

Сепсис: диагностика и лечение мелких домашних животных и лошадей

 biovitar.ru/sepsis-diagnostika-i-lechenie-melkih-domashnih-zhivotnyih-i-loshadey

Рекомендуем ознакомиться: План мероприятий на 2020 год

Dr Mark Senior*

*BVSc PhD CertVA DipECVAA MRCVS.

Европейский специалист в области анестезии и аналгезии

Руководитель ветеринарной анестезиологии, Школа ветеринарных наук,

Ливерпульский университет, Кампус Лихерста, Нестон CH64 7TE,

Великобритания

J.M.Senior@liv.ac.uk P260 UCD

Введение

Существует обширный список заболеваний и патологических процессов у животных, при которых происходит повреждение врожденных барьеров организма, которые в норме предотвращают проникновение бактерий и их компонентов. Присутствие бактерий или их компонентов (септицемия/эндотоксемия) в циркуляторном русле вызывает иммунологический ответ, который, в конечном счете, приводит к высвобождению белков острой фазы и цитокинов. Эти процессы приводят к критической дисфункции сердечно-сосудистой системы, активации комплемента, недостаточности органов и смерти (Moore 1988, Weeren and Muir 1992, Sykes and Furr 2005, Werners et al. 2005, Kenney et al. 2010). Нарушения работы сердечно-сосудистой системы обусловлены сочетанием вазоплегии, абсолютной или относительной гиповолемии, дисфункции миокарда и перераспределения сосудистого кровотока (Parillo et al. 1990), которые при несвоевременном их выявлении могут приводить к различным видам шока.

Определение

По опыту автора, термин «шок» является одним из наиболее часто употребляемых, но к настоящему моменту не до конца понимаемых ветеринарными студентами термином, когда их просят описать этиопатогенез и клинические последствия сепсиса/эндотоксемии у животных. Таким образом, чтобы внести ясность в понимание вышесказанного, в свою презентацию я включил следующие определения:

- **Сепсис:** “Признаки [бактериальной] инфекции”
- **Септицемия:** “Бактерии в крови”
- **Эндотоксемия:** “Эндотоксин грамотрицательных бактерий (липополисахарид; LPS) в крови”

- **Септический синдром:** “Признаки [бактериальной] инфекции, приводящие к синдрому системного воспалительного ответа”
- **Шок:** “Шок – это неспособность микроциркуляторного русла доставлять адекватное количество кислорода и метаболитических субстратов к клетке и удалять ненужные продукты метаболизма.” à Это приводит к нарушению клеточного метаболизма, и, в конечном счете, гибели клеток и нарушению работы органов /их недостаточности.
- **Септический шок:** “Септический синдром, который не отвечает на лечение”
- **Синдром системного воспалительного ответа (англ. термин «SIRS»):** “Генерализованный воспалительный процесс, приводящий к нарушению перфузии органов”. Он может быть инфекционного и неинфекционного происхождения, например, некротизирующий панкреатит.
- **Шок перераспределения:** “Плохое перераспределение доступного объема крови, приводящее к тканевой гипоксии”
- **Синдром полиорганной недостаточности (англ. термин «MODS»):** “Когда в результате синдрома системного воспалительного ответа отмечается снижение перфузия органов такой выраженности или продолжительности, что оно приводит к полиорганной недостаточности”

Патогенез сепсиса / эндотоксемии

Первый и самый важный факт, который необходимо принимать во внимание при сепсисе, — то, что это не бактерии по существу ответственны за клинические симптомы; в большей степени за клинические симптомы ответственен собственный воспалительный ответ животного на присутствие бактерий /бактериальных компонентов (особенно в циркуляторном русле).

Воспалительный каскад (рассмотрен далее) может привести к септическому шоку, а он, соответственно, может быстро вызывать повреждение клеток и тканей вследствие гипоксии, снижения перфузии, цитолиза комплемента, синтеза протеазы и свободно-радикального окисления (например, реперфузионное повреждение).

Начальные этапы воспалительного ответа управляются врожденной иммунной системой и в значительной степени опосредуются через семейство Toll-like рецепторов (TLR) на мононуклеарных лейкоцитах. Toll-like рецепторы функционируют как клеточные образ-распознающие рецепторы (cognate pattern recognition receptors, PRRs), действуя как стражи против вторгающихся в организм патоген-ассоциированных молекулярных образов (PAMPs) и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMPs). Различные Toll-like рецепторы распознают и отвечают на разные патоген-ассоциированные молекулярные структуры и некоторые эндогенные DAMPs, таким образом,

инициируя врожденные иммунные реакции и формирование антиген-специфичного приобретенного иммунитета как при инфекционных, так и при неинфекционных процессах.

Toll-like рецепторы являются трансмембранными рецепторами. Первым охарактеризованным Toll-like рецептором был TLR4, а к настоящему моменту в данное семейство относят у человека 10 членов, и у мыши – 12. Из 12 белков мыши, входящих в семейство TLRs, большинство может быть активировано в присутствии грамположительных бактерий или их компонентов. TLR4 отвечает на присутствие эндотоксинов в крови (липополисахаридов), TLRs1, 2 и 6 реагируют на бактериальные липопептиды, а TLRs 5, 11 и 12 — на бактериальный белок флагеллин. При активации TLRs запускают различные каскады внутриклеточного сигналинга, которые регулируют активность переключения различных генов, участвующих в формировании воспаления, и других важных путей (например, адаптивного иммунитета, комплемента). Даже при устранении или исправлении первичной причины, воспалительный ответ при сепсисе/эндотоксемии может приводить к высокой смертности и заболеваемости у животных.

