
том 2. 2004 г. номер 2

инфекции в хирургии

В ВЫПУСКЕ:

- Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия
 - Хирургическое лечение сепсиса
 - Антимикробная терапия сепсиса
-

РАСХИ

Российская Ассоциация Специалистов
по Хирургическим инфекциям

[www. sia-r.ru](http://www.sia-r.ru)

www. surgical-infections.spb.ru

РАСХИ

ИЗДАНИЕ
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



Издатель:
Издательство НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН

Россия, 119991, Москва,
Ленинский просп., д. 8
тел.: 236-92-87
тел./факс: 236-99-76

Лицензия ИД № 03847
от 25.01.01

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати.
Рег. номер ПИ 7713526

Главный редактор
И. А. Ерюхин
Зам. гл. редактора
А. М. Светухин, С. А. Шляпников

Редакционная коллегия:

Ю. А. Амирасланов
В. Г. Абашин
В. Б. Белобородов
Л. И. Винницкий
В. М. Волжанин
Б. Р. Гельфанд
Н. А. Ефименко
А. А. Зайцев
А. А. Звягин
Л. П. Зуева
Н. Н. Клишко
Д. Н. Проценко (отв. секретарь)
В. А. Руднов
С. В. Сидоренко
В. В. Федорова
А. П. Чадаев
С. В. Яковлев

Оригинал-макет подготовлен
в Издательстве НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН

Зав. редакцией издательства
Т. И. Юшкевич

Лит. редактор
С. Г. Матанцева

Корректор
Н. В. Щеткина

Компьютерная верстка
Л. И. Булатова

Сдано в набор 08.09.2004
Подписано в печать 17.11.2004
Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,0
+ обложка. Тираж 1000 экз.
Отпечатано в НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН
Для медицинских
учреждений — бесплатно

СОДЕРЖАНИЕ

СЕПСИС: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ,
ПАТОГЕНЕЗ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Б. Р. Гельфанд, В. А. Руднов, Д. Н. Проценко,
Е. Б. Гельфанд, А. А. Звягин, А. И. Ярошецкий, Ю. Я. Романовский

Раздел «Нутритивная поддержка» подготовили:

А. А. Звягин, В. М. Луфт, И. Н. Лейдерман,
А. Е. Шестопалов, С. В. Свиридов

2

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА

И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников,
Н. А. Ефименко, А. М. Светухин

17

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА

С. В. Яковлев, С. В. Сидоренко,
А. А. Зайцев, В. Б. Белобородов

23

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Альфреда Львовича Костюченко

33

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

34

Глубокоуважаемые коллеги!

В 2005 г. РАСХИ (Российская Ассоциация Специалистов по Хирургическим Инфекциям) планирует организацию и проведение на регулярной основе школ-семинаров по различным аспектам диагностики и лечения хирургических инфекций.

Школы-семинары планируется проводить в различных городах Российской Федерации с выездом на место проведения преподавателей-специалистов. К участию в семинарах приглашаются специалисты различного профиля, занимающиеся лечением хирургических гнойно-септических заболеваний и осложнений: хирурги, травматологи, анестезиологи-реаниматологи, акушеры-гинекологи, клинические фармакологи, химиотерапевты, клинические микробиологи, эпидемиологи. Продолжительность семинара — 2 дня, по окончании — выдача участникам соответствующего квалификационного сертификата.

Тематика школы-семинара включает:

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение
2. Интраабдоминальная инфекция
 - перитонит
 - абдоминальный сепсис
 - деструктивный панкреатит
3. Хирургическая инфекция мягких тканей
4. Нозокомиальные инфекции в хирургии (нозокомиальная пневмония и ангиогенные инфекции).

Правление РАСХИ принимает заявки на проведение школ-семинаров в любых регионах России. Минимальное число слушателей — 40 человек.

Мы ждем от Вас предложений по тематике и заявки на проведение школ-семинаров.

Заявки можно отправлять по адресу: drprots@yandex.ru

Правление РАСХИ

СЕПСИС: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Б. Р. ГЕЛЬФАНД, В. А. РУДНОВ, Д. Н. ПРОЦЕНКО, Е. Б. ГЕЛЬФАНД,
А. А. ЗВЯГИН, А. И. ЯРОШЕЦКИЙ, Ю. Я. РОМАНОВСКИЙ

Раздел «Нутритивная поддержка» подготовили:

А. А. ЗВЯГИН, В. М. ЛУФТ, И. Н. ЛЕЙДЕРМАН, А. Е. ШЕСТОПАЛОВ, С. В. СВИРИДОВ

ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI столетия сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности. Эволюция взглядов на его природу в ходе истории медицины во многом являлась отражением развития фундаментальных общепатологических представлений о реакции организма на повреждение. По мере расшифровки механизмов антиинфекционной защиты и накопления новых данных о взаимодействии инфекта и макроорганизма происходила постепенная трансформация понимания сути этого патологического процесса: от ведущей и единственной роли инфекционного начала к признанию определяющего значения реактивности организма человека. Большое значение в этом отношении имели фундаментальные работы отечественных ученых, в частности И.В. Давыдовского, А.П. Авцына, В.И. Стручкова, М.И. Кузина и многих других. Более того, современный уровень развития генетики и молекулярной биологии позволил подчеркнуть и важную роль генетической детерминации в развитии сепсиса.

В результате на сегодня имеются все основания утверждать, что в основе сепсиса лежит формирование *реакции генерализованного воспаления, инициированной инфекционным агентом*. Именно неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, являются причинами органно-системных расстройств. Поэтому рассмотрение *сепсиса в виде системной реакции на инфекционный очаг* точно отражает суть происходящих изменений. Развитие отдаленных пиемических очагов — лишь один из клинических вариантов течения сепсиса, определяемый характером микрофлоры и особенностями организма больного. Изменение взглядов на генез сепсиса самым непосредственным образом сказывается и на подходах к лечению больных. В 2002 г. возникло международное движение специалистов «Переживем сепсис», поставившее задачу 25%-ного снижения летальности в течение ближайших пяти лет.

К настоящему времени накоплено уже достаточно данных для выработки междисциплинарных национальных рекомендаций по ведению пациентов с этим патологическим процессом. В настоящем руководстве представлены методические рекомендации по диагностике и лечению сепсиса. Основная цель клинических рекомендаций — улучшение качества лечения больных.

Руководство предназначено прежде всего для врачей хирургических специальностей, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, пульмонологов, клинических фармакологов, оно может представлять интерес и для других специалистов.

Практические рекомендации не касаются вопросов диагностики и терапии сепсиса у новорожденных и детей раннего возраста, а также не рассматривают особенности сепсиса в отдельных узкоспециализированных областях клинической медицины, которые должны быть предметом отдельного обсуждения.

С целью оценки обоснованности подходов к лечению сепсиса все представленные рекомендации классифицированы в соответствии с уровнем доказательности (табл. 1).

Таблица 1

Категории доказательств для обоснованности применения в клинических рекомендациях

Доказательность данных (уровни)	
I	Большие рандомизированные исследования с отчетливыми результатами, низкий риск ложноположительных и ложноотрицательных ошибок
II	Небольшие рандомизированные исследования с неопределенными результатами. Риск ложноположительных и ложноотрицательных ошибок от умеренного до высокого
III	Нерандомизированные, с одновременным контролем
IV	Нерандомизированные, с ретроспективным контролем (анализ историй болезни, мнение экспертов)
V	Анализ серии случаев, неконтролируемые исследования, мнения экспертов
Доказательность рекомендаций (категории)	
A	Основанные по крайней мере на двух исследованиях I уровня
B	Основанные на одном исследовании I уровня
C	Основанные на исследованиях только II уровня
D	Основанные по крайней мере на одном исследовании III уровня
E	Основанные на исследованиях IV – V уровня доказательности

Руководство является результатом согласованного мнения экспертов, выработанного на основании тщательного анализа опубликованных исследований в этой области в отечественной и зарубежной литературе, включая современные

Критерии диагностики сепсиса и классификация ACC/SCCM (1992 г.)

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: – температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$ – ЧСС $\geq 90/\text{мин}$ – ЧД $> 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.) – Лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелых форм $> 10\%$
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа
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
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

международные рекомендации по ведению больных с сепсисом – это рекомендации Европейского общества интенсивной терапии (ESICM, 2001), интернациональной организации Сепсис – Форум (ISF, 2003), конференции экспертов медицинских обществ (2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference).

Представленные в руководстве рекомендации, подготовленные рабочими группами Комиссии по сепсису РАСХИ, были обсуждены и в целом одобрены на Калужской согласительной конференции (июнь 2004 г.), в которой приняли участие представители различных профессиональных объединений Российской Федерации. Все полезные и значимые замечания и предложения, высказанные во время конференции и присланные после нее, учтены при подготовке публикуемых материалов.

Авторы и редакционный комитет РАСХИ в полной мере понимают, что эти рекомендации касаются ключевых направлений ведения больных с тяжелым сепсисом и не могут охватывать всего многообразия и сложности клинических ситуаций, требующих принятия конкретных и нестандартных решений.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

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 явились критерии диагностики и классификация, предложенные согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM (табл. 2).

Локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность – это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции. Тяжелый сепсис и септический шок (СШ) составляют существенную часть синдрома системной воспали-

тельной реакции (СШВР) организма на инфекцию и являются следствием прогрессирования системного воспаления с развитием нарушения функций систем и органов.

Подразделение пациентов с инфекционным процессом, согласно критериям ACCP/SCCM в дополнение к принятым на сегодня подходам построения и формализации клинического диагноза по МКБ 10-го издания (1992 г.), необходимо для более полного понимания клинической ситуации: оценки тяжести состояния с целью определения прогноза, показаний для госпитализации в ОРИТ, выбора объема терапии и мониторинга.

Полезность же этиологического принципа, положенного в основу классификации сепсиса в МКБ 10-го издания, с позиций современных знаний и реальной клинической практики представляется ограниченной. Ориентация на септицемию как основной диагностический признак при низкой выделяемости возбудителя из крови, а также значительная продолжительность и трудоемкость традиционных микробиологических исследований делают невозможным широкое практическое использование этиологической классификации (табл. 3).

Таблица 3

Классификация сепсиса в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти 10-го издания

Рубрика	Нозологическая форма
A41.9	Септицемия неуточненная
A41.5	Септицемия, вызванная другими грамотрицательными микроорганизмами
A41.8	Другая уточненная септицемия
A40	Стрептококковая септицемия
A41.0	Септицемия вызванная <i>S. aureus</i>
A41.1	Септицемия другой стафилококковой этиологии
B007	Диссеминированная герпетическая болезнь. Септицемия, вызванная вирусом простого герпеса
B37.7	Кандидозная септицемия

Бактериемия и сепсис

Бактериемия — выделение микроорганизмов из крови — является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. *Отсутствие бактериемии не должно исключать возможность диагноза при наличии обозначенных выше критериев сепсиса.* Даже при самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий даже у самых тяжелых больных частота выявления бактериемии, как правило, не превышает 45%. Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у больных без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления может расцениваться как транзиторная бактериемия и не быть обусловлена септическим процессом. Однако микробиологические исследования, в том числе крови, при строгом соблюдении техники ее забора и транспортировки являются обязательным компонентом диагностического поиска даже при подозрении о возможности сепсиса. Стойкая гипертермия, озноб, гипотермия, лейкоцитоз, признаки полиорганной дисфункции — являются категорическими показаниями для микробиологического исследования крови. Пробы крови необходимо забирать как можно раньше от начала лихорадки, 2–3 раза с интервалом в 30–60 минут.

Клиническая значимость регистрации бактериемии может заключаться в следующем:

- подтверждении диагноза и определении этиологии инфекционного процесса;
- доказательстве механизма развития сепсиса (например, катетер-связанная инфекция);
- для некоторых ситуаций — аргументации тяжести течения патологического процесса (септический эндокардит, синегнойная и клебсиеллезная инфекция);
- обосновании выбора или смены режима антибиотикотерапии;
- оценке эффективности терапии.

Критерии органно-системной дисфункции/недостаточности и общей тяжести состояния больных

Оценка функциональной органно-системной состоятельности при сепсисе может осуществляться по критериям A. Baue и др. (табл. 4) или шкалы SOFA.

Шкала SOFA (Sepsis (sequential) organ failure assessment) позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений (Приложение 1). Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции. SOFA имеет на сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение информационной значимости при минимуме составляющих параметров, что делает возможным ее использование в большинстве отечественных лечебных учреждений.

В связи с тем, что популяция пациентов с сепсисом является гетерогенной не только по характеру и выраженности нарушений гомеостаза, но и по возрасту и сопутствующей хронической патологии, что отражается на особенностях течения патологического процесса, необходима оценка общей тяжести состояния по шкалам APACHE II (Приложение 2) или SAPS-II.

Таблица 4

Критерии органной дисфункции при сепсисе (A. Baue, E. Faist, D. Fry, 2000)

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая система	Систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст. или среднее АД ≤ 70 мм рт. ст. в течение не менее 1 часа, несмотря на коррекцию гиповолемии
Мочевыделительная система	Мочеотделение $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 1 часа при адекватном волевическом восполнении или повышение уровня креатинина в два раза выше нормального значения
Дыхательная система	Респираторный индекс $(PaO_2/FiO_2) \leq 250$, или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения ИВЛ
Печень	Увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы
Свертывающая система	Число тромбоцитов $< 100\,000$ мм ³ или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х 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

Наличие инфекционного процесса устанавливается на основании следующих признаков:

- обнаружение лейкоцитов в жидких средах организма, которые в норме остаются стерильными,
- перфорация полого органа,
- рентгенографические признаки пневмонии с образованием гнойной мокроты,
- другие клинические синдромы, при которых высока вероятность инфекционного процесса.

В процессе диагностики, в особенности при неустановленном инфекционном очаге, целесообразно ориентироваться на расширенные клинико-лабораторные критерии сепсиса (табл. 5).

Микробиологическая диагностика

Микробиологическая диагностика сепсиса является определяющей в выборе адекватных режимов антибактериальной терапии. Результаты этиотропной терапии сепсиса значительно лучше, нежели эмпирической. При соблюдении строгих требований к правильному забору материала и использовании современных методик частота выделения микроорганизмов из биосубстрата заметно повышается.

Выделение микроорганизма из крови (в норме стерильной жидкости) весьма важно для этиологического диагноза. При выделении типичных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибов, диагностическую значимость имеет даже одна положительная гемокультура. Однако при выделении микроорганизмов, которые

Диагностические критерии сепсиса

Инфекция, предполагаемая или подтвержденная, в сочетании с несколькими из следующих критериев:
<i>Общие критерии</i>
Гипертермия, температура $>38,3^{\circ}\text{C}$ Гипотермия, температура $<36^{\circ}\text{C}$ Частота сердечных сокращений $>90/\text{мин}$ (>2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона) Тахипноэ Нарушение сознания Необходимость инфузионной поддержки (>20 мл/кг за 24 часа) Гипергликемия ($>7,7$ ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета
<i>Критерии воспаления</i>
Лейкоцитоз $>12 \times 10^9/\text{л}$ Лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$ 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
<i>Гемодинамические критерии</i>
Артериальная гипотензия: АДсис ^а <90 мм рт. ст., АДср ^а <70 мм рт. ст. [*] , или снижение АДсис более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых), или снижение АДсис как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы Сатурация $\text{SvO}_2 >70\%$ Сердечный индекс $>3,5$ л/мин/м ²
<i>Критерии органной дисфункции</i>
Артериальная гипоксемия $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$ Острая олигурия $<0,5$ мл/кг × час Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%) Нарушения коагуляции: АЧТВ ^б >60 с или МНО ^с $>1,5^{**}$ Тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ Гипербилирубинемия >70 ммоль/л Парез кишечника (отсутствие кишечных шумов)
<i>Показатели тканевой гипоперфузии</i>
Гиперлактатемия >1 ммоль/л Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность кожи конечностей

П р и м е ч а н и е. * АДсис^а — систолическое артериальное давление, АДср — среднее артериальное давление; ** АЧТВ^б — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО^с — Международное нормализованное отношение.

являются кожными сапрофитами и могут контаминировать пробу (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазо-негативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуется две положительные гемокультуры.

Для проведения адекватной микробиологической диагностики сепсиса следует строго соблюдать следующие правила.

1. Кровь для исследования необходимо забирать до назначения антибиотиков. В условиях невозможности отмены антибиотиков при сепсисе, взятие крови сле-

дует выполнять непосредственно перед очередным введением препарата.

2. Необходимым минимумом забора являются две пробы, взятые из вен разных верхних конечностей с интервалом 30 минут. Оптимальным считается забор трех проб крови, что существенно повышает возможность выявления возбудителя. Взятие большего количества проб не имеет преимуществ перед трехкратным забором в плане частоты выявления бактериемии. Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода (*категория доказательности C*).

3. Кровь для исследования необходимо забирать только из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии (*категория доказательности C*).

4. Оптимальным является использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами, а не флаконов с питательными средами, закрытых ватно-марлевыми пробками, приготовленных в лаборатории.

