

Септический шок как осложнение пневмонии: эпидемиология, факторы риска и современные принципы интенсивной терапии

В.А. Руднов

Кафедра анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии г. Екатеринбург

Связь острой циркуляторной недостаточности кровообращения, проявляющейся выраженным снижением периферического кровотока с инфекцией известна с давних времён. Однако первые попытки клинической и микробиологической систематизации отдельных наблюдений были сделаны только в 50-х годах прошлого столетия [1-5].

Септический шок (СШ) может осложнить течение инфекционного процесса любой локализации, однако, наиболее часто в роли первичного очага выступают лёгкие, органы брюшной полости, почки, кожа и мягкие ткани. Возросшую роль лёгких как источника сепсиса и СШ связывают с постарением населения, увеличением числа лиц с тяжёлой хронической патологией, принимающих препараты с иммуносупрессивным эффектом, а также больных переживших острую фазу критического состояния и получающих длительную искусственную респираторную поддержку[49].

Прошедшие 40 лет интенсивного изучения различных аспектов проблемы СШ позволили приблизиться к пониманию его природы, вплоть до молекулярного уровня, предложить новые подходы к терапии, в определённой степени согласовать принципы ведения больных, тем не менее, всё это пока ещё весьма скромно отразилось на главном -повышении выживаемости.

Терминология

И по настоящее время в повседневной клинической практике среди специалистов, ведущих пациентов с СШ не произошло унификации терминологии. Используется несколько терминов: "бактериальный шок", "бактериемический шок", "эндотоксический шок", "септический шок", рождение которых датируется серединой прошлого века [1-8].

Появление множества названий, прежде всего, связано с различием взглядов на происхождение шокового синдрома в тот период времени.

Шаг к унификации был сделан в 1991 году на Согласительной Конференции АССР\SCCM, предложившей использовать термин "септический шок", рассматривая его в качестве клинического варианта течения сепсиса, а именно - тяжёлого сепсиса, не оставив другой [14]. В последующие 12 лет, не появились какие-либо аргументированные возражения против данной позиции.

Диагностические критерии

Согласительный комитет Конференции АССР\SCCM определил критерии СШ следующим образом "...наличие сепсис - индуцированной гипотонии (систолическое АД < 90 мм рт. ст. или его снижение на 40 и более мм рт. ст. от базового) не смотря на адекватную инфузию, наряду с присутствием признаков снижения периферического кровотока, которые могут сопровождаться повышением уровня лактата, олигоурией или нарушением сознания, но не ограничиваться ими. Пациенты, получающие инотропную или сосудистую поддержку могут иметь признаки периферической гипоперфузии при нормализованном артериальном давлении"[8].

Таким образом, можно выделить четыре ключевых признака развития СШ:

- Клинико-лабораторно-рентгенологические доказательства пневмонии
- признаки синдрома системной воспалительной реакции (СВР)
- артериальная гипотензия, не устраняемая с помощью инфузии или необходимость использования вазопрессоров
- клинико-лабораторные признаки органной гипоперфузии

Применительно к детям, группой канадских intensivists F.Proulx et al.,1996 были предложены следующие критерии СШ:

- двукратная регистрация артериальной гипотензии(снижение систолического АД более, чем на 1\3 от возрастной нормы), или

- необходимость назначения вазопрессоров (исключая допамин менее 5 мкг\кг\мин), или
- присутствие хотя бы одного их признаков тяжёлого сепсиса для детей.

Признаки тяжёлого сепсиса для детей в свою очередь включают либо присутствие синдрома СВР в сочетании с неврологическим дефицитом (шкала Глазго), либо в сочетании с повышением уровня лактата в крови более 1,6 ммоль\л, либо в сочетании со снижением темпа диуреза менее 1мл\кг\час в течение 2-х часов. При диагностике СВР частота дыхания и сердечных сокращений соотносятся с верхней границей возрастной нормы данных параметров.