TLR4: первичный иммунологический ответ на эндотоксины (липополисахариды, англ. термин «LPS»)

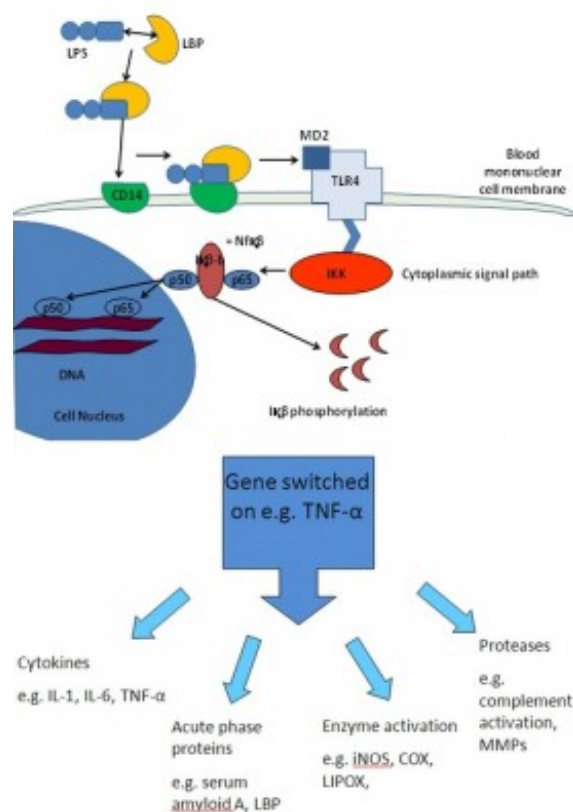
TLR4 является одним из главных членов семейства TLRs, вовлеченный в развитие сепсиса/эндотоксемии (Zhu and Mohan 2010). При проникновении грамотрицательных бактерий в кровь животных их липополисахариды связываются с белком острой фазы в плазме крови, называемым липополисахарид-связывающим белком (LBP). LBP ориентирует липополисахариды таким образом, что идет представление токсического компонента липида А. Этот процесс очень важен, поскольку представление компонента липида А позволяет комплексу LBP-LPS взаимодействовать с мембраной белых кровяных или растворимым кластером антигена дифференцировки 14 (soluble cluster of differentiation antigen 14, mCD14 или sCD14). Комплекс mCD14/ LBP-LPS далее взаимодействует с миелоидным белком дифференцировки 2 (MD2) на toll-like рецепторе 4 (TLR4), который также представлен на мембране белых кровяных телец (т.н. мононуклеарные клетки). TLR4 является трансмембранным рецепторным комплексом, который после связывания с комплексом mCD14/ LBP-LPS индуцирует синтез ядерного фактора $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) за счет фосфорилирования ингибитора $\kappa\beta$ (I $\kappa\beta$) посредством цитоплазматических сигнальных путей. NF $\kappa\beta$ содержит транскрипционные факторы (например, p50, p65), которые проникают в ядро клетки и активируют гены, регулирующие противовоспалительную фазу, включая регуляцию и синтез противовоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- α) и белков острой фазы (например, сывороточного амилоида А, липополисахарид-связывающего белка, активированный белок С), активацию ферментов (например, циклооксигеназы, липооксигеназы, синтазы оксида азота)

активацию/синтез протеазы (например, комплемента, матриксных металлопротеиназ). Если противовоспалительный ответ достаточной выраженности или не контролируется, возникают физиологические изменения, повреждение тканей и нарушение деятельности органов, которые могут приводить к значительной заболеваемости и смертности (Frevert et al. 2000, Bryant et al. 2003, Knapp et al. 2003, Sykes and Furr 2005, Werners et al. 2005).

Как сказано выше, воспаление вызывает в организме многочисленные ферментные каскады. Эти каскады имеют между собой положительные обратные связи, которые самостоятельно поддерживают процесс с развитием последующих вредных системных эффектов. Клинической манифестацией этого процесса является синдром системной воспалительной реакции (англ. термин «SIRS»). Когда синдром системной воспалительной реакции становится выраженным, нарушается функция органов – это называется синдромом полиорганной недостаточности (англ. термин «MODS»). Если причиной является сепсис, тогда приемлемыми являются термины «септическая полиорганная недостаточность» или «септический шок». SIRS и MODS представляют два аспекта тесно связанных между собой заболеваний, и клинические данные частично совпадают, и не всегда существуют клинические различия между ними. Наряду с положительными обратными связями существуют и отрицательные, так называемый компенсаторный противовоспалительный синдром (англ. термин «CARS»), – это баланс или дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными каскадами, которые обуславливают исход заболевания при сепсисе. В связи с тем, что в этиопатогенез воспалительного ответа на сепсис/эндотоксемию вовлечены многие медиаторы, специфическая терапия, направленная на эти каскады в большинстве случаев оказалась неэффективной; поэтому лечение (смотрите далее) в большей степени направлено на снижение выраженности шока и профилактику дальнейшего повреждения тканей.

Рисунок 1: схематическое представление воспалительного ответа на липополисахариды в крови.

Расшифровка в тексте. iNOS = inducible nitric oxide synthase, COX — циклооксигеназа, LIPOX — липооксигеназа, MMPs — матриксные металлопротеиназы, IL-1 — интерлейкин 1, IL-6 — интерлейкин 6, TNF- α — фактор некроза опухолей- α .



Диагностика сепсиса / эндотоксемии

В достаточно редких случаях диагноз сепсиса/эндотоксемии подтверждается наличием в крови бактерий/бактериальных компонентов. Часто клинические симптомы шока/синдрома системного воспалительного ответа/синдрома полиорганной недостаточности сопровождают сепсис/эндотоксемию, и нередко на основании этих симптомов, даже при отсутствии септицемии/эндотоксемии, ставится диагноз.