5. Забор крови из периферической вены следует проводить с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте венопункции обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение как минимум 1-й минуты. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70%-ным спиртом. При проведении венопункции используют стерильные перчатки. Крышку флакона со средой обрабатывают спиртом. Для каждой пробы забирают 10 мл крови.

Достоверный диагноз сепсиса основывается на следующих признаках:

- 1) клинические проявления инфекции или выделение возбудителя;
- 2) наличие ССВР;
- 3) лабораторные маркеры системного воспаления (специфичным является повышение в крови уровня прокальцитонина, С-реактивного протеина, а также интерлейкинов-1,6,8,10 и фактора некроза опухоли).

С учетом новой суммы знаний о системном воспалении инфекционной природы была признана необходимость разработки концепции PIRO, которая характеризует предрасположенность к инфекции (P), описывает особенности этиологии и локализации первичного очага (I), системную реакцию организма (R) и наличие органной дисфункции (O) (табл. 6).

Таблица 6

Концепция PIRO

Фактор	Проявления
Predisposition (предрасположенность)	Возраст, генетические факторы, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия и др.
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 dysfunction (органная дисфункция)	Для оценки степени органной дисфункции используется шкала SOFA

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Унификация критериев диагноза позволила составить представление о распространенности сепсиса в отдельных регионах мира. В США ежегодно диагностируется более 700 000 случаев тяжелого сепсиса, то есть около 2000 случаев ежедневно. Септический шок развивался в 58% случаев тяжелого сепсиса.

В итоге сепсис является основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии некоронарного профиля и занимает при этом 11-е место среди всех причин смертности населения.

В ходе многоцентрового эпидемиологического когортного проспективного исследования, охватившего 14 364 пациента 28 ОРИТ Европы, Израиля и Канады, установлено, что пациенты с сепсисом составляют 17,4% (сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок) от всех больных, прошедших через интенсивный этап лечения, при этом в 63,2% случаев он являлся осложнением госпитальных инфекций.

На основании весьма демонстративных эпидемиологических исследований, законченных в 2003 г. в Европе (EPISEPSIS) и Австралии (ANZICS), эксперты пришли к заключению, что частота сепсиса, по крайней мере в индустриальных странах, составляет 50–100 случаев на 100 000 населения.

К сожалению, аналогичных исследований в России не проводилось, однако представляется, что различия в уровне жизни, причинах смерти населения и системах оказания медицинской помощи не позволяют полностью переносить эти данные по распространенности сепсиса на нашу действительность. В то же время эпидемиологические данные о сепсисе в Российской Федерации крайне необходимы для реальной клинической практики, поскольку они являются основой организации, планирования и финансирования системы охраны здоровья населения.

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ СЕПСИСА

На сегодняшний день в большинстве крупных многопрофильных медицинских центров частота грамположительного (Gr+) и грамотрицательного (Gr-) сепсиса оказалась приблизительно равной. Это произошло в результате увеличения роли в патологии таких грамположительных бактерий, как *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus u Enterococcus spp.*

Инвазивность лечения и усиление действия неблагоприятных факторов, подавляющих системы противоинфекционной защиты организма, увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *S. epidermidis*. Среди популяции различных видов стафилококка — возбудителей сепсиса наблюдается неуклонное увеличение метициллин (оксациллин)-резистентных штаммов.

Исчезновение доминирующей роли грамотрицательных микроорганизмов сопровождается изменениями этиологической структуры внутри этой группы.

Выросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa u Acinetobacter spp.*), а также *Klebsiella pneumonia* — продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), и *Enterobacter cloacae*. Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций

связано с широким использованием длительной ИВЛ и увеличением применения в клинической практике цефалоспоринов 3-го поколения и гентамицина.

Увеличение продолжительности жизни пациентов, перенесших критические состояния, популярность схем комбинированной антибиотикотерапии и применение новых препаратов ультраширокого спектра действия обусловили также появление прежде крайне редко встречавшихся в патологии микробов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenothrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium spp.*, грибов различных видов и др.

Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (табл. 7). Немаловажное значение, определяющее этиологию сепсиса, имеет факт патогенетического участия в септическом процессе кишечника. Патологическая колонизация кишечной микрофлоры, нарушение микроциркуляции ведут к нарушению проницаемости слизистой оболочки, что сопровождается транслокацией бактерий и их токсинов в портальную систему, а затем — в систему общей циркуляции.

Таблица 7

**Предположительная этиология сепсиса
в зависимости от локализации первичного очага**

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella spp.</i> , <i>E.coli</i>), <i>Staphylococcus aureus</i>
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
Кожа и мягкие ткани	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Почки	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>), <i>Enterococcus spp.</i>
Ротоглотка и синусы	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , анаэробы (<i>Peptostreptococcus spp.</i>)
После спленэктомии	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Внутривенный катетер	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ; реже — <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i>

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие органно-системных повреждений при сепсисе прежде всего связано с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционно-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 и снижением органной перфузии и доставки кислорода.

Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной, трудноуловимой. Однако и этот «проскок» способен запускать выброс провоспалительных цитокинов на дистанции от очага. Экзо- и эндотоксины бактерий также могут активировать их гиперпродукцию из макрофагов, лимфоцитов, эндотелия.

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют синдром системной воспалительной реакции (СВР).

В ее развитии можно выделить три основных этапа.

1-й этап. Локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов.

Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, которая контролирует 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 (ПКВ), 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 микроорганизмов.

2-й этап. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.

Малые количества медиаторов способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами (интерлейкинами IL-1, IL-6, IL-8, фактором некроза опухоли — 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 взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести стрессорную реактивность нейроэндокринной системы; лихорадку; выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костно-мозгового депо; усиление лейкоцитопоза 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-10, TGF- β , INF- γ (при вирусных инфекциях) могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количествах, достаточных для реализации своих эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению прони-

цаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, 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 повреждающие.

На этой стадии синдрома СВР с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов возможно условное выделение двух периодов.

Первый, начальный — период гиперовоспаления, характеризующийся выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота, что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Однако уже в данный момент происходит компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов, и скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастают, с параллельным снижением содержания медиаторов воспаления. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток — период «иммунного паралича». У некоторых больных в силу генетической детерминации или изменённой под действием факторов внешней среды реактивности сразу происходит формирование устойчивой противовоспалительной реакции.

Грамположительные микроорганизмы не содержат в своей клеточной оболочке эндотоксин и вызывают септические реакции через другие механизмы. Запускающими септический ответ факторами могут являться компоненты клеточной стенки, такие как пептидогликан и тейхоевая кислота, стафилококковый протеин А и стрептококковый протеин М, расположенные на поверхности клеток, гликокаликс, экзотоксины. В этой связи комплекс реакций в ответ на инвазию грамположительными микроорганизмами является более сложным.

Ключевым провоспалительным медиатором является TNF (tumor necrosis factor). Стержневая 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 либерацию. С практической точки зрения чрезвычайно важно отметить, что скорость реакций септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

В генезе острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится окиси азота (NO), концентрация которой увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов TNF, IL-1, IFN, а в дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов, и сами моноциты активируются под действием NO. В нормальных условиях NO выполняет роль нейротрансммиттера, 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 роли таковых выступают промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин); накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (каликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, ПОЛ, нейромедиаторы); продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола, пуртесцина.

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Эффективная интенсивная терапия (ИТ) сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной антимикробной терапии. Неадекватная стартовая антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода у больных с сепсисом. Вместе с тем поддержание жизни больного, предотвращение и устранение органной дисфункции невозможны без проведения целенаправленной ИТ.

Основная цель этой терапии — оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для тяжелого сепсиса и септического шока. Это направление лечения реализуется посредством гемодинамической и респираторной поддержки. Важную роль занимают другие аспекты ИТ: нутритивная поддержка, иммунозаместительная терапия, коррекция нарушений гемокоагуляции и профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозомболических осложнений, профилактика стресс-язв и возникновения желудочно-кишечных кровотечений у больных сепсисом.

Гемодинамическая поддержка

Инфузионная терапия принадлежит к первоначальному мероприятиям поддержания гемодинамики и прежде всего — сердечного выброса (*категория доказательств В и С*). Основными задачами инфузионной терапии у больных с сепсисом являются: восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализация клеточного метаболизма, коррекция расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов (*категория доказательств С и D*).

При сепсисе с ПОН и септическом шоке необходимо 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. 1, 2) повышает выживаемость при септическом шоке и тяжелом сепсисе (*категория доказательств В*).

Мониторинг гемодинамики с помощью катетера Swan—Ganz расширяет возможности контроля и оценки

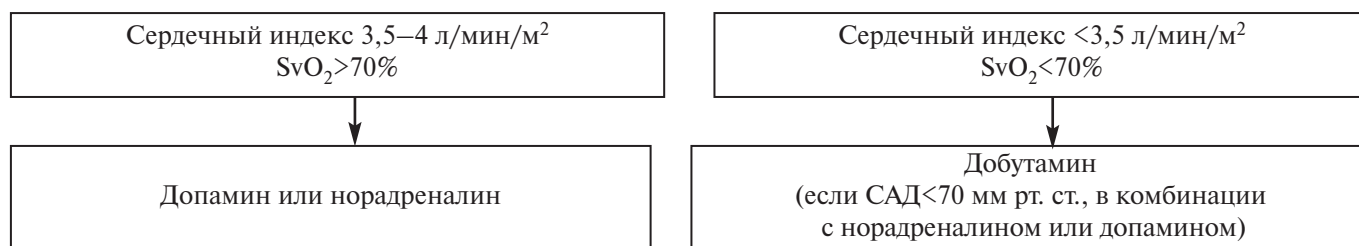


Рис. 1. Алгоритм выбора адренергических средств.

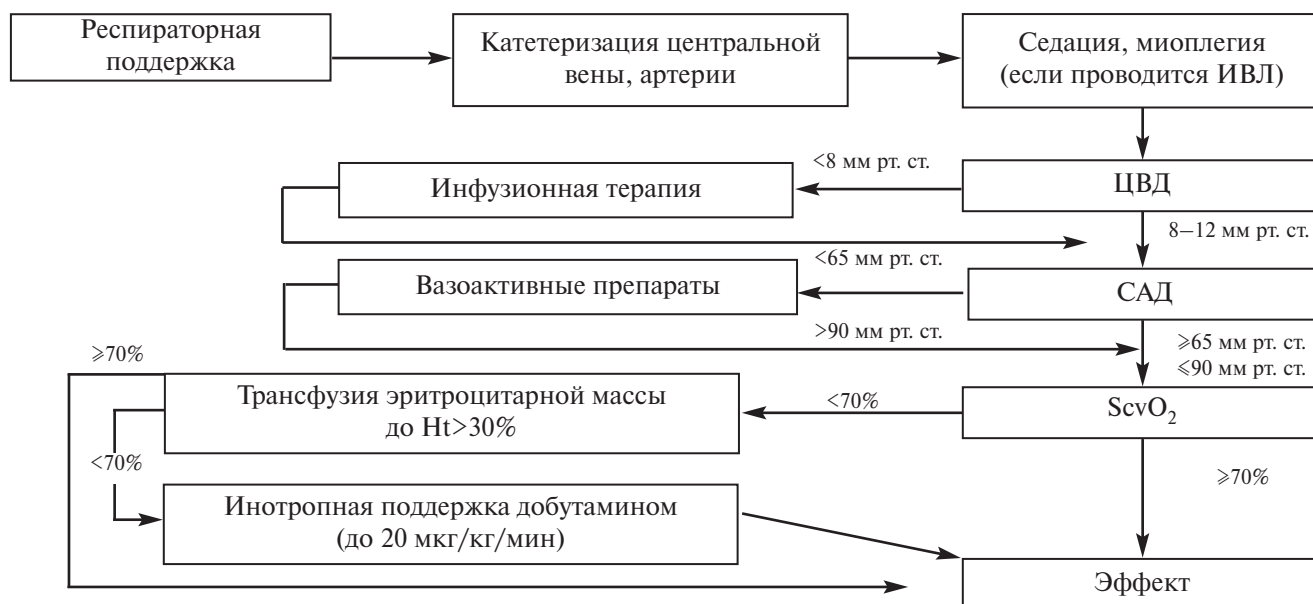


Рис. 2. Алгоритм ранней целенаправленной терапии.

эффективности гемодинамической терапии, однако доказательств снижения летальности при его использовании не получено.

В силу значительной вариабельности степени повреждения эндотелия и состояния лимфодренажа в легких, диастолической функции желудочков, а также влияния изменений внутригрудного давления, однозначно определить величину оптимальной преднагрузки затруднительно, она должна подбираться индивидуально. Объем инфузионной терапии следует поддерживать так, чтобы давление заклинивания в легочных капиллярах не превышало коллоидно-онкотического (КОД) давления плазмы (во избежание отека легких) и сопровождалось повышением сердечного выброса (*категория доказательств C*). Следует принимать во внимание параметры, характеризующие газообменную функцию легких — PaO_2 и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, динамику рентгенологической картины (*категория доказательств D*).

Для инфузионной терапии в рамках целенаправленной ИТ сепсиса и септического шока практически с одинаковым результатом применяют кристаллоидные и коллоидные инфузионные растворы (*категория доказательств B и C*).

Все инфузионные среды имеют как свои достоинства, так и недостатки. Принимая во внимание имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований, на сегодняшний день нет оснований отдавать предпочтение какой-то из инфузионных сред.

Однако следует иметь в виду, что для адекватной коррекции венозного возврата и уровня преднагрузки требуются значительно большие объемы (в 2–4 раза) инфузии кристаллоидов, чем коллоидов, что связано с особенностями распределения растворов между различными секторами. Кроме того, инфузия кристаллоидов сопряжена с более высоким риском отека тканей, а их гемодинамический эффект менее продолжителен, чем у коллоидов. В то же время кристаллоиды более дешевы, не влияют на коагуляционный потенциал и не провоцируют анафилактических реакций. В этой связи качественный состав инфузионной программы должен определяться особенностями пациента: степенью гиповолемии, фазой синдрома ДВС, наличием периферических отеков и уровнем альбумина крови, тяжестью острого легочного повреждения (*категория доказательств C и D*).

Плазмозаменители (декстраны, желатиноль, гидроксиэтилкрахмалы) показаны при выраженном дефиците ОЦК. Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) с молекулярной массой 200/0,5 и 130/0,4 имеют потенциальное преимущество перед декстранами в силу меньшего риска утечки через мембрану и отсутствия клинически значимого воздействия на гемостаз. Применение альбумина при критических состояниях может способствовать повышению летальности (*категория доказательств B*). Увеличение КОД при инфузии альбумина носит транзитный характер, а затем в условиях синдрома «капиллярной протечки» происходит дальнейшая экстравазация альбумина (rebound

syndrome). Переливание альбумина, возможно, будет полезным только при снижении уровня альбумина менее 20 г/л и отсутствии признаков его «утечки» в интерстиций (*категория доказательств D*). Применение криоплазмы показано при коагулопатии потребления и снижении коагуляционного потенциала крови (*категория доказательств C и D*). По мнению большинства экспертов, минимальная концентрация гемоглобина для больных с тяжелым сепсисом должна быть в пределах 90–100 г/л (*категория доказательств C*). Более широкое использование донорской эритроцитарной массы необходимо ограничивать ввиду высокого риска развития различных осложнений (ОПЛ, анафилактические реакции и пр.).

Низкое перфузионное давление требует немедленно включения препаратов, повышающих сосудистый тонус и/или инотропную функцию сердца. Допамин и/или норадреналин являются препаратами первоочередного выбора для коррекции гипотензии у больных с септическим шоком (*категория доказательств C*).

Допамин повышает АД, прежде всего, за счет увеличения сердечного выброса с минимальным действием на системное сосудистое сопротивление (в дозах до 10 мкг/кг/мин). В дозе выше 10 мкг/кг/мин преобладает α -адренергический эффект допамина, что приводит к артериальной вазоконстрикции, а в дозе менее 5 мкг/кг/мин допамин стимулирует дофаминергические рецепторы в почечном, мезентериальном и коронарном сосудистом русле, что приводит к вазодилатации, увеличению гломерулярной фильтрации и экскреции натрия.

Норадреналин повышает среднее артериальное давление и увеличивает гломерулярную фильтрацию. Оптимизация системной гемодинамики под действием норадреналина ведет к улучшению функции почек без применения низких доз допамина. Работы последних лет показали, что применение норадреналина в сравнении с комбинацией: допамин в высоких дозировках \pm норадреналин, ведет к статистически значимому снижению летальности (*категория доказательств C*).

Адреналин — адренергический препарат с наиболее выраженными побочными гемодинамическими эффектами. Адреналин обладает дозозависимым действием на ЧСС, среднее АД, сердечный выброс, работу левого желудочка, доставку и потребление кислорода. Однако это действие адреналина сопровождается тахикардиями, ухудшением спланхического кровотока, гиперлактатемией. Поэтому применение адреналина должно быть ограничено случаями полной рефрактерности к другим катехоламинам.

Добутамин должен рассматриваться как препарат выбора для увеличения сердечного выброса и доставки и потребления кислорода при нормальном или повышенном уровне преднагрузки. Благодаря преимущественному действию на β_1 -рецепторы добутамин в большей степени, чем допамин, способствует повышению данных показателей.