На последней международной Конференции экспертов (2001 SCCM\ESICM\ACCP\ATS\SIS Intrnational Sepsis Definitions Conference), посвящённой унификации терминологии и критериев диагноза при сепсисе, критерии СШ для детей и новорожденных были уточнены [44]. В связи с тем, что артериальная гипотония у детей является проявлением позднего декомпенсированного шока, принято в качестве основополагающих критериев считать прежде всего клинические признаки снижения периферической перфузии (снижение уровня сознания, холодные и цианотичные конечности, симптом "белого пятна" > 2 сек, снижение диуреза).

Эпидемиология

Унификация терминологии и критериев диагноза позволила в некоторых странах приблизиться к оценке распространённости СШ. В связи с тем, что СШ как синдром не подлежит обязательной регистрации согласно МКБ -10, представления о его встречаемости были сделаны посредством оценки категорий больных, включённых в несколько многоцентровых проспективных рандомизированных контролируемых исследований (ПРКИ), посвящённых оценке эффективности различных лекарственных средств у пациентов с сепсисом. В результате было определено, что пациенты с СШ составляют 58% от всех больных с тяжёлым сепсисом [20-25]. Экстраполяция на ежегодное число больных в США с инфекцией различной локализации и органной дисфункцией, составляющее 751 000 случаев, позволила с определёнными допущениями выйти на абсолютное количество больных с СШ - 435580 человек [25]. При этом, более чем в половине случаев, СШ явился осложнением пневмонии.

В ходе многоцентрового эпидемиологического когортного проспективного исследования, охватившего 14364 пациентов в 28 ОРИТ Европы, Израиля и Канады установлено, что лица с СШ развившимся на фоне пневмонии состав-

ляли 3,8% от всех больных прошедших через интенсивный этап лечения. Характерно, что пневмония как причина шока была абсолютным "лидером", в 1,7 раза превышая вместе взятые другие первичные очаги инфекции [26]. В свою очередь, в этом исследовании госпитальная пневмония заметно превалировала над внебольничной.

Аналогичных исследований в России не проводилось и представляется, что различия в уровне и продолжительности жизни, причинах смерти населения и системах оказания медицинской помощи не позволяют переносить полностью эти данные на нашу действительность и диктуют необходимость получения локальной и национальной статистики.

Этиология

Во всех работах, посвящённых СШ, подчёркивается, что этот патологический процесс в подавляющем большинстве случаев возникает при бактериальных инфекциях, среди которых доминируют грамотрицательные микроорганизмы [1-8]. Рост числа случаев госпитальных инфекционных осложнений, и, прежде всего пневмонии, связанный с расширением показаний к оперативному лечению, увеличением числа инвазивных диагностических и лечебных вмешательств, продление жизни безнадёжным больным на этапе ОРИТ и лицам с тяжёлыми хроническими инвалидирующими заболеваниями, широким использованием препаратов, повреждающих механизмы антиинфекционной защиты, отразился на этиологической структуре СШ. Среди грамотрицательных микроорганизмов, которые по-прежнему лидируют, заметно вырос удельный вес *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* [12,26].

Существенную роль в изменении этиологической структуры госпитальной пневмонии (ГП) сыграло и излишне широкое использование цефалоспоринов 2-3-го поколения и гентамицина.

В целом этиологическая структура СШ, развившегося на фоне ГП будет определяться основным заболеванием, длительностью нахождения в стационаре, спектром используемых АБП, характером проводимого лечения (в т.ч. инвазивного) в конкретном лечебном учреждении.

Среди возбудителей внебольничной пневмонии риск развития СШ наиболее характерен для *K.pneumoniae*, *S.pneumoniae* и *Legionella spp.*

Ответственными за возникновение СШ могут быть также риккетсии, крайне редко некоторые вирусы (вирус герпеса, цитомегаловирус), простейшие- *Pneumocystis carinii*[12].

