

М.В. Киселевский, Е.Г. Громова, А.М. Фомин

СЕПСИС

Этиология

Патогенез

Экстракорпоральная детоксикация

УДК 616.94
ББК 55.149.15
К44

Киселевский М.В.

К44 Сепсис. Этиология. Патогенез. Экстракорпоральная детоксикация / М.В. Киселевский, Е.Г. Громова, А.М. Фомин. — М.: Практическая медицина, 2021. — 176 с.

ISBN 978-5-98811-634-9

В книге обобщены современные представления об этиологии, патогенезе сепсиса и системной воспалительной реакции. Отдельные главы посвящены современным тенденциям в терапии сепсиса. В монографии подробно рассматриваются вопросы применения и различных вариантов экстракорпоральной детоксикации у больных с сепсисом.

Книга рассчитана на широкий круг врачей различных специальностей, студентов медицинских вузов и биологических факультетов.

УДК 616.94
ББК 55.149.15

ISBN 978-5-98811-634-9

© Коллектив авторов, 2020
© Практическая медицина, 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ	7
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	9
АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ	11
Глава 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА	12
1.1. История развития учения о сепсисе.....	12
1.2. Распространенность сепсиса.....	13
1.3. Определение сепсиса.....	13
1.4. Полиорганная недостаточность.....	19
1.5. Этиология и классификация сепсиса.....	22
Глава 2. ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА И СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ	27
2.1. Маркеры и медиаторы сепсиса.....	27
2.2. Механизм системной воспалительной реакции.....	60
2.3. Иммунный ответ при инфекции.....	64
2.4. Иммунный ответ на травму.....	67
2.5. Иммунопатогенез сепсиса и СВР.....	71
2.6. Гиповоспаление — компенсаторный противовоспалительный синдром.....	74
2.7. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция крови при сепсисе и травме.....	77
2.8. Полиорганная недостаточность.....	79
2.9. Септический шок.....	81
2.10. Патофизиологические механизмы септического шока.....	81
2.11. Биохимические маркеры сепсиса.....	89
2.12. Немикробиологические средства идентификации тяжелого сепсиса.....	91
Глава 3. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ	93
Глава 4. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕПСИСА	103
4.1. Принципы патолого-анатомического исследования при сепсисе.....	103
4.2. Микробиологические исследования.....	104
4.3. Сепсисоподобные состояния.....	104
4.4. Патоморфологические особенности внутренних органов при сепсисе.....	105
4.5. Вентиляционная пневмония.....	109

4.6. Нейтропенический сепсис	109
4.7. Синдромы гемофагоцитоза	113
4.8. Тромбомикроангиопатии.....	114
4.9. Апоптоз иммунокомпетентных и эпителиальных клеток при сепсисе	115
Глава 5. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ.....	116
5.1. Гемофильтрация при сепсисе	119
5.2. Гемодиафильтрация при сепсисе	125
5.3. Гемосорбция.....	131
ЛИТЕРАТУРА.....	148