В экспериментальных исследованиях доказано, что катехоламины помимо поддержки кровообращения могут вмешиваться в течение системного воспаления, влияя на синтез ключевых медиаторов, обладающих дистантным эффектом. Под действием адреналина, допамина, норадреналина и добутамина снижался синтез и секреция TNF-альфа активированными макрофагами.

Респираторная поддержка

Легкие очень рано становятся одним из первых органов-мишеней, вовлекаемых в патологический процесс при сепсисе. Острая дыхательная недостаточность (ОДН) — один из ведущих компонентов полиорганной дисфункции. Клинико-лабораторные проявления ОДН при сепсисе соответствуют синдрому острого повреждения легких (ОПЛ), а при прогрессировании патологического процесса — острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Показания к проведению ИВЛ при тяжелом сепсисе определяются развитием паренхиматозной дыхательной недостаточности (ОПЛ или ОРДС): при снижении респираторного индекса ниже 200 показаны интубация трахеи и начало респираторной поддержки. При респираторном индексе выше 200 показания определяются в индивидуальном порядке. Наличие адекватного сознания, отсутствие высоких затрат на работу дыхания, выраженной тахикардии (ЧСС до 120 в минуту), нормализация венозного возврата крови и $SpO_2 > 90\%$ на фоне кислородной поддержки спонтанного дыхания вполне позволяет воздержаться от перевода на ИВЛ, но не от строгого контроля за динамикой состояния больного. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом ($\sim 90\%$) можно поддерживать с помощью различных методов кислородотерапии (лицевые маски, носовые катетеры) при использовании нетоксичной концентрации кислорода ($FiO_2 < 0,6$). Больным, которым показано проведение искусственной вентиляции лёгких, применение неинвазивной респираторной поддержки противопоказано (*категория доказательств B*).

Учитывая результаты исследований, доказывающих возможность усиления секреции цитокинов лёгкими и увеличение тяжести синдрома ПОН на фоне высокообъёмной ИВЛ (ДО — 12 мл/кг), следует избегать подобных режимов при подборе параметров респираторной поддержки. Необходимо придерживаться концепции безопасной ИВЛ (*категория доказательств A*), в соответствии с которой ИВЛ малоагрессивна при соблюдении следующих условий: пиковое давление в дыхательных путях ниже 35 см вод. ст., инспираторная фракция кислорода ниже 60%, ДО меньше 6 мл/кг, неинвертированное соотношение вдоха к выдоху. Подбор параметров дыхательного цикла осуществляется до достижения критериев адекватности ИВЛ: p_aO_2 больше 60 мм рт. ст., SaO_2 больше 93%, p_vO_2 — 35–45 мм рт. ст., S_vO_2 больше 55%.

Одним из эффективных методов оптимизации газообмена является проведение ИВЛ в положении на животе (Prone Positioning). Прон-позиция может иметь эффект у наиболее тяжелых пациентов (стратифицированных по балльным шкалам оценки тяжести состояния), хотя снижение летальности в отдаленном периоде статистически незначимо (*категория доказательств B*).

Нутритивная поддержка

Развитие синдрома ПОН при сепсисе, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма. В этой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных

клеточных структур (аутоканнибализм), что усугубляет имеющуюся органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. Поэтому проведение искусственной питательной поддержки является крайне важным компонентом лечения и входит в комплекс обязательных лечебных мероприятий.

Нутритивная поддержка рассматривается в качестве метода, предотвращающего развитие тяжелого истощения (белково-энергетической недостаточности) на фоне выраженного гиперкатаболизма и гиперметаболизма, являющихся наиболее характерными метаболическими характеристиками генерализованной воспалительной реакции инфекционного происхождения. Включение энтерального питания в комплекс интенсивной терапии 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 проведении нутритивной поддержки целесообразно ориентироваться на следующие рекомендации (*категория доказательств С*):

- энергетическая ценность — 25–35 ккал/кг/24 ч — острая фаза;
- 35–50 ккал/кг/24 ч — фаза стабильного гиперметаболизма;
- глюкоза — менее 6 г/кг/24 ч;
- липиды — 0,5–1 г/кг/24 ч;
- белки — 1,2–2,0 г/кг/24 ч (0,20–0,35 г азота/кг/24 ч), тщательный контроль за азотистым балансом;
- витамины — стандартный суточный набор + вит. К (10 мг/24 ч) + вит. В₁ и В₆ (100 мг/24 ч) + вит. А, С, Е;
- микроэлементы — стандартный суточный набор + Zn (15–20 мг/24 ч + 10 мг/л при наличии жидкого стула);
- электролиты — Na⁺, K⁺, Ca²⁺ соответственно балансным расчетам и концентрации в плазме + P² (> 16 ммоль/24 ч) + Mg² (>200 мг/24 ч).

Раннее начало нутритивной поддержки в сроки 24–36 часов более эффективно, чем с 3–4-х суток интенсивной терапии. Особенно это касается протоколов раннего и позднего начала энтерального зондового питания (*категория доказательств В*).

Раннее энтеральное питание рассматривается как более дешевая альтернатива полному парентеральному питанию.

Выбор метода нутритивной поддержки зависит от степени выраженности питательной недостаточности и состояния функций желудочно-кишечного тракта — пероральный прием энтеральных диет, энтеральное зондовое питание, парентеральное питание, парентеральное + энтеральное зондовое питание.

Пероральный прием энтеральных смесей (сиппинг, в виде напитка в сочетании с естественным питанием) применяют в тех ситуациях, когда больной может питаться самостоятельно через рот, но потребности в белковых и энергетических нутриентах высокие, либо больной не может усвоить весь объем 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 (1 мл=1 ккал). Доля энтерального питания в суточном рационе составляет от 25 до 75%. Адаптация больного к смесям проводится постепенно в течение 2–3-х дней с увеличением суточной дозы на 50–100 мл.

В условиях, когда функции ЖКТ сохранены, но нарушены 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 применяют полуэлементные (олигопептидные) смеси в возрастающей концентрации: 10 — 15 — 20%, объемом до 2000–3000 мл. По мере восстановления основных функций ЖКТ переходят на энтеральное введение стандартной смеси в тех же объемах и концентрации.

Для эффективного синтеза эндогенного белка важно соблюдение метаболического соотношения: *небелковые калории/общий азот* в диапазоне 1 г азота к 110–130 килокалориям. Углеводы не должны вводиться в дозе более 6 г/кг/сутки в связи с тем, что существует риск развития гипергликемии и активации процессов катаболизма в скелетных мышцах. При парентеральном введении жировых эмульсий рекомендуется режим круглосуточного введения. Необходимо отдавать предпочтение жировым эмульсиям 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ, которые демонстрируют более высокую скорость утилизации из кровеносного русла и окисления у больных с тяжелым сепсисом (*категория доказательств С*).

Противопоказания к нутритивной поддержке:

1. Рефрактерный шок (доза дофамина более 15 мкг/кг/мин и сист. АД менее 90 мм рт. ст.).
2. Непереносимость сред для проведения нутритивной поддержки.
3. Тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия.
4. Некорригированная гиповолемия.
5. Декомпенсированный метаболический ацидоз.

Контроль гликемии

Важным аспектом комплексной ИТ тяжелого сепсиса является постоянный контроль уровня гликемии и инсулинотерапия. Высокий уровень гликемии и необходимость в инсулинотерапии являются факторами неблагоприятного исхода у больных с диагностированным сепсисом (*категория доказательств С*). В этой связи необходимо 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/час) для поддержания нормогликемии (4,4–6,1 ммоль/л). Контроль концентрации глюкозы проводят каждые 1–4 часа, в зависимости от клинической ситуации. При выполнении данного алгоритма регистрируется статистически значимое повышение выживаемости (*категория доказательств В*).

Кортикостероиды

Главным итогом современных исследований является получение высокого уровня доказательств, которые можно суммировать следующим образом:

— использование ГКС в высоких дозах (метилпреднизолон — 30–120 мг/кг/сутки 1 или 9 дней; дексаметазон — 2 мг/кг/сутки 2 дня; бетаметазон — 1 мг/кг/сутки 3 дня) в терапии септического шока нецелесообразно в связи с отсутствием влияния на снижение летальности и увеличением риска госпитальных инфекций;

— добавление гидрокортизона в дозах 240–300 мг/сутки на протяжении 5–7 дней к комплексу терапии септического шока (СШ) позволяет ускорить момент стабилизации гемодинамики, отмены сосудистой поддержки и снизить летальность в популяции больных с сопутствующей относительной надпочечниковой недостаточностью (*категория доказательств В*).

Необходимо отказаться от необоснованного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона. При отсутствии лабораторных доказательств развития относительной надпочечниковой недостаточности, к использованию гидрокортизона в дозе 300 мг/сутки (на 3–6 введений) следует прибегать при рефрактерном СШ или при необходимости введения для поддержания эффективной гемодинамики высоких доз катехоламинов. Эффективность гидрокортизона при СШ главным образом может быть связана со следующими механизмами действия ГКС в условиях системного воспаления: активацией ингибитора ядерного фактора (I κ B-a) и коррекцией относительной надпочечниковой недостаточности. В свою очередь, торможение активности ядерного фактора (NF- κ B) ведет к снижению синтеза индуцибельной NO-синтетазы (NO — наиболее мощный эндогенный вазодилататор), а также образования провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы и молекул адгезии.

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

Активированный протеин С (дротрекогин-альфа активированный, зигрис)

Одним из характерных проявлений сепсиса является нарушение системной коагуляции (активация коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза), которое в итоге приводит к гипоперфузии и органной дисфункции. Воздействие активированного протеина С (АПС) на систему воспаления реализуется через несколько механизмов:

- снижение присоединения селектинов к лейкоцитам, что сопровождается предохранением целостности сосудистого эндотелия, играющего важнейшую роль в развитии системного воспаления;
- снижение высвобождения цитокинов из моноцитов;

- блокирование высвобождения TNF- α из лейкоцитов;
- ингибирование выработки тромбина, который потенцирует воспалительный ответ.

Антикоагулянтное, профибринолитическое и противовоспалительное действие АПС обусловлено:

- деградацией факторов Va и VIIa, что ведет к подавлению тромбообразования;
- активацией фибринолиза за счет подавления PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена);
- прямым противовоспалительным эффектом на эндотелиальные клетки и нейтрофилы;
- защитой эндотелия от апоптоза.

Введение АПС (дротрекогин-альфа активированный, зигрис) в дозировке 24 мкг/кг/час в течение 96 часов снижает риск летального исхода на 19,4% (*категория доказательств А*).

Показания к применению зигриса — сепсис с тяжестью состояния более 25 баллов по шкале APACHE II или развитие двухкомпонентной полиорганной недостаточности. Обязательное условие назначения — надежное устранение очага инфекции и как можно более раннее начало инфузии АПС.

Иммунозаместительная терапия

Целесообразность включения внутривенных иммуноглобулинов (IgG и IgG+IgM) связана с их возможностью ограничивать избыточное действие провоспалительных цитокинов, повышать клиренс эндотоксина и стафилококкового суперантигена, устранять анергию, усиливать эффект беталактамов антибиотиков. Использование внутривенных иммуноглобулинов в рамках *иммунозаместительной* терапии тяжелого сепсиса и СШ является в настоящее время единственным реально доказанным методом иммунокоррекции при сепсисе, повышающим выживаемость. Наилучший эффект зарегистрирован при использовании комбинации IgG и IgM «ПЕНТАГЛОБИН» (*категория доказательств А*). Стандартный режим дозирования заключается во введении 3–5 мл/кг/сутки в течение 3–х дней подряд. Наиболее оптимальные результаты получены при использовании иммуноглобулинов в раннюю фазу шока («теплый шок») и у пациентов с тяжелым сепсисом и диапазоном индекса тяжести по шкале APACHE II — 20–25 баллов (*категория доказательств С*).

Профилактика тромбоза глубоких вен

Имеющиеся данные в настоящее время подтверждают, что профилактика тромбоза глубоких вен существенно влияет на результаты лечения больных с сепсисом (*категория доказательств А*). С этой целью могут использоваться как нефракционированный гепарин, так и препараты низкомолекулярного гепарина. Главными преимуществами препаратов низкомолекулярного гепарина является меньшая частота геморрагических осложнений, менее выраженное влияние на функцию тромбоцитов, пролонгированное действие, то есть возможность однократного введения в сутки.

Профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта

Это направление играет существенную роль в благоприятном исходе при ведении больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, так как летальность у больных с кровотечениями из стресс-язв ЖКТ колеблется от 64 до 87%. Частота возникновения стресс-язв без проведения их профилактики у больных в критическом состоянии может достигать 52,8%. Профилактическое применение блокаторов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонной помпы в 2 и более раза снижает риск осложнений (*категория доказательств В*). Основное направление профилактики и лечения — поддержание рН выше 3,5 (до 6,0). При этом эффективность ингибиторов протонной помпы выше, чем применение H_2 -блокаторов. Следует подчеркнуть, что помимо вышеуказанных препаратов важную роль в профилактике образования стресс-язв играет энтеральное питание.

Методы экстракорпоральной детоксикации

Различные биологически активные вещества и продукты метаболизма, участвующие в развитии генерализованного воспаления, являются мишенью для применения методов детоксикации, что становится особенно актуальным при отсутствии естественного печечно-почечного клиренса в условиях полиорганной недостаточности. Перспективными в этом отношении являются методы заместительной почечной терапии, которые способны воздействовать не только на уремические нарушения гомеостаза у больных с острой и хронической почечной недостаточностью, но и оказывать положительное влияние на другие нарушения гомеостаза и органные дисфункции, выявляемые у больных с сепсисом, шоком и полиорганной недостаточностью.

Гемодиализ, основанный на диффузии веществ преимущественно малой молекулярной массы (5×10^3 Д) через полупроницаемую мембрану и удалении избыточного количества жидкости из организма по градиенту давления, широко применяется для лечения больных как с хронической, так и с острой почечной недостаточностью. Скорость диффузии находится в экспоненциальной зависимости от величины молекулярной массы веществ. По мере увеличения молекулярной массы веществ до 5×10^3 Д скорость диффузии уменьшается до предельно низкого уровня и не соответствует скорости генерации потенциально токсичных субстанций, таких как олигопептиды. Для удаления веществ с молекулярной массой от 5×10^3 Д до 5×10^4 Д гемодиализ малоэффективен, и в этом случае гемофильтрация, основанная на конвекционном способе массопереноса, является единственным методом элиминации большой группы биологически активных веществ и метаболитов. Помимо адекватной коррекции азотемии, в процессе гемофильтрации хорошо элиминируются анафилотоксины С3а, С5а,

провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8), b2-микроглобулин, миоглобин, паратгормон, лизоцим (м.м. 6000 Д), α -амилаза (м.м. 36 000—51 000 Д), креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза, трансминазы и др. Действие гемофильтрации распространяется также на плазменные белки, включая иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, аминокислоты. Наиболее мощным способом очищения крови является гемодиализ, сочетающая в себе два способа массопереноса — диффузия плюс конвекция и охватывающая весь спектр веществ, которые удаляются при гемодиализе и гемофильтрации. Дополнительный вклад в процесс детоксикации вносит сорбционный компонент патологических веществ на мембране гемодиализа.

Плазмообмен (плазмаферез, плазмофильтрация) также рассматривается в контексте возможности коррекции генерализованного воспаления у больных с сепсисом и септическим шоком. Оптимальным считается применение плазмообмена в постоянном режиме с титрованным удалением в среднем 3—5 объемов плазмы с одновременным замещением ее свежзамороженной плазмой, альбумином, коллоидными и кристаллоидными растворами. При коэффициенте просеивания, равном 1, в процессе плазмофильтрации хорошо элиминируются С-реактивный протеин, гаптоглобин, С3-фрагмент комплемента, 1-антитрипсин, а также IL-6, тромбосан В2, гранулоцит-стимулирующий фактор, TNF. Использование сорбентов для очистки плазмы самого пациента от патогенных субстратов способствует уменьшению риска контаминации, связанного с применением чужеродных белков в процессе процедур, и снижению стоимости затрат на проведение процедуры.

В настоящее время отсутствуют контролируемые исследования, подтверждающие необходимость применения методов экстракорпорального очищения крови как одного из основных направлений патогенетической терапии сепсиса и септического шока. Использование их оправданно в случае развития полиорганной недостаточности с доминированием почечной. По уровню доказательности показания для проведения методов заместительной почечной терапии распределены следующим образом:

- острая почечная недостаточность (*категория доказательств С, D*);
- острая почечная недостаточность с угрозой или развитием отека головного мозга (*категория доказательств С*);
- внепочечные показания (лекарственные интоксикации, сердечная недостаточность, ОРДС, сепсис, генерализованная реакция воспаления, детская кардиохирургия) (*категория доказательств D, E*).

Эти же положения касаются отбора пациентов реанимационного профиля для заместительной почечной терапии, начала и окончания процедур, выбора вида процедуры, длительности и режима лечения, расходных материалов (*категория доказательств E*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основными направлениями интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока являются следующие.

