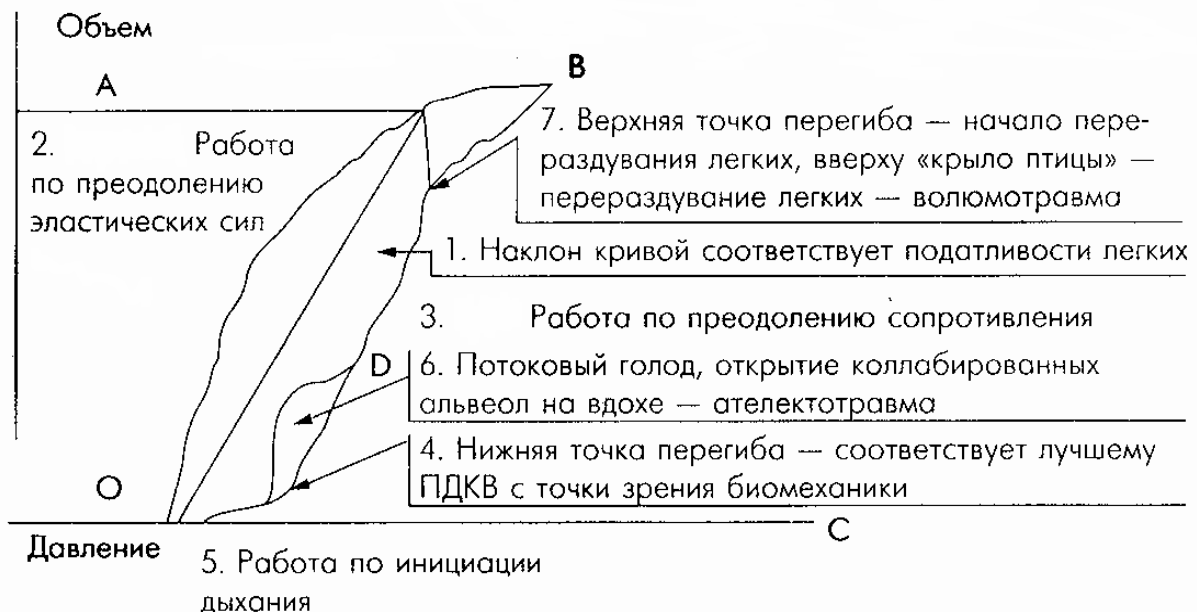


Рис. 8. Клиническое использование петли «давление–объем» по В. Б. Белобородову и соавт. (2006)

При отсутствии верхней точки перегиба на петле «давление–объем» и давления плато меньше, чем 30 см вод. ст., могут быть использованы более высокие дыхательные объемы с учетом биомеханических свойств респираторной системы и функциональных потребностей пациента, не превышающих 10 мл/кг массы тела.

Профилактика ателектатической травмы (коллабирования альвеол и мелких дыхательных путей на выдохе). Ателектатическая травма возникает при циклическом открывании альвеол и мелких дыхательных путей на вдохе и коллабировании их на выдохе вследствие истощения запасов сурфактанта и увеличения вследствие этого сил поверхностного натяжения и объема закрытия легких. Ателектотравма приводит к дополнительному повреждению альвеол, эндотелия капилляров легких и выделению сурфактанта из альвеол в дыхательные пути с усилением коллабирования альвеол (ателектазирование). Цель профилактики ателектатической травмы — увеличение ФОЕ (увеличение объема закрытия легких) и перемещение точки начала вдоха по петле «давление–объем» выше нижней точки перегиба (см. рис. 8). Для увеличения ФОЕ используется оптимальное ПДКВ, тщательный подбор которого по петле «давление–объем» позволяет уменьшить проявление ателектатической травмы и восстанавливать функциональность альвеол. ПДКВ ведет к повышению среднего давления в дыхательных путях, что увеличивает среднее альвеолярное давление, от которого зависит оксигенация артериальной крови, при этом повышение пикового давления и давления плато незначительно. В связи с указанным вклад ПДКВ в вентилятор-индуцированное повреждение легких минимален.

На основании изложенного логически верным будет заключение о том, что дыхательный объем при вентиляции легких должен варьировать в небольших пределах между нижней и верхней точками перегиба петли «давление–объем», что обосновывает использование малых дыхательных объемов с патофизиологической точки зрения.

Профилактика баротравмы. Баротравма приводит к развитию пневмоторакса, пневмамедиастинума, формированию микрокист в интерстиции легких (интерстициальная эмфизема) с развитием системной газовой эмболии, пневмоперитонеума, подкожной эмфиземы. Баротравме подвержены в основном интактные (вентилируемые) участки легочной ткани, где при проведении респираторной поддержки при остром повреждении легких и ОРДС пиковое давление достигает 140 см вод. ст., в то время как в соседних участках оно не превышает 5–10 см вод. ст. При этом повреждающими факторами считаются пиковое давление в дыхательных путях и давление плато. Следует помнить, что величина давления плато напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода. Поэтому при проведении

респираторной поддержки при ОПЛ и ОРДС в первую очередь необходимо избегать превышения давления плато.

Профилактика биотравмы (прогрессирования органной легочной и системной воспалительных реакций). Профилактика биотравмы основывается на противодействии баротравмы, волюмотравмы, ателектаической травмы, каждая из которых ведет к локальному высвобождению медиаторов воспаления ФНО, ИЛ, LT, вазоактивные вещества, прокоагулянты, гамма-интерферон и т. д.) и выделению их в системный кровоток с формированием полиорганной дисфункции при тяжелом сепсисе. Использование протективной вентиляции легких позволяет предотвратить прогрессирование ССВР и MODS при тяжелом сепсисе, что ведет к уменьшению летальности.

Параметры респираторной поддержки. Выбор респираторной поддержки при ОПЛ и ОРДС не является первостепенной задачей, так как в разных режимах возможен подбор параметров респираторной поддержки и дыхательного цикла. Предпочтение необходимо отдавать вспомогательным режимам вентиляции, при которых сам пациент по возможности индуцирует максимальное количество вдохов, так как это ведет к улучшению вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, уменьшению неблагоприятных воздействий на гемодинамику и легочное кровообращение, профилактике атрофии дыхательных мышц.

Подбор параметров респираторной поддержки осуществляется для обеспечения необходимого пациенту потока, объема и давлений в дыхательных путях, а также с целью дозированной нагрузки на дыхательные мышцы.

Дыхательный объем. Применение дыхательного объема в мл/кг идеальной массы тела приводит к значительному снижению летальности у лиц с ОПЛ/ОРДС. При этом необходимо поддерживать адекватный минутный объем вентиляции за счет регулирования частоты дыхания. Допустимо использовать большие дыхательные объемы при высоком метаболизме, большом альвеолярном мертвом пространстве или высокой фракции шунта, когда недопустима гиперкапния, но дыхательный объем не должен превышать 10 мл/кг идеальной массы тела. Также возможно увеличение дыхательного объема до 10 мл/кг идеальной массы тела при восстановлении функции легких, увеличение податливости легочной ткани, высоком сопротивлении дыхательных путей. Но использование больших дыхательных объемов может привести к вентилятор-индуцированному повреждению легких и прогрессированию легочной воспалительной реакции.

Минутный объем вентиляции — параметр, определяющий удаление углекислоты из организма пациента. Он подбирается до достижения приемлемого $PaCO_2$ и зависит от количества выделяемой углекислоты, ве-

личины альвеолярного мертвого пространства, шунта, состояния бронхиальной проходимости.

Частота дыхания находится в прямой связи с минутной вентиляцией и дыхательным объемом. При применении малых дыхательных объемов возможно увеличение частоты до 40 в минуту. При этом необходимо учитывать, что регулирование минутного объема вентиляции частотой дыхания имеет определенные ограничения. Это связано с тем, что повышение частоты дыхания приводит к увеличению аутоПДКВ и вентиляции мертвого пространства, поэтому частота дыхания должна быть максимально уменьшена до приемлемого PaCO_2 .

Скорость пикового инспираторного потока. Средний устанавливаемый диапазон находится в пределах 40–80 л/мин. Пиковый инспираторный поток менее 40 л/мин может быть установлен в режимах полностью управляемой вентиляции при нормальном сопротивлении в дыхательных путях. Пиковые потоки выше 80 л/мин устанавливают при повышенном сопротивлении в дыхательных путях и значительных инспираторных усилиях пациента. При выборе скорости пикового инспираторного потока необходимо максимальное уменьшить для снижения пикового давления в дыхательных путях.

Положительное давление в конце выдоха. ПДКВ при ОПЛ/ОРДС при тяжелом сепсисе подбирают по общепринятым правилам (исходя из концепции оптимального ПДКВ (рис. 9)), при котором достигается максимальная оксигенация и отсутствует отрицательное влияние на гемодинамику.

Цель ПДКВ — поддержание ФОЕ выше объема закрытия ($\text{ФОЕ} > 0,3$), т. е. поддержание альвеол в расправленном состоянии. «Настройка» параметров ПДКВ должна осуществляться в соответствии со следующими принципами:

- ПДКВ должно быть на 2 см вод. ст. выше нижней точки перегиба на петле «давление–объем»;
- должен быть максимальный респираторный индекс;
- должно отсутствовать угнетение гемодинамики (контролируемое мониторингом центральной гемодинамики или косвенно неинвазивной оценкой гемодинамики).

При подборе ПДКВ при ОПЛ/ОРДС возможно как постепенное его повышение с 5 см вод. ст. до оптимального, так и постепенное снижение с 15 см вод. ст. до оптимального. Эмпирически доказано, что оптимальное ПДКВ в большинстве наблюдений находится в пределах 10–15 см вод. ст., поэтому использование ПДКВ менее 10 см вод. ст. нежелательно.