Сепсис является одной из наиболее распространенных причин смерти госпитализированных пациентов. Несмотря на успехи в оказании медицинской помощи, существующие эпидемиологические исследования показывают, что ежегодно в мире диагностируют миллионы случаев сепсиса. Отмечается устойчивый рост регистрируемого сепсиса в индустриально развитых странах. Доля тяжелого сепсиса в структуре патологии на различных территориях варьирует от 2 до 43 %. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество больных сепсисом ежегодно составляет 20–30 млн, а в Соединенных Штатах количество госпитализаций по поводу сепсиса превысило число случаев инфаркта миокарда и инсульта. Уровень заболеваемости сепсисом составляет до 200–250 случаев на 100 000 человек и продолжает расти. Внутрибольничная смертность остается высокой, достигая 25–30 %. Однако до настоящего времени «золотой стандарт» диагностики сепсиса отсутствует, а различные подходы затрудняют сопоставимость результатов клинических и эпидемиологических исследований. Понятие сепсиса существует с античных времен и постоянно претерпевает изменения. Отечественная школа придерживалась классических позиций, определяя сепсис как «общее инфекционное заболевание, утратившее первоначальную связь с местным страданием», вызванное «любой микрофлорой». Эта концепция предполагала наличие септицемии как показателя генерализации инфекции. Консенсусная конференция, состоявшаяся в 1991 г., понятие сепсиса и септического шока сфокусировала на системном воспалительном ответе и существенно расширила рамки для диагностики сепсиса. Однако такой подход стирал различия между сепсисом и инфекцией, а также другими состояниями, сопровождаемыми признаками системного воспаления, затрудняя диагностику сепсиса, особенно из-за множества сопутствующих и основных заболеваний. Достижения в понимании патофизиологии сепсиса потребовали нового клинического инструмента для замены критериев синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) при идентификации пациентов с сепсисом, поскольку эти неспецифические критерии не всегда отражают системный ответ на инфекцию. В 2016 г. конференция «Сепсис-3» определила сепсис как «опасную для жизни дисфункцию органа, вызванную нерегулируемым ответом хозяина на инфекцию», а септический шок — как «подгруппу сепсиса, в которой основные нарушения кровообращения и клеточные/метаболические нарушения достаточно глубоки, чтобы существенно увеличить смертность». Однако и это определение полностью не отражает все многообразие патогенеза сепсиса и септического шока. Основой лечения бактериального сепсиса является антибиотикотерапия. Однако важную роль в механизме развития системной воспалительной реакции и сепсиса играет дисрегуляция иммунитета, которая проявляется в виде гипервоспалительной реакции и цитокинового шторма, индуцированного активацией эфффекторов иммунитета, а также

и иммуносупрессивными состояниями, вплоть до иммунопаралича. Оба эти состояния могут приводить к фатальным последствиям и нуждаются в различных терапевтических стратегиях. Поэтому важно распознать переход гипервоспаления в фазу иммуносупрессии и изменить тактику лечения, перейдя от подавления иммунных реакций к иммунокоррекции. Следует также иметь в виду тот факт, что клиническая картина сепсиса или так называемых сепсис-подобных состояний не всегда обусловлена микроорганизмами, а может быть системной воспалительной реакцией на травму, обострение аутоиммунных состояний и т. п. Эскалация антибиотикотерапии при этих состояниях может лишь ускорить наступление иммуносупрессии. Учитывая тот факт, что триггерами системной воспалительной реакции при сепсисе, независимо от его этиологии и ряда сепсис-подобных состояний, являются бактериальные токсины и медиаторы воспаления, важное место в терапии этих заболеваний должны занять методы экстракорпоральной детоксикации, позволяющие элиминировать из кровотока бактериальные токсины, а также избыток про- и противовоспалительных цитокинов. В монографии также затрагиваются вопросы перспективных направлений в коррекции иммуносупрессивных состояний при затяжном сепсисе и перспективы применения заместительной цитокиновой терапии.

Монография посвящена современным представлениям о патогенезе, диагностике и лечении сепсиса. Книга рассчитана на широкий круг врачей различных специальностей, студентов медицинских вузов и биологических факультетов.

*Заслуженный деятель науки РФ
д.м.н., профессор М.В. Киселевский
Москва — Хрипань, май 2020 г.*

Глава 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА

А.М. Фомин, Е.Г. Громова, В.В. Решетникова, Доненко Ф.В., М.В. Киселевский

1.1. История развития учения о сепсисе

Впервые термины «сепсис» (от греч. sepsis — гниение) и «инфекция» (от греч. infectio — заражение) упоминаются в «Илиаде» Гомера, создание которой относится к VIII–VII вв. до н. э. Значительно позднее (в IV в. до н. э.) Гиппократ, а во II в. до н. э. — Гален, уже соотносят понятие о сепсисе с заражением живого организма продуктами гниения, в какой-то мере предвосхищая современное представление о септицемии. Такое представление о сепсисе просуществовало более двух тысячелетий.