Из-за высокой скорости, с которой воспалительный ответ может вызвать симптомы шока/ синдрома системного воспалительного ответа/синдрома полиорганной недостаточности, клиницисту часто представлены очевидные клинические симптомы.

Синдром системного воспалительного ответа (SIRS)

Системный ответ на воспаление включает: жар, лейкоцитоз, сниженный аппетит, катаболизм белков мышц, повышенную продукцию белков острой фазы (комплемент, белки свертывания, протеинкиназа C). Эти эффекты обусловлены местным и системным высвобождением продуктов местного воспалительного процесса, включая фактор некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкины, простагландины, комплемент. Циркулирующие уровни этих продуктов вызывают вышеупомянутый каскад воспалительных изменений, дистанцированные от места самого повреждения.

Клиническая манифестация SIRS включает: жар (первоначально), депрессию слабую или средней степени, пульс слабого наполнения, нормальный или высокий сердечный выброс, нормальное или пониженное артериальное и центральное венозное давление, тахикардию, вазодилатацию (красные слизистые оболочки, повышенную скорость наполнения капилляров), тахипноэ, гипервентиляцию, нормальный или повышенный уровень свертываемости, плохой аппетит, гиперкальциемию, лейкоцитоз. В дальнейшем возможно развитие преходящей лейкопении со сдвигом влево и умеренной токсичностью, нормальной или незначительно нарушенной функции органов, неспецифического повышения печеночных ферментов (в частности, щелочной фосфатазы) и гипоальбуминемии.

Синдром полиорганной недостаточности (MODS)

Клиническая манифестация MODS включает: снижение температуры тела, сердечной сократимости, сердечного выброса и кислородной доставки, вазоплегию, депрессию средней или сильной выраженности, эрозии и геморрагии в желудочно-кишечном тракте, почечную недостаточность с анурией/олигурией, повышение сосудистой проницаемости вследствие гипопроотеинемии и гиповолемии, диффузный, инфильтративный отек легких и гипоксемию. Анемия, гипопроотеинемия, коагулопатии, лактацидоз и гипогликемия являются частыми симптомами MODS.

Лечение сепсиса / эндотоксемии

Идентифицировать сепсис/эндотоксемию не представляется диагностической проблемой, в отличие от быстрого начала терапии. Это происходит частично из-за неизбежных задержек начала лечения (например, задержка представления животных в клинику), но иногда происходит и вследствие нехватки решительности у клиницистов. **Главная цель лечения – обеспечение сердечно-сосудистой поддержки, чтобы поддержать на соответствующем уровне поставку кислорода (DO₂) и перфузию тканей.** На упрощенном уровне эти цели должны быть достигнуты посредством предоставления кислорода, инфузионной терапии и использования вазоактивных лекарств. Роль антибиотиков и противовоспалительных средств и других специальных методов лечения будет обсуждена ниже.

Поддержка сердечно-сосудистой системы

Наша способность адекватно реанимировать животных, страдающих от сепсиса, зависит от возможности выбрать самую необходимую терапию и контролировать ее эффективность. В медицине существуют клинические руководства, такие как Кампания «Пережить сепсис» (англ. термин SSC), чтобы информировать клиницистов о лечении сепсиса у людей (Dellinger и др. 2008). Эти руководящие принципы были развиты международными экспертами, рассматривающими доказательную основу для всех аспектов лечения сепсиса, и основываются на

принципе «ранней целенаправленной терапии» (EGDT). Пока некоторые подвергают сомнению, являются ли руководящие принципы SSC подходящими для всех разнообразных манифестаций сепсиса (Perel 2008), однако, дебаты в большей степени касаются целей, нежели чем принципов ранней целенаправленной терапии.

В ветеринарии отсутствуют такие руководящие принципы, согласованные на международном уровне. В то же время, были изданы обзоры, включающие методы выбора при лечении сепсиса/эндотоксемии (например, Shuster и др. 1997), но они лишь описывают типы лечения (например, инфузионную терапию), но не описывают, какой раствор должен использоваться и в каком объеме. В клинике автора выбор типа сердечно-сосудистой поддержки, которую получит животное с сепсисом, будет отличаться значительно в зависимости от анестезиолога/ответственного клинициста. С одной стороны, индивидуальная свобода может быть преимуществом, однако нехватка последовательности в подходах также говорит о том, что существует недостаточно доказательств преимуществ одного подхода перед другим. Несмотря на относительно большой объем данных в руководстве SSC по лечению сепсиса у людей, примечательно, что в нем нет указания на наиболее предпочтительный тип инфузионного раствора (за исключением переливания эритроцитов у пациентов с низким гематокритом). Под этим предполагается, что, хотя цели и могут быть согласованы медицинскими экспертами, однако лучший терапевтический метод для их достижения не может быть однозначно избран.

Финансирование и возможности для проведения обширных многоцентровых двойных слепых рандомизированных клинических исследований различных терапевтических методов, направленных на обеспечение поддержки сердечно-сосудистой системы у животных с сепсисом, ограничены. Таким образом, мы больше полагаемся на другие виды исследований с участием животных, клинический опыт, и экстраполяцию данных из медицинских исследований. Хотя имеются многочисленные животные модели, которые используются для исследования сердечно-сосудистой поддержки во время сепсиса (обычно их используют медицинские исследователи), важно учитывать ограничения при экстраполяции результатов этих исследований в клинические условия, также как при экстраполяции данных исследований у людей (Perel 2008, Dyson A & Singer M. 2009).