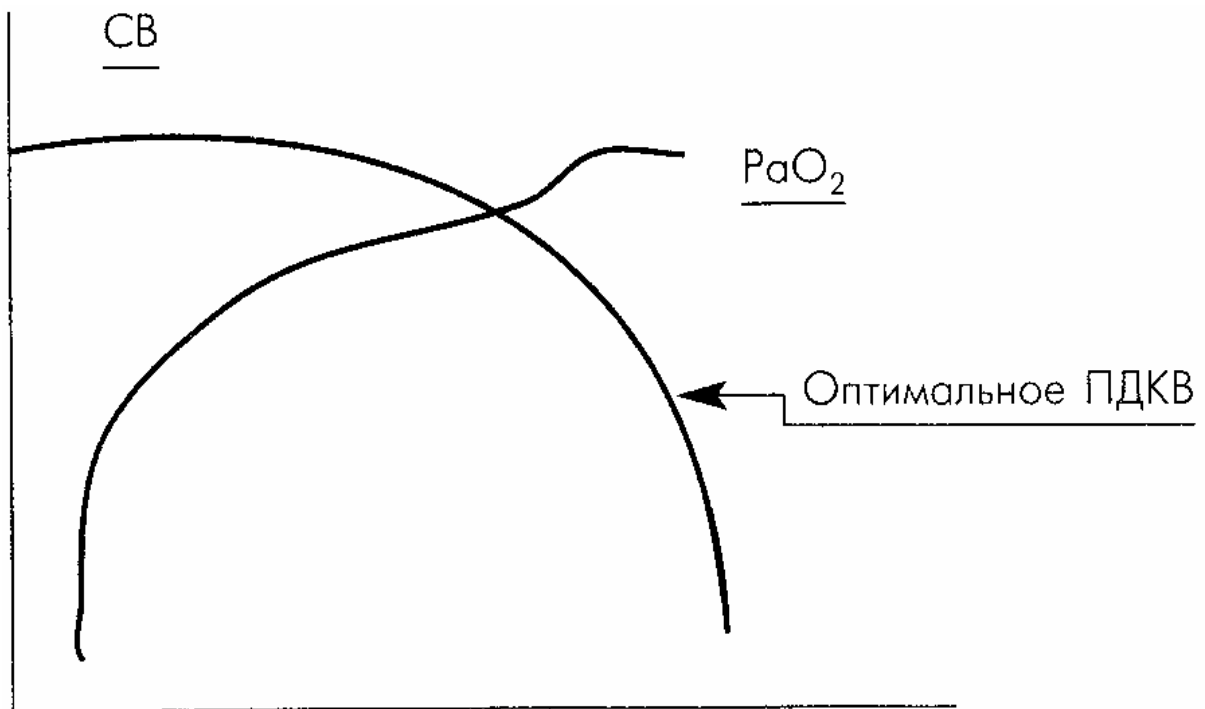


Рис. 9. Оптимальное ПДКВ с позиции транспорта кислорода по В. Б. Белобородову и соавт. (2006)

Инспираторное время, инспираторная пауза, соотношение вдох/выдох, время нарастания давления. Регулирование указанных параметров позволяет подстраивать дыхательный цикл под биомеханические параметры пациента (податливость легочной ткани, сопротивление дыхательных путей и постоянную времени (τ), которая равняется произведению величины податливости и сопротивления дыхательных путей и соответствует времени, выраженному в секундах).

Приблизительный расчет временных параметров возможен исходя из следующих формул:

- дыхательный цикл = время вдоха + время выдоха;
- время выдоха = $3 \cdot \tau$;
- ЧДД = $60 / (\text{время вдоха} + 3 \cdot \tau)$.

Инспираторное время вентиляции с контролем давления (ps CMV, ВІРАР) — один из главных параметров дыхательного цикла, определяющий время, в течение которого поддерживается давление плато, соотношение вдох/выдох, дыхательный объем. В вентиляции с контролем по объему этот параметр может быть задан независимо, определяя соотношение вдох/выдох, продолжительность давления плато, пиковый поток.

Необходимо соблюдать неинвертированное соотношение вдох/выдох меньше 1 : 1,2. Инверсное соотношение вдох/выдох используется при условии сохранения гипоксемии и оптимального ПДКВ.

Инспираторная пауза (плато) позволяет распределять газ между участками легких с разной постоянной времени. При ОРДС наиболее эффек-

тивным следует считать максимально быстрое достижение заданного давления плато и удержание его в течение всего времени вдоха (использование инспираторной паузы, приближенной к инспираторному времени).

Инспираторное давление. В вентиляции с управляемым давлением это один из двух главных параметров дыхательного цикла, который определяет то давление, которое быстро достигается и остается неизменным на протяжении заданного инспираторного времени. Величина инспираторного давления и времени подбирается в соответствии с производными величинами: дыхательным объемом и соотношением вдох/выдох. При этом инспираторное давление не должно превышать 35 см вод. ст.

При переходе с объемной вентиляции на вентиляцию с управляемым давлением следует соблюдать следующий алгоритм:

- 1) установить инспираторное давление в соответствии с давлением плато в объемной вентиляции;
- 2) установить инспираторное время для достижения необходимого соотношения вдох/выдох;
- 3) мониторировать дыхательный объем;
- 4) при недостаточном дыхательном объеме, гиперкапнии, гипоксемии — перенастроить инспираторное давление;
- 5) при необходимости изменения соотношения вдох/выдох — перенастроить инспираторное время.

При переходе с вентиляции в режимах CPAP и PS на вентиляцию с управляемым давлением следует соблюдать следующий алгоритм:

- 1) установить инспираторное давление на уровне 12–15 см вод. ст. выше давления PEEP/CPAP;
- 2) установить инспираторное время для достижения необходимого соотношения вдох/выдох;
- 3) мониторировать дыхательный объем;
- 4) при недостаточном дыхательном объеме, гиперкапнии, гипоксемии — перенастроить инспираторное давление;
- 5) при необходимости изменения соотношения вдох/выдох — перенастроить инспираторное время.

АутоПДКВ — явление, которое возникает при неполном опорожнении альвеол на выдохе, когда остаточный альвеолярный газ создает дополнительное к установленному ПДКВ положительное альвеолярное давление. При некоторых ситуациях оно позволяет дополнительно улучшить оксигенацию. Однако у аутоПДКВ преобладают отрицательные эффекты: угнетение гемодинамики, повышенный риск баротравмы, увеличение работы дыхания при вспомогательных режимах вентиляции. Данные эффекты становятся более выраженными при величине аутоПДКВ большей установочного ПДКВ.

Инспираторная фракция кислорода. Следует использовать фракции кислорода менее 0,6. Использование FiO_2 более 0,6 ведет к токсическому действию на эпителий альвеол с нарушением синтеза сурфактанта и вентилятор-индуцированному повреждению легких.

Высокую инспираторную фракцию кислорода в дыхательной смеси (0,6 и более) следует применять как временную меру при подборе параметров вентиляции легких и при неэффективности всех возможных способов поддержания оксигенации при PaO_2 60 мм рт. ст. и $SaO_2 < 93 \%$.

Повреждающие факторы при искусственной вентиляции легких. К настоящему времени доказанными факторами повреждения легких (факторы агрессии ИВЛ) являются:

- давление плато более 35 см вод. ст.;
- дыхательный объем более 10 мл/ кг;
- инспираторная фракция кислорода более 0,6;
- инвертированное соотношение вдох/выдох;
- неадекватное ПДКВ.

Критерии адекватности искусственной вентиляции легких:

- PaO_2 более 60 мм рт. ст., SaO_2 более 93 %;
- PvO_2 — 35–45 мм рт. ст., SvO_2 более 55 %.

Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе.

Абсолютные:

- 1) отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания;
- 2) нарушение проходимости верхних дыхательных путей;
- 3) респираторный индекс менее 200 мм рт. ст.;
- 4) СШ;
- 5) нарушение гемодинамики (опасные для жизни нарушения ритма, стойкая тахикардия ЧСС более 120 уд./мин, гипотензия).

Относительные (наличие 2 и более факторов является показанием к началу респираторной поддержки):

- 1) респираторный индекс менее 300 мм рт. ст. при сочетании с другими критериями;
- 2) развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД;
- 3) гиперкапния или гипокапния ($PaCO_2$ менее 25 мм рт. ст.);
- 4) тахипноэ более 40 в минуту (24 при обострении хронического obstructивного заболевания легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции;
- 5) снижение жизненной емкости легких менее 10 мл/кг массы тела;
- 6) снижение податливости менее 60 мл/см вод. ст.;
- 7) увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод. ст./л/с;

8) усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц.

Условия начала отмены респираторной поддержки: начало снижения параметров респираторной поддержки возможно только при регрессе патологического процесса в легких (ОПЛ/ОРДС, пневмония) и устранении септического очага, поддерживающего СВР.

Критерии начала снижения респираторной поддержки:

1) ясное сознание, отсутствие неврологических признаков отека головного мозга и патологических ритмов дыхания;

2) респираторный индекс более 300 мм рт. ст.;

3) положительная динамика инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки;

4) стабильность гемодинамики и отсутствие опасных для жизни нарушений ритма при скорости введения дофамина (добутамина) менее 5 мкг/кг/мин, метазона в любых дозировках;

5) увеличивающаяся в динамике статистическая податливость;

6) сопротивление дыхательных путей менее 10 см вод. ст./л/с;

7) отсутствие нарушений кислотно-основного состояния;

8) индекс Тобена менее 105;

9) лихорадка < 38 °С;

10) отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома.

При этом снижение респираторной поддержки производится поэтапно. I этап — уменьшение инспираторной фракции кислорода (FiO_2 меньше 0,4); II этап — постепенное уменьшение аппаратных вдохов до нуля с установкой давления поддержки, равным давлению плато аппаратного вдоха; III этап — постепенное снижение уровня инспираторного давления (под контролем индекса Тобена, который должен быть меньше 105) до 4 см вод. ст. (при наличии эндотрахеальной трубки) или до нуля (при трахеотомической трубке). IV этап — постепенное снижение РЕЕР/CPAP по 1–2 см вод. ст. до нуля.

Контроль гликемии

Одним из важных аспектов комплексной ИТ тяжелого сепсиса является постоянный контроль уровня гликемии и инсулинотерапия. Высокий уровень гликемии и необходимость инсулинотерапии являются факторами неблагоприятного исхода у пациентов с диагностированным сепсисом. В этой ситуации следует стремиться к поддержанию уровня гликемии в пределах 4,5–6,1 ммоль/л. При уровне гликемии более 6,1 ммоль/л должна проводиться инфузия инсулина (в дозе 0,5–1 ЕД/ч) для обеспечения нормогликемии (4,4–6,1 ммоль/л). Контроль концентрации глюкозы необходимо проводить каждые 1–4 ч в зависимости от клинической ситуации.