В 1879–1880 гг. Луи Пастер впервые выявил бактериемию у пациенток с родильным сепсисом и предположил, что сепсис является системным ответом на проникновение в организм болезнетворных микроорганизмов. Долгое время продолжались дискуссии по поводу точной и ясной дефиниции «сепсис» и установления соответствующего клинического диагноза. И только в начале XXI в. было достигнуто согласие в определении понятия «сепсис» и обновлен список его признаков. Однако многие вопросы данной проблемы до сих пор остаются спорными.

И.В. Давыдовский (1956) рассматривал сепсис как общее инфекционное заболевание, утратившее первоначальную связь с «местным страданием», и как особый вид реакции организма, механизмы которой могут быть приведены в действие «любой микрофлорой». По мнению А.Ф. Билибина (1978), сепсис — это общее генерализованное, вызванное преимущественно условно патогенной бактериальной микрофлорой инфекционное заболевание, для развития которого необходимо нарушение (в силу тех или иных причин) резистентности макроорганизма. Важную роль в патогенезе сепсиса А.Ф. Билибин придавал бурной «патологической» пролиферации аутофлоры больного (особенно микрофлоры кишечника), возникающей на фоне тяжелого инфекционного процесса. В настоящее время показано, что при сепсисе имеет место повышенная транслокация эндотоксина грамотрицательных бактерий, колонизирующих верхние отделы тонкого кишечника при нарушении кровообращения [Самсыгина Г.А., 2003]. Однако, несмотря на значительное количество исследований, посвященных данной проблеме, и новую концепцию, сформулированную Третьим международным консенсусом по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3), существуют различия во взглядах на этиопатогенез, классификацию и лечение сепсиса.

1.2. Распространенность сепсиса

Сепсис — основная причина смерти критически тяжелых больных. В США сепсис развивается ежегодно у 750 тыс. человек, более 210 тыс. из них умирают. Многоцентровые эпидемиологические исследования, включавшие 14 364 пациента из Европы, Израиля и Канады, установили, что пациенты с сепсисом (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок) составляют 17,4 % от всех больных, прошедших через интенсивный этап лечения, при этом в 63,2 % случаев сепсис являлся осложнением госпитальных инфекций [Alberti и соавт., 2002]. По данным В.И. Стручкова, один случай сепсиса приходится на 1000–1500 хирургических больных. У женщин он встречается в два раза реже, чем у мужчин, что отражает подверженность последних травмам.

По мере распространения антибиотикоустойчивых штаммов микробов, в первую очередь стрептококков и стафилококков, возрастает число септических осложнений. Их частота в хирургии возросла за последнее десятилетие в 4–6 раз. Сепсисом осложняется течение раневого процесса у каждого пятого-шестого пациента с местными формами гнойной инфекции. Каждый шестой больной с сепсисом имеет онкологический диагноз, а риск смерти этих пациентов на 30 % выше [Mark, Williams, 2004].

Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе (EPISEPSIS) и Австралии (ANZICS) в 2003 г., показали, что частота сепсиса в индустриальных странах составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения. Сепсис нередко осложняет развитие травматического и геморрагического шока, кишечной непроходимости.

Несмотря на достижения медицины критических состояний, тяжелый сепсис сопровождается высоким уровнем летальности — от 30 до 50 %. Более 500 тыс. больных ежегодно умирает от тяжелого сепсиса. Это свидетельствует о том, что до сих пор значимость этой патологии недооценивается. По оценкам экспертов Организации экономического сотрудничества и развития (OECD), ежегодно выявляется более 1,5 млн случаев тяжелого сепсиса, а экономические затраты на лечение пациентов составляют 16,7 млрд долл. Кроме того, ожидается увеличение числа больных с риском развития сепсиса в связи с распространением инвазивных медицинских технологий, бесконтрольным применением антибиотиков широкого спектра действия, повышением устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и антисептикам. Развитию сепсиса способствуют также вторичные иммунодефицитные состояния, возникающие в случаях применения иммуносупрессорных факторов: лечение кортикостероидами, использование химиотерапии и радиотерапии. Увеличение риска развития сепсиса отмечается при панкреатитах, сахарном диабете, жировой эмболии, травматическом повреждении различных тканей, онкологических заболеваниях и других формах патологии.