Данная презентация будет включать описание некоторых теорий и результатов современных исследований в области сердечно-сосудистой поддержки при сепсисе, таких как коллоиды против кристаллоидов, реанимация большими или малыми объемами и использование вазоактивных лекарств. Она также рассмотрит, можно ли применить принципы EDGT к животным с сепсисом и какие цели необходимо избрать.

Опубликованное ветеринарное руководство по кардиоваскулярной поддержке при сепсисе (адаптирован Mandell & King 1998, Boag & Hughes 2007)

Предпочтительные растворы:

- Изотонические кристаллоиды (восполнение внеклеточной жидкости)
- ~ 40-100 мл/кг (40-60 мл/кг — кошки)

ИЛИ

- Коллоиды 10-20 мл/кг (более низкие объемы у кошек)
- Некоторые говорят, что коллоиды показаны только при общем белке < 4 мг/дл, альбумин <1.5 г/дл или коллоидном осмотическом давлении <15 мм.рт.ст.

Другие жидкости?

- Гипертонический солевой раствор 4 мл/кг в течение 15 минут при необходимости быстрого замещения жидкости (2 мл/кг у кошек)
- при уровне гематокрита <25% (<18% у кошек) – переливание крови/эритромаcсы

Если болюс жидкости не повышает перфузию/ среднее артериальное давление/ центральное венозное давление, необходима вазопрессивная/ ионотропная поддержка.

Важно знать, что существуют противоречивые данные относительно того, коллоиды или кристаллоиды более предпочтительны при сепсисе, также как и является ли высокий или низкий объем инфузий при реанимации лучше и какая вазоактивная терапия лучше. Я представлю обзор этих споров во время моей презентации.

Доставка кислорода

При необходимости показана кислородная терапия для достижения уровня $\text{PaO}_2 > 80$ мм.рт.ст./ $\text{SpO}_2 > 95\%$ (эти показатели являются наиболее желанными). В некоторых случаях может понадобиться вентиляция (ИВЛ, РЕЕР). Оба они более легко выполнимы под анестезией, у мелких животных легче в сравнение с лошадьми.

Другие методы

По ряду причин, больше терапевтических вмешательств обычно предпринимают у мелких домашних животных с сепсисом по сравнению с лошадьми. В одном из исследований американских дипломатов, для лечения лошадей с эндотоксемией предпочтительными являются следующие методы лечения, в порядке убывания популярности (Shuster et al. 1997): внутривенные инфузии > НПВС > антибиотики широкого спектра > плазма > диметилсульфоксид.

Антибиотики

Применение антибиотиков является спорным. Некоторые эксперты отмечают, что «толерантность» может возникнуть как при сепсисе, так и при эндотоксемии, и предупреждают, что использование бактерицидных антибиотиков может ухудшить болезнетворный процесс внезапным выбросом PAMPs от погибающих бактерий.

Спектр организмов, вовлеченных в сепсис/эндотоксемию, у животных достаточно широк и непредсказуем, также как и их чувствительность к антибиотикам. У мелких домашних животных бактериемия с наличием грамотрицательных бактерий отмечается в 30-70 % случаев, грамположительных — в 25-50%, анаэробов – 10-30%, а смешанная инфекция возникает примерно в 10-50% случаев (Hirsh et al. 1984, Dow et al. 1986). Данные о бактериальном посеве крови в случае сепсиса/эндотоксемии у лошадей отсутствуют.

Аминогликозидные антибиотики, например, гентамицин и амикацин, эффективны в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов и *Staphylococcus aureus*, но не очень эффективны против *Streptococcus* sp. и анаэробов. Аминогликозиды также обладают нефро- и ототоксичностью. Антибиотика ряда хинолонов – энрофлоксацин (байтрил), норфлоксацин, цiproфлоксацин – обладают сходным спектром активности. Резистентность к ним не плазмид-обусловленная, и хинолоны могут быть эффективны при развитии резистентности к аминогликозидам.

Пенициллин G, ампициллин, амоксициллин, как правило, эффективны в отношении грамположительных (*Streptococcus* sp. и некоторые *Staphylococcus* sp.) и всех анаэробных бактерий, исключая продуцирующих В-лактамазу родов *Bacteroides* spp. и *Actinomyces* spp., но не против грамотрицательных микроорганизмов. В-лактамаза резистентные пенициллины — метициллин, нафциллин, оксациллин, клоксациллин – эффективны, как правило, в отношении *Staphylococcus* spp., но обычно неэффективны в отношении анаэробов и грамотрицательных бактерий. Широкий спектр противомикробной активности достигается путем их комбинации с В-лактамными ингибиторами, такими как клавулановая кислота. Достаточно сказать, что культивирование и определение чувствительности будет предоставлять клиницисту наибольшую информацию в каждом отдельном случае.

Полимиксин В (РМВ)

Полимиксин В популярен в США и Великобритании для лечения эндотоксемии у лошадей. Он является циклическим катионным пептидом и формирует стабильный комплекс 1:1 с липополисахарид связывающим белком à защищает липидный А регион от LBP/CD14/MD-2. Некоторые исследования показывают высокий уровень НО время-зависимое снижение TNF-α и других маркеров активности эндотоксинов на модели ex vivo (Barton et al. 2004), а также лечебное действие полимиксина В на экспериментальных моделях in vivo у собак с индуцированной эндотоксемией (Parviainen et al. 2001).