При выполнении обозначенного алгоритма регистрируется статистически значимое повышение выживаемости пациентов.

Основные принципы использования кортикостероидов

Применение гидрокортизона в дозах 240–300 мг/сут в течение 5–7 дней к комплексу терапии СШ позволяет ускорить стабилизацию гемодинамики, отмену сосудистой поддержки, а также значительно снизить летальность в популяции пациентов с сопутствующей относительной надпочечниковой недостаточностью.

Использование высоких доз ГКС (метилпреднизолон — 30–120 мг/кг/сут 1 день или 9 дней; дексаметазон — 2 мг/кг/сут 2 дня; бетаметазон — 1 мг/кг/сут 3 дня) в терапии СШ нецелесообразно из-за отсутствия влияния на снижение летальности и увеличения риска госпитальных инфекций.

Следует обратить внимание на то, что необходимо отказаться от необоснованного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона. При отсутствии лабораторных доказательств развития относительной надпочечниковой недостаточности к использованию гидрокортизона в дозе 300 мг/сут (на 3–6 введений) необходимо прибегать при рефрактерном СШ или при необходимости введения для поддержания эффективной гемодинамики высоких доз катехоламинов. Эффективность гидрокортизона при СШ, главным образом, связана со следующими механизмами действия ГКС в условиях системного воспаления: активацией I κ B- α и коррекцией относительной надпочечниковой недостаточности. Торможение активности NF- κ B ведет к снижению синтеза индуцибельной NO-синтетазы (NO — наиболее мощный эндогенный вазодилататор), а также к образованию провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы и молекул адгезии.

Применение ГКС при отсутствии септического шока и/или признаков адреналовой недостаточности на фоне сепсиса необоснованно.

Применение активированного протеина С (дротрекогин-альфа активированный, Зигрис)

Одним из характерных нарушений при сепсисе является дискорреляция системной коагуляции (активация коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза), ведущая к гиперфузии и органной дисфункции. Воздействие АПС на систему воспаления реализуется через следующие механизмы: снижение числа присоединения селектинов к лейкоцитам, сопровождающееся предохранением целостности сосудистого эндотелия, играющего важную роль в развитии системного воспаления; снижение высвобождения цитокинов из моноцитов; блокирование высвобождения TNF- α из лейкоцитов; ингибирование выработки тромбина, потенцирующего воспалительный ответ.

Антикоагулянтное, профибринолитическое и противовоспалительное действие АПС обусловлено следующими факторами:

- деградацией факторов Va и Villa, что ведет к подавлению функции тромбообразования;
- активацией фибринолиза за счет подавления PAI-1;
- прямым противовоспалительным эффектом на эндотелиальные клетки и нейтрофилы;
- защитой эндотелия от апоптоза.

Введение АПС в дозировке 24 мкг/кг/ч в течение 96 часов снижает риск летальности исхода на 19,4 %.

Показанием к применению Зигриса является сепсис с тяжестью состояния более 25 баллов по шкале APACHE II или развитие двухкомпонентной ПОН. Обязательным условием назначения является надежное устранение очага инфекции и как можно более раннее начало инфузии АПС.

Иммунокорректирующая терапия

Необходимость внутривенного введения IgG и IgG + IgM связана с их возможностью ограничивать избыточное действие провоспалительных цитокинов, повышать клиренс эндотоксикоза и стафилококкового суперантигена, устранять анергию, усиливать эффект беталактамовых антибиотиков. Использование внутривенного введения иммуноглобулинов в рамках иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и СШ на современном этапе является единственным достоверно доказанным методом иммунокоррекции, повышающим выживаемость пациентов. Наилучший эффект зарегистрирован при использовании препарата «Пентаглобин», который представляет комбинацию IgG и IgM. Стандартный режим дозировки заключается во введении 3–5 мл/кг/сут в течение 3 дней. Наилучшие результаты были получены при использовании иммуноглобулинов в раннюю фазу шока («теплый шок») и у лиц с тяжелым сепсисом и диапазоном индекса тяжести по шкале APACHE II — 20–25 баллов.

Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений

Основным препаратом является гепарин (нефракционированный и низкомолекулярный). Он подавляет рост тромбов, способствует их растворению и предупреждает тромбообразование. Кроме того, он оказывает антисеротониновое и антибрадикининовое действие, благодаря чему играет важную роль в устранении сосудодилататорных и бронхосуживающих эффектов. Первоначально вводится 10–20 тыс. ЕД гепарина внутривенно струйно, затем — 5000 ЕД каждые 4 часа. Эффективнее применять высокие дозы гепарина: внутривенно струйно 20 000 ЕД (300–500 ЕД/кг) с последующей инфузией 5000 ЕД/ч. При этом необходим контроль за гепаринотерапией АЧТВ (достижение несвертываемости в течение более 100 с) 4 раза в су-

тки, затем постепенное снижение дозы на 500–1000 ЕД/ч. Суточная доза должна составлять 30 000–60 000 ЕД.

Продолжительность курса — 7–10 дней, поскольку в эти сроки происходят лизис и организация тромба. За 3 дня до отмены гепарина назначают непрямые антикоагулянты (фенилин, варфарин), так как они вначале снижают уровень протеина С, что может вызвать тромбозы. Продолжительность лечения непрямыми антикоагулянтами должна составлять не менее 3 месяцев.

В последние годы с успехом используются НМГ. Положительными моментами в их использовании являются высокая биодоступность, быстрое всасывание при подкожной инъекции, небольшая кратность введения (1–2 раза в сутки), хорошая переносимость. Одним из НМГ является фраксипарин, который с лечебной целью вводится 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в следующих дозах в зависимости от массы тела пациента (табл. 13).

Таблица 13

Схема применения фраксипарина у пациентов с сепсисом и тромбоемболическими осложнениями

Вес тела пациента, кг	Количество фраксипарина на 1 введение (2 введения в день), мл
45	0,4
55	0,5
70	0,6
80	0,7
90	0,9
100	1,0

Лечение продолжается в течение всего периода повышенного риска до момента полного восстановления двигательной активности больного, но не менее 10 дней.

Противопоказанием к введению НМГ являются острый бактериальный эндокардит, тромбоцитопения при наличии кровотечения или склонности к нему (за исключением коагулопатии потребления), язва желудка и 12-перстной кишки (в остром периоде), сосудистые кровоизлияния головного мозга. Препарат следует применять с осмотрительностью у беременных и больных с почечно-печеночной недостаточностью.

При лечении НМГ с осторожностью следует назначать препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные препараты из-за возможности потенцирования действия.

Тромболитическая терапия. Она показана только при гипотензии, потере сознания, тяжелой гипоксии, остановке сердца. При не угрожающей жизни ситуации введение тромболитических средств не более эффективно, чем применение только гепаринов. Если учесть возможность многочисленных осложнений (пирогенные, анафилактические реакции, ге-

моррагии) и противопоказаний (послеоперационный и послеродовой период до 10 дней, острый церебральный процесс, кровотечения и т. д.), применение тромболитиков можно считать даже противопоказанным.

Для тромболиза используют активаторы эндогенного фибринолиза: различные препараты стрептокиназы («Стрептокиназа», «Кабикиназа», «Целиаза»), средство «Урокиназа», ТАП («Актилизе», «Метализе»).

Лечение препаратом «Стрептокиназа» начинают с внутривенного введения 250 000 ЕД препарата в 50 мл 5%-ного раствора глюкозы в течение 30 мин. Затем на протяжении 12–24 часов продолжается инфузия препарата со скоростью 100 000 ЕД/ч. Для профилактики аллергических реакций одновременно со стрептокиназой вводят 60–90 мг преднизолона.

«Урокиназу» применяют следующим образом: в течение первых 15–30 мин внутривенно вводят 4400 ЕД/кг массы пациента, затем по 4400 ЕД/кг в час на протяжении 12–24 часов.

С заместительной целью для тромболиза вводится генно-инженерный человеческий ТАП «Актилизе» («Альтеплаза»). С 90-х гг. XX в. препарат стал «золотым» стандартом тромболитической терапии. Его недостатком является короткий период полувыведения (4–5 минут), что требует постоянной капельной инфузии препарата в течение 90 мин. «Актилизе» (ТАП) вводят внутривенно 10 мг в течение 2 минут, в последующие 60 минут — 50 мг, затем на протяжении 2 часов — еще 40 мг (100 мг в течение 3 часов). Возможно внутривенное введение 100 мг препарата в течение 2 часов.

Тромболитическая терапия у тяжелых больных с помощью «Актилизе» имеет преимущества перед препаратами «Стрептокиназа» и «Урокиназа», так как дает более быстрый клинический эффект.

«Метализе» («Tenecteplase») — современное тромболитическое средство 3-го поколения, обеспечивающее болюсный тромболитический эффект. Действует практически так же, как физиологический ТАП. Время полувыведения в сравнении с альтеплазой увеличилось на 20 минут. Вводится в течение 5–10 с в виде однократного внутривенного болюса. «Метализе» назначается в индивидуальной дозировке (в зависимости от веса пациента), что делает препарат наиболее безопасным. Используется на догоспитальном этапе. Это существенно улучшает прогноз. Для профилактики ретромбоза на фоне болюсного введения «Метализе» необходимо вводить аспирин, гепарин, так как повреждение интимы реваскуляризированной артерии сохраняется длительно.

При проведении тромболиза возможны следующие осложнения:

- 1) пирогенные и аллергические реакции («Урокиназа», «Актилизе» и «Метализе» практически лишены антигенных свойств);
- 2) геморрагические осложнения в 45–50 % наблюдений;

3) вероятность рецидива тромбоза при лечении активаторами плазминогена, так как идет фрагментация и других венозных тромбов при тромбоэмболической болезни.

Скорость инфузии тромболитического препарата должна быть такой, чтобы поддерживать тромбиновое время в 2–5 раз дольше контрольного. После окончания тромболитической терапии назначают гепарин по схеме. Эффект тромболитического лечения оценивают по регрессу клинических проявлений, электрокардиографических нарушений.

Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта

Данное направление в лечебных мероприятиях у пациентов с сепсисом имеет существенную роль в благоприятном исходе, так как летальность у больных с кровотечениями из стресс-язв ЖКТ варьирует в пределах 64–87 %. Частота возникновения стресс-язв у пациентов, которым не проводятся соответствующие профилактические мероприятия достигает 52,8 %. Вместе с тем профилактическое назначение блокаторов H₂-рецепторов и ингибиторов протонной помпы способно снизить риск осложнений в 2 и более раза [20]. Основным направлением профилактики и лечения поражения ЖКТ у лиц с сепсисом должно являться поддержание рН выше 3,5 (до 6,0). При этом эффективность ингибиторов протонной помпы выше, чем применение H₂-блокаторов. При этом следует обратить внимание на то, что помимо указанных выше лекарственных средств значимая роль в профилактике образования стресс-язв отводится энтеральному питанию, основные принципы которого рассмотрены в разделе «Нутритивная поддержка».

Методы экстракорпоральной детоксикации

Присутствие большого числа различных биологически активных веществ и продуктов метаболизма, принимающих участие в развитии и прогрессировании генерализованного воспаления, являются основанием для применения методов детоксикации, что становится особенно актуальным при отсутствии естественного печеночно-почечного клиренса в условиях ПОН.

Перспективными считаются методы заместительной почечной терапии, которые способны позитивно влиять не только на уремические нарушения гомеостаза пациента с острой или хронической почечной недостаточностью, но и оказывать положительное воздействие на другие органические дисфункции, выявляемые у больных данной категории.

Гемодиализ, базирующийся на диффузии веществ с преимущественно малой молекулярной массой через полупроницаемую мембрану и удалении избыточного количества жидкости из организма пациента по градиенту давления, широко используется при лечении лиц как с хронической,

так и с острой почечной недостаточностью. Кроме адекватной коррекции азотемии в процессе гемофильтрации хорошо элиминируются С3а, С5а, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, β 2-микроглобулин, миоглобулин, паратгормон, лизоцим, α -амилаза, креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза, трансаминаза и т. д. Действие гемофильтрации распространяется также на плазменные белки, включая иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, аминокислоты. Наиболее эффективным способом очищения крови является гемодиализация, сочетающая в себе два способа массопереноса — диффузия и конвекция, распространяющиеся на весь спектр веществ, которые удаляются при гемодиализе и гемофильтрации. Дополнительный вклад в процесс детоксикации вносит сорбционный компонент патологических веществ на мембране гемодиализера.

Плазмообмен (плазмоферез) также является способом коррекции генерализованного воспаления у пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области, осложненными сепсисом. Оптимально применение плазмофереза в постоянном режиме с титрованным удалением в среднем 3–5 объемов плазмы с одновременным замещением ее свежезамороженной плазмой, альбумином, коллоидными и кристаллоидными растворами. При коэффициенте просеивания, равном 1, в процессе плазмофильтрации хорошо элиминируется С-реактивный протеин, гаптоглобулин, С3-фрагмент комплемента, 1-антитрипсин, а также IL-6, тромбоксан В2, гранулоцит-стимулирующий фактор, TNF. Использование сорбентов с целью очищения плазмы самого пациента от патогенных субстратов способствует снижению риска контаминации, связанного с применением чужеродных белков во время процедур.

Нутритивная поддержка

Развитие ПОН при сепсисе сопровождается развитием гиперметаболизма. При этом компенсация энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур, что усугубляет присутствующую органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. В связи с этим искусственная питательная поддержка является одним из важных лечебных мероприятий при сепсисе. Нутритивная поддержка является методом, предотвращающим развитие тяжелого истощения (белково-энергетическая недостаточность) на фоне выраженного гиперкатаболизма и гиперметаболизма, являющихся наиболее характерными метаболическими характеристиками генерализованной воспалительной реакции инфекционного происхождения. Включение энтерального питания в комплекс ИТ предупреждает транслокацию микрофлоры из кишечника, развитие дисбактериоза, повышает функциональную активность энтероцита и защитные свойства слизистой оболочки, снижая степень эндотоксикоза и риск возникновения вторичных инфекционных осложнений.

При осуществлении нутритивной поддержки следует ориентироваться на следующие рекомендации:

- энергетическая ценность — 25–35 ккал/кг в течение 24 ч (острая фаза);
- 35–50 ккал/кг в течение 24 ч (фаза стабильного гиперметаболизма);
- глюкоза — менее 6 г/кг в течение 24 ч;
- липиды — 0,5–1 г/кг в течение 24 ч;
- белки — 1,2–2,6 г/кг в течение 24 ч (0,20–0,35 г азота на кг в течение 24 ч), тщательный контроль за азотистым балансом;
- стандартный суточный набор витаминов + вит. К (10 мг на 24 ч) + вит. В₁ и В₆ (100 мг на 24 ч) + вит. А, С, Е;
- стандартный суточный набор микроэлементов + Zn (15–20 мг в течение 24 ч + 10 мг/л при наличии жидкого стула);
- электролиты Na⁺, K⁺, Ca²⁺ соответственно балансным расчетам и концентрации в плазме (> 16 ммоль в течение 24 ч) + Mg²⁺ (> 200 мг в течение 24 ч).

Раннее начало нутритивной поддержки в сроки 24–36 часов более эффективно, чем с 3–4 суток ИТ. Раннее энтеральное питание рассматривается как альтернатива полному парентеральному питанию.

Выбор метода нутритивной поддержки зависит от степени выраженности питательной недостаточности и состояния функций ЖКТ: пероральный прием энтеральных диет, энтеральное питание, парентеральное питание, парентеральное и энтеральное зондовое питание.

Энтеральное питание является предпочтительным путем введения нутриентов. Однако при сепсисе оно может быть осложнено замедлением эвакуации содержимого желудка и диареей. Дисфункция гладких мышц ЖКТ может привести к застою кишечного содержимого. Когда введение нутриентов энтеральным путем становится неадекватным вследствие непереносимости ЖКТ и предполагается, что энтеральное питание невозможно возобновить в ближайшие 5–7 дней, то необходимо сразу же подключать парентеральное питание. Кроме того, если пациент переносит инфузию энтерального питания с низкой скоростью, то его можно сочетать с парентеральным питанием, осуществляемым через периферическую или центральную вену для поддержки целостности слизистой кишечника.

Пероральный прием энтеральных смесей (сиппинг в виде напитка в сочетании с естественным питанием) следует использовать, когда пациент может питаться самостоятельно через рот, но потребность в белковых и энтеральных нутриентах высока или когда больной не способен усвоить полный объем необходимого лечебного рациона. В качестве смесей энтерального питания по показаниям могут быть использованы стандартные полимерные смеси высокой питательной плотности. Среднесуточный объем готовой смеси — 500–1000 мл при энергетической ценности 1 мл =

1 ккал. Доля энтерального питания в суточном рационе составляет от 25 до 75 %. Адаптацию пациентов к смесям следует проводить постепенно в течение 2–3 дней с увеличением суточной дозы на 50–100 мл. В условиях, когда функции ЖКТ сохранены, но нарушен акт глотания и сознание, внутрижелудочное зондовое питание сбалансированными рационами полностью обеспечивает энергетические и пластические потребности организма в условиях повышенных энергозатрат.

При структурных и функциональных нарушениях ЖКТ применяют внутрикишечное введение питательной смеси. В зависимости от степени кишечной недостаточности на первом этапе следует применять полуэлементные (олигопептидные) смеси в возрастающей концентрации: 10–20 % объемом до 2000–3000 мл. По мере восстановления основных функций ЖКТ переходят на энтеральное введение стандартной смеси в тех же объемах и концентрациях.

Рекомендации по назначению макронутриентов. Энергозатраты. Оценить их клинически у пациентов с сепсисом очень трудно. Все уравнения, используемые для расчета энергозатрат у пациентов с сепсисом, находящихся в критическом состоянии, как правило, оказываются малоинформативными. Однако существует ряд рекомендаций по оценке энергозатрат у больных данной категории:

1. Нужно умножить значение основного обмена, рассчитываемого по уравнению Харриса-Бередицка, на 1,56 :

– для мужчин: $ОО = (66 + (13,7 \cdot ВТ) + (5 \cdot Р) - (6,8 \cdot В)) \cdot 1,56$,

– для женщин: $ОО = (655 + (9,6 \cdot ВТ) + (1,8 \cdot Р) - (4,7 \cdot В)) \cdot 1,56$,

где ОО — основной обмен, ккал; ВТ — вес тела, кг; Р — рост, см, В — возраст, годы; 1,56 — значение стрессового фактора.

2. Умножить значение энергозатрат в покое (измеряются с помощью непрямой калориметрии) на стрессовый фактор (от 1,2 до 1,4).

3. Пациентам с тяжелым течением сепсиса обычно достаточно 30 ккал/кг/сут в первую неделю с момента развития сепсиса и 50–60 ккал/кг/сут в течение второй недели.

Углеводы. Известно, что окисление глюкозы при сепсисе усиливается, и до определенных пределов этот процесс может быть скорректирован экзогенной глюкозой. Ее инфузия не сопровождается активацией симпатической нервной системы, поэтому возникающую термогенную реакцию можно не учитывать. В соответствии с рекомендациями R. R. Wolfe (1997) количество небелковых калорий у пациентов с сепсисом должно обеспечиваться в основном за счет углеводов с добавлением экзогенного инсулина (осторожно, чтобы избежать гипогликемии) для стимуляции анаболизма белка [52]. Однако при скорости инфузии более 5–7 мг/кг/мин усиливается липогенез, и максимальное окисление глюкозы (следовательно и образование энергии) ограничивается 50–60 % от введенной глюкозы. При

этом липиды как в составе смесей для энтерального питания, так и в составе внутривенных эмульсий являются альтернативой углеводам. Однако следует помнить, что углеводы не должны вводиться в дозе более 6 г/кг/сут, так как существует риск развития гипергликемии и активации процессов катаболизма в скелетных мышцах.