1.3. Определение сепсиса

Несмотря на многовековую историю и кажущуюся очевидность понятия «сепсис», взгляды на патогенез этого системного патологического состояния остаются весьма разноречивыми. Однако практически все определения сепсиса предполагают необходимость наличия инфекционного компонента в виде септицемии, или первичного инфекционного очага.

Представление о сепсисе в историческом плане претерпевало изменения в связи с накоплением эмпирических и научных данных. С установлением роли бактерий в развитии инфекционных болезней и возможности их передачи ведущая и единственная роль отводилась инфекционному началу. Акцент делался на вирулентности микрофлоры и массивности ее поступления. Открытие И.И. Мечниковым механизма и роли фагоцитоза определило новое направление в изучении антиинфекционной защиты и иммунной системы. Роль инфекционного агента в возникновении сепсиса была уравновешена значимостью реактивности макроорганизма.

В руководстве по хирургии в 1962 г. выдающийся отечественный хирург В.И. Стручков писал: «Сепсис — общее тяжелое инфекционное заболевание, вызываемое разнообразными микроорганизмами и их токсинами и развивающееся на фоне изменений реактивности организма».

В.В. Серов (1995) рассматривал сепсис как общее инфекционное заболевание, возникающее в связи с существованием в организме очага инфекции и имеющее с точки зрения диагностики и лечения ряд отличий от других инфекционных болезней. А.В. Смольяников и Д.С. Саркисов уточняли, что сепсис характеризуется «ациклическостью течения, полиэтиологичностью и особым образом измененной реактивностью организма».

В последующие годы Б.В. Костюченко и А.М. Светухиным была предложена классификация сепсиса по стадиям течения: гнойно-резорбтивная лихорадка, начальная форма сепсиса, септицемия, септикопиемия, хронический сепсис, — которая помогала в лечебной тактике. Но основной вопрос, определяющий границу перехода местного воспалительного процесса в системный генерализованный иммунный ответ, решен не был. Появлялась необходимость разработки новых концепций понимания патологического процесса под названием «сепсис». Новые концепции основывались на понимании того, что на определенном этапе иммунная защитная реакция перерастает в реакцию повреждения органов и систем организма, ликвидация очага инфекции и ее диссеминации может не приводить к купированию клинических проявлений сепсиса, и неблагоприятные исходы заболевания обусловлены не прямым «токсическим» воздействием микроорганизмов, а избыточным провоспалительным и противовоспалительным ответом с неконтролируемым выбросом медиаторов воспаления.

Ведущая роль системной воспалительной реакции организма в развитии сепсиса и определение сепсиса были утверждены на согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM, США, Чикаго, 1991): «Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов различной природы. Характеризуется наличием очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа» [Савельев, Гельфанд, 2006]. В России данная концепция была принята на первой согласительной междисциплинарной конференции в 2004 г. в Калуге.

В научный обиход было введено новое понятие — синдром системного воспалительного ответа) (systemic inflammatory response syndrome — SIRS) или системной воспалительной реакции (СВР). Представления об этом синдроме и лежащем в его основе типом патологическом процессе стали ключевыми в концепции сепсиса. Проявлениями

СВР принято считать совокупность определенных и достаточно простых признаков — клинических проявлений системного воспалительного ответа (СВО), который является генерализованной формой воспалительной реакции. СВО формируется при чрезмерной активации клеток-продуцентов полипептидных и других медиаторов, а также гуморальных факторов. Системный ответ организма может развиваться при различных патологических состояниях и заболеваниях, поэтому очевидно, что СВР как клинический синдром универсален и характеризуется неспецифичностью. При генерализации воспаления изначально защитная функция локального воспалительного очага утрачивается, и одновременно реализуются механизмы системной альтерации.