1. Гемодинамическая поддержка для стабилизации параметров на уровне: ЦВД — 8–12 мм рт. ст., АДср — более 65 мм рт. ст., мочеотделение — 0,5 мл/кг/ч, гематокрит — 30%, сатурация смешанной венозной крови — не менее 70%.

2. Респираторная поддержка: пиковое давление в дыхательных путях ниже 35 см вод.ст., инспираторная фракция кислорода ниже 60%, дыхательный объем меньше 6 мл/кг, неинвертированное соотношение вдох/выдох.

3. Кортикостероиды: «малые дозы» гидрокортизона — 240–300 мг в сутки.

4. Активированный протеин С: 24 мкг/кг/час в течение 4 суток при тяжелом сепсисе (APACHE II более 25) или недостаточность двух и более систем органов.

5. Иммунокоррекция: заместительная терапия препаратом пентаглобин.

6. Профилактика тромбоза глубоких вен.

7. Профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта: применение блокаторов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонной помпы.

8. Заместительная почечная терапия при острой почечной недостаточности вследствие тяжелого сепсиса.

9. Нутритивная поддержка: энергетическая ценность питания — 25–30 ккал/кг массы тела в сутки; белок — 1,3–2,0 г/кг/сут; глюкоза — 30–70% небелковых калорий с поддержанием уровня гликемии ниже 6,1 ммоль/л; липиды — 15–20% небелковых калорий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочоришвили В. Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. — Тбилиси: Мецниереба, 1988. — 806 с.
2. Войно-Ясенецкий В. Ф. Очерки гнойной хирургии. — СПб.-М.: «Невский диалект», 2000. — 704 с.
3. Интенсивная терапия / Под ред. В. Д. Малышева. — М.: «Медицина», 2002. — 584 с.
4. Костюченко А. Л., Гуревич К. Я., Лыткин М. И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. — СПб.: «Спецлит», 2000. — 575 с.
5. Раны и раневые инфекции / Под редакцией М. И. Кузина и Б. М. Костюченко. — М.: «Медицина», 1990. — 591 с.
6. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Под ред. В. С. Савельева. — М.: «Триада-Х», 2004. — 640 с.
7. Руководство по хирургическим инфекциям / Под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. — СПб.: «Питер», 2003. — 853 с.
8. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B.V. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
9. American Society of Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directions. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients. J Parent Enter Nutr 1993; 17: 1SA-26SA
10. Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862–71.
11. Bauer T.T., Monton C., Torres A. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls // Thorax, 2000; 55 (1): 46–52.
12. Ben-Menachem T., Fogel R., et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: a randomized, controlled, single-blind study. Ann Intern Med 1994; 121:568-575
13. Bernard G. R., Vincent J.-L., Laterre P.-F., LaRosa S. P., Dhainaut J.-F., Lopez-Rodriguez A., Steingrub J. S., Garber G. E., Helterbrand J. D., Ely E. W., Fisher C. J., The Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. N Engl J Med 2001; 344:699-709
14. Bernard G.R. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. Crit Care Med 2003;31 (1 Suppl):S85-9.
15. Boldt J., Muller M., Mentges D., et al. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? Intensive Care Med 1998;24:28_36.
16. Bone R.C. A personal experience with SIRS and MODS. Crit Care Med 1996; 24(8): 1417-1418.
17. Bone R.C. Pathogenesis of sepsis Ann Intern Med 1991;115: 457-469.
18. Bone R.C. Sepsis and controlled clinical trials: the odyssey (editorial; comment) Crit Care Med 1995; 23(7): 1165-1166.
19. Bone R.C. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plain for comparable definitions Ann Intern Med 1991;114: 332-333.
20. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and Care. Crit Care Med 1996;24(7):1125-1128.
21. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation// Crit. Care Med 1996;24:163-170.
22. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee Chest 1992;101: 1644-1655.
23. Bonten M.J.M., Froon A.H.M., Gaillard C.A., et al The Systemic Inflammatory Response in the Development of Ventilator-Associated Pneumonia AM J RESPIR CRIT CARE MED 1997;156:1105–1113.
24. C. Ronco et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. Crit. Care Med., 2002, 30, 6:1250-1255
25. Caswell J. L., Middleton D. M., Sorden S. D., and Gordon J. R. Expression of the neutrophil chemoattractant interleukin-8 in the lesions of bovine pneumonic pasteurellosis. Veterinary Pathology, 1998. 35(2): p. 124-31.

26. *Chollet-Martin S, Montravers P, Gibert C, et al.* High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome *Infect. Immun.*, 11 1993, Vol 61, No. 11. 4553-4559.
27. *Cole L., Bellomo R., Hart G., et al.* A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:100-6.
28. *Cole L., Bellomo R., Hart G., et al.* A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:100-106
29. *Cundell DR, Weiser JN, Shen J, Young A, Tuomanen EI.* Relationship between colonial morphology and adherence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1995;63:757-61.
30. *Danner R.L., Elin R.I., Hoseini I.M.* et al Endotoxin determinations in 100 patients with septic shock *Clin Res* 1988;36: 453A
31. *de Werra I., Jaccard C., Corradin S.* Cytokines, nitrite/nitrate, sTNF, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25:607-613.
32. *Dehoux M. S., Boutten A., Ostinelli J., et al.* Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am. J. Respir Crit Care Med* 1994; 150: 710-6.
33. *Dellinger R.P., Bone R.C.* To SIRS with love *Crit Care Med* 1998;26(1): 178.
34. *Dellinger R.P.:* Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003, 31:946-955.
35. *Dobb G.J.* Multiple organ failure-«words mean what it say they mean» *Intensive Care World* 1991;8:157-159.
36. *Dunham C.M.* Clinical impact of Continuous Renal Replacement Therapies on MOF. *World J Surg.* 2001
37. *Efferen L.S.* Update on Renal Replacement Techniques: After Prevention, What Works? <http://www.medscape.com> Oct.10 2003
38. *Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M., et al.:* Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166:1510-1514.
39. *Fox-Dewhurst R, Alberts M, Kajikawa O, et al.* Pulmonary and systemic inflammatory responses in rabbits with Gram-negative pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:2030-40.
40. *Frevert C.W.,* The inflammatory response of gram-negative pneumonia and its relation to clinical disease
41. *Frevert, C.W., S. Huang, et al.,* Functional characterization of the rat chemokine KC and its importance in neutrophil recruitment in a rat model of pulmonary inflammation. *J Immunol*, 1995. 154: p. 335-44.
42. *Gardlund B., and Heparin Prophylaxis Study Group:* A randomized, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet* 1996; 347: 1357-1361
43. *Gattinoni L., Togoni G., et al.:* Effect of pron positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-573
44. *Gibot S., Cariou A., Drouet L. et al.* *Crit Care Med* 2002;30:969-973.
45. *Gourang P. Patel, David P. Gurka and Robert A. Balk:* New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2003, 9:390-396.
46. *Gramm H.J., Dollinger P., Beier W.* Procalcitonin — ein neuer marker der inflammatorischen. *Chir. Gastroenterol* 1995;11,s2:51-54.
47. *Green, G.M.* The role of the alveolar macrophage in the clearance of bacteria from the lung. *J. Exp. Med.*, 1964. 119: p. 167-175.
48. *Hakansson A, Kidd A, Wadell G, Sabharwal H, Svanborg C.* Adenovirus infection enhances the in vitro adherence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1994;62:2707-14.
49. *Hauser AR, Cobb E., Bodi M.* et al. *Crit Care Med* 2002; 30(3):521-28.
50. *Heath L, Chrisp C, Huffnagle G, et al.* Effector mechanisms responsible for gamma interferon-mediated host resistance to *Legionella pneumophila* lung infection: the role of endogenous nitric oxide differs in susceptible and resistant murine hosts. *Infect Immun* 1996;64:5151-5160.
51. *Heering P.* et al. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with CVVH. *Int Care Med.* 1997; 23(3): 288-96
52. *Kelley J.* Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:765-788.
53. *Knaus WA et al.* APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29
54. *Kobayashi A, Hashimoto S, Kooguchi K, et al.* Expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in alveolar macrophages of ARDS following sepsis. *Chest* 1998;113:1632-1639.
55. *Kollinga U K, Hansena F, Brauna J, et al,* Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia *Thorax* 2001(February);56:121-125 Malyak M, 67. Smith MF, Abel AA, et al. Peripheral blood neutrophil production of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta. *J Clin Immunol* 1994;14:20-30[Medline].
56. *Kolls JK, Lei D, Nelson S, et al.* Exacerbation of murine P carinii infection by adenoviral-mediated gene transfer of a TNF soluble receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A13.
57. *Kopko P.M., Marshall C.S., Mackenzie M.R.:* Transfusion-related acute lung injury. *JAMA* 2002, 287:1968-1971.
58. *Kurahashi, K., O. Kajikawa, T. Sawa, et al.,* Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest*, 1999. 104(6): p. 743-750.
59. *Kuse E.R., Langefeld I., Jaeger K.* Procalcitonin — a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intensive Care Med* 2000; s.2:187-192
60. *Le Gall JR et al.* A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957-63
61. *Levy M.M., Fink M.P., Marshall J. et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
62. *M. Meisner* Procalcitonin. A new innovative infection parameter. *Biochemical and clinical aspects.* 2000 Georg Thieme Verlag. Stuttgart-New York, 196p.
63. *MacLean A, Wei XQ, Huang FP, et al.* Mice lacking inducible nitric-oxide synthase are more susceptible to herpes simplex virus infection despite enhanced Th1 cell responses. *J Gen Virol* 1998;79:825-830.

64. *MacMicking JD, North RJ, LaCourse R, et al.* Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5243-5248.
65. *Marik P.R., Zaloga G.P.*: Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 2002, 122:1784-1796.
66. *Martin C., Viviani X., Leone M., et al.*: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000, 28:2758-2765.
67. *Martin C., Viviani X., Leone M. et al.* *Crit Care Med* 2000;28:2758-2765
68. *Maus U, Rosseau S, Knies U, et al.* Expression of pro-inflammatory cytokines by flow-sorted macrophages in severe pneumonia. *Eur Respir J* 1998;11:534-41.
69. *Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al.* Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. *Chest* 1995;107:1062-73.
70. *Medzhitov, R. and C.A. Janeway, Jr.*, An ancient system of host defense. *Curr Opin Immunol*, 1998. 10(1): p. 12-5.
71. *Monton C, Torres A, El-Ebiary M, et al.* Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999
72. *Moussa K, Michie HJ, Cree IA, et al.* Phagocyte function and cytokine production in community-acquired pneumonia. *Thorax* 1994;49:107-11.
73. *Nelson S, Mason CM, Kolls J, et al.* Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 1995;16:1-12.
74. *Nelson S, Noel P, Bokulic R, et al.* Murine recombinant tumor necrosis factor enhances pulmonary host defense against *Staphylococcus aureus*. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:A357.
75. *Noble D.W.* Proton pump inhibitors at stress ulcer prophylaxis: pause for thought? *Crit Care Med*. 2002; 30(5): 1175-6
76. *Pastrick P., Webster K., et al.* Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress syndrome without prior chronic respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1996, 153:1005-1011
77. *Pfeffer K, Matsuyama T, Kundig TM, et al.* Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. Monocytogenes* infection. *Cell* 1993;73:457-67.
78. *Pinhu L., Whitehead T., Evans T., et al.*: Ventilator associated lung injury. *Lancet* 2003, 361:332-340.
79. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; 27:639.
80. *Pugin J., I.D. Heumann, A. Tomasz, et al.*, CD14 is a pattern recognition receptor. *Immunity*, 1994. 1(6): p. 509-16.
81. *Rackow E.C., Falk J.L., Fein I.A., et al.* Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983;11:839-850.
82. *Riesenfeld-Orn I, Wolpe S, Garcia-Bustos JF, Hoffmann MK, Tuomanen E.* Production of interleukin-1 but not tumor necrosis factor by human monocytes stimulated with pneumococcal cell surface components. *Infect Immun* 1989;57:1890-3.
83. *Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
84. *Rolfe, M.W., S.L. Kunkel, T.J. Standiford, et al.*, Pulmonary fibroblast expression of interleukin-8: a model for alveolar macrophage-derived cytokine networking. *Am. J. Respir. Cell Molecular Biology*, 1991. 5(5): p. 493-501.
85. *Rottenberg ME, Gigliotti Rothfuchs AC, Gigliotti D, et al.* Role of innate and adaptive immunity in the outcome of primary infection with *Chlamydia pneumoniae*, as analyzed in genetically modified mice. *J Immunol* 1999;162:2829-2836.
86. *Sackett DL*: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95:2S-4S
87. *Saint S., Matthay M.*: Risk reduction in intensive care unit. *Am J Med* 1998; 105:515-523
88. *Sasaki S, Miura T, Nishikawa S, et al.* Protective role of nitric oxide in *Staphylococcus aureus* infection in mice. *Infect Immun* 1998;66:1017-1022.
89. *Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, et al.* The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med* 1990;171:439-48.
90. *Sha W, Liou H, Tuomanen E, et al.* Targeted disruption of the p50 subunit of NF- κ B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell* 1995;80:321-30.
91. *Shellito JE, Kolls JK, Olariu R, et al.* Nitric oxide and host defense against *Pneumocystis carinii* infection in a mouse model. *J Infect Dis*, 1996;173:432-439.
92. *Siegel J.P.*: Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002, 347:1030-1034.
93. *Singh S., Wort S.J., Evans T.W.* Inducible nitric oxide and pulmonary infection *Thorax* 1999;54:959-960.
94. *Stewart T.E.*: Controversies around lung protective mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166:1421-1422.
95. *Stuber F., Petersen M., Bokelmann F. et al* *Crit Care Med* 1996;24:381-384.
96. *Stuehr DJ, Kwon NS, Gross SS, et al.* Synthesis of nitrogen oxides from L-arginine by macrophage cytosol: requirement for inducible and constitutive components. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:420-426.
97. *Takala A., Jousela I., Olkkola K. et al* SIRS without systemic inflammation in acutely ill patients admitted to hospital in a medicfl emergency. *Clin Sci* 1999;96:287-295.
98. *Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J. et al*: Change in the ratio of IL-6 to IL-10 predicts a poor outcome with patients SIRS *Crit Care Med* 1999;27:1262-1264.
99. *Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al.*: Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in critically ill patient. *Crit Care Med* 2002, 30:2249-2254.
100. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000, 342:1301-1308.

101. *Tomasz A, Saukkonen K.* The nature of cell wall-derived inflammatory components of pneumococci. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:902-3.
102. *Tsai, W.C., R.M. Strieter, J.M. Wilkowski, et al.,* Lung-specific transgenic expression of KC enhances resistance to *Klebsiella pneumoniae* in mice. *J Immunol*, 1998. 161(5): p. 2435-40.
103. *Tuomanen E, Hengstler B, Rich R, Bray MA, Zak O, Tomasz A.* Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the therapy for experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1987;155:985-90.
104. *Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomasz A.* The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis* 1985;151:859-68.
105. *Tuomanen E, Rich R, Zak O.* Induction of pulmonary inflammation by components of the pneumococcal cell surface. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:869-74.
106. *Tuomanen E.I., Austrian R., Robertmasure H.,* pathogenesis of pneumococcal infection. *The new england journal of medicine* May 11, 1995; Vol. 332 No. 191280-84.
107. *Ueda S., Nishio K., Minamino N. et al.* Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with SIRS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:132-136. V
108. *Van den Berghe G., Wouters P.J., Boruillon R., et al.:* Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003, 31:359-366.
109. *Van der Poll T, van Deventer SJ, ten Cate H, et al.* Tumor necrosis factor is involved in the appearance of interleukin-1 receptor antagonist in endotoxemia. *J Infect Dis* 1994;169:665-667
110. *Villard J., Dayer-Pastore F., Hamacher J., et al.* GRO alpha and interleukin-8 in *Pneumocystis carinii* or bacterial pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995. 152: p. 1549-1554.
111. *Vincent J-L:* Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25: 372-374
112. *Vincent J-L:* Hemodynamic support in sepsis shock. *Intens Care Med* 2001; 27(suppl.1): 80-9
113. *Wheeler A.P., Bernard G.R.:* Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999, 40:207-214.
114. *Wheeler MA, Smith SD, Garcia-Cardena G, et al.* Bacterial infection induces nitric oxide synthase in human neutrophils. *J Clin Invest* 1997;99:110-116
115. *Zimmerman I.I., Ringer T.V.* Inflammatory responses in sepsis *Crit Care Clin* 1992;8:163-189.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА

И. А. ЕРЮХИН, С. А. ШЛЯПНИКОВ, Н. А. ЕФИМЕНКО, А. М. СВЕТУХИН

В общем смысле принципы хирургического вмешательства на очагах инфекции, столь ярко и образно представленные в классических трудах В.Ф. Войно-Ясенецкого и постоянно совершенствующиеся в ведущих специализированных клиниках, достаточно хорошо известны практическим хирургам, однако для методических рекомендаций, способных принести реальную пользу, этого мало. Необходимо объективное, статистически-корректное обоснование, полученное в условиях рандомизированного проспективного исследования, и здесь-то и возникают значительные трудности. Они связаны с неоднородностью клинических ситуаций, развивающихся в условиях тяжелого сепсиса и требующих нестандартных клинических решений, разнообразие которых превышает численность типовых вариантов любого из перечисленных выше методов интенсивной терапии и даже их совокупности. Вместе с тем и отказ от обобщения установок, если они ориентированы на принципы доказательной медицины, а не на отдельные, пусть даже показательные примеры из практики, по понятным причинам неуместен.