Жиры. С большим успехом в качестве источника энергии для пациентов с сепсисом могут быть использованы экзогенные липиды, обладающие двумя ценными свойствами для больных данной категории. Они содержат много калорий (9 ккал/г), что позволяет вводить больше калорий в меньшем объеме (данный факт является преимуществом при энтеральном питании и ограничении объема инфузий, например, при почечной недостаточности или при отеке легких). Дыхательный коэффициент для липидов низкий, что позволяет облегчить отключение от аппарата ИВЛ.

Кроме того, липиды также обладают другими важными свойствами в процессе нутритивной поддержки:

- перенос жирорастворимых витаминов.
- формирование структурных единиц клеточных мембран.

Они являются предшественниками эйкозаноидов, что особенно важно для незаменимых жирных кислот (линолева, линоленовая, арахидоновая), благодаря которым липиды могут выступать в роли иммуномодуляторов.

При парентеральном введении жировых эмульсий рекомендуется режим круглосуточного введения. Предпочтение следует отдавать эмульсиям второго поколения типа МСТ/ЛСТ, демонстрирующим более высокую скорость утилизации из кровеносного русла и окисления у пациентов с септическим осложнением гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.

Белки. Потребности пациента при сепсисе в белках варьируют от 1,5 до 2 г/кг/сут. У некоторых больных они могут достигать 3–4 г/кг/сут. при значительных потерях азота (ожоги, закрытая травма головы). В противоположность данной ситуации потребность в белках и состав белков в рационе меняется при почечной недостаточности. Для оценки потребности пациента в белках используют расчет азотистого баланса. Применяют также определение потери азота по содержанию мочевины в суточной моче (мочевина (г) · 0,58). Потеря азота соответствует потере белка и приводит к уменьшению массы тела (1 г азота = 6,25 белка = 25 г мышечной массы).

Для эффективного синтеза эндогенного белка важно соблюдение метаболического соотношения: небелковые калории/общий азот в диапазоне 1 г азота в 110–130 ккал.

Глутамин. В организме человека содержание глутамина преобладает над другими аминокислотами. Его концентрация в плазме крови со-

ставляет примерно 0,6 ммоль/л, что равно половине объема свободной фракции пула аминокислот в скелетных мышцах и в норме расценивается как заменимая аминокислота, так как синтезируется в организме в достаточном количестве. При лизисе глутамина происходит его частичное окисление, сопровождающееся выделением некоторого количества энергии. Данная аминокислота является донором молекул углерода и азота, используемых в процессе синтеза предшественников нуклеотидов, а также является предшественником межклеточного глутатиона, глюкозы и азота мочевины. Однако при катаболическом стрессе, имеющем место при сепсисе, потребность в глутамине возрастает, так как он является «строительным материалом» для клеток иммунной системы и ЖКТ.

Известно, что при сепсисе происходит снижение концентрации глутамина как в плазме крови, так и в мышцах. Инфузии эндотоксина увеличивают его выброс из мышечной ткани, в связи с чем в ней снижается концентрация глутамина. Кроме того, потребление глутамина в кишечнике у пациентов с сепсисом возрастает. Активность глутаминсинтетазы повышается, а фосфатзависимая глутаминаза (основной фермент, расщепляющий глутамин) не изменяет свою активность. В связи с указанным ряд исследователей считает, что мобилизация глутамина может являться адаптивной реакцией при септическом поражении [22]. Вероятно, глутамин мобилизуется для обеспечения энергией гепатоцитов, энтероцитов, лейкоцитов. Дополнительное введение глутамина значительно повышает пролиферативную способность указанных клеток, что в конечном счете обеспечивает поддержание иммунной системы.

Перечень противопоказаний к нутритивной поддержке включает рефрактерный шок (доза допамина более 15 мкг/кг/мин и АД сист. менее 90 мм рт. ст.); непереносимость сред для проведения нутритивной поддержки; тяжелую некупируемую артериальную гипоксемию; некорректируемую гиповолемию; декомпенсированный метаболический ацидоз; жировую эмболию (для жировых эмульсий); анафилаксию на составляющие питательных сред.

КОНТРОЛЬ И САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Ситуационные задачи

Задача 1. В приемный покой многопрофильной больницы поступил пациент В. В. 52 лет с жалобами на боли в верхней челюсти, иррадиирующие в ухо, висок, глаз; припухлость мягких тканей щеки справа; нарушение общего самочувствия; температуру 38,2 °С. Из анамнеза известно, что в течение 2 последних дней его беспокоил зуб 1.7, леченный несколько дней назад по поводу обострения хронического гранулирующего периодонтита.

Объективно: общее состояние пациента удовлетворительно. Температура тела — 38,5 °С, ЧДД — 22, одышка, ЧСС — 100 уд./мин в покое, пульс прерывистый. Конфигурация лица изменена за счет воспалительного отека щечной области справа. Кожные покровы бледные. При осмотре полости рта мягкие ткани в области зуба 1.7 гиперемированы, отечны. Определяется воспалительный инфильтрат длиной 3 см с очагом флюктуации. Регионарные лимфатические узлы увеличены, болезненны, мягкой консистенции, подвижны, с кожей и подлежащими тканями не спаяны. Анализ крови: лейкоцитоз — $13 \cdot 10^9/\text{л}$ и С-реактивный белок, который превышает стандартное отклонение от нормы более чем в 2 раза. На рентгенограмме: в области апекса зуба 1.7 определяется очаг деструкции костной ткани с нечеткими контурами в виде языков пламени.

1. Поставьте диагноз.
2. Укажите необходимость в госпитализации.

Задача 2. На прием к хирургу-стоматологу обратился пациент Л. С. 27 лет с жалобами на боли в верхней челюсти, иррадиирующие в ухо, висок, глаз, припухлость мягких тканей щеки слева, нарушение общего самочувствия, температуру 37,5 °С. Из анамнеза известно, что в течение 3 последних дней его беспокоил зуб 2.6, леченный 7 дней назад по поводу обострения хронического фиброзного периодонтита.

Объективно: общее состояние пациента удовлетворительное. Температура тела — 37,5 °С, ЧДД — 18, одышка, ЧСС — 8 уд./мин в покое, пульс прерывистый. Конфигурация лица изменена за счет воспалительного отека щечной области слева. Кожные покровы бледные. При осмотре полости рта мягкие ткани в области зуба 2.6 гиперемированы, отечны, определяется воспалительный инфильтрат длиной 2 см с очагом флюктуации. Регионарные лимфатические узлы увеличены, болезненны, мягкой консистенции, подвижны, с кожей и подлежащими тканями не спаяны. Анализ крови: лейкоцитоз — $14 \cdot 10^9/\text{л}$ и С-реактивный белок, который превышает стандартное отклонение от нормы более чем в 2 раза. На рентгенограмме: в области апекса зуба 2.6 — очаг, определяется расширение периодонтальной щели.

1. Поставьте диагноз.
2. Есть ли необходимость в госпитализации?
3. Где следует проводить первичную хирургическую обработку гнойного очага?

Задача 3. В приемный покой многопрофильной больницы поступила пациентка П. П. 40 лет с жалобами на отек мягких тканей в области левой щеки и нижней челюсти слева. Из анамнеза стало известно, что неделю назад больная перенесла ОРВИ, за помощью к врачу не обращалась, лечилась самостоятельно. В течение 3 последних дней ее беспокоил зуб

3.8. Больная за специализированной помощью не обращалась, медикаментозных средств не принимала.

На момент осмотра пациентка предъявляет жалобы на ограничение подвижности нижней челюсти, резкую болезненность при жевании и глотании, расстройство артикуляции и нарушение дыхания.

Объективно: общее состояние пациентки тяжелое, лицо бледное. Температура тела — 38,1 °С, ЧДД — 23, одышка, ЧСС — 104 уд./мин в покое, пульс прерывистый. Конфигурация лица изменена за счет воспалительного отека щечной, поднижнечелюстной и подбородочной областей слева. Отек распространен до нижнего отдела височной области, захватывает щечную область и нижнее веко, спускается в поднижнечелюстную область. Кожа в области зоны отека напряжена, плохо собирается в складку, поверхностные вены расширены. Границы инфильтрата, определяемого пальпаторно, распространяются за пределы жевательной мышцы. Открывание рта пациентки резко ограничено, расстояние между верхними и нижними резцами составляет 2–3 мм. При пальпации со стороны преддверия полости рта определяется уплотнение и болезненность переднего края жевательной мышцы. Регионарные лимфатические узлы увеличены, болезненны, мягкой консистенции, подвижны, с кожей и подлежащими тканями не спаяны. В анализе крови: лейкоцитоз — $15 \cdot 10^9/\text{л}$. На рентгенограмме: зуб 3.8 дистопирован, ретенирован, в области апекса определяется расширение периодонтальной щели. Пациентка была госпитализирована с диагнозом «флегмона подвисочной, околоушно-жевательной, поднижнечелюстной и подбородочной областей от зуба 3.8». Сепсис (ССВР на инвазию микроорганизмов). Было начато соответствующее комплексное лечение. Однако проведенное исследование крови на стерильность не выявило бактериемии, после чего диагноз «сепсис» был снят, и в послеоперационное лечение внесены коррективы.

Правильно ли был снят диагноз и изменена схема лечения? Ответ пояснить.

Ответы

Задача 1.

1. Острый гнойный периостит верхней челюсти от зуба 1.7. Сепсис (ССВР на инвазию микроорганизмов).

2. Пациент в обязательном порядке должен быть госпитализирован в стационар.

Задача 2.

1. Острый гнойный периостит верхней челюсти от зуба 2.6. Сепсис (ССВР на инвазию микроорганизмов).

2. Пациент в обязательном порядке должен быть госпитализирован в стационар.

3. Первичная хирургическая обработка гнойного очага — периостотомию следует проводить в условиях стационара.

Задача 3.

Действия врача нельзя признать верными, так как бактериемия — выделение микроорганизмов из крови — является одним из возможным, но необязательным проявлением сепсиса. У пациентки был очаг инфекции — очаг гнойного воспаления (острый остеомиелит нижней челюсти от зуба 3.8, осложненный флегмоной подвисочной, околоушно-жевательной, поднижнечелюстной и подбородочной областей) и более 2 признаков синдрома воспалительного ответа, а именно: температура тела 38,1 °С, ЧДД — 23, одышка, ЧСС — 104 уд./мин в покое, пульс прерывистый, лейкоцитоз — $15 \cdot 10^9/\text{л}$. Коррекция лечения в этом случае могла привести к сенсбилизации организма больной, хронизации процесса, поражению внутренних органов, в неблагоприятном случае — к летальному исходу.