В 1914 г. Schottinuller был предложен термин «септицемия» — системное заболевание, вызванное размножением микроорганизмов в циркулирующей крови. Септицемия предполагает микробную инвазию в кровоток, которая сопровождается характерными симптомами заболевания. При септицемии, в отличие от бактериемии, обязательно должны проявляться симптомы заболевания. Однако, в соответствии с современными представлениями, предлагается отказаться от термина «септицемия» и использовать вместо него термины «сепсис» (септический синдром) и «септический шок», которые выявляются на основе доступных клинических и лабораторных признаков.

Известно, что бактериемия не является обязательным проявлением сепсиса. Даже у самых тяжелых больных при соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий частота выявления бактериемии, как правило, не превышает 45 %. Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления может расцениваться как транзиторная, не обусловленная септическим процессом бактериемия.

СВР, помимо тяжелых инфекций, проявляется при панкреатите, огнестрельных ранениях, политравме, ишемии, геморрагическом шоке, иммуноопосредованных повреждениях органов, имеющих место при ревматических и аутоиммунных заболеваниях [Bone, 1991; Ertel, 1991].

Отечественные ученые критически высказывались в отношении некоторых положений, принятых на Чикагской согласительной конференции. В частности, М.В. Гринев и соавт. (2001) определяли сепсис как «неспецифическое инфекционное заболевание, характеризующееся синдромом системного ответа на воспаление, возникающее в условиях постоянного или периодического поступления из очага инфекции в циркулирующую кровь микроорганизмов и их токсинов, и приводящих к развитию инфекционной полиорганной недостаточности вследствие неспособности иммунных сил организма к локализации инфекции». Авторы также отводили важную роль состоянию иммунной системы организма и рассматривали сепсис как процесс с изначальным инфекционным очагом, который в силу неадекватности защитных сил организма проявляется генерализованной диссеминацией, приводящей к развитию полиорганной недостаточности. При иммунокомпromетированных состояниях, с развитием инфекции, вызванной оппортунистической микрофлорой, имеется очень высокий риск летального исхода — 45 %, а в отдельных клинических группах (пациенты после трансплантации костного мозга, ВИЧ-инфицированные) — 80 %. В.Г. Бочоришвили (1997), основываясь на том, что СВР неспецифична

для сепсиса, а наблюдается и при других заболеваниях, утверждал, что диагноз сепсиса правомочен только при наличии бактериологического подтверждения, и критически высказывался в отношении выделения признаков СВР в самостоятельную нозологию.

На этом этапе развития медицины сепсис рассматривается как генерализованная (системная) реакция организма на инфекцию любого генеза (бактериальную, вирусную, грибковую). Критерии диагностики и классификация сепсиса были предложены согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (табл. 1.1).

ТАБЛИЦА 1.1. Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP/SCCM (1992)

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции — системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • температура ≥ 38 °C или ≤ 36 °C; • ЧСС ≥ 90/мин; • ЧД > 20/мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.); • лейкоциты крови $> 12 \times 10^9$/мл или $< 4 \times 10^9$/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, нарушениями тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
<i>Дополнительные определения</i>	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

Классификация генерализованных воспалительных процессов, предложенная на Чикагской согласительной конференции, включает следующие понятия:

- бактериемия — положительная гемокультура при отсутствии клинических проявлений;
- синдром ответной системной воспалительной реакции — повышение (понижение) температуры, тахикардия, гипотензия, тахипноэ, лейкоцитоз (лейкопения) при отсутствии бактериемии;

- сепсис — синдром ответной воспалительной реакции в сочетании с инфекцией;
- тяжелый сепсис — развитие полиорганной недостаточности;
- септический шок.