Учитывая вышесказанные замечания, в качестве исходной позиции для подготовки предлагаемых методических рекомендаций, регламентирующих хирургическую тактику, нами были использованы главные системообразующие и композиционные подходы, составляющие основу решения научно-практической задачи.

На основе критериев доказательной медицины обсуждаются и оцениваются решения клинических задач посредством трех типовых разновидностей хирургического вмешательства:

- дренирование гнойных полостей;
- удаление очагов инфицированного некроза;
- удаление внутренних источников контаминации — колонизированных имплантатов (искусственных клапанов сердца, сосудистых или суставных протезов), инородных тел, временно с лечебной целью внедренных в ткани или внутренние среды организма (трубчатых дренажей и катетеров), а также удаление или проксимальное отключение (отведение) потока содержимого дефектов полых органов, рассматриваемых в качестве источников инфицирования.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ РАЗНОВИДНОСТЕЙ ТИПОВЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Дренирование гнойных полостей

В абсолютном большинстве случаев речь идет о дренировании абсцессов. Абсцесс — ограниченное скопление тканевого детрита, бактерий и лейкоцитов. Отграничение является следствием воспалительной инфильтрации окружающих тканей и сопутствующего воспалению коагуляционного каскада, сопровождающихся генерацией и организацией фибрина. В результате образуется фиброзная капсула, формирующая стенки абсцесса.

Смысл дренирования — в поддержании постоянного оттока жидкого содержимого из ограниченной полости, образовавшейся вследствие инфекционно-деструктивного процесса. Дренирование может быть закрытым (герметичным) или открытым (допускающим поступление воздуха в дренажную систему), аспирационным или ирригационно-аспирационным, постуральным (зависимым от положения тела пациента), сифонным (обеспечивающим попеременное заполнение и опорожнение полости), проточным (осуществляемым с помощью перфорированной трубки, проходящей через полость и орошающей ее током жидкости). Следует иметь в виду, что современные марлевые салфетки, приготовленные из синтетических и полусинтетических материалов, полностью утратили капилляроскопичность и не могут использоваться в целях дренирования.

Если абсцесс представляет собой хорошо отграниченную замкнутую полость, он может быть достаточно быстро ликвидирован путем чрескожного дренирования. В том случае, если одна из стенок абсцесса тесно прилежит к стенке полого органа (кишки) или находится с ней в едином инфильтрате, может наступить естественная самоликвидация абсцесса путем внутреннего дренирования в полый орган. Однако если в аналогичной ситуации осуществить чрескожное дренирование глубокого абсцесса, содержимое абсцесса устремится по пути наименьшего сопротивления, то есть через кожную рану, увлекая за собой содержимое кишки. В результате образуется глубокий кишечный свищ, закрытие которого представляет собой самостоятельную проблему. Указанные обстоятельства определяют необходимость более полноценной дооперационной диагностики расположения межпетельного абсцесса в целях выбора адекватной хирургической тактики. По той же причине представляет опасность чрескожное вскрытие перифокальных абсцессов при дивертикулах сигмовидной или реже — других отделов ободочной кишки. В таком случае вследствие перфорации тонкостенного дивертикула перифокальный абсцесс имеет изначальное сообщение с полостью толстой кишки и поэтому чрескожное его дренирование нерационально. Операция должна быть спланирована таким образом, чтобы риск контаминации окружающих тканей был минимальным.

Хирургическая обработка очага с целью удаления инфицированного некроза (некрэктомия)

Удаление некротически измененных тканей может быть выполнено только после полноценного раскрытия очага деструкции и оценки состояния измененных тканей. При наличии явных признаков инфицирования некротические ткани подлежат иссечению. Полезность иссечения инфицированных некротизированных тканей зависит от размеров некроза, сроков существования очага и выраженности воспалительной реакции окружающих тканей. В ранних стадиях форсирования некроза зона демаркации выражена неотчетливо на фоне переходной зоны гипервоспаления, которая отличается повышенной кровоточивостью. Если подобная ситуация достоверно установлена до начала операции, лучшие перспективы имеет выжидательная тактика с динамическим контролем. Нарастание местных и общих признаков воспалительной реакции свидетельствует об инфицировании некроза и обосновывает показания к активной хирургической тактике. В том случае, когда неинфицированный некроз обнаружен в ходе операции, иссечению подлежат только явно нежизнеспособные ткани вне переходной зоны воспаления, чтобы избежать опасности кровотечения. При тонком слое некротических тканей они могут быть удалены с помощью гидрофильных повязок или путем использования некролитических свойств продуктов, содержащих ферменты.

Хирургическая обработка очага с целью удаления колонизированных (инфицированных) инородных тел

Инородные тела (инфицированные внутрисосудистые катетеры, дренажи, забытые марлевые шарики, тампоны) служат резервуарами, поддерживающими вегетацию микроорганизмов и защищающими их от воздействия естественных противоинфекционных факторов организма. Они увеличивают риск развития прогрессирующего инфекционного процесса и поэтому в принципе подлежат удалению. Однако при этом следует оценить и сопоставить не только формальные показания к операции, но и общесоматический статус пациента, от которого во многом зависит риск вмешательства.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ИСТОЧНИКА ИНФИЦИРОВАНИЯ В ВИДЕ ПЕРФОРАЦИИ ПОЛОГО ОРГАНА

Обозначенный принцип предполагает достаточно широкий диапазон тактических решений. При развитии инфекции вследствие перфорации полого органа продолжающаяся контаминация будет сохраняться до восстановления нормальных анатомических взаимоотношений. В принципе это должно сопровождаться удалением поврежденного органа (аппендэктомия). При наличии общих противопоказаний к такому объему вмешательства постановка дренажа может стать способом, обеспечи-

вающим формированием свища в отдаленном периоде, но является значительно менее тяжелым и опасным оперативным вмешательством. В ряде случаев наложение проксимального свища или обходного анастомоза позволяет отключить поврежденный участок, что способствует самостоятельному закрытию свища.

Оценка показаний к активной хирургической тактике контроля источника при лечении свища

1. Прежде всего должна быть оценена потенциальная эффективность мероприятий по контролю за источником инфекционного процесса. В ряде ситуаций — распространенный перитонит, клостридиальный мионекроз — очевидность показаний не вызывает сомнений. В некоторых случаях это значительно менее очевидно.

2. Так, развивающиеся при пневмонии абсцессы легких могут быть дренированы оперативно, однако с большим эффектом и меньшими осложнениями тот же эффект достигается с помощью постурального дренажа или других мероприятий, не сопровождающихся травматичными вмешательствами.

3. Зависимость вероятности положительного эффекта от степени санации очага инфекционного процесса остается недостаточно доказанной для большинства инфекционных процессов. В то же время анализ больших групп пациентов, включенных в различные исследования, показывает, что неадекватный контроль над источником инфекционного процесса чаще ассоциируется с худшим прогнозом.

4. Оценка качества оказания хирургической помощи базируется на мнении экспертов.

5. Выбор лучшего метода санации инфекционного очага основывается на общем принципе — оценке физиологического ущерба и риска вмешательства соотносительно с пользой более обоснованного метода контроля над источником процесса.

Временные категории выполнения оперативного вмешательства

1. Своевременность выполнения операции подразумевает, что эффект вмешательства сопоставим с риском его выполнения. Общая анестезия или снижение интенсивности мониторинга в рентгенооперационной приводят к повышению риска развития осложнений у пациента, не получившего полного объема мероприятий интенсивной терапии. Хирургическое вмешательство у больного с острым панкреонекрозом может элиминировать потенциальный или уже реальный очаг инфекции, но достоверно увеличивает риск развития жизнеопасного кровотечения в связи с отсутствием линии демаркации.

2. Общим принципом должно быть выполнение оперативного вмешательства только у пациента, достигшего стабилизации витальных функций, при этом темп выполнения мероприятий интенсивной терапии должен быть максимально быстрым. Иногда операция может быть частью комплекса реанимационных мероприятий (операции при разрыве микротической аневризмы).

3. При септическом шоке, обусловленном обширным инфарктом кишечника или распространяющимся клостридиальным мионекрозом, достижение полной реанимации невозможно до тех пор, пока распространение инфекционного процесса не будет остановлено. Тем не менее, даже в этих условиях быстрая и «агрессивная» реанимация может снизить риск развития осложнений наркоза.

4. Надо помнить, что в большинстве ситуаций хирургический контроль над источником инфекции относится к неотложным, а не к экстренным оперативным вмешательствам.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УРОВНЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ОБЪЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНительно К ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТАКТИКЕ САНАЦИИ ИСТОЧНИКА ИНФЕКЦИИ

Влияние сроков операции на исход заболевания было прослежено для двух различных инфекционных процессов.

Некротизирующие инфекции мягких тканей

Разнообразие мнений по срокам выполнения операций при некротизирующих инфекциях мягких тканей (ИМТ) привело к необходимости выполнения специальных исследований, направленных на оценку влияния временного фактора на исход заболевания (некротических целлюлита и фасциита).

Летальность при некротических формах ИМТ колеблется от 9 до 30%. Отсрочка в диагностике, несвоевременная или неадекватная хирургическая обработка приводят к возрастанию летальности. Современные исследования подтвердили положительный эффект ранней и радикальной хирургической обработки у пациентов с некротическими инфекциями мягких тканей.

Хирургическое вмешательство в форме хирургической обработки инфицированных, девитализированных и некрогочащих тканей должно быть выполнено быстро вслед за стабилизацией гемодинамических показателей у больных с некротическими фасциитами (*уровень доказательств E*).

Гнойно-септические осложнения панкреонекроза

Результаты многолетних исследований, проводимых в клинике академика В.С. Савельева, позволяют сформулировать основные положения хирургической тактики при стерильных и инфицированных формах панкреонекроза (подробно этот вопрос изложен в «Руководстве по неотложной хирургии органов брюшной полости», опубликованном в 2004 г. под редакцией В.С. Савельева). Многообразие вариантов хирургической тактики при панкреонекрозе определяется распространенностью некротического поражения железы и забрюшинной клетчатки, инфицированием зон некроза и общим состоянием больного (табл. 8, 9).

Таблица 8

**Хирургическая тактика при стерильных формах панкреонекроза
(Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З., 2004)**

Характер хирургической тактики	Ограниченный	Распространенный	
	Жидкостные образования		
	в брюшной полости	забрюшинной локализации	
Лапароскопия	+	±	1 неделя заболевания
Санация брюшной полости	+	±	
Дренирование брюшной полости	+	±	
Пункция/дренирование забрюшинных образований под УЗИ-контролем	–	+	
Лапаротомия на 1-й или 2-й неделе заболевания	При сохранении симптомов полиорганной недостаточности; неэффективности транскутанных и эндоскопических санационных вмешательств; подозрении на инфицирование		2 неделя заболевания
Доступ	Срединная лапаротомия	Бисубкостальная срединная лапаротомия ± синхронная люмботомия	
Некрсеквестрэктомия	±	+	
Дренирование забрюшинного пространства	«Закрытый метод»	«Открытый», реже «полуоткрытый» метод	
Оптимальный режим повторных вмешательств	«По требованию»	«По программе»	

Таблица 9

**Хирургическая тактика при инфицированных формах панкреонекроза
(Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З., 2004)**

Характер гнойно-некротического очага	Клинико-морфологическая форма		
	Инфицированный панкреонекроз	Инфицированный панкреонекроз+абсцесс	Абсцесс или инфицированная псевдокиста
	Некротическая масса преобладает над экссудативным компонентом	Некротическая масса соизмерима с экссудативной	Экссудативный компонент преобладает над некротическим или последний минимален
Сроки заболевания	1–2 неделя	2–3 неделя	3–4 неделя и более
Варианты хирургической тактики			
I этап	Лапаротомия	Транскутанное дренирование под УЗИ- или КТ-контролем	Транскутанное дренирование под УЗИ- или КТ-контролем
II этап		При неэффективности транскутанных методов – лапаротомия	
III этап	Транскутанное дренирование резидуальных очагов под УЗИ- и КТ-контролем		
Доступ	Бисубкостальная или срединная лапаротомия ± синхронная люмботомия	Одно- и/или двусторонняя субкостальная лапаротомия	Внебрюшинный (люмботомия) или субкостальная лапаротомия
Дренажирование забрюшинного пространства	«Открытый», реже «полуоткрытый» методы		«Закрытый», реже «полуоткрытый» методы
Оптимальные режимы некрсеквестрэктомий	«По программе» через 24–72 часа	«По программе» через 48–72 часа	«По требованию»

Дополнительные исследования для диагностики глубоко расположенных очагов инфекции

Диагностика глубоких, в том числе интраабдоминальных, очагов инфекции может быть выполнена с помощью УЗИ или КТ. УЗИ имеет определенные преимущества за счет портативности аппаратуры и большей дешевизны, однако является в значительной степени оператор-зависимой методикой. КТ особенно эффективна в оценке состояния ретроперитонеума.

Два ретроспективных исследования оценили эффективность КТ и УЗИ для диагностики интраабдоминальных абсцессов. Точность УЗИ варьировала от 75 до 96%, в то время как КТ — от 71 до 100%. Статистически значимой разницы между этими методиками выявлено не было. Тем не менее, в настоящее время КТ рассматривается как основной метод для диагностики интраабдоминальных очагов.

Санация очагов интраабдоминальной инфекции

Транскутанное дренирование диагностированного и доступного очага внутриабдоминальной инфекции должно рассматриваться в качестве мероприятия первого выбора. Дренирование с помощью катетера может также быть использовано в качестве временной меры, чтобы обеспечить условия для стабилизации основных витальных функций. Лапаротомия остается операцией выбора для тех ситуаций, когда скопления жидкости и (или) некротические ткани не могут быть эффективно удалены путем чрескожного дренирования. Лапаротомия также показана при необходимости устранения продолжающегося поступления в свободную брюшную полость инфекта из какого-либо источника за пределами сформировавшегося абсцесса. Если клиническое состояние пациента не улучшается в результате первичного дренирования, последующее КТ-исследование должно быть выполнено в целях определения остаточного или пропущенного в ходе первичной диагностики скопления жидкости. В этом случае должны быть вновь рассмотрены все возможные варианты дренирования.

Современные данные подтверждают концепцию, что «релапаротомия по требованию», то есть в связи с ухудшением клинического состояния, отсутствием улучшения, развитием полиорганной недостаточности, — является вполне эффективной, как и более активный подход по сравнению с консервативным наблюдением и обследованием. Плановая релапаротомия показана для пациентов:

- с ишемическими повреждениями кишечника, когда необходимо выполнить «second look» для оценки жизнеспособности кишки;
- для пациентов с панкреонекрозом, когда зона демаркации не полностью определена;
- когда кровотечение не позволило в полной мере выполнить некрэктомию;
- при явной неэффективности первичной санации брюшной полости в ходе операции.

Хирургическая обработка с целью удаления инфицированных некротических тканей, а также имплантатов и инородных тел

Удаление поврежденных, некротических или инфицированных тканей — фундаментальный принцип санации очага. Нередко достоверная идентификация некротических тканей может представлять довольно сложную задачу, особенно в случае глубоких инфекций.

Хотя некроз тканей достаточно часто может быть выявлен рентгенологически по наличию газа, отсутствию контрастирования при проведении исследования с внутривенными контрастными методиками, не существует консервативного метода, который мог бы достоверно исключить наличие некротических тканей. Поэтому в ситуациях, когда развивается жизнеугрожающая инфекция, возникает необходимость верификации диагноза оперативным путем.

Инфицированный центральный венозный катетер может быть безопасно заменен по проводнику при условии отсутствия достоверной инфекции мягких тканей в зоне постановки катетера (*уровень В*).

Не существует доказательных данных о том, что рутинная (плановая) смена катетера снижает риск катетер-ассоциированной бактериемии. Венозный катетер должен быть сменен либо в том случае, когда имеются явные признаки локальной инфекции, либо когда катетер перестает функционировать. Это подтверждается доказательной градацией уровня «С» рекомендаций для центральных венозных катетеров, подтвержденных исследованиями II уровня доказательности, и рекомендациями уровня «Е» для периферических катетеров, подтвержденными V уровнем исследований.

Выполнение разгрузочных операций, полное отведение пассажа содержимого ЖКТ выше дефекта стенки (перфорации или повреждения) и выбор дифференцированной оперативной тактики

Анатомический дефект ЖКТ способствует продолжающейся контаминации стерильных тканей микроорганизмами из просвета поврежденного отдела. Отведение потока химуса приводит к минимизации такой контаминации. Независимо от уровня повреждения, проксимальное отключение желудочно-кишечного тракта, если оно выполняется, должно включать два мероприятия — дренирование инфекционного очага, прилежащего к зоне перфорации, и наложение стомы или полное отведение потока.