Значение вирулентности микроорганизмов

Уже достаточно давно было отмечено, что в возникновении СШ чётко прослеживается роль двух основных групп биологических факторов [3,8,11]. Этими факторами являются вирулентность микроорганизма с одной стороны и реактивность организма с другой.

Однако только в последние годы стали появляться фактические доказательства влияния изменённых свойств бактерий на тяжесть течения инфекционного процесса и в том числе на риск развития СШ.

Прежде всего, такие данные касаются синегнойной палочки. Её патогенность определяется способностью к инвазии и персистенции в тканях, а также к цитотоксическому эффекту и стимуляции генерализованной воспалительной реакции.

Факторами, непосредственно влияющими на формирование локального и системного воспаления, являются липополисахарид, экзотоксин S, флагеллин, нитратредуктаза, пиоцианин, фосфолипаза С. Большинство из них инициируют секрецию ключевого провоспалительного медиатора - фактора некроза опухоли (TNF), а фосфолипаза, наряду с этим способствует либерации IL-1; IL-6; гамма-интерферона из моноцитов, полиморфноядерных нейтрофилов и Т-лимфоцитов [28,30].

У некоторых штаммов *P.aeruginosa*, описана система экскреции III типа (своеобразный "молекулярный шприц"), обеспечивающая выведение экзоэнзимов из внутренней среды бактериальной клетки и их транслокацию внутрь эукариотической клетки, непосредственно к мишеням. К веществам, выделяемым данной системой, у синегнойной палочки относятся экзотоксины (ExoS; ExoT; ExoY; ExoU) и протеины PerV; PerB; PerD роль последних остаётся пока неясной [30].

Экспериментально доказано, что секреция указанных экзотоксинов сопровождается снижением системного артериального давления и развитием септического шока. Более того, появились и результаты клинических исследований, демонстрирующие более высокую летальность при синегнойной инфекции, вызванной штаммами, имеющими данную секреторную систему [31-33].

Развитие исследований в обозначенном направлении дало возможность понять гетерогенность популяции *P.aeruginosa* с позиций способности к синтезу и секреции факторов токсичности: различные штаммы этого микроорганизма обладают различной токсичностью [28,32-33]. Одним из механизмов диктующих экспрессию факторов вирулентности служит, присущий синегнойной палочке, феномен коо-

перативной чувствительности ("Quorum sensing") [34]. Его суть заключается в модификации физиологических функций бактерий при изменении их численности, в результате продукции внеклеточных сигнальных молекул (аутоиндукторов), их детекции и формирования ответной реакции нового качества.

Некоторые из грампозитивных бактерий: *S.aureus* и стрептококки группы А обладают способностью к экспрессии пирогенных токсинов, обладающих свойствами суперантигенов (PTSAg), непосредственно воздействующих на Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки иммунной системы. Их отличительное свойство - мощное стимулирующее действие на клетки иммунной системы, пирогенность, способность к провокации шока. Среди членов данного семейства выделяется стафилококковый токсин TSST-1. Экспрессия токсина зависит от концентрации кислорода, температуры, pH в тканях и уровня глюкозы. На протяжении длительного времени TSST-1 рассматривается как ключевая субстанция в развитии стафилококкового токсического шока, являющегося клинической разновидностью СШ, для которого характерна диффузная, эритематозная сыпь наряду с гипотензией и гипертермией [35].

Таким образом, стало очевидным, что неодинаковым набором факторов вирулентности обладают не только микрорганизмы, относящиеся к различным родам, но и даже внутри одного вида.

По-видимому, на экспрессию факторов вирулентности оказывают влияние условия внешней среды и процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий, а также плотность популяции последних.

В целом, можно утверждать, что концентрация пациентов со сниженной антимикробной резистентностью наблюдающаяся в ОРИТ общего профиля, отделениях гематологии, трансплантологии, ожоговых центрах создаёт новые экологические ниши для микроорганизмов. В этих условиях наблюдается дерепрессия генов контролирующих факторы вирулентности и селекция популяций микроорганизмов с новым набором детерминант.