Синдром системной воспалительной реакции (системный воспалительный ответ) — стадийная активация клеток (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, лимфоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов), продуцирующих цитокины и другие медиаторы и формирующей цитокиновую сеть. Чрезмерная активация приводит к генерализации воспаления и явлениям системной альтерации. Помимо клинических проявлений, синдром системного воспалительного ответа имеет дополнительные лабораторные диагностические признаки: повышение концентрации прокальцитонина, белков-реактантов острой фазы воспаления (С-реактивный белок, фибронектин, другие белки-адаптогены) и цитокинов (IL-6, IL-8). При наличии СВР очевидна высокая предрасположенность организма к возникновению сепсиса.

Сепсис — тяжелый инфекционный процесс, возникающий на фоне местного очага инфекции, снижения защитных свойств организма и сопровождающийся полиорганной недостаточностью. Сепсис — особая форма ответа организма на инфекционные этиопатогены. Для обоснованного заключения о развитии сепсиса у пациента необходимо наличие признаков системного воспалительного ответа (два и более признака/критерия СВР), бактериемии (тест положительной гемокультуры) и/или инфекционного очага. Сепсис определен как инфекция с признаками системного воспаления, состоящая из двух или более симптомов: увеличение (уменьшение) температуры или изменение количества лейкоцитов (наиболее значимые показатели), а также тахикардия, учащенное дыхание и др. [Bellissant, Cavaillon, 2005].

Сепсис по степени тяжести клинического состояния пациентов подразделяется на сепсис, тяжелый сепсис и септический шок. При этом тяжесть состояния пациентов определяется выраженностью проявлений органной дисфункции и степенью нарушения сознания. Основным отличием сепсиса от тяжелого сепсиса является отсутствие органной дисфункции. При тяжелом сепсисе возникают признаки органной дисфункции, которые при неэффективном лечении нарастают и сопровождаются декомпенсацией. Результатом декомпенсации функции органов является септический шок, который формально отличается от тяжелого сепсиса гипотензией, но представляет собой полиорганную недостаточность, в основе которой лежит тяжелое распространенное поражение капилляров и связанные с этим грубые метаболические нарушения.

Тяжелый сепсис определяется как сепсис с органной дисфункцией. Признаки органной дисфункции должны быть определены с использованием критериев шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) и др. Тяжелый сепсис во всем мире является основной причиной заболеваемости и смертности критических пациентов [Knaus и соавт., 1985; Vincent и соавт., 1996; Jones и соавт., 2009].

Септический шок — сепсис с гипотонией, которая сохраняется после проведения реанимационных мероприятий с внутривенным вливанием жидкости, с гипоперфузией тканей (лактат ацидозом, олигурией, нарушением сознания) и с признаками нарушения

функции органов. Септический шок определяется как циркуляторная недостаточность с персистирующей артериальной гипотензией — АД сист. менее 90 мм рт. ст. или на 50 мм рт. ст. ниже от исходного уровня у пациентов с гипертонической болезнью (у детей в 2 раза ниже возрастного уровня), несмотря на адекватное волемическое восполнение дефицита объема циркулирующей крови.

Шок у септических больных приводит к неадекватной перфузии внутренних органов, которая является следствием острой циркуляторной недостаточности [Martin, 1969]. Резкое нарушение кровоснабжения тканей сопровождается развитием тканевой гипоксии. В этом состоянии даже интенсивная инфузионная терапия не способна поддерживать артериальное давление выше критического уровня, и требуется постоянное введение пациентам вазопрессорных лекарственных препаратов. При септическом шоке резкое нарушение кровоснабжения тканей и нарастающая тканевая гипоксия формируют прогрессирующую полиорганную недостаточность с множественным поражением органов. Развиваются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и острая почечная недостаточность (ОПН). Нарушаются также процессы свертывания крови, имеют место множественные геморрагии, в том числе с органной локализацией. Формирование органной дисфункции и развитие септического шока должны расцениваться как стадийные осложнения сепсиса, утяжеляющие состояние пациента.