В случае перфорации толстой кишки (в результате опухоли или дивертикула), этот принцип заключается в дренировании абсцесса и наложении проксимальной колостомы или илеостомы. Использование данного принципа привело к разработке традиционного в прошлом подхода к лечению перфорации дивертикула, известного как трехэтапный подход. Он включает последовательно: дренирование абсцесса и наложение трансверзостомы, в качестве второго этапа — резекцию сигмовидной кишки с участком перфорации и третий этап — закрытие трансверзостомы.

Хотя принцип проксимального отведения потока остается широко распространенным как наиболее безопасный и консервативный, его универсальность подвергается сомнению. Так, перфорация язвы желудка закрывается путем тампонады сальником с последующей возможной операцией по коррекции кислотопродуцирующей функции, а не сопровождается наложением эзофагостомы. Более того, публикуются ссылки на рандомизированные исследования, утверждающие, что неоперативное лечение может служить реальной альтернативой для большинства пациентов с перфоративными язвами. Также, несмотря на то что дренирование и проксимальная диверсия (отведение) являются технически наиболее простыми и безопасными, при этом вмешательстве остается зона перфорации в оставленном участке полого органа. Имеются публикации об исследованиях, обсуждающих результаты резекции пораженного участка кишки с наложением анастомоза в ходе первичной операции. Однако вопрос о показаниях и противопоказаниях к такого рода операции нельзя считать доказательно решенным: слишком многое зависит от привходящих факторов.

Диагностическая неопределенность

Интраабдоминальные инфекционные осложнения, требующие операции, почти всегда диагностируются с использованием современной диагностической техники. По-видимому, группа больных, у которых операция остается единственным средством исключить вероятность развития внутрибрюшного очага инфекционного процесса, чрезвычайно мала, если она вообще существует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс принятия хирургического решения базируется на общих принципах, использующих современный арсенал диагностических методов, и в значительной мере на интуитивных элементах хирургического мышления, которое стремится приложить эти принципы для определения тактики лечения у конкретного больного. Это суждение всегда присутствует, даже если оно по существу субъективно и не поддается объективной оценке, модифицируя приложение группы факторов в качестве принципа для лечения конкретного пациента и интерпретируя суть проблемы достаточно неоднозначно.

Попытка найти ответы через использование принципов доказательной медицины для некоторых проблем оказывается не всегда состоятельной. Опытные клиницисты, способные инициировать новые подходы или модифицировать распространенные способы контроля за источниками хирургической инфекции, прекрасно знают, что клиническая интуиция иногда может подсказывать другое решение. В лечении конкретного пациента только положительная клиническая динамика является наиболее важным маркером эффективности избранного лечебного подхода.

Оценка адекватности хирургической санации очага инфекции может быть сложной. Итоговая оценка может

основываться лишь на клиническом улучшении, которое выражается в:

- нивелировании клинических признаков сепсиса или СВР;
- бактериологической эрадикации возбудителя;
- регрессе метаболических нарушений, возникших вследствие инфекционного процесса;
- нормализации процесса раневого заживления, выражающейся в появлении грануляционной ткани и эпителизации;
- позитивных данных радиографического контроля заживления источника инфекции;
- регрессе полиорганной дисфункции;
- выживании.

Оценка адекватности санации очага может потребовать запланированной реоперации. Адекватность хирургической обработки при некротических инфекциях мягких тканей может быть оценена в ходе повторной ревизии под общим обезболиванием. Повторная запланированная ревизия также показана для пациентов с интестинальной ишемией или прогрессирующей ишемией иной локализации.

Клиническая динамика в случае ухудшения определяет необходимость повторной ревизии очага инфекции. Остаточная полость абсцесса может быть продемонстрирована в ходе КТ или УЗИ-обследования. Ретроперитонеальный некроз может быть выявлен в ходе КТ-исследования. Диагноз инфекции инородного тела требует соответствующего анамнеза транзиторной бактериемии. Продолжающаяся контаминация в результате дефекта стенки ЖКТ может быть выявлена в ходе рентгеноконтрастного исследования.

Таковыми представляются общие принципы хирургического контроля очага инфекции. Их практическая реализация, однако, значительно дифференцирована и, как правило, не может быть использована в виде простого алгоритма, пригодного во всех случаях. Более того, принципы доказательной медицины для этих методов слабо реализуемы. В завершающем анализе неуловимый процесс опытного хирургического суждения является неоценимым при решении если не всех, то большинства клинических проблем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jimenez M. F., Marshall J. C. Source control in the management of sepsis «Surviving Sepsis Campaign guidelines for management severe sepsis and septic shock», Intensive Care Med, 2001, 27, S49-S62
2. Knochel J. Q., Koehler P. R., Lee T. G., Welch D. M. Diagnosis of abdominal abscesses with computed tomography, ultrasound, and 111In leukocyte scans. Radiology, 1980, 137, 425-432
3. Korobkin M., Callen P. W., Filly R. A., et al. Comparison of Computed tomography, ultrasonography, and gallium-67 scanning in the evaluation of suspected abdominal abscess Radiology 1978, 129, 89-93
4. Machado M. C., Bacchella T., Monteiro da Cunha J. E. Surgical treatment of pancreatic necrosis Dig Dis Sci 1986, 31: 25

5. *Majeski J. A., Alexander J. W.* Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 1983, 145 P. 784-787
6. *Miller J. D.* The importance of early diagnosis and surgical treatment of necrotizing fasciitis *Surg Gynecol Obstetr* 1983, 157, 197- 200

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА

С. В. ЯКОВЛЕВ, С. В. СИДОРЕНКО, А. А. ЗАЙЦЕВ, В. Б. БЕЛОБОРОДОВ

Антимикробные средства являются важнейшим компонентом комплексной терапии сепсиса. В последние годы были получены убедительные данные о том, что ранняя адекватная эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса приводит к снижению летальности и частоты осложнений (*категория доказательности C*). Серия ретроспективных исследований позволяет также заключить, что адекватная антибактериальная терапия снижает летальность при сепсисе, вызванном грамотрицательными микроорганизмами (*категория доказательности C*), грамположительными микроорганизмами (*категория доказательности D*) и грибами (*категория доказательности C*).

Учитывая данные об улучшении исходов заболевания при ранней адекватной антибактериальной терапии, антибиотики при сепсисе должны назначаться неотложно после уточнения нозологического диагноза и до получения результатов бактериологического исследования (эмпирическая терапия). После получения результатов бактериологического исследования режим антибактериальной терапии может быть изменен с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

Микробиологическая диагностика сепсиса является определяющей в выборе адекватных режимов антибактериальной терапии. Антибактериальная терапия, направленная на известного возбудителя, обеспечивает значительно лучший клинический эффект, чем эмпирическая, направленная на широкий круг вероятных возбудителей. Именно поэтому микробиологической диагностике сепсиса следует уделять не меньше внимания, чем вопросам выбора режима терапии.

Микробиологическая диагностика сепсиса предполагает исследование вероятного очага (очагов) инфекции и периферической крови. В том случае если 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 оценивать этиологическую значимость каждого из них. Например, в случае сепсиса, развившегося на фоне поздней нозокомиальной пневмонии, при выделении из дыхательных путей *P. aeruginosa* в высоком титре, а из периферической крови — коагулазонегативного стафилококка, последний, скорее всего, следует расценивать как контаминирующий микроорганизм.

Эффективность микробиологической диагностики полностью зависит от правильности забора и транспортировки патологического материала. Основными требованиями при этом являются: максимальное приближение к очагу инфекции, предотвращение контаминации материала посторонней микрофлорой и пролиферации микроорганизмов во время транспортировки и хранения до начала микробиологического исследования. Перечисленные требования удастся соблюсти в наибольшей степени при использовании специально разработанных приспособлений промышленного производства (специальные иглы или системы для забора крови, совместимые с транспортными средами, контейнерами и т.д.).

Использование приготовленных в лаборатории питательных сред для гемокультуры, ватных тампонов для забора материала, а также различного рода подручных средств (посуда из-под пищевых продуктов) должно быть исключено. Конкретные протоколы забора и транспортировки патологического материала должны быть согласованы с микробиологической службой учреждения и строго выполняться.

Особо важное значение в диагностике сепсиса имеет исследование периферической крови. Наилучшие результаты удастся получить при использовании сред промышленного производства (флаконов) в сочетании с автоматическими анализаторами роста бактерий. Однако необходимо иметь в виду, что бактериемия — присутствие микроорганизма в системном кровотоке — не является патогномичным признаком сепсиса. Обнаружение микроорганизмов даже при наличии факторов риска, но без клинико-

лабораторных подтверждений синдрома системного воспалительного ответа, должно расцениваться не как сепсис, а как транзиторная бактериемия. Ее возникновение описано после лечебных и диагностических манипуляций, таких как бронхо- и фиброгастроскопия, колоноскопия.

При соблюдении строгих требований к правильному забору материала и использованию современных микробиологических методик положительная гемокультура при сепсисе наблюдается более чем в 50% случаев. При выделении типичных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибов, для постановки диагноза, как правило, достаточно одного положительного результата. Однако при выделении микроорганизмов, являющихся кожными сапрофитами и способных контаминировать образец (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтериоды), для подтверждения истинной бактериемии требуются две положительные гемокультуры. Современные автоматические методы исследования гемокультуры позволяют зафиксировать рост микроорганизмов в течение 6–8 часов инкубации (до 24 часов), что позволяет еще через 24–48 часов получить точную идентификацию возбудителя.

Для проведения адекватного микробиологического исследования крови следует строго соблюдать следующие правила.

1. Кровь для исследования необходимо забирать до назначения антибиотиков. Если больной уже получает антибактериальную терапию, то кровь следует забирать непосредственно перед очередным введением препарата. Ряд коммерческих сред для исследования крови имеют в своем составе сорбенты антибактериальных препаратов, что повышает их чувствительность.

2. Стандартом исследования крови на стерильность является забор материала из двух периферических вен с интервалом до 30 минут, при этом из каждой вены кровь необходимо отбирать в два флакона (со средами для выделения аэробов и анаэробов). Однако в последнее время целесообразность исследования на анаэробы подвергается сомнению из-за неудовлетворительного соотношения между стоимостью и эффективностью. При высокой стоимости расходных материалов для исследования частота выделения анаэробов крайне низка. На практике при ограниченных финансовых возможностях достаточно выполнить забор крови в один флакон для исследования аэробов. При наличии подозрений на грибковую этиологию необходимо использовать специальные среды для выделения грибов.

Показано, что большее количество проб не имеет преимуществ в плане частоты выявления возбудителей. Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода (*категория доказательности C*). Имеются рекомендации по забору крови за два часа до достижения пика лихорадки, однако это выполнимо только у тех пациентов, у которых подъем температуры имеет устойчивую периодичность.

3. Кровь для исследования необходимо забирать из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии (*категория доказательности C*).

Не допускается забор крови из катетера! Исключением являются случаи подозрения на катетер-ассоцииро-

ванный сепсис. В этом случае целью исследования является оценка степени контаминации микробами внутренней поверхности катетера, и забор крови из катетера является адекватным поставленной цели исследования. Для этого следует провести одновременное количественное бактериологическое исследование крови, полученной из интактной периферической вены и из подозрительного катетера. Если из обоих образцов выделяется один и тот же микроорганизм, а количественное соотношение обсемененности образцов из катетера и вены равно или более 5, то катетер, по всей видимости, является источником сепсиса. Чувствительность данного метода диагностики составляет более 80%, а специфичность достигает 100%.

4. Забор крови из периферической вены следует проводить с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте венепункции дважды обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение как минимум 1 минуты. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70%-ным спиртом. При проведении венепункции оператор использует стерильные перчатки и стерильный сухой шприц. Каждую пробу (около 10 мл крови или в объеме, рекомендованном инструкцией производителя флаконов) забирают в отдельный шприц. Крышку каждого флакона со средой перед прокалыванием иглой для инокуляции крови из шприца обрабатывают спиртом. В некоторых системах для посева крови используются специальные магистрали, позволяющие производить забор крови из вены без помощи шприца — самотеком, под присасывающим действием вакуума во флаконе с питательной средой. Эти системы имеют преимущество, так как исключается один из этапов манипуляции, потенциально повышающий вероятность контаминации, — использование шприца.

Тщательная обработка кожи, крышки флакона и использование коммерческих систем для забора крови с переходником позволяют снизить степень контаминации образцов до 3% и менее.

ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА

Возбудителями сепсиса могут быть бактерии и грибы, причем на долю первых приходится более 95% случаев. В настоящее время в большинстве многопрофильных медицинских учреждений частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса приблизительно одинакова. Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (см. табл. 7). Немаловажное значение, определяющее этиологию сепсиса, имеет факт участия в септическом процессе кишечника. Нарушение микроциркуляции ведет к патологической проницаемости слизистой оболочки, что сопровождается транслокацией бактерий и их эндотоксинов в портальную систему, а затем — в систему общей циркуляции.

Увеличение продолжительности жизни пациентов, перенесших критические состояния, популярность схем комбинированной антибиотикотерапии и применение новых препаратов широкого спектра обусловили появление в последние годы прежде редко встречавшихся микроорганиз-

мов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium spp.* В отделениях трансплантологии и онкологии не является исключением сепсис, вызванный грибами (обычно *Candida spp.*)

ОБОСНОВАНИЕ РЕЖИМОВ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА

Эмпирический выбор антибактериальных препаратов диктует необходимость применения уже на первом этапе лечения антибиотиков с достаточно широким спектром активности, иногда в комбинации, учитывая обширный перечень потенциальных возбудителей с различной чувствительностью. При локализации первичного очага в брюшной полости и ротоглотке следует также подразумевать участие в инфекционном процессе анаэробных микроорганизмов. Более определенное суждение об этиологии сепсиса возможно в случаях бактериемии после спленэктомии и катетер-ассоциированной бактериемии.

Другим важным параметром, определяющим программу стартовой эмпирической терапии сепсиса, является тяжесть заболевания. Тяжелый сепсис, характеризующийся наличием полиорганной недостаточности (ПОН), имеет более высокий процент летальности и чаще приводит к развитию терминального септического шока. Результаты антибактериальной терапии тяжелого сепсиса с ПОН значительно хуже по сравнению с сепсисом без ПОН, поэтому применение максимального режима антибактериальной терапии у больных с тяжелым сепсисом должно осуществляться на самом раннем этапе лечения (*категория доказательности C*).

Так как максимально раннее применение адекватной антибактериальной терапии снижает риск летального исхода, следовательно, **фактор эффективности должен доминировать над фактором стоимости.**

Таким образом, рекомендации по выбору эмпирического режима терапии сепсиса должны базироваться на следующих основных факторах:

- спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага (см. табл. 7);
- уровень резистентности нозокомиальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга¹;
- условия возникновения сепсиса (внебольничный или нозокомиальный);
- тяжесть инфекции, оцененная по наличию полиорганной недостаточности или шкале APACHE II.

В приведенных ниже программах терапии антибактериальные препараты ранжированы на два уровня — средства 1-го ряда (оптимальные) и альтернативные средства.

Средства 1-го ряда — режимы антибактериальной терапии, применение которых с позиций доказательной медицины и по мнению экспертов позволяет с наиболее высокой вероятностью достичь клинического эффекта.

При этом также учитывался принцип разумной достаточности, то есть по возможности в качестве средств выбора рекомендовались антибиотики с более узким спектром антимикробной активности.

К альтернативным отнесены антибактериальные средства, эффективность которых при данной патологии также установлена, но рекомендуются они во вторую очередь по различным причинам (стоимость, переносимость, уровень устойчивости) и назначаются при недоступности или непереносимости средств 1-го ряда.

В ряду рекомендуемых режимов терапии препараты указаны в алфавитном порядке при предполагаемой равнозначной эффективности, в противном случае это отмечается в комментариях.

СЕПСИС С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ ОЧАГОМ ИНФЕКЦИИ (табл. 10)

Рациональный выбор режима антибактериальной терапии сепсиса определяется не только локализацией источника (очага) инфекции, но и условиями возникновения инфекции (внебольничная или нозокомиальная). Если есть основания предположить внебольничный характер инфекции, то препаратами выбора могут быть цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолоны. Среди последних преимущество имеют препараты нового поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие более высокой активностью против грамположительных бактерий. Допустимо также использование цефалоспоринов II поколения или защищенных аминопенициллинов (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (гентамицин, нетилмицин). Учитывая высокую вероятность абдоминальных источников инфекции, цефалоспорины и левофлоксацин целесообразно комбинировать с метронидазолом. При тяжелом внебольничном сепсисе с полиорганной недостаточностью и критическом состоянии пациента (APACHE II более 15 баллов) наиболее эффективным будет режим терапии с максимально широким спектром: карбапенем (имипенем, меропенем, эртапенем) или цефалоспорин IV поколения, цефепим в сочетании с метронидазолом или фторхинолоны последнего поколения (левофлоксацин + метронидазол или моксифлоксацин).

При выборе адекватного режима терапии нозокомиального сепсиса следует планировать не только охват всех потенциальных возбудителей, но и возможность участия в инфекционном процессе полирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов. Необходимо учитывать широкое распространение в медицинских учреждениях нашей страны (особенно многопрофильных скорпомощных стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии) метициллинорезистентных стафилококков, некоторых энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *E.coli*) — продуцентов бета-лактамаз расширенного

¹ Все рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиального сепсиса без учета локального уровня антибиотикорезистентности будут иметь условный характер.