Но эти исследования имеют некоторые ограничения. Другие исследования (MacKay et al. 1999) показали сходную эффективность, но не выявили побочных эффектов. Для определения роли полимиксина Б при лечении эндотоксемии необходимы дальнейшие экспериментальные исследования и клинические испытания. Необходимо полностью оценить токсичность, вызываемую препаратом. Наконец, полимиксин Б эффективен только против липополисахаридов, но, вероятно, клиническое проявление эндотоксемии вызвано несколькими другими PAMPs, а не только лишь одними только липополисахаридами.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды увеличивают производства $I\kappa\beta$ во многих модельных животных. Было показано их благоприятное воздействие при клиническом проявлении эндотоксемии у лошадей (Frauenfelder et al. 1982). Преимущество стероидов у больных сепсисом людей все еще спорное; общепризнанно мнение о применении низких доз стероидов, но только после проведения теста на АКТГ (Шапиро и др. 2006). Кортикостероиды, рекомендованные для применения при гиповолемии и септическом шоке, включают гидрокортизон (100-300 мг/кг), преднизолон и метилпреднизолон (10-30 мг/кг), а также дексаметазон (4-6 мг/кг). Также необходимо исследовать потенциальные побочные эффекты стероидов на реконвалесценцию и на сопутствующую инфекцию.

НПВС (антипростагландины/антиэйкозаноиды)

Липидные провоспалительные медиаторы (ЦОГ, ЛОГ) вносят значительный вклад в развитии эндотоксемии (Moore & Barton 1998). НПВС ингибируют ЦОГ (ЛОГ), они также могут играть различные роли в других каскадах. Показано ингибирование флуниксином и карпрофеном $Nf\kappa\beta$ в макрофагах крыс (Bryant et al. 2003). Другие НПВС сохраняют эту способность (Shishodia et al. 2004), а некоторые – не сохраняют, например, индометацин (Tegeder et al. 2001). Флуниксин очень популярен при лечении эндотоксемии у лошадей и является более эффективным при лечении боли и сердечно-сосудистых эффектов эндотоксемии (Moore et al. 1986), а фенилбутазон может быть более эффективным в профилактике снижения кровотока в кишечнике, индуцируемым липополисахаридами (King & Gerding 1989). Как бы то ни было, флуниксин может ингибировать восстановление барьера слизистой оболочки в тощей кишке после ишемического инсульта (Tomlinson et al. 2004, Tomlinson & Blikslager 2005).

Есть ли данные, говорящие о влиянии НПВС на прогноз при сепсисе/эндотоксемии у животных? У человека при сепсисе НПВС в рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях не показано ассоциации с прогнозом заболевания с точки зрения органной недостаточности и выживаемости (Bernard et al. 1997), хотя физиологические параметры пациентов, получающих НПВС, улучшались. Что мы имеем: выживание против лучшего самочувствия?

Другие агенты с противовоспалительным эффектом

Агенты, такие как ингибиторы фосфодиэстеразы и β_2 -агонисты, также показали противовоспалительные эффекты и исследовались на экспериментальных моделях сепсиса. Их эффективность в клинике не доказана.

Глюкоза/инсулин

Согласно медицинским исследованиям, нормогликемия ассоциирована с повышенным уровнем выживаемости у пациентов под интенсивной терапией. При очень низкой сывороточной концентрации глюкозы необходимо вводить болюсно глюкозу (0.25 г/кг ВВ). Адекватный сывороточный уровень глюкозы поддерживается инфузией 2.5-10 % растворов глюкозы, с подтитровкой до желаемого уровня глюкозы.

У лошадей гипергликемия связана со смертностью. Госпитализация снижает чувствительность к инсулину; эндотоксемия также снижает чувствительность к инсулину. Предрасположенными к этому могут быть тучные лошади/пони и растущие лошади [постоперационные колики] (после овариозэктомии?). Резистентность к инсулину связана с «метаболическим синдромом», гиперлипидемия также ассоциирована со смертностью. Гиперлипидемичные лошади выглядят вялыми и угнетенными и не интересуются кормом. Определяйте уровень триглицеридов в плазме в подозрительных случаях (определяем ли мы его уровень во всех подозрительных случаях?). Вводите IV глюкозу и определяйте уровень глюкозы в плазме [глюкоза]. Если [глюкоза]↑, тогда вводите инсулин (дозы определяются в зависимости от типа инсулина).

Натрия бикарбонат

При сепсисе и эндотоксемии метаболический ацидоз, вероятно, возникает из-за избытка кислот (e.g. лактат ацидемия за счет гипоперфузии). Кроме попытки исправить первопричины (гипоперфузия/гиповолемия), тяжелый метаболический ацидоз может нуждаться в лечении бикарбонатом натрия. Если дефицит оснований или бикарбоната известен, необходимая доза бикарбоната (в миллиэквиваленте) может быть рассчитана по формуле: дефицит оснований $\times 0.3 \times$ масс тела в кг. Из-за опасности вызвать метаболический алкалоз посредством избыточного введения бикарбоната, вначале необходимо только половину расчетной дозы. Бикарбонат необходимо вводить медленно (более чем 20 минут).