Септический (эндотоксический) шок возможен в случае массовой гибели грамотрицательных возбудителей, что сопровождается выделением больших количеств бактериального липополисахарида (ЛПС) с мощным гипотензивным эффектом. Септический шок характеризуется острой циркуляторной недостаточностью и гипотензией, сопровождающимися лихорадкой, тахикардией, одышкой, психическими сдвигами, нарушением сознания, а также одновременным развитием неадекватной перфузии различных органов и тканей, в том числе почек.

Септический шок подразделяют на:

- ранний септический шок — сепсис с гипотензией (АД сист. < 90 мм рт. ст.), поддающейся обычной терапии: в/в введение жидкости и медикаментозное лечение;
- рефрактерный септический шок — сепсис со стойкой гипотензией, длящейся более 1 ч, несмотря на адекватную инфузионную терапию, и требующей введения вазопрессоров или допамина в дозе более 6 мкг/кг/мин.

Определяющим для диагноза «септический шок» является факт инфекции и наличие критериев СВО. Однако сходная клиническая картина может развиваться при травме вследствие эндо(ауто)токсикоза.

В процессе применения вышеизложенной концепции было установлено, что признаки системной воспалительной реакции имеют высокую чувствительность и недостаточную специфичность. Большая часть пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии могут иметь признаки системной воспалительной реакции при самых разных заболеваниях. Целый ряд заболеваний неинфекционной природы имеет признаки СВР. С другой стороны, в ряде случаев инфекционной патологии признаки СВР проявляются как защитная реакция с благоприятным течением заболевания, и не СВР, чаще всего у пациентов с иммунодефицитом, при инфекционной патологии приводит к летальному исходу.

В декабре 2014 г. в Институте Пастера в Париже проходила панельная дискуссия ведущих специалистов по сепсису с обсуждением новых дефиниций сепсиса. В начале 2015 г. вышли новые рекомендации III Международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3), подготовленные 19 экспертами Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM).

В настоящее время сепсис рассматривается как жизнеугрожающая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. Критериями сепсиса являются подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией по индексу шкалы SOFA 2 балла и более от базового значения. Другими словами, появление органной дисфункции при инфекции является основой установления диагноза «сепсис». Взаимодействие макроорганизма и микроорганизма приводит к повреждению органов и систем макроорганизма в результате нарушения регуляции ответной реакции. Тяжелый сепсис или сепсис с органной дисфункцией (по старой классификации) приравнен к сепсису.

Септический шок определяется как клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления более 65 мм рт. ст.

Была предложена шкала Quick SOFA (экспресс-SOFA), основанная только на клинических признаках, таких как число дыханий ≥ 22 , изменения ментального статуса и систолическое артериальное давление, ≤ 100 мм рт. ст. Экспресс-SOFA рекомендуется к применению на всех этапах оказания медицинской помощи для выявления пациентов, подозрительных на сепсис, для дальнейшего углубленного обследования.

1.4. Полиорганная недостаточность

Впервые термин «полиорганная недостаточность» (ПОН) был введен в клиническую практику Tulpey и соавт. в 1973 г. ПОН — патологическое состояние, которое формируется и прогрессирует в результате реакции организма на повреждение или инфекцию, сопровождается несостоятельностью двух и более органно-функциональных систем [Козлов, 2008]. Основной особенностью ПОН является неуклонность развития повреждения органа жизнеобеспечения или системы до такой глубины, после достижения которой приходится констатировать неспособность органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще и сохранения своей структуры в частности. Непосредственными факторами, определяющими выраженность полиорганной дисфункции, являются: различная способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока, характер шокового фактора и исходное функциональное состояние самого органа. При развитии ПОН формируется качественно иное патологическое состояние, опасность которого определяется скоростью возникновения и углубления дисфункции определенных органных систем. ПОН уже в течение 20 лет остается основной причиной смерти среди пациентов палат интенсивной терапии и реанимации хирургических стационаров и составляет около 75–80 % от общей летальности [Лейдерман, 1999].