Тестовые вопросы

1. Рост распространенности сепсиса связан:

- 1) со старением населения;
- 2) увеличением продолжительности жизни лиц с тяжелыми хроническими инвалидизирующими заболеваниями (хронический обструктивный бронхит, почечная недостаточность, сахарный диабет, лейкозы и т. д.);
- 3) более широким включением в схемы терапии глюкокортикоидов и цитостатиков;
- 4) повышением инвазивности лечения, проявляющимся в расширении показаний к обширным радикальным операциям, длительной катетеризации вен и артерий при экстракорпоральной детоксикации;
- 5) все ответы правильные.

2. Когерентный сепсис — это:

- 1) патологический процесс, при котором первичный очаг воспаления не установлен;
- 2) патологический процесс, при котором первичный очаг воспаления определен.

3. К возникновению первичного септического очага в большинстве наблюдений приводят:

- 1) гнойные заболевания кожи и подкожной клетчатки (фурункулы, карбункулы), ожоги, обморожения, раны (в том числе и операционные), острые (реже хронические) гнойно-воспалительные процессы различных органов и тканей (одонтогенный остеомиелит, осложненный абсцессом или флегмоной челюстно-лицевой области, гнойный отит, тонзиллит);
- 2) функциональные методы исследования неинвазивного характера;
- 3) различного рода процедуры при проведении лечебно-диагностических вмешательств и операций (введение катетеров в венозное или

артериальное русло, продленная ИВЛ, пункция, различные вмешательства, в том числе и диагностические).

4. Выделяют следующие пути распространения одонтогенной инфекции:

- 1) интраканаликулярный путь (через канал корня «причинного» зуба);
- 2) периодонтальный (через патологический зубодесневой карман при маргинальном периодонтите);
- 3) травматический;
- 4) гематогенный;
- 5) через ЖКТ;
- 6) лимфогенный;
- 7) по протяжению (например, при нарушении целостности слизистой оболочки альвеолярного отростка воспалительный процесс распространяется на надкостницу, кость и т. д.).

5. Факторами, способствующим генерализации гнойного процесса, следует считать:

- 1) массивность инфектанта;
- 2) видовую специфичность инфектанта;
- 3) биологические особенности бактериальных модулинов;
- 4) размеры и характер первичного септического очага;
- 5) повторную сенсibilизацию организма;
- 6) локализацию первичного септического очага;
- 7) генетически обусловленную индивидуальную резистентность тканей к окружающей микрофлоре;
- 8) все ответы правильные.

6. К оптимальной совокупности факторов вирулентности микробной клетки, от которых зависит патогенность бактериальных модулинов относят:

- 1) агрессивины, инвазины, импедины, модулины;
- 2) адгезины, агрессивины, инвазины, импедины;
- 3) адгезины, агрессивины, инвазины, импедины, модулины;
- 4) адгезины, инвазины, импедины, модулины;
- 5) адгезины, агрессивины, импедины, модулины;
- 6) адгезины, агрессивины, инвазины, модулины.

7. Адгезины — это:

- 1) бактериальные молекулы, обладающие повреждающим действием на клетки-мишени;
- 2) бактериальные белки, позволяющие бактериям проникать внутрь клетки;
- 3) бактериальные компоненты, ингибирующие действие защитных сил макроорганизма;

- 4) бактериальные белки, ответственные за взаимодействие с клетками хозяина (преимущественно эпителиальными);
- 5) бактериальные молекулы, индуцирующие синтез цитокинов.

8. В патогенезе тяжелого сепсиса и септического шока на современном этапе выделяют следующие основные звенья:

- 1) бактериемия и микробная токсемия;
- 2) эндоаутоотоксикоз;
- 3) системный деструктивный васкулит;
- 4) интенсификация процессов гиперкоагуляции с последующим развитием выраженной коагулопатии;
- 5) тромбоцитопения потребления и тромбогеморрагический синдром (в отдельных наблюдениях ДВС-синдром);
- 6) выраженная иммунная недостаточность;
- 7) все ответы правильные.

9. Бактериемия (месяц и более), сопутствующая многим инфекциям циклического течения, вызванного патогенными бактериями и риккетсиями, которые как сепсис не расцениваются, и в большинстве наблюдений заканчивающаяся выздоровлением — это:

- 1) транзиторная бактериемия;
- 2) продолжительная бактериемия.

10. Клиническая значимость регистрации бактериемии заключается:

- 1) в подтверждении диагноза и определении этиологии инфекционного процесса;
- 2) доказательстве механизма развития сепсиса;
- 3) определении тактики лечения;
- 4) аргументации тяжести течения патологического процесса;
- 5) обосновании выбора и смены режима АБТ;
- 6) оценке эффективности лечения.

11. Укажите правильную последовательность развития СВР:

- 1) локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов;
- 2) генерализация воспалительной реакции;
- 3) выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.

12. На пути проникновения микрофлоры из первичного гнойно-септического очага находятся следующие барьеры (уровни), входящие в систему естественной резистентности организма:

- 1) конкурентные взаимодействия с бактериями нормальной микрофлоры (колонизационная резистентность);
- 2) барьеры на пути микробной инвазии (кожа и слизистые оболочки);

3) клеточные и гуморальные механизмы естественной резистентности организма;

4) все ответы правильные.

13. К клеточным факторам системы естественной резистентности организма относят:

1) тканевые макрофаги;

2) лизоцим;

3) нейтрофилы;

4) ЕКК;

5) клетки моноцитарно-макрофагальной системы.

14. К гуморальным факторам системы естественной резистентности организма относят:

1) лизоцим;

2) комплемент;

3) интерферон;

4) нейтрофилы;

5) специфические антитела.

15. Клеточный иммунный ответ заключается:

1) в формировании популяций В-лимфоцитов, синтезирующих специфические антитела класса иммуноглобулинов — G, M, A и E;

2) образовании популяций антигенспецифических Т-лимфоцитов (Т-хелперов 1-го и 2-го типа); цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и Т-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа (обладают способностью выявлять микробный антиген и взаимодействовать с ним).

16. Участие антител, образующихся в результате гуморального иммунного ответа, в каскаде септических реакций определяется:

1) как нейтрализация бактериальных, вирусных и других токсинов за счет действия IgG;

2) опсонизация микроорганизмов за счет IgG и в меньшей степени — IgA;

3) лизис микробов (в основном грамотрицательных) за счет совместного действия IgM и системы комплемента;

4) подавление активности микроорганизмов за счет секреторного иммуноглобулина А (SIgA) в клетках эпителия слизистых оболочек;

5) образование антигенспецифических Т-лимфоцитов (CD4+) — Т-хелперов.

17. Какие основные группы веществ, объединенных по их доминирующему действию на клетки включает цитокиновая сеть?

1) интерлейкины (факторы взаимодействия между лейкоцитами);

2) интерфероны (цитокины с противовирусной активностью);

- 3) факторы некроза опухолей (цитокины с цитотоксической активностью);
- 4) стромальные соединительнотканые клетки, продуцирующие КСФ;
- 5) колониестимулирующие факторы (гемопоэтические цитокины).

18. Цитокины при развитии сепсиса вызывают ряд опосредованных процессов. При этом ИЛ-6:

1) активирует Т- и В-лимфоциты; стимулирует образование БОФ воспаления и продукцию провоспалительных медиаторов (ИЛ-6; ИЛ-8; ФНО), ФАТ; гемопоэз; температуру тела;

2) стимулирует продукцию ФНО- α и ИФ; увеличивает пролиферацию и цитотоксические свойства Т-лимфоцитов;

3) активирует В- и Т-лимфоциты, макрофаги; усиливает выработку IgE; приводит к развитию аллергических реакций;

4) активирует Т-лимфоциты; стимулирует дифференциацию активированных В-клеток и пролиферацию активированных Т- и В- лимфоцитов; повышает температуру тела; стимулирует синтез БОФ; приводит к обострению хронических воспалительных инфекционных процессов и хронизации острых;

5) стимулирует активность гранулоцитов, хемотаксис, усиливает нейтрофильный лейкоцитоз и ангиогенез; выступает как индуктор движения фагоцитов;

6) тормозит синтез воспалительных цитокинов; подавляет активность Т-хелперов 1-го типа и макрофагов; стимулирует синтез IgM и IgA; защищает клетки от апоптоза;

7) регулирует соотношение клеточного и гуморального иммунного ответа в направлении Т-хелперов 1-го типа; стимулирует активность ЕКК, обуславливает дифференциацию цитотоксических Т-лимфоцитов; активирует В-лимфоциты; обуславливает выход стволовых кроветворных клеток в циркуляцию.

19. Нейтрофилы характеризуются выполнением следующего комплекса функций:

1) поглощение внеклеточных бактерий и их фагоцитирование; продуцирование цитокинов (ИЛ-1; ИЛ-8; ИЛ-12; ФНО- α , α -ИФ); активация и вовлечение в борьбу с микробными возбудителями новых эшелонов клеток, поступающих в первичный очаг инфекции.

2) продуцирование цитокинов (ИЛ-1; ИЛ-8; ИЛ-12; ФНО- α , α -ИФ); активация и вовлечение в борьбу с микробными возбудителями новых эшелонов клеток, поступающих в первичный очаг инфекции.

3) поглощение внеклеточных бактерий и их фагоцитирование; активация и вовлечение в борьбу с микробными возбудителями новых эшелонов клеток, поступающих в первичный очаг инфекции.

20. В развитии синдрома полиорганной недостаточности при хирургическом сепсисе выделяют следующие основные стадии:

- 1) индукционная, или стадия активации (активация гуморальных и клеточных факторов, запускающих дальнейшие механизмы; пусковой механизм — первичный септический шок);
- 2) каскадная, или медиаторная (сопровождается избыточной продукцией и активацией медиаторов воспаления);
- 3) вторичная аутоагрессия (выраженная ПОН и стабильный гиперметаболизм; приводит к потере способности организма больного к самостоятельной регуляции гомеостаза);
- 4) иммунопаралича (необратимые полиорганные нарушения);
- 5) терминальная;
- 6) все ответы правильные.