Поддержка почек

Продукция мочи является непрямым индикатором почечного кровотока. Анурия говорит о неадекватной почечной (и висцеральной) перфузии, которая может быть результатом острой недостаточности органа. У мелких домашних животных необходимо асептично ставить мочевого катетер и подсоединять его к закрытой системе для сбора мочи для оценки продукции мочи и ее количественного измерения. Для восстановления перфузии почек и индукции диуреза

мероприятием первой линии является введение жидкости. Если восстановление эффективного циркулирующего объема не приводит к приемлемому оттоку мочи, то необходимо вводить диуретики. Диуретики могут быть введены в любом порядке и комбинации. Фуросемид (5 мг/кг, IV) обеспечивает мягкую почечную (и висцеральную) вазодилатацию и является эффективным петлевым диуретиком. Если не отмечается продукция мочи в течение 10 минут, необходимо ввести другой диуретик. Маннитол (0.5 г/кг, IV, в течение 10-20 минут) увеличивает объем крови и почечную перфузию осмотически, и действует как осмотический диуретик. Если отток мочи не отмечается в течение 10 минут по окончании инфузии маннитола, необходимо ввести другой диуретик. Допамин (5 мкг/кг/мин, IV) приводит к почечной (и висцеральной) вазодилатации опосредованной стимуляцией допаминергических рецепторов. В случае, если каждый из диуретиков не дает эффекта, для получения acceptable продукцию мочи может быть эффективно одновременное введение всех трех диуретиков.

К счастью, несмотря на гипотензию и гиповолемию/шок перераспределения, у взрослых лошадей редко проявляются клинические признаки острой почечной недостаточности при эндотоксемии. Вместе с тем, длительные исследования почечной функции к настоящему моменту не проводились. К сожалению, длительная выживаемость при коликах намного ниже чем краткосрочная, и часто причинами смертности не установлены. Не кажется таким уж невероятным, что отдаленные последствия синдрома полиорганной недостаточности (включая почечную недостаточность) ответственны за некоторую часть этих смертей.

Защита желудочно—кишечного тракта

Сулькрафат

Изъязвление и некроз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — общие последствия септического шока. Механизм повреждения ЖКТ является многофакторным, но главным образом связан с тканевой гипоксией и уменьшением перфузии органа. Действительно, возрастающий интерес к лечению сепсиса у человека сосредоточен на измерении SPO₂ циркуляторного русла внутренних органов, которое может быть низким несмотря на «нормальные» уровни циркуляции других отделов. Другой текущей темой при лечении сепсиса/эндотоксемии является восстановление эффективного циркулирующего объема крови, и восстановление соответствующей перфузии и насыщения кислородом внутренних органов.

Сулькрафат реагирует с соляной кислотой с образованием комплекса, который связывается с богатым белком экссудатом на поверхности язв и защищает эти места от дальнейшего повреждения пепсином, кислотой и желчью. Он может также обладать цитопротективным эффектом, схожим с мизопростилом. Сулькрафат снижает биодоступность и всасывание других лекарств и вызывать запоры. Рекомендуемая доза 0.25-1 грамм каждые 8-12 часов.

Циметидин и ранитидин [H_2 -антагонисты] снижают продукцию кислоты и не изменяют время освобождения желудочного содержимого, не снижают тонус пищеводного пилорического сфинктеров. Они стали менее популярными в последние годы. У ранитидина меньше побочных эффектов. При приеме внутрь оба лекарства должны быть применены по крайней мере за/через 2 часа после других лекарств (антацидов, метоклопрамида, сульфата). Оба лекарства могут вызывать заселение желудка и ротовой полости потенциально патогенными организмами в связи с увеличением pH желудочного сока, что, в свою очередь, предрасполагает к внутрибольничной пневмонии. Дозировка циметидина — 5-10 мг/кг PO, IV, или IM каждые 6-8 часов; ранитидина — 0.5-2 мг/кг PO, IV, или IM каждые 8-12 часов.

Омепразол — ингибитор протонной помпы желудка. Лекарство также ингибирует цитохром P450 оксидазную систему в печени, и, таким образом, ингибирует метаболизм ряда других веществ (седативных и анестетиков). Он может приводить к абдоминальным спазмам, рвоте и диарее. Рекомендуемая дозировка 0.5-1 мг/кг PO каждые 24 часа. Лицензированное название для лошадей — 'gastrogard'.

Мизопростил непосредственно ингибирует секрецию кислоты париетальными клетками и обладает цитопротективным действием за счет увеличения секреции слизи и бикарбоната в желудке. Он является специфическим лекарством при ЖКТ осложнениях после терапии НПВС но не влияет на противовоспалительный/анальгезирующий эффект этих лекарств. Мизопростил повышает сократимость матки и не должен использоваться для беременных животных. Он также усиливает перистальтику ЖКТ, и могут возникать спазмы, диарея или рвота. Рекомендуемая дозировка — 1-5 мкг/кг каждые 8 часов.

Коагулопатии

Коагулопатии — часть общих каскадов шока. Во время сепсиса/эндотоксемии животные часто находятся в гиперкоагулятивной фазе, прежде чем будут развиваться симптомы диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC; «death-is-coming!», *перевод с англ.* - «смерть приходит!»). Клинические признаки ДВС включают: мультифокальное кровотечение, удлинение времени кровотечения (слизистых оболочек, АЧТВ/ПВ, петехии и истощение антитромбина III). Использование различных антикоагулянтов, таких как С1-ингибитора, активизированного белка-С, гепарина и аспирина было изучено в медицине и ветеринарии. Результаты данных исследований (включая метаанализ медицинских исследований) позволяют предположить, что доказательства их использования сомнительны, частично в связи с побочным эффектом лекарств (кровотечение) и частично вследствие того, что коагулопатии никогда не представляют собой просто гипер — или гипокоагуляцию. Как и большинство вещей в сепсисе, мы имеем дело с очень сложными каскадами с положительным и отрицательными обратными связями, и простые

вмешательства редко работают. В данном случае восстановление циркулирующего объема для поддержания тканевой перфузии является разумной целью.