Роль макроорганизма в возникновении шокового синдрома

Связь риска развития СШ с возрастом (1 или 6-8 декады жизни) или с тяжёлыми хроническими заболеваниями сердца, лёгких, печени или почек, эндокринной патологией неоднократно была продемонстрирована [3,6,11,13].

Технологическая революция и значительные успехи в развитии генетики, иммунологии и молекулярной биологии позволили выйти на

доказательства наличия индивидуальности ответа макроорганизма при возникновении микробной инвазии.

Пол

Получены данные, отмечающие большую устойчивость женщин к развитию тяжёлого сепсиса и шока и, соответственно, более низкую летальность по сравнению с мужчинами [37]. Исследование цитокинового пула, позволило связать этот факт с более высоким выбросом TNF и IL-6 у лиц мужского пола.

Возраст

На новорожденных крысах была подтверждена сниженная способность к выживанию при сепсисе, однако устойчивость к инфекции быстро возрастала уже в первые недели жизни [39]. Оказалось, что обнаруженный "протективный эффект" женского пола при возникновении сепсиса с возрастом снижался [36].

Зарегистрировано также повышение летальности у женщин с абдоминальной формой септического шока в постменопаузальном периоде [40].

Индивидуальные различия на уровне генома

Их суть заключается в частности в полиморфизме генов, контролирующих синтез некоторых провоспалительных цитокинов. Так, у больных, с гомозиготной аллелью по TNF β_2 , регистрировался более высокий уровень TNF в плазме крови, а также частоты развития шока, ПОН и летальности, чем с гетерозиготной (TNF β_1 , TNF β_2) или TNF β_1 аллелью [38]. У лиц с политравмой и индексом тяжести по ISS (Injury Severity Score) более 17 баллов присутствие TNF β_2 гомозиготы ассоциировало с развитием тяжёлого сепсиса и шока [41]. Наряду с этим имеются данные, доказывающие, что различия в структуре генов определяющих экспрессию CD14 рецепторов на макрофагах, моноцитах и полиморфноядерных лейкоцитах, инициирующих трансмембранный сигнал к синтезу цитокинов, влияют как на частоту развития СШ, так и на его тяжесть [42].

Принципиальные механизмы патогенеза шока при сепсисе

Развитие шока при сепсисе связано с тремя основными механизмами: снижением периферического сосудистого тонуса; ранней, прогрессирующей миокардиальной дисфункцией и потерей ОЦК вследствие повышенной сосудистой проницаемости и секвестрации в микроциркуляторном русле. Большинство из отмеченных нарушений связано с прямыми или опосредованными эффектами провоспалительных цитокинов, продуцируемых активированными лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Эндотоксин, TNF, IL-1, IL-6 - главные проксималь-

ные медиаторы, инициирующие системное воспаление, но ведущая роль в формировании шока принадлежит монооксиду азота (NO) [45]. Высокие концентрации NO вызывают падение периферического сосудистого тонуса, сочетающееся со снижением ответа сосудистой стенки на центральные и гуморальные стимулы. В первоначальный период шока в генезе сосудистой недостаточности принимают участие и ряд короткоживущих эндогенных субстанций, таких как гистамин, простаглицлин, брадикинин, освобождающихся в результате дегрануляции тучных клеток или тромбоцитов. В дальнейшем монооксид азота остаётся единственным фактором, поддерживающим персистирующую вазодилатацию [45-46]. Регуляция синтеза NO осуществляется с помощью фермента NO-синтазы (NOS), существующей в 2-х конститутивных (ceNO) и одной индуцибельной (iNOS) формах.

Липополисахарид, TNF, IL-1 и фактор, активирующий тромбоциты (FAP) стимулируют продукцию эндотелиальными клетками iNOS, с появлением которой и связан неконтролируемый синтез монооксида азота. Непосредственный механизм вазодилатации заключается в активации гуанилатциклазы в гладких мышцах сосудов с последующей конверсией гуанозинтрифосфата (GTP) в 3,5 циклический гуанозинмонофосфат (сGMP), в результате чего происходит накопление внутриклеточного кальция и мышца расслабляется [46].