Для ПОН характерно поражение органов и тканей организма агрессивными медиаторами с временным преобладанием симптомов той или иной органной дисфункции: легочной, сердечной, почечной и др. ПОН у пациентов может формироваться и углубляться по-разному, что зависит от характера этиологического фактора и индивидуальной реакции. Сроки выявления и динамика формирования отдельных синдромов весьма вариabельны, дисфункции органов могут встречаться в различных сочетаниях.

По мнению В.К. Козлова (2008), для характеристики тяжелого сепсиса важно наличие дисфункции иммунной системы и развитие ее крайней формы — иммунопаралича. Однако, как отмечает автор, в настоящее время при анализе полиорганной дисфункции не рассматривается вклад иммунной системы в качестве значимого звена патогенеза этого жизнеугрожающего состояния, и в перечень признаков ПОН не включен ни один из иммунных параметров.

При характеристике сепсиса по тяжести патологических проявлений крайне важны признаки органно-системной дисфункции. Их появление констатирует факт распространения инфекционно-воспалительной реакции за пределы первичного инфекционного очага с вовлечением в патологический процесс органов-мишеней, что определяет прогноз состояния пациента и диктует выбор тактики лечения. При развитии полиорганной дисфункции сепсис становится тяжелым, и прогноз для жизни пациента резко ухудшается. ПОН является самым угрожающим для жизни пациента осложнением или финальной стадией СВП и сепсиса, которая развивается у 30 % больных с сепсисом, а также у пациентов с травмами, ожогами и острым панкреатитом [Livingston и соавт., 1988; Goris и соавт., 1985].

Органную дисфункцию у взрослых можно определить с использованием клинических критериев, заложенных в шкалу-таблицу множественной органной дисфункции (Multiple Organ Dysfunction Score — MODS) [Marshall и соавт., 1995] или в оценку последовательной органной недостаточности SOFA [Vincent и соавт., 1996] (табл. 1.2).

При оценке функции ЦНС острой энцефалопатией следует считать снижение внимания, дезориентацию, возбуждение и делирий, не обусловленный медикаментозными назначениями, а также эндокринными и метаболическими причинами.

Почки и желудочно-кишечная система очень чувствительны к микроциркуляторным дисфункциям, приводящим к некрозу почечных канальцев с увеличением концентрации креатинина в сыворотке и олигурии или анурии, а также к некрозу кишечных ворсинок. В свою очередь, изменение слизистой оболочки кишечника ответственно за бактериальную транслокацию и объясняет высокую частоту бактериемии в отсутствие обнаруживаемого центра при летальных инфекционных осложнениях после травмы «гипотеза кишки» [Moore, 1999]. Следует отметить, что реакции, наблюдаемые при септических состояниях, имеют место и при других патологических процессах, непосредственно не связанных с участием микроорганизмов и/или их компонентов: при травме, шоке, обширных хирургических вмешательствах.

ТАБЛИЦА 1.2. Шкала оценки последовательной органной недостаточности SOFA

Система и показатели	Баллы	1	2	3	4
Дыхательная PaO ₂ / FiO ₂ (мм рт. ст.)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 с респираторной поддержкой	≤ 100
Коагуляционная Тромбоциты ×10 ⁹ /л	> 150	≤ 150	≤ 100	< 20	< 20
Печеночная Билирубин (мкмоль/л)	< 20	20–32	33–101	102–204	≥ 204
Сердечно-сосудистая Гипотензия	Нет гипотензии	MAP < 70 мм рт. ст.	Допамин < 5 или добутамин (любая доза)*	Допамин > 5, или адреналин < 0,1, или норадреналин < 0,1*	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1*
ЦНС Шкала Глазго	15	13–14	10–12	6–9	< 6

* Адренергические препараты, назначаемые как минимум в течение 1 ч (дозы представлены в мг/кг/мин).

FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, MAP (mean arterial pressure) — среднее артериальное давление, PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; ЦНС — центральная нервная система.