21. Выделяют следующие физиологические механизмы СПОН:

- 1) медиаторный, в который включают СПОН как аутоиммунное поражение;
- 2) иммунопаралича (необратимые полиорганные нарушения);
- 3) микроциркуляторный и связанные с ним реперфузионные механизмы;
- 4) инфекционно-септический механизм, с которым связывают гипотезу «кишечник как недренированный абсцесс»;
- 5) феномен «двойного удара».

22. К системе барьеров, отделяющих внутреннюю среду организма от содержимого кишечника, относят:

- 1) гликокаликс энтероцитов и тесные соединения между ними;
- 2) IgA, высвобождаемый в просвет пищеварительного тракта в составе слюны, желчи и кишечного секрета и предотвращающий фиксацию бактерий на энтероцитах;
- 3) мукоциты, секретирующие муцин, содержащий IgA и покрывающий слизистую оболочку;
- 4) лимфоциты и резидентные макрофаги подслизистого слоя стенки кишечника;
- 5) слежение за антигенным составом кишечного содержимого локальными лимфатическими образованиями, в котором основу системы регуляции иммунного ответа составляют М-клетки, покрывающие пейеровы бляшки;
- 6) система резидентных макрофагов печени, участвующая в детоксикации иммуночужеродных субстанций, поступающих по крови из кишечника;
- 7) цитолиз бактерий под влиянием протеолитической активности желудочного сока и кишечного секрета, который считают главным бактерицидным механизмом;

8) неспецифические антибактериальные механизмы (лизоцим, лактоферрин и т. д.);

9) желчные кислоты, во многом обуславливающие биотрансформацию микробных эндотоксинов в просвете кишечника;

10) дефекация, периодически снижающая внутрипросветное давление, повышение которого может способствовать миграции кишечных бактерий через эпителиальный покров кишки;

11) все ответы правильные.

23. SIRS — это:

1) системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и т. д.), характеризующаяся двумя или более признаками из следующих: температура ≥ 38 °С или ≤ 36 °С; ЧСС ≥ 90 /мин; ЧД > 20 /мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.); лейкоциты крови $> 12 \cdot 10^9$ /л или $< 4 \cdot 10^9$ /л; незрелых форм > 10 %;

2) наличие очага инфекции и 2 или более признаков синдрома системного воспалительного ответа;

3) сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии (проявлением последнего, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания);

4) сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.

24. Достоверный диагноз сепсиса по данным В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда (2006) основывается на следующих признаках:

1) клинические проявления инфекции или выделение возбудителя;

2) ССВР;

3) ПОН;

4) лабораторные маркёры системного воспаления (специфичным является повышение в крови уровня прокальцитонина, С-реактивного протеина, а также наличие ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО).

25. Комплексное лечение пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области, осложненными сепсисом, должно складываться из следующих основных составляющих:

1) хирургическое лечение;

2) антибактериальная терапия;

3) гемодинамическая поддержка;

4) респираторная терапия;

5) контроль гликемия;

6) использование кортикостероидов;

- 7) применение активированного протеина С (дротрекогин-альфа активированный, Зигрис);
- 8) заместительная терапия;
- 9) иммунокорректирующая терапия;
- 10) профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений;
- 11) профилактика стресс-повреждений ЖКТ;
- 12) методы экстракорпоральной детоксикации;
- 13) нутритивная поддержка.

26. Микробиологическая диагностика при гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области, осложненных сепсисом, должна включать следующие базовые составляющие:

- 1) исследование вероятного гнойно-воспалительного очага;
- 2) ротовой жидкости;
- 3) периферической крови;
- 4) мочи.

27. Критерии достаточности АБТ могут быть представлены следующим образом:

- 1) положительная динамика основных симптомов инфекции;
- 2) отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- 3) нормализация температуры тела;
- 4) нормализация функции ЖКТ;
- 5) нормализация количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы;
- 6) отрицательная гемокультура.

28. Основными задачами инфузионной терапии следует считать:

- 1) восстановление адекватной тканевой перфузии;
- 2) нормализация клеточного метаболизма;
- 3) коррекция расстройств гомеостаза;
- 4) нормализация дыхания;
- 5) снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов.

29. Для острого распространенного дистресс-синдрома характерны следующие клинические признаки:

- 1) острое начало;
- 2) прогрессирующая артериальная гипоксемия;
- 3) двусторонняя инфильтрация легочных полей на рентгенограмме органов грудной клетки;
- 4) прогрессирующее снижение податливости легочной ткани при отсутствии признаков острой левожелудочковой сердечной недостаточности — кардиогенного отека легких (ДЗЛК < 18 мм рт. ст.);
- 5) все ответы правильные.

30. К задачам респираторной поддержки относят:

- 1) обеспечение газообмена;
- 2) восстановление гомеостаза организма;
- 3) уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами;
- 4) предотвращение вентилятор-индуцированного повреждения легких (баротравма, волюмотравма, ателектатическая травма), что препятствует прогрессированию легочной и системной воспалительной реакции.

31. На современном этапе доказанными факторами повреждения легких при ИВЛ являются:

- 1) давление плато более 35 см вод. ст.;
- 2) дыхательный объем более 10 мл/кг;
- 3) инспираторная фракция кислорода более 0,6;
- 4) P_{aO_2} более 60 мм рт. ст., SaO_2 более 93 %;
- 5) инвертированное соотношение вдох/выдох;
- 6) неадекватное ПДКВ.

32. К абсолютным критериям начала респираторной поддержки следует относить:

- 1) отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания;
- 2) нарушение проходимости верхних дыхательных путей;
- 3) снижение респираторного индекса менее 200 мм рт. ст.;
- 4) СШ;
- 5) нарушение гемодинамики (опасные для жизни нарушения ритма, стойкая тахикардия, ЧСС более 120 уд./мин, гипотензия);
- 6) респираторный индекс менее 300 мм рт. ст. при сочетании с другими критериями.

33. К относительным критериям начала респираторной поддержки следует относить:

- 1) респираторный индекс менее 300 мм рт. ст. при сочетании с другими критериями;
- 2) развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением функции внешнего дыхания;
- 3) отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания;
- 4) гиперкапния или гипокапния (P_{aCO_2} менее 25 мм рт. ст.);
- 5) тахипноэ более 40 в минуту (24 при обострении хронического obstructивного заболевания легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции;
- 6) снижение ЖЗЛ менее 10 мл/кг массы тела;
- 7) снижение податливости менее 60 мл/см вод. ст.;

8) увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод. ст./л/с;

9) усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц.

34. Антикоагулянтное, профибринолитическое и противовоспалительное действие активного протеина С обусловлено следующими факторами:

1) деградация факторов Va и Villa, что ведет к подавлению функции тромбообразования;

2) активация фибринолиза за счет подавления PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена);

3) прямой противовоспалительный эффект на эндотелиальные клетки и нейтрофилы;

4) блокирование высвобождения TNF- α из лейкоцитов;

5) защита эндотелия от апоптоза.

35. При осуществлении нутритивной поддержки следует ориентироваться на следующие рекомендации и показатели:

1) энергетическая ценность — 25–35 ккал/кг/24 ч (острая фаза);

2) 35–50 ккал/кг/24 ч (фаза стабильного гиперметаболизма);

3) глюкоза — менее 6 г/кг/24 ч;

4) липиды — 0,5–1 г/кг/24 ч;

5) белки — 1,2–2,6 г/кг/24 ч (0,2–0,35 г азота/кг/24 ч), тщательный контроль за азотистым балансом;

6) витамины — стандартный суточный набор + вит. К (10 мг/24 ч) + вит. В1 и В6 (100 мг/24 ч) + вит. А, С, Е;

7) значение основного обмена, рассчитываемого по уравнению Харриса-Бередицка;

8) микроэлементы — стандартный суточный набор + Zn (15–20 мг/24 ч + 10 мг/л при наличии жидкого стула);

9) электролиты — Na⁺, K⁺, Ca²⁺ соответственно балансным расчетам и концентрации в плазме (> 16 ммоль/24 ч) + Mg²⁺ (> 200 мг/24 ч).