Таблица 10

Рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса с неустановленным первичным очагом

Условия возникновения	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Сепсис, развившийся во внебольничных условиях*	Амоксициллин/клавуланат +/- аминогликозид Ампициллин/сульбактам +/- аминогликозид Цефтриаксон +/- метронидазол Цефотаксим +/- метронидазол	Ципрофлоксацин +/- метронидазол Офлоксацин +/- метронидазол Пефлоксацин +/- метронидазол Левифлоксацин +/- метронидазол Моксифлоксацин
Сепсис, развившийся в условиях стационара, АРАСН <15 , без ПОН	Цефепим +/- метронидазол Цефоперазон/сульбактам	Имипенем Меропенем Цефтазидим +/- метронидазол Ципрофлоксацин +/- метронидазол
Сепсис, развившийся в условиях стационара, АРАСН >15 и/или ПОН**	Имипенем Меропенем	Цефепим +/- метронидазол Цефоперазон/сульбактам Ципрофлоксацин +/- метронидазол

Примечание. * При тяжелом сепсисе с полиорганной недостаточностью или критическом состоянии пациента наибольший клинический эффект ожидается при назначении карбапенема или цефепима с метронидазолом или новых фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).

** При высоком риске инфицирования MRSA следует учитывать целесообразность присоединения ванкомицина или линезолида к любому режиму терапии.

спектра (что сопровождается снижением эффективности цефалоспоринов и часто аминогликозидов и фторхинолонов), синегнойной палочки, устойчивой к гентамицину, ципрофлоксацину, ингибитор-защищенным пенициллинам. В настоящее время мы должны признать, что оптимальным режимом эмпирической терапии тяжелого нозокомиального сепсиса с ПОН являются карбапенемы (имипенем, меропенем), как препараты, обладающие наиболее широким спектром активности и к которым отмечается наименьший уровень резистентности среди внутрибольничных штаммов грамотрицательных бактерий. В некоторых ситуациях достойной альтернативой карбапенемам являются цефепим, защищенные антипсевдомонадные бета-лактамы (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) и ципрофлоксацин в адекватных дозах. В случае неэффективности указанных режимов терапии следует оценить целесообразность дополнительного назначения ванкомицина или линезолида, а также системных антимикотиков (флуконазол, амфотерицин В).

СЕПСИС С УСТАНОВЛЕННЫМ ПЕРВИЧНЫМ ОЧАГОМ ИНФЕКЦИИ

Программы эмпирической антибактериальной терапии сепсиса существенно не отличаются от подходов терапии инфекций той локализации, где находится первичный очаг генерализованной инфекции (табл. 11). В то же время при тяжелом сепсисе с ПОН под адекватной антибактериальной терапией мы понимаем использование максимально эффективного антибиотика уже на первом этапе эмпирической терапии, учитывая крайне неблагоприятный прогноз и возможность быстрого прогрессирования процесса до септического шока.

В случае ангиогенного (катетерного) сепсиса, в этиологии которого преобладают стафилококки, наиболее надежным режимом терапии являются ванкомицин и линезолид.

ПЛАНИРОВАНИЕ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА

При выделении из крови или первичного очага инфекции этиологически значимого микроорганизма появляется возможность проведения этиотропной терапии с учетом чувствительности, что существенно повышает процент успеха лечения (табл. 12).

В настоящее время в этиологической структуре внутрибольничного сепсиса наиболее значимая роль принадлежит стафилококкам. При планировании антибиотикотерапии стафилококкового сепсиса следует учитывать широкое распространение в стационарах метициллин-резистентных стафилококков, особенно среди коагулазонегативных стафилококков.

В случае сепсиса, вызванного метициллиночувствительными *S. aureus* или коагулазонегативными стафилококками, препаратом выбора является оксациллин, причем суточные дозы препарата должны составлять не менее 12 г; при тяжелом сепсисе или локализации первичного очага инфекции в клапанах сердца, ЦНС, костях оксациллин целесообразно комбинировать с гентамицином. При выделении метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка наиболее надежным режимом терапии является ванкомицин или линезолид. Альтернативой этим антибиотикам является рифампицин, к которому сохраняется в настоящее время достаточно хороший уровень чувствительности метициллин-резистентных стафилококков (80–95%), однако следует учитывать возможность быстрого формирования к нему устойчивости при применении препарата в режиме монотерапии. В этой связи оптимальным является комбинация рифампицина с ко-тримоксазолом или ципрофлоксацином (с учетом чувствительности). Еще одним препаратом, к которому сохраняется хорошая чувствительность метициллин-резистентных стафилококков, является фузидиевая кислота, однако клинические данные по применению этого препарата при сепсисе ограничены.

Рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса с установленным первичным очагом

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Брюшная полость	Внебольничная	Амоксициллин/клавуланат +/- аминогликозид (гентамицин, нетилмицин) Цефотаксим + метронидазол Цефтриаксон + метронидазол	Ампициллин/сульбактам +/- аминогликозид (гентамицин, нетилмицин) Левифлоксацин + метронидазол Моксифлоксацин Офлоксацин + метронидазол Певфлоксацин + метронидазол Тикарциллин/клавуланат Цефуроксим + метронидазол +/- аминогликозид (гентамицин, нетилмицин) Эртапенем
	Нозокомиальная APACHE <15, без ПОН	Цефепим + метронидазол Цефоперазон/сульбактам	Имипенем Левифлоксацин + метронидазол Меропенем Цефтазидим + метронидазол Ципрофлоксацин + метронидазол
	Нозокомиальная APACHE >15 и/или ПОН	Имипенем Меропенем	Цефепим + метронидазол Цефоперазон/сульбактам +/- амикацин Ципрофлоксацин + метронидазол +/- амикацин
Легкие	Нозокомиальная пневмония вне ОРИТ	Левифлоксацин Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем Офлоксацин Цефепим Эртапенем
	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ, APACHE <15, без ПОН	Цефепим Цефтазидим + амикацин	Имипенем Меропенем Цефоперазон/сульбактам +/- амикацин Ципрофлоксацин +/- амикацин
	Нозокомиальная пневмония в ОРИТ, APACHE >15 и/или ПОН*	Имипенем Меропенем	Цефепим +/- амикацин
Кожа, мягкие ткани, кости	III уровень поражения (кожа, подкожная клетчатка, фасции, мышцы)	Амоксициллин/клавуланат Левифлоксацин +/- клиндамицин или метронидазол	Имипенем Меропенем Цефепим + клиндамицин или метронидазол Цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин или метронидазол Ципрофлоксацин/офлоксацин + клиндамицин или метронидазол Эртапенем
Кожа, мягкие ткани, кости	С вовлечением костей	Имипенем Меропенем Цефепим + метронидазол или клиндамицин	Левифлоксацин + метронидазол Цефотаксим/цефтриаксон + клиндамицин или метронидазол Цефоперазон/сульбактам Ципрофлоксацин/офлоксацин + клиндамицин или метронидазол
	Некротизирующие инфекции	Имипенем 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 антибактериальной терапии необходима консультация специалистов по антибактериальной терапии	
Почки	Внебольничный	Офлоксацин Цефотаксим Цефтриаксон	Левифлоксацин Моксифлоксацин Ципрофлоксацин
	Нозокомиальный**	Левифлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин	Имипенем Меропенем Цефепим

Таблица 11

Продолжение

Локализация первичного очага	Характер инфекции	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
После спленэктомии		Цефотаксим Цефтриаксон	Амоксициллин/клавуланат Имипенем Левифлоксацин Меропенем Цефепим
ЦНС	Внебольничные инфекции, в том числе открытые травмы черепа и позвоночника	Цефотаксим Цефтриаксон	Меропенем Хлорамфеникол
	Нозокомиальные инфекции*	Меропенем Цефепим	Пефлоксацин Хлорамфеникол
Катетер-ассоциированный		Ванкомицин Линезолид	Оксациллин + гентамицин Цефазолин + гентамицин Рифампицин + цiproфлоксацин (ко-тримоксазол) Фузидиевая кислота + цiproфлоксацин (ко-тримоксазол)

Примечание.* При высоком риске MRSA следует обсудить целесообразность присоединения ванкомицина или линезолида к любому режиму терапии; линезолид характеризуется лучшим проникновением в ткань легких и ЦНС.

** Пациенты с апостематозным пиелонефритом должны получать антибактериальную терапию по программе нозокомиального пиелонефрита.

При катетерном сепсисе, вызванном коагулазонегативными стафилококками, антибактериальную терапию можно проводить без удаления катетера, при выделении золотистого стафилококка замена катетера является обязательной.

При пневмококковом сепсисе в качестве препаратов начальной терапии следует рассматривать цефалоспорины III поколения, учитывая возрастающую частоту штаммов *S. pneumoniae*, со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину. В последние годы регистрируются также штаммы *S. pneumoniae*, устойчивые к цефалоспорином III–IV поколений и, крайне редко, к карбапенемам, поэтому при планировании антибиотикотерапии следует резервировать ванкомицин, к которому резистентности не отмечено.

Среди грамотрицательных бактерий в этиологии внутрибольничного сепсиса преобладают энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*). Наибольшие проблемы возникают при выделении штаммов энтеробактерий, характеризующихся множественной резистентностью, причем частота таких штаммов в стационаре в последние годы существенно увеличилась.

Основным механизмом резистентности *Klebsiella pneumoniae* (реже *E. coli*) к бета-лактамам является продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), гидролизующих незащищенные пенициллины, цефалоспорины I–III поколения и частично IV поколения. Клинически важным является документированный факт снижения клинической эффективности цефалоспоринов I, II и III поколений, 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-лактамаз 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*. В отношении этих микроорганизмов сохраняют надежную активность цефепим и карбапенемы.

Большие сложности возникают при проведении антибактериальной терапии 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 препаратами в случае выделения *Acinetobacter spp.* являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам. Чувствительность этого микроорганизма к цефепиму и цiproфлоксацину плохо прогнозируема, к другим бета-лактамам антибиотикам обычно наблюдается устойчивость.

Общепринятым стартовым режимом терапии псевдомонадной инфекции является цефтазидим в сочетании с амикацином. Данные рекомендации основаны на сохранении достаточного уровня чувствительности *P. aeruginosa* к цефтазидиму (70–90%) в большинстве медицинских учреждений. Наименьший уровень устойчивости *P. aeruginosa* в стационарах различных регионов нашей страны отмечается к меропенему и цефепиму (чувствительны более 90% штаммов), которые следует рассматривать в качестве альтернативных средств, а при тяжелом сепсисе с ПОН – в качестве средств 1-го ряда. В то же время настораживают отдельные сообщения о возрастании в последние 2–3 года резистентности *P. aeruginosa* к имипенему, цiproфлоксацину, ингибитор-защищенным бета-лактамам.

Рекомендации по этиотропной терапии сепсиса

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
<i>Грамположительные микроорганизмы</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , ОЧ	Оксациллин Цефазолин	Амоксициллин/клавуланат Цефутоксим Левифлоксацин Моксифлоксацин
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , ОР	Ванкомицин Линезолид	Рифампицин + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин) Фузидиевая кислота + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин)
<i>Streptococcus viridans</i>	Ампициллин Бензилпенициллин	Ванкомицин Цефотаксим Цефтриаксон
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефотаксим Цефтриаксон Цефепим	Ампициллин Бензилпенициллин Ванкомицин Имипенем Левифлоксацин Меропенем Моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин +/- гентамицин Линезолид
<i>Enterococcus faecium</i>	Линезолид	Ванкомицин + гентамицин
<i>Грамотрицательные микроорганизмы</i>		
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i>	Амоксициллин/клавуланат Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем Фторхинолон* Цефепим
<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. vulgaris</i>	Имипенем Меропенем	Амикацин Цефепим Цефоперазон/сульбактам Цефотаксим Цефтриаксон Ципрофлоксацин
<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i>	Имипенем Меропенем Цефепим	Амикацин Цефотаксим Цефтриаксон Ципрофлоксацин
<i>Acinetobacter spp.</i>	Имипенем Меропенем Цефоперазон/сульбактам	Ампициллин/сульбактам Цефтазидим + амикацин Ципрофлоксацин + амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	Меропенем Цефтазидим +/- амикацин Цефепим +/- амикацин	Имипенем Цефоперазон/сульбактам +/- амикацин Ципрофлоксацин +/- амикацин
<i>Burkholderia cepacia</i>	Меропенем Ципрофлоксацин	Цефтазидим Цефоперазон Ко-тримоксазол
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Тикарциллин/клавуланат Доксициклин
<i>Candida spp.</i>	Флуконазол Амфотерицин В	Каспофунгин

Анаэробные микроорганизмы имеют клиническое значение не при всех формах сепсиса, а главным образом при локализации первичного очага в брюшной полости (преимущественно грамотрицательные – *Bacteroides spp.*) или мягких тканях (*Clostridium spp.* и другие). В этих случаях оправданно назначение режимов антибактериальной

терапии с антианаэробной активностью. Некоторые антибиотики широкого спектра проявляют высокую активность в отношении анаэробных микроорганизмов (защищенные бета-лактамы, карбапенемы) и могут применяться в режиме монотерапии. Цефалоспорины, аминогликозиды и фторхинолоны (кроме моксифлоксацина) клини-

чески значимой активностью против анаэробов не обладают, поэтому должны сочетаться с антианаэробными препаратами — метронидазолом или линкозамидами (клиндамицин, линкомицин). В последние годы клиническое значение линкозамидов как антианаэробных антибиотиков снижается из-за широкого распространения устойчивости *Bacteroides spp.* Клиндамицин сохраняет значение в схемах терапии инфекций мягких тканей (особенно некротизирующие инфекции), при которых существенна роль клостридиальной флоры (сохраняется хорошая чувствительность к клиндамицину, который также подавляет продукцию бактериями токсинов), а также остеомиелита с учетом хорошего проникновения препарата в костную ткань. В остальных случаях при смешанных инфекциях в качестве антианаэробного препарата предпочтительнее использовать метронидазол.

Грибковый сепсис относится к наиболее тяжелым формам заболевания с высоким уровнем летальности (50% и выше). Под грибковым сепсисом обычно подразумевается кандидемия и острый диссеминированный кандидоз. Кандидемией называется однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной в период подъема температуры тела выше 38°C или при наличии других признаков системной воспалительной реакции. Под острым диссеминированным кандидозом понимается сочетание кандидемии с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей или выделение *Candida spp.* из двух и более стерильных в норме локусов.

К сожалению, возможности адекватной терапии грибкового сепсиса ограничены в настоящее время тремя 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), однако остаются чувствительными к амфотерицину В и каспофунгину. Амфотерицин В может применяться в виде оригинального препарата или его липосомальной формы. Последний препарат обладает существенно более низкой токсичностью по сравнению с оригинальным препаратом. Каспофунгин является новым препаратом, обладающим высокой активностью в отношении возбудителей острого диссеминированного кандидоза.

Применение антибактериальной терапии не означает необходимости одновременного назначения противогрибковых препаратов с целью профилактики инфекции, вызванной грибами (*категория доказательности С*). Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивного кандидоза рекомендуется только для пациентов с высоким риском возникновения этого осложнения, в частности у хирургических пациентов с повторной перфорацией кишечника.

Активность азолов равна активности амфотерицина В (*категория доказательности А*). При этом необходимо учитывать наличие резистентности к азолам у *C. krusei* (природная) и у *C. glabrata* (приобретенная). У пациентов, которые получали продолжительные повторные курсы антигрибковой терапии, были выделены *C. albicans*, резистентные к азолам. Имеются данные о целесообразности назначения амфотерицина В

в режиме стартовой терапии у пациентов с нестабильными гемодинамическими показателями (*категория доказательности С*). Комбинированное применение азолов и амфотерицина В не улучшило результатов лечения инвазивного кандидоза (*категория доказательности В*).

Рекомендованные дозы антибактериальных средств при лечении сепсиса указаны в таблице 13.

Путь введения антимикробных средств

При сепсисе предпочтительным является внутривенное введение антибактериальных средств. Убедительных данных в пользу внутриапериартериального или эндолимфатического введения антибиотиков не имеется.

Комбинированное применение антибактериальных препаратов

Убедительных данных в пользу рутинного назначения комбинаций антибактериальных препаратов не получено. В последнем опубликованном мета-анализе приводятся данные, что при сепсисе комбинация бета-лактамов с аминогликозидами не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией бета-лактамами как в плане клинической эффективности, так и развития резистентности. Одинаковая клиническая эффективность монотерапии и комбинированной терапии показана для сепсиса, вызванного *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*.

Продолжительность антибактериальной терапии

Антибактериальная терапия сепсиса проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. В связи с отсутствием патогномичных признаков бактериальной инфекции, абсолютные критерии прекращения антибактериальной терапии установить сложно. Обычно вопрос о прекращении антибиотикотерапии решается индивидуально на основании комплексной оценки динамики состояния пациента. В общем виде критерии достаточности антибактериальной терапии сепсиса могут быть представлены следующим образом:

- положительная динамика основных симптомов инфекции;
- отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- нормализация функции желудочно-кишечного тракта;
- нормализация количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы;
- отрицательная гемокультура.

Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз) не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии. Изолированная субфебрильная лихорадка (максимальная дневная температура в пределах 37,9°C) без ознобов и изменений в периферической крови может быть проявлением постинфекционной астении или небактериального воспаления после оперативного

Дозы внутривенных антибиотиков для эмпирической терапии сепсиса

Антимикробные препараты	Дозы
Пенициллины Бензилпенициллин Ампициллин Оксациллин	1–2 млн ЕД 6 раз в сутки (стрептококковые инфекции); 4 млн ЕД 6–8 раз в сутки (газовая гангрена, менингит) 2 г 4–6 раз в сутки 2 г 4–6 раз в сутки
<i>Цефалоспорины I–III поколения без антисинегнойной активности</i>	
Цефазолин Цефотаксим Цефтриаксон Цефуроксим	2 г 2–3 раза в сутки 2 г 3–4 раза в сутки* 2 г 1 раз в сутки* 1,5 г 3 раза в сутки
<i>Цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью</i>	
Цефепим Цефтазидим Цефоперазон	2 г 2 раза в сутки 2 г 3 раза в сутки 2–3 г 3 раза в сутки
<i>Карбапенемы</i>	
Имипенем Меропенем Эртапенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки 0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки 1 г 1 раз в сутки
<i>Комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз</i>	
Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам Тикарциллин/клавуланат Цефоперазон/сульбактам	1,2 г 3–4 раза в сутки 1,5 г 3–4 раза в сутки 3,2 г 3–4 раза в сутки 4 г 2 раза в сутки
<i>Аминогликозиды</i>	
Амикацин Гентамицин Нетилмицин	15 мг/кг в сутки** 5 мг/кг в сутки** 4–6 мг/кг в сутки**
<i>Фторхинолоны</i>	
Левифлоксацин Моксифлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин	500–1000 мг 1 раз в сутки 400 мг 1 раз в сутки 400 мг 2 раза в сутки 400 мг 2 раза в сутки 400–600 мг 2 раза в сутки
<i>Препараты с антистафилококковой активностью</i>	
Ванкомицин Линезолид Рифампицин Фузидиевая кислота	1 г 2 раза в сутки 600 мг 2 раза в сутки 300–450 мг 2 раза в сутки 500 мг 4 раза в сутки
<i>Препараты с антианаэробной активностью</i>	
Клиндамицин Линкомицин Метронидазол	600–900 мг 3 раза в сутки 600 мг 3 раза в сутки 500 мг 3–4 раза в сутки
<i>Препараты с противогрибковой активностью</i>	
Флуконазол Амфотерицин В Амфотерицин В липосомальный Каспофунгин	6–12 мг/кг/сут – внутривенная инфузия со скоростью не более 10 мл/мин 0,6–1,0 мг/кг/сут – внутривенная инфузия в 400 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/ч 3 мг/кг 1 раз в сутки. В первый день – 70 мг 1 раз в сутки, затем – по 50 мг 1 раз в сутки

Примечание.* При инфекциях ЦНС суточную дозу следует увеличить в два раза. ** Суточная доза может вводиться в одно или 2–3 введения.

вмешательства и не требует продолжения антибактериальной терапии, так же, как и сохранение умеренного лейкоцитоза ($9-12 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии сдвига влево и других признаков бактериальной инфекции.

Обычные сроки антибактериальной терапии хирургических инфекций различной локализации (кожи и мягких тканей, перитонит, НПивл) составляют от 5 до 10 дней. Более длительная антибиотикотерапия нежелательна из-за развития возможных осложнений лечения, риска селекции резистентных штаммов и развития суперинфекции. В недавно опубликованных результатах контролируемого двойного слепого исследования показана одинаковая клиническая и бактериологическая эффективность 8- и 15-дневной терапии НПивл, при этом риск селекции резистентных штаммов был выше при более длительном курсе лечения.

При отсутствии стойкого клинико-лабораторного ответа на адекватную антибактериальную терапию в течение 5–7 дней необходимо проведение дополнительного обследования (УЗИ, КТ и др.) для выявления осложнений или очага инфекции другой локализации.

В определенных клинических ситуациях требуются более длительные режимы антибактериальной терапии. Обычно это рекомендуется для инфекций, локализуемых в органах и тканях, в которых терапевтические концентрации антибиотиков трудно достижимы, следовательно, имеется более высокий риск персистенции возбудителей и рецидивов инфекции. Это относится прежде всего к остеомиелиту, инфекционному эндокардиту, вторичному гнойному менингиту. Кроме того, при инфекциях, вызванных *S. aureus*, обычно также рекомендуют более длительные курсы антибактериальной терапии — 2–3 недели.

Разработанные рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса относятся к наиболее характерным и часто встречающимся в хирургической практике внебольничным и нозокомиальным бактериальным инфекциям. Вместе с тем некоторые сложные клинические ситуации не рассматриваются в настоящем руководстве, так как с трудом поддаются стандартизации. В этом случае вопрос о тактике лечения следует решать совместно со специалистом по антимикробной химиотерапии.

НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА АЛЬФРЕДА ЛЬВОВИЧА КОСТЮЧЕНКО



15 августа 2004 года после тяжелой и продолжительной болезни скончался видный отечественный реаниматолог — лауреат Государственной премии, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы в отставке Альфред Львович Костюченко. Закончилась наполненная творческими свершениями жизнь ученого, врача, человека, до конца остававшегося преданным своему профессиональному долгу.

Родился А. Л. Костюченко 7 июля 1937 г. в г. Золотоноша Черкасской области.

В 1960 г. окончил с золотой медалью Военно-медицинскую академию. С 1960 по 1964 г. проходил службу в должности начальника хирургического отделения гарнизонного госпиталя. В 1964 году поступил, а в 1967 году закончил адъюнктуру при кафедре госпитальной хирургии Военно-медицинской академии.

После окончания адъюнктуры в 1966 году занимал должности старшего ординатора, преподавателя, старшего преподавателя — начальника отделения реанимации и интенсивной терапии клиники госпитальной хирургии Военно-медицинской академии. После увольнения из Вооруженных Сил СССР Альфред Львович продолжил работу в должности начальника отделения реанимации и интенсивной терапии кафедры факультетской хирургии, а с 1990 г. — в должности профессора-консультанта Клинического центра экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии.

В 1969 году защитил кандидатскую диссертацию «Профилактика и лечение дыхательной недостаточности после резекции легкого», в 1984 — докторскую диссертацию «Интенсивная терапия после резекции легкого».

В 1975 году ему присвоено ученое звание доцента, а в 1987 году — профессора.

Область научных интересов Альфреда Львовича была чрезвычайно широкой и разнообразной: медицина критических состояний, патогенез и лечение сепсиса, вопросы интенсивной терапии в торакальной, сердечно-сосудистой, гнойно-септической и абдоминальной хирургии, клинической трансфузиологии и эфферентной терапии.

А. Л. Костюченко — автор и соавтор более 300 опубликованных работ (23 монографии, 3 руководства, 3 справочника). Принадлежащие ему монографии посвящены интенсивной терапии в торакальной хирургии, основам реаниматологии, послеоперационной интенсивной терапии, интенсивной терапии септического шока, инфузионно-трансфузионной терапии в хирургии, неотложной панкреатологии (1994), энтеральному питанию в интенсивной медицине, военно-полевой хирургии. Под его руководством были подготовлены и защищены 3 докторских и 5 кандидатских диссертаций.

А. Л. Костюченко неоднократно избирался председателем Правления Ленинградского общества анестезиологов-реаниматологов, являлся членом Правления Российского общества анестезиологов-реаниматологов, председателем Правления Санкт-Петербургского отделения Международной ассоциации специалистов по эфферентным и физико-химическим методам лечения в медицине, вице-президентом Санкт-Петербургской ассоциации специалистов по искусственному питанию.

В апреле 1990 года за разработку диагностики и патогенетической терапии инфекционно-токсического шока у хирургических больных А. Л. Костюченко с коллективом авторов была присуждена Государственная премия Российской Федерации.

Альфред Львович обладал высоким интеллектом, обширным багажом профессиональных знаний и навыков врачевания. Свою тяжелую болезнь он переносил мужественно, оставаясь добрым общительным человеком, сохраняя творческий потенциал.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ «ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ»

При подготовке, оформлении и направлении статей в журнал «Инфекции в хирургии» авторам необходимо соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых в 1997 г. Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Краткое изложение технических требований:

- рукопись принимается в двух экземплярах;
- все части рукописи должны быть напечатаны через 2 интервала, шрифтом Times New Roman, 14 кегель;
- обязательна нумерация всех страниц;
- каждый раздел рукописи необходимо начинать с новой страницы;
- материалы представляются в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельной странице);
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;
- необходимо предъявление резюме рукописи на английском языке;

Представляя рукопись на электронных носителях, авторы должны:

- приложить распечатанную версию статьи, записанной на электронных носителях;
- дать файлу понятное название;
- указать на наклейке дискеты формат и название файла;
- дать информацию о программном обеспечении.

Подготовка рукописи

Статьи о результатах исследования должны рубрифицироваться на следующие разделы: «Введение», «Методы», «Результаты» и «Обсуждение». Статьи другого типа (описания клинических случаев, обзоры и лекции) могут оформляться иначе.

Титульная страница должна содержать:

- название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;
- название учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- фамилию, имя, отчество и электронный адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей;

Авторство

Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Число авторов, перечисляемых в содержании, может быть ограничено.

Резюме и ключевые слова

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов). В резюме должны быть изложены цели исследования, основные процедуры (отбор исследуемых, методы наблюдения или аналитические методы), основные результаты (по возможности конкретные данные и их статистическая значимость) и основные выводы.

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него — от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Введение

Во введении должна быть сформулирована цель статьи и обоснована необходимость проведения исследования или наблюдения.

Методы

Необходимо ясно и подробно изложить, каким образом отбирались исследуемые для наблюдений (в том числе и в контрольные группы); укажите их важные характеристики, а также опишите методы, аппаратуру и все процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Все использованные лекарственные препараты и химические вещества, требуется указывать точно, включая их международные названия, дозы и пути введения.

Сообщения о проведении рандомизированных контролируемых исследований должны содержать информацию обо всех основных элементах исследования, включая протокол (способы лечения или воздействия, исходы и обоснование статистического анализа), назначение лечения (методы рандомизации, способы сокрытия формирования групп лечения) и методы маскировки (обеспечения «слепого» контроля).

Статистика

Описание статистических методов должно быть настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты.

Результаты

Результаты могут быть представлены в виде текста, таблиц и на рисунках в логической последовательности.

Обсуждение

В этом разделе должна быть изложена возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения.

Список литературы

Ссылки необходимо нумеровать последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте, и обозначать их в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus. (<http://www.nlm.nih.gov/>).

Статьи в журналах

1. Стандартная журнальная статья

Перечислите первых 6 авторов и добавьте «и соавт.» (et al.).

(Примечание: по правилам НМБ в настоящее время перечисляется 25 авторов; если их более 25, перечисляются первые 24 автора и последний, затем добавляется «и соавт.»). Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала можно не указывать. (Примечание: это допущение используется во всех примерах «Единых требований ...». НМБ его не применяет).

2. Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercisestress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164: 282—4.

3. Автор не указан
Cancer in South Africa [editorial] S Afr Med J 1994; 84 : 15.
 4. Статья написана не на английском языке
(Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи).
Ryder T. E., Haukeland E. A. Solhaug J. H. Bilateral infrapatellarseneruptur hos tidligere frisk kvinne. Tidsskr Nor Laegeforen 1996; 116 : 41–2.
 5. Том с приложением
Shen H. M., Zhang Q. F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ. Health Perspect 1994; 102 Suppl 1275–82.
 6. Номер с приложением
Payne D. K., Sullivan M. D., Massie M. J. Women's psychological reaction to breast cancer. Semin Oncol 1996; 231 Suppl 2): 89–97.
 7. Том, разделенный на части
Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in noninsulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 1995; 32 (Pt 3): 303–6.
 8. Номер, разделенный на части
Poole G. H., Mills S. M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. N Z Med J 1994; 107 (986 Pt 1): 377–8.
 9. Журнал, номера которого не объединяются в тома
Turan I., Wredmark T., Fellander Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodolysis in rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1995; (320): 110–4.
 10. Журнал без деления на тома или номера
Browell D. A., Lennard T. W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg 1993; 325–33.
 11. Нумерация страниц римскими цифрами
Fisher G. A., Sikic B. I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. Hematol Oncol Clin North Am 1995 Apr; 9 (2) : XI–XII.
 12. Тип статьи, указываемый при необходимости
Enzensberger W., Fisher P. A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. Lancet 1996; 347: 1337. Clement J., De Bock R. Hematological complications of human immunodeficiency virus (HIV) [abstract]. Kidney Int 1992; 42: 1285.
 13. Статья, содержащая опровержение
Garey C. E., Schwarzman A. L., Rise M. L., Seyfried T. N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C. E., Schwarzman A. L., Rise M. L., Seyfried T. N. In: Nat Genet 1994; 6: 426–31]. Nat Genet 1995; 11: 104.
 14. Статья с опубликованным впоследствии опровержением
Liou G. I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 3127]. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 1083–8.
 15. Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток
Hamlin J. A., Kahn A. M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in West J Med 1995; 162: 278]. West J Med 1995; 162: 2831.
- Книги и другие монографии**
- [Примечание: в предыдущей версии Ванкуверского стиля вместо точки с запятой между фамилией издателя (названием издательства) и годом издания ошибочно использовалась запятая].
16. Физические лица в качестве авторов
Ringsven M. K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.
 17. Редакторы, составители в качестве авторов
Norman I. J., Redfern S. J., editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
 18. Организация в качестве автора и издателя
Institute of Medicine (US) Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.
 19. Глава в книге
[Примечание: в предыдущей версии Ванкуверского стиля перед указанием номеров страниц использовалось двоеточие, а не р (стр.)].
Phillips S. J., Whisnant J. P. Hypertension and stroke. In: Laragh J. H., Brenner B. M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.
 20. Материалы конференции
Kimura J., Shibasaki H., editor. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.
 21. Доклад на конференции
Bengtsson S., Solheim B. G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K. C., Degoulet P., Piemme T. E., Rienhoff O., editors. MED-INFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6–10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561–5.
 22. Научный или технический отчет
Изданный финансирующей организацией:
Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI GOE169200860.
Изданный исполняющей организацией:
Field M. J., Tranquada R. E., Feasley J. C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.
 23. Диссертация
Kaplan S. J. Post hospital home health care: the elderly – access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.
 24. Патент
Larsen C. E., Trip R., Johnson C. R., inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067.1 1995 Jun 25.
- Другие опубликованные материалы**
25. Газетная статья
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col. 5).
 26. Аудио и видеоматериалы
HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby Year Book; 1995.
 27. Юридические материалы
Публичное право:
Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103–183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).
Законопроект:
Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).
Кодекс Федеральных правил:
Informed Consent, 42 C. F. R. Sect. 441.25.7 (1995).

Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation -s Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. May 26, 1993).

28. Капра

North Carolina. Tuberculosis rates per 100, 000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1–991.

29. Библия

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1–18.

30. Словари и аналогичные издания

Stedman -s medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119–20.

31. Классическая литература The Winter -s Tale: a ct 5, scene 1, lines 13–16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Неопубликованные материалы

32. В печати

(Примечание: вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу» так как не все статьи будут напечатаны).

Leshner A. I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. Inpress 1996.

Электронные материалы

33. Журнальная статья в электронном формате

Morse S. S. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

34. Монография в электронном формате

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J. P. T., Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

35. Компьютерный файл

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2. 2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Таблицы:

— каждая таблица должна быть напечатана через интервал на отдельной странице;

— все таблицы должны быть озаглавлены и пронумерованы последовательно, согласно их первого упоминания в тексте;

— разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках);

— внутри таблиц не должны использоваться вертикальные и горизонтальные линии;

— при использовании данных из другого источника, необходимо получить на это разрешение и полностью привести источник.

Иллюстрации (рисунки)

— рисунки следует представлять в электронном виде, в формате JPEG;

— цветные иллюстрации не принимаются.

Единицы измерения

— измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях;

— температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление в миллиметрах ртутного столба;

— все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц SI).

Сокращения и символы

Должны использоваться только стандартные сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте .

Представление рукописи в журнал

Рукописи принимаются в двух экземплярах в конверте из плотной бумаги с приложением электронных носителей, содержащих иллюстрации, если это необходимо.

К статье прилагается сопроводительное письмо, подписанное всеми соавторами. Оно должно содержать:

1. Информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы.

2. Заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к «конфликту интересов».

3. Заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования, предъявляемые к авторству, соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает суть действительно проделанной работы.

4. Множественные или дублирующие публикации.

Представляя статью, автор должен поставить редактора в известность о всех представлениях (направлениях) этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы.

Автор должен уведомить редактора о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны иметься ссылки на предыдущую.

Этические вопросы.

Если в статье имеется описание исследований на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. В работах не должны использоваться фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