Наиболее типичный вариант гемодинамического профиля раннего СШ - нормальный или повышенный сердечный выброс (СВ) в сочетании со сниженным общим сосудистым сопротивлением. Тем не менее, уже в этот момент регистрируются проявления миокардиальной дисфункции в виде снижения инотропизма миокарда. Поддержанию увеличенного СВ в этой ситуации способствует низкий уровень постнагрузки и эндогенная гиперкатехоламинемия [47].

Два ведущих механизма способствуют развитию депрессии миокарда: провоспалительные медиаторы и снижение чувствительности В-1 рецепторов.

В реализации кардиодепрессорного эффекта участвуют TNF, IL-1, PAF, NO [12,47].

Обнаружены особенности формирования СВР в зависимости от характера микрофлоры [72]. Липополисахарид индуцирует быстрый выброс из активированных моноцитов прежде всего TNF-альфа, IL-1, IL-6, IL-8. В отличие от грамотрицательных микроорганизмов, грампозитивные вызывают Th-1 тип ответа с освобождением TNF-бета (лимфотоксин -LT-альфа) и гамма-интерферона. Более того, темп ли-

берации цитокинов существенно отличается. Так при стимуляции моноцитов LPS их пик регистрируется через 1-5 часов, экзотоксинами грампозитивных бактерий - через 50-75 часов. По-видимому, с этими механизмами и можно связать различие в частоте развития шока и некоторые особенности клинической картины сепсиса.

Таким образом, гемодинамические изменения при СШ формируется под влиянием целого комплекса медиаторных воздействий, обуславливающих изменения ОЦК, сосудистого тонуса, инотропизма миокарда и клеточного метаболизма. Несомненное значение в формировании гемодинамического ответа имеет основная патология и исходное, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. В результате чего данный патологический процесс, характеризуется сложным переплетением нескольких составляющих, включающих в себя элементы гиповолемического, кардиогенного, обструктивного и дистрибутивного шока [48]. В различные фазы процесса гемодинамические характеристики пациента могут меняться, в том числе и под воздействием проводимой инфузионной терапии.

Дифференциальная диагностика

Не является исключением поступление в ОРИТ пациентов с шоком неясного генеза, признаками СВР и отсутствующим очевидным инфекционным очагом. В этих случаях необходимо проведение дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда и тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА) [16-17]. Трудности диагностики обусловлены как неспецифичностью СВР, так и сложностью генеза гемодинамических нарушений при СШ, при котором на первый план у отдельных больных могут выходить проявления кардиогенного или обструктивного шока. Кроме того, некоторые из медиаторов "септического каскада" способны провоцировать некротические процессы в сердечной мышце при сохранном коронарном кровотоке [15]. Дополнительные проблемы создаёт и ограниченная транспортабельность больных с целью проведения КТ или МРТ.

Для диагностики причины шока наряду с традиционными методами, направленными на поиск очага инфекции, следует использовать эхокардиографию.

Наиболее высокой информационной ценностью в этой ситуации обладает определение уровня прокальцитонина (ПКТ) в плазме крови [19]. Наш небольшой персональный опыт по использованию полуколичественного стрип-теста на прокальцитонин у 8 пациентов с шоком

неясного генеза в момент поступления подтверждает его диагностическую значимость: во всех случаях СШ содержание было выше 10 нг\мл, при кардиогенном шоке - менее 0,5 нг\мл. Ценность теста ещё состоит в возможности его проведения у постели больного в любое время суток и в ЛПУ любого уровня, а время для производства заключения составляет 30 минут.

Определение тропонинов в плазме крови обладает меньшей диагностической значимостью, в силу возможности их повышения при СШ [18].