ОТВЕТЫ

1 — 5; 2 — 1; 3 — 2; 4 — 1, 2, 3, 4, 6, 7; 5 — 1, 2, 3, 4, 5, 7; 6 — 3; 7 — 4; 8 — 7; 9 — 2; 10 — 1, 2, 4, 5, 6; 11 — 1, 3, 2; 12 — 4; 13 — 1, 3, 4, 5; 14 — 1, 2, 3, 5; 15 — 2; 16 — 1, 2, 3, 4; 17 — 1, 2, 3, 5; 18 — 4; 19 — 1; 20 — 6; 21 — 1, 3, 4, 5; 22 — 11; 23 — 1; 24 — 1, 2, 4; 25 — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13; 26 — 1, 3; 27 — 1, 2, 4, 5, 6; 28 — 1, 2, 3, 5; 29 — 5; 30 — 1, 3, 4; 31 — 1, 2, 3, 5, 6; 32 — 1, 2, 3, 4, 5; 33 — 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9; 34 — 1, 2, 3, 5; 35 — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрикосов, А. И.* Патологическая анатомия / А. И. Абрикосов, Ч. И. Струков. М., 1954. С. 137–145.
2. *Авцын, А. П.* Очерки военной патологии / А. П. Авцын. М., 1946. 119 с.
3. *Арапов, Д. А.* Анаэробная газовая инфекция / Д. А. Арапов. М. : Медицина, 1972. 216 с.
4. *Блинов, Н. И.* Трудности и ошибки диагностики острых заболеваний органов брюшной полости / Н. И. Блинов, Г. А. Гомзяков. Л. : Медгиз., 1962. 243 с.
5. *Воспалительные* заболевания челюстно-лицевой области и шеи / Н. Н. Божанов [и др.] ; под ред. А. Г. Шаргородский. М. : Медицина, 1985. 352 с.
6. *Горизонтов, П. Д.* Гомеостаз / П. Д. Горизонтов. М. : Медицина, 1981. С. 576.
7. *Давыдовский, И. В.* Sepsis lenta / И. В. Давыдовский // Патологическая анатомия и патогенез болезней человека : рук. для врачей ; под ред. А. И. Абрикосова. М. : Медгиз, 1956. Т. 1. С. 566–574.
8. *Завада, Н. В.* Хирургический сепсис : учеб. пособие / Н. В. Завада, Ю. М. Гаин, С. А. Алексеев. Минск : Новое знание, 2003. 237 с.
9. *Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь* : учеб. пособие : под ред. В. Д. Малышева. М. : Медицина, 2000. 464 с.
10. *Кабанова, С. А.* Эмпирическая антибиотикотерапия разлитых флегмон челюстно-лицевой области / С. А. Кабанова // Материалы 9-й Междунар. науч.-практ. конф. по стоматологии в рамках 6-й Междунар. специализир. выставки «Стоматология Беларуси 2010», Минск, 28–30 октября 2010 г. ; под ред. проф. И. О. Походенько-Чудаковой, Т. Н. Тереховой, И. Е. Шотт. Минск : Техника и коммуникации, 2010. С. 236–238.
11. *Козлов, В. К.* Сепсис : этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. СПб. : Диалект, 2006. 304 с.
12. *Колесов, А. П.* Анаэробные инфекции в хирургии / А. П. Колесов, А. В. Столбовой, В. И. Кочеровец. Л. : Медицина. 1989. 160 с.
13. *Костюченко, А. Л.* Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине / А. Л. Костюченко, Э. Д. Костин, А. А. Курыгин. СПб. : Спец. литература, 1996. 330 с.
14. *Кубаев, Р. Э.* Клинико-гениалогический анализ родословных детей, больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюсти / Р. Э. Кубаев, Н. М. Шавази // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2001. № 3. С. 152–158.
15. *Мальцева, Л. А.* Сепсис : этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, Н. Ф. Мосенцев. М. : МЕДпресс-информ, 2005. 176 с.
16. *Матрос-Таранец, И. Н.* Анализ летальности больных острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / И. Н. Матрос-Таранец, О. Л. Слободяник, И. А. Шубмессер // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2003. Т. 12. № 1. С. 24–27.
17. *Общая хирургия* : учеб. пособие / Г. П. Рычагов [и др.]. Минск : Интерпресс-сервис; Книжный Дом, 2002. 928 с.
18. *Походенько-Чудакова, И. О.* Оптимизация подходов к интубации пациентов с разлитыми гнойно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Г. В. Янкович, Е. В. Рудая // Медицина критических со-

стояний. Перспективы, проблемы, решения : сб. статей. Екатеринбург : МЗ Свердловской обл. ; Бонум, 2006. С. 111–115.

19. *Руфанов, И. Г.* Печеночно-почечный синдром / И. Г. Руфанов // Советская хирургия. 1933. Т. 5. С. 1–3.

20. *Сепсис* в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика : прак. рук. / В. Б. Белобородов [и др.] ; под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М. : Литера, 2006. 176 с.

21. *Сепсис* и полиорганная недостаточность / В. Ф. Саенко [и др.]. Кривой Рог : Минерал, 2005. 466 с.

22. *Сепсис* : клинко-патофизиологические аспекты интенсивной терапии : рук. для врачей / В. В. Мороз [и др.] // Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. 291 с.

23. *Стражеско, Н. Д.* О раневом сепсисе / Н. Д. Стражеско // Советская медицина. 1944. № 1–2. С. 112–114.

24. *Тимофеев, А. А.* Основы челюстно-лицевой хирургии : учеб. пособие / А. А. Тимофеев. М. : Медицинское информационное агентство, 2007. 696 с.

25. *Фениш, Х.* Карманный атлас анатомии человека на основе Международной номенклатуры / Х. Фениш, В. Даубер ; пер. с англ. С. Л. Кабака, В. В. Руденка ; под ред. С. Д. Денисова. Минск : Вышэйшая школа, 1996. 464 с.

26. *Хирургические инфекции* : рук. / под. ред. А. И. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. СПб : Питер, 2003. 864 с.

27. *American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference* : difinitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. 1992. Vol. 20. P. 864–874.

28. *An international sepsis survey* : a study of doctors knowledge and perception about sepsis / G. Ramsay [et al.] // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31. P. 300–305.

29. *Angus, D. C.* Epidemiology of sepsis : an update / D. C. Angus, R.S. Wax // Crit. Care Med. 2001. Vol. 29. Suppl. 7. P. 109–116.

30. *APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* : physiologically based classification system / W. A. Knaus [et al.] // Crit. Care Med. 1981. Vol. 9. P. 591–597.

31. *APACHE II* : a severity of disease classification system / W.A. Knaus [et al.] // Crit. Care Med. 1985. Vol. 13. P. 818–829.

32. *Assesment oftherapevtic measures in toxic septicaemia* / D. Motomanca [et al.] // Resuscitation. 1997. Vol. 5. P. 249–258.

33. *Balk, R. A.* Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and Clinical Manifestations / R. A. Balk // Crit. Care Clin. 2000. Vol. 16. № 2. P. 214–226.

34. *Bone, R. C.* The sepsis syndrome. Definition and general approach to management / R. C. Bone // Clin. Chest. Med. 1996. Vol. 17. № 2. P. 175–181.

35. *Cook, D.* Colloid use for fluid resuscitation : evidence and spin / D. Cook, G. Guyatt // Ann. Intern. Med. 2001. Vol. 135. P. 205–208.

36. *Immunoparalysis* in sepsis — form phenomenon to treatment strategies / W. D. Docke [et al.] // Transplantation medicine. 1997. Vol. 9. P. 55–65.

37. *Immunoparalysis* in sepsis — form phenomenon to treatment strategies / W. D. Docke [et al.] // Transplantation medicine. 1997. Vol. 9. P. 55–65.

38. *Impact* of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit / D. P. Raymond [et al.] // Crit. Care Med. 2001. Vol. 29. P. 1101–1108.

39. *Jimenez, M. F.* Source control in the management of sepsis «Surviving sepsis Campaign guidelines for management severe sepsis and septic shock» / M. F. Jimenez, J. C. Marshall // Intensive Care Med. 2001. Vol. 27. P. 49–62.

40. *Majesci, J. A.* Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis / J. A. Majesci, J. W. Alexander // *Am. J. Surg.* 1983. Vol. 145. P. 784–787.
41. *Marshall, J. C.* SIRS, MODS and the brave new world of ICU acronyms. Have they helped us / J. C. Marshall // *Multiple Organs Failure. Pathophysiology, Prevention and Therapy* / eds. A. T. Baue, E. Faist, D. E. Fry. Springer, 2000. P. 14–23.
42. *Murray, J. F.* Respiratory medicine / J. F. Murray, J. A. Nadel. Philadelphia : SaundersCo. 1994. 204 p.
43. *Opal, S.* Clinical gram-positive sepsis / Does it fundamentally differ from Gram-negative bacterial sepsis? / S. Opal, J. Cohen // *Crit. Care Med.* 1999. Vol. 27. P. 1608–1616.
44. *SCCM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference* / M. M. Levy [et al.] // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31. № 4. P. 1250–1256.
45. *Schottmuller, H.* Ueber die Pathogenität anaërober Bazillen / H. Schottmuller // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1918. Vol. 44. S. 1440.
46. *Sepsis* : a new hypothesis for pathogenesis of the disease process / R. C. Bone [et al.] // *Clin. Chest. Med.* 1996. Vol. 17. P. 164–165.
47. *Serum concentrations of granulocyte-colony stimulating factor in complicated Plasmodium falciparum malaria* / B. Stoiser [et al.] // *European Cytokine Network.* 2000. № 11 (1). P. 75–80.
48. *SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock* : incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients / D. Pittet [et al.] // *Ibid.* 1995. Vol. 21. P. 302–309.
49. *The Italian sepsis study* : preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock / J. Salvo [et al.] // *Intensive Care Med.* 1995. Vol. 21. P. 244–249.
50. *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units* : results of a multicenter, prospective study working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent [et al.] // *Crit. Care Med.* 1998. Vol. 26. P. 1793–1800.
51. *Vincent, J. L.* Hemodynamic support in sepsis shock / J. L. Vincent // *Intens. Care Med.* 2001. Vol. 27. P. 80–89.
52. *Wolfe, R. R.* Substrate utilization/insulin resistance in sepsis/trauma / R. R. Wolfe // *Baillieres. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 11. P. 645–657.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Сепсис у пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области.....	5
Мотивационная характеристика темы.....	6
История изучения сепсиса.....	8
Этиология сепсиса.....	10
Роль первичного септического очага в развитии сепсиса.....	10
Факторы, способствующие генерализации гнойно-воспалительного процесса.....	13
Особенности механизмов действия на организм грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов при развитии септического поражения.....	14
Патогенез сепсиса.....	16
Общие вопросы патогенеза одонтогенного сепсиса.....	16
Роль противoinфекционных механизмов макроорганизма в патогенезе сепсиса.....	21
Значение воспалительных медиаторов в патогенезе септического состояния.....	24
Синдром полиорганной недостаточности при септическом поражении....	28
Современная терминология, клинические признаки и диагностика сепсиса.....	32
Интенсивная терапия.....	41
Основные принципы интенсивной терапии.....	41
Хирургическое лечение сепсиса.....	42
Антибактериальная терапия.....	44
Гемодинамическая поддержка.....	55
Респираторная терапия.....	57
Контроль гликемии.....	68
Основные принципы использования кортикостероидов.....	69
Применение активированного протеина С (дротрекогин-альфа активированный, Зигрис).....	69
Иммунокорректирующая терапия.....	70
Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений.....	70
Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта.....	73
Методы экстракорпоральной детоксикации.....	73
Нутритивная поддержка.....	74
Контроль и самоконтроль усвоения темы.....	78
Ситуационные задачи.....	78
Тестовые вопросы.....	81
Литература.....	91

Учебное издание

Походенько-Чудакова Ирина Олеговна
Чудаков Олег Порфирьевич
Казакова Юлия Михайловна

**СЕПСИС У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. О. Походенько-Чудакова
Редактор А. В. Михалёнок
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 31.03.11. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 5,58. Уч.-изд. л. 5,23. Тираж 75 экз. Заказ 396.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.