Нутритивная поддержка

Нутритивная поддержка должна быть начата в течение 24-48 часов от начала критического уровня заболевания. Энтеральное питание всегда предпочтительнее парентерального, поскольку оно сохраняет слизистую пищеварительного тракта, сократимость и местный иммунитет слизистой, а также повышает выживаемость по сравнению с внутривенным питанием. Вместе с тем, у многих пациентов в критическом состоянии происходит стаз желудка, который лимитирует эффективность такого рода питания. У мелких домашних животных при проведении лапаротомии и в случае, когда предполагают длительный и осложненный период реконвалесценции, необходимо ставить еюностомическую трубку, чтобы кормление осуществлялось непосредственно в кишечник минуя желудок. Энтеральное питание должно, по крайней мере, обеспечить питание собственно кишечника, и, максимально, должно обеспечить нутритивные потребности пациента. При невозможности обеспечить полное энтеральное кормление необходимо проводить полное или частичное внутривенное питание. Парентеральное питание дорогостояще, нуждается в поддержании работоспособности катетера и уходе за ним. Множество различных типов продуктов для парентерального питания в данный момент есть в доступности.

У лошадей, у которых есть анастомозы, традиционным подходом является отказ в еде в течение нескольких дней после операции. По мнению автора, по крайней мере некоторое количество еды должно быть предложено лошадям как можно скорее (например, прогулка по траве в течение коротких периодов). Лошади, страдающие от колики, могут легко похудеть на 30-100 кг за первые 7 дней.

Антисыворотки

Существует длительная история исследований на экспериментальных животных, демонстрирующих проявление синдрома, очень сходного или идентичного клинически сепсису/ синдрому системного воспалительного ответа/ синдрому полиорганной недостаточности при инфузии различных веществ (липополисахаридов, простагландинов, лейкотриенов, TNF- α , фактора активации тромбоцитов, токсических радикалов кислорода). Отсюда появляется логический вывод, что, если можно было бы заблокировать эти вещества, используя антисыворотки, то можно заблокировать воспалительный каскад. К сожалению, несмотря на когда-то внушительные результаты в экспериментальных исследованиях с введением очищенных препаратов данных веществ, эффективность в клинических испытаниях при септическом шоке была непоследовательной или плохой. Это может быть частично обусловлено тем, что

антисыворотки вводят «слишком мало и слишком поздно», и частично тем, что клинические синдромы септического шока являются действительно очень сложными.

Токсические радикалы кислорода

Токсические кислородные радикалы вовлечены в повреждение клеток, которое развивается при различных патологических процессах, связанных с ишемией/реперфузией и лейко-активацией. Эти радикалы кислорода вызывают повреждение белков, окисление полиненасыщенных жирных кислот, разрывы ДНК и истощение запасов НАД⁺ и АТФ. Эффективность антиоксидантной терапии (например, диметилсульфоксида) при септическом синдроме полиорганной недостаточности обнадеживающая, но к настоящему времени спекулятивная.

Мониторинг

По существу, мы добиваемся возвращения нормальной перфузии (включая нормальный ментальный статус, нормальный CRT, теплые конечности, нормальную продукцию мочи).

Частота мониторинга должна соответствовать стадии/выраженности септического шока/SIRS/ MODS.

Гемодинамические параметры (Mandell & King 1998)

- ЧСС (нормальная частота для возраста/породы/размеров)
- Среднее артериальное давление: >60 мм.рт.ст (систолическое артериальное давление >90 мм.рт.ст.): предпочтителен прямой мониторинг
- центральное венозное давление: ~8смH₂O или выше после инфузии болюса (большие уровни при вентилиции)
- PaO₂ >80 мм.рт.ст./ SpO₂ >95%

Образование мочи

- Уровень гломерулярной фильтрации балансирует с тубулярной реабсорбцией
- Продукция мочи 0.5-2.0 мл/кг/час
- Измеряйте специфическую плотность мочи* * Важно! Коллоиды будут приводить к отклонениям показателя

- Определение лактата крови
 - Должен быть <2.5 ммоль/л у собак (Hughes & Drobatz 1996) и лошадей (Edner et al. 2007) à кошки?
 - Концентрация мочевины/ общего белка
 - Глюкоза
 - Измерение коллоидного осмотического давления (COP) Mandell & King 1998)
 - нормальное COP у собак/лошадей = ~20 мм.рт.ст.
 - нормальное COP у кошек = ~25 мм.рт.ст.

Масса тела

- Острое повышение массы тела, вероятно, обусловлено изменением жидкостного состава организма
- à обращайтесь внимание на увеличение массы у гиповолемических/дегидратированных животных
- à обращайтесь внимание на длительное увеличение массы тела после восстановления гидратации

Обратите внимание: Изменения в объеме жидкости различных отделов организма нельзя определить на основании измерения массы тела

Резюме

Сепсис — сложный синдром, включающий множество каскадов и троп. Как результат, никогда, вероятно, не будет существовать единственного терапевтического приема.

Научные доказательства эффективности лечения в клинической практике ограничены/имеют ограничения, даже в медицине, а особенно, в ветеринарии. То, что является общепринятым — что восстановление циркулирующего объема, восстановление тканевой перфузии и доставки кислорода должны быть целями данного лечения. Соответственно, опыт/умение/обучение важны для лечения наших пациентов.

Вероятно, что целенаправленная терапия нужна для проведения лечения.

Сепсис — динамическая и сложная совокупность воспалительных и патологических процессов; в результате регулярный мониторинг жизненно важен для контроля ответа на лечение.

Список литературы

1. Barton MH, Parviainen A, & Norton N. (2004) Polymyxin B protects horses against induced endotoxaemia in vivo. Eq Vet J. 36, 397-401.
2. Bernard GR, et al. (1997) The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. N Eng J Med. 336, 912-918.