Основные направления интенсивной терапии

Все методы интенсивной терапии, применяемые в лечении СШ, по степени значимости могут быть подразделены на две группы: приоритетные и дополнительные (при наличии определённых условий).

Такое разделение полезно с практической точки зрения, поскольку позволяет концентрировать усилия на наиболее значимых направлениях лечения, без реализации которых нельзя рассчитывать на эффект от других, особенно в условиях дефицита времени и лекарственных средств.

1. Приоритетные методы интенсивной терапии

При поступлении пациента с сепсисом в состоянии шока, последовательность действий отличается от ситуаций характеризующихся гемодинамической стабильностью. На первый план выходит задача по устранению гипоксии и экстренной коррекции неадекватной тканевой и органной перфузии.

1. Инфузионная терапия, инотропная и сосудистая поддержка

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия при СШ способствует решению нескольких задач:

- восстановлению адекватной тканевой и органной перфузии;
- повышению потребления кислорода тканями;
- коррекции гомеостатических расстройств;
- снижению концентрации токсических субстанций и медиаторов септического каскада.

В то же время, развивающееся нарушение контрактильности миокарда и увеличение сосудистой проницаемости делают необходимым проведение гемодинамического (ЦВД, ДЗКЛА, МОС), газового (PaO_2 , SaO_2) и биохимического (альбумин крови) мониторинга для снижения риска ятрогенного повреждения легких.

Так, установлено, что при СШ транскпиллярные потери альбумина могут возрастать более чем в 4 раза. 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. Однако представляется, что величина ЦВД должна быть между 8 и 14 мм рт ст., давления заклинивания капилляров лёгочной артерии (ДЗКЛА) между 14 и 18 мм рт ст. [48]. Следует принимать во внимание параметры, характеризующие газообменную функцию легких - PaO_2 и PaO_2/FiO_2 , динамику рентгенологической картины.

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.

Качественный состав инфузионной программы зависит от особенностей нарушений гомеостатических систем: степени гиповолемии, фазы синдрома ДВС, уровня альбумина крови, тяжести респираторного дистресс-синдрома. Плазмозаменители (декстраны, желатиноль, гидроксипропиламидоны) показаны при выраженном дефиците ОЦК. Гидроксипропиламидоны (ГЭК) с молекулярной массой 200\0,5 и 130\0,4 имеют потенциальное преимущество перед декстранами в силу меньшего риска уклонения через мембрану и отсутствия клинически значимого воздействия на гемостаз. Переливание альбумина, возможно, будет полезным только при снижении уровня альбумина менее 20 г/л и отсутствии признаков его "утечки" в интерстиций. Применение криоплазмы показано при снижении коагуляционного потенциала крови.

Вазопрессоры

Невозможность достижения адекватного перфузионного давления при нормализации преднагрузки диктует необходимость включения препаратов повышающих сосудистый тонус. С этой целью в клинической практике используются допамин, эpineфрин(адреналин), норэpineфрин(норадреналин) и фенилэфрин(мезатон). Результаты экспериментальных и клинических исследований начали склоняют выбор специалистов в пользу норэpineфрина [50-51]. В этом отношении наиболее значимыми оказались результаты клинического исследования группы французских intensivистов, продемонстрировавших лучшую выживаемость при СШ в случае использования норэpineфрина, чем при применении других вазопрессоров, включая допамин [52].

Инотропная поддержка

Облигатное развитие миокардиальной дисфункции при СШ и зарегистрированное снижение СВ ниже нормальных значений при до-

стижении адекватного возврата крови к сердцу делает обоснованным включение в терапию препаратов повышающих инотропизм миокарда. Среди препаратов с инотропной активностью наиболее хорошие аттестации при СШ получил добутамин[48].

Непосредственные эффекты адренопозитивных средств на процесс системного воспаления

Экспериментальные исследования убедительно доказывают, что катехоламины помимо поддержки кровообращения могут вмешиваться в течение системного воспаления, влияя на синтез ключевых медиаторов воспаления, обладающих дистантным эффектом. Под действием адреналина, допамина, норадреналина и добутамина снижался синтез и секреция TNF- альфа, активированными макрофагами. Наряду с данным эффектом на фоне введения адреналина наблюдалась и повышение содержания IL-10- цитокина с противовоспалительным действием. Допамин же, одновременно, со снижением выделения TNF повышал секрецию другого провоспалительного медиатора - IL-6 [53, 79-80].

Клиническая значимость выявленных различий остаётся не установленной.

Пролонгированная инфузия низких доз допамина

Достаточно длительное время допамин оставался одним из самых популярных препаратов, используемых в интенсивной терапии критических состояний. Главным аргументом в пользу его назначения служила способность низких доз препарата (0,5 - 2,5 мкг\кг\мин) к стимуляции допаминовых рецепторов, находящихся в том числе в сосудах почек, брыжейки, мозга, печени. Цель подобной стимуляции - повышение органной перфузии. В этом отношении наиболее привлекательной являлась задача обеспечения ренопротективного эффекта. Результаты, накопленные к настоящему времени экспериментальных и контролируемых клинических исследований не подтвердили теоретических предположений. Постоянное введение допамина у лиц с риском развития почечной недостаточности не сопровождалось ускорением нормализации креатинина в крови и не снижало потребности в проведении гемодиализа [64].

Обеспечение доставки кислорода

Попытки ликвидировать кислородную задолженность, сопровождающую СШ, с помощью увеличения транспорта кислорода (TO_2) выше нормальных значений посредством облигатного использования добутамина не привели к снижению летальности в контролируемых исследованиях [57-58], что вызвало снижение интереса к использованию данного подхода.

Между тем, неудачи могли быть обусловлены запоздалым началом терапии, поскольку тактика направленная на реализацию повышенной, по отношению к нормальным условиям, доставки кислорода (в первые 4 часа от развития шока), обеспечила снижение летальности на 22%, в сравнении с контрольной группой [54].

Не смотря на получение подобных результатов, доказательную базу для обязательного включения указанной тактики в стандарт терапии СШ следует признать пока ещё недостаточной.

Ранняя целенаправленная терапия

Ориентация терапии на быстрое (в течение 6 часов с момента развития шока) достижение нормальных значений ЦВД (8-12мм рт.ст.) посредством волемиического возмещения, а также, при необходимости, на увеличение гематокрита до 30% при анемии, и сатурации гемоглобина крови из подключичной вены ($ScvO_2$) более 70% за счёт постепенного повышения скорости введения добутамина (до 20 мкг\кг\мин), если последний был ниже 70%, позволила снизить 28-дневную летальность на 16% в проспективном контролируемом исследовании с хорошим дизайном и достаточным набором пациентов [24].

Представляется, что для оптимизации исхода СШ имеет значение скорость восстановления адекватной волемии, перфузионного давления и нормальных значений кислородного транспорта с помощью инфузионных сред и симпатомиметиков. При этом добутамин должен включаться в схему терапии в случае снижения $ScvO_2$ менее 70%.

2. Респираторная поддержка

Адекватная и своевременная респираторная поддержка - один из стержневых моментов лечения СШ. В последние годы наряду с известными аргументами в ее пользу (поддержание кислородного транспорта, уменьшение работы дыхания) был получен еще один: в условиях гипоксии резко увеличивается скорость реакции септического каскада [12]. Метод респираторной поддержки зависит от степени повреждения оксигенирующей функции легких и наличия дисфункций со стороны других органов и систем. Применительно к тяжелому сепсису ориентация исключительно лишь на газы крови является недостаточной. Необходимо иметь в виду, что функциональная неполноценность любого органа оказывает дополнительную нагрузку на легкие, нарушая, в том числе и их газообменную функцию.

В этих условиях наиболее правильной будет комплексная оценка состояния пациента, учитывающая тяжесть и прогноз течения основного заболевания, степень повреждения

структуры и функции легких, наличие и тяжесть полиорганной недостаточности (ПОН).

Проведение ИВЛ показано большинству пациентов с СШ, в частности при сочетании с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) любой степени тяжести, нарушениях сознания, прогрессирующей ПОН. Учитывая результаты исследований доказывающих возможность усиления секреции цитокинов лёгкими и увеличение тяжести синдрома ПОН на фоне высокообъёмной ИВЛ ($DO=12\text{мл}\backslash\text{кг}$), следует избегать подобных режимов [55].

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.

3. Антибиотикотерапия

Несмотря на появление новых, фундаментальных представлений о сущности органичных и системных повреждений при тяжёлом сепсисе и СШ, антибиотики продолжают играть важнейшую роль в лечении. Роль антибиотикотерапии (АБТ) подтверждена более, чем пятидесятилетней клинической практикой. Между тем, достаточно очевидно, что её эффективность при развитии шока и ПОН снижается в силу доминирования медиаторных каскадов, приобретающих при данных клинических ситуациях аутокаталитический характер.

Тем не менее, без устранения причины, запустившей патологический процесс излечения вообще невозможно. Критичность ситуации наряду с проведением неотложной органо-системной поддержки требует достижения быстрой эрадикации микробных штаммов с помощью бактерицидных АБП, не оставляя времени на исправление ошибки с выбором препарата. В этих условиях, в основе выбора стартовой схемы АБТ лежит учёт двух моментов: место возникновения СШ (внебольничный или госпитальный). Знание этиологической структуры возбудителей, характера и уровня их чувствительности к антибактериальным средствам, безусловно, крайне полезно и к этому следует стремиться. Однако, существование реальных баз данных в ЛПУ, основанных на хорошо организованных микробиологических исследованиях является, пока исключением, чем системой. В сложившейся ситуации необходимо ориентироваться на результаты многоцентровых национальных исследований [59].

При СШ на фоне *внебольничной пневмонии* могут быть рекомендованы следующие схемы стартовой АБТ:

- цефалоспорины 3-й генерации (цефотаксим или цефтриаксон) + \- макролиды (азитромицин, спирамицин, эритромицин);
- респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)

При СШ на фоне *госпитальной пневмонии*, спектр оптимальных вариантов стартовой эмпирической АБТ меняется. На первый план выходят карбапенемы (меропенем, имипенем) и комбинация цефепима или цефтазидима с амикацином.

Назначение цiproфлоксацина без знания локальных особенностей по резистентности сопряжено с риском неудач.

Добавление ванкомицина или линезолида (зивокс) будет оправданным в отделениях с высоким уровнем распространения MRSA или у пациентов с нейтропенией.

Возможности проведения дезэскалации при септическом шоке

Специальных контролируемых исследований в этом направлении не проводилось. Тем не менее, стабилизация гемодинамики, регресс СВР и органной дисфункции при условии надёжной идентификации возбудителя и характера его чувствительности к АБП являются необходимыми предварительными условиями для рассмотрения таковой возможности через 3-5 дней терапии. Ещё одним неперемennым условием является отсутствие бактериемии, связанной с *K.pneumonia*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*. Дело в том, что в отношении тяжёлых инфекций различной локализации с бактериемией, вызванных данными микроорганизмами существуют, исследования, результаты которых демонстрируют значительно более высокую выживаемость при терапии имипенемом, чем цефалоспорины 3-4-й генерации [60-62]. Поэтому проводить дезэскалацию при старте с карбапенемов в данных клинических ситуациях нельзя. Более того, оправдан переход на данный класс АБП при отсутствии клинического эффекта.

Освобождение эндотоксина под действием антибиотиков

В исследованиях *in vitro* показано, что различные АБП по-разному влияют на уровень эндотоксина, наиболее благоприятными в этом отношении являются карбапенемы, не вызывающие повышение его содержания при гибели бактерий [63]. Однако, однозначные клинические доказательства значимости данного процесса отсутствуют.