3. Boag A & Hughes D. Fluid Therapy. In King G & Boag A (Eds), BSAVA Manual of Canine and Feline Emergency and Critical Care. BSAVA 2007. Ch 4. pp30-45
4. Bryant CE, Farnfield BA, & Janicke HJ (2003) Evaluation of the ability of carprofen and flunixin meglumine to inhibit activation of nuclear factor kappa B. *Am J Vet Res* 64, 211-215.
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care. Med.* 36, 296-327.
6. Dow SW, Jones RL & Adney WS. (1986) Anaerobic bacterial infections and response to treatment in dogs and cats: 36 cases (1983-1985). *J Am Vet Med Assoc.* 189, 930-936.
7. Dyson A & Singer M. (2009). Animal models of sepsis: Why does preclinical efficacy fail to translate to the clinical setting? *Crit. Care. Med.* 37 (1 Suppl), S30-S37.
8. Edner AH, Nyman GC & Essén-Gustavsson B (2007) Metabolism before, during and after anaesthesia in colic and healthy horses *Acta Vet Scand* 49, 34-49.
9. Frauenfelder HC, et al. (1982) Effects Of Dexamethasone On Endotoxin-Shock In The Anesthetized Pony — Hematologic, Blood-Gas, And Coagulation Changes. *Am J Vet Res.* 43, 405-411.
10. Frevert CW, Matute-Bello G, Skerrett SJ et al. (2000) Effect of CD14 blockade in rabbits with *Escherichia coli* pneumonia and sepsis. *J Immun.* 164, 5439-5445.
11. Hirsh DC, Jang SS & Biberstein EL. (1984) Blood culture of the canine patient. *J Am Vet Med Assoc.* 184, 175-178.
12. Hughes D & Drobatz K (1996); Comparison of whole blood lactate concentration from cephalic, jugular and femoral arterial blood samples in normal dogs. *Proceedings 5th IVECCS Symposium, San Antonio*, p884
13. Kenney EM, Rozanski EA, Rush JE, et al. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 236, 83-87.
14. King JN, & Gerring EL. (1989) Antagonism of endotoxin-induced disruption of equine bowel motility by flunixin and phenylbutazone. *Equine Vet J Suppl.* 7, 38-42.
15. MacKay RJ, et al., (1999) Effect of a conjugate of polymyxin B-dextran 70 in horses with experimentally induced endotoxemia. *Am J Vet Res.* 60, 68-75.
16. Mandell DC, & King LG (1998). Fluid therapy in shock. *Vet Clin North Am Small An Pract.* 28, 623-644
17. Moore JN. (1988) Recognition and treatment of endotoxaemia. *Vet. Clin. North Am. Eq. Pract.* 4, 105-113.
18. Moore JN, & Barton MH. (1998) An update on endotoxaemia Part 1: mechanisms and pathways. *Eq Vet Ed.* 10, 300-306.
19. Moore JN, Hardee MM, & Hardee GE. (1986) Modulation Of Arachidonic-Acid Metabolism In Endotoxic Horses — Comparison Of Flunixin Meglumine, Phenylbutazone, And A Selective Thromboxane Synthetase Inhibitor. *Am J Vet Res.* 47, 110-113.

20. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. (1990) Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann. Intern. Med.* 113, 227–242.
21. Parviainen AK, Barton MH, & Norton N. (2001) Evaluation of polymyxin B in an ex vivo model of endotoxemia in horses. *Am J Vet Res.* 62, 72-76.
22. Perel A. (2008) Bench-to-bedside review: The initial hemodynamic resuscitation of the septic patient according to Surviving Sepsis Campaign guidelines – does one size fit all? *Crit. Care.* 12, 223-227.
23. Shapiro NI, et al. (2006) Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol*. *Crit Care Med.* 34, 1025-1032.
24. Shishodia S, Koul D, & Aggarwal BB. (2004) Cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor celecoxib abrogates TNF-induced NF-kappa B activation through inhibition of activation of I kappa B alpha kinase and Akt in human non-small cell lung carcinoma: Correlation with suppression of COX-2 synthesis. *J Immunol.* 173, 2011-2022.
25. Shuster R, Traub-Dargatz J, & Baxter G. (1997) Survey of diplomates of the American College of Veterinary Internal Medicine and the American College of Veterinary Surgeons regarding clinical aspects and treatment of endotoxemia in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 210, 87-92
26. Sykes BW & Furr M. (2005) Equine endotoxaemia — A state-of-the art review of therapy. *Aus. Vet. J.* 83, 45-50.
27. Tegeder I, et al. (2001) Inhibition of NF-kappaB and AP-1 activation by R- and S-flurbiprofen. *Faseb J.* 15, 595-597.
28. Tomlinson JE, & Blikslager AT. (2004) Effects of cyclooxygenase inhibitors flunixin and deracoxib on permeability of ischaemic-injured equine jejunum. *Eq Vet J.* 37, 75-80.
29. Tomlinson JE, et al. (2004) Effects of flunixin meglumine or etodolac treatment on mucosal recovery of equine jejunum after ischemia. *Am J Vet Res.* 65, 761-769.
30. Weeren FR & Muir WW 3rd. (1992) Clinical aspects of septic shock and comprehensive approaches to treatment in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 200, 1859-1870.
31. Werners AH, Bull S, & Fink-Gremmels J. (2005) Endotoxaemia: a review with implications for the horse. *Equine Vet. J.* 37, 371-383.
32. Zhu J, & Mohan C. (2010) Toll-like receptor signalling pathways—therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* doi:10.1155/2010/781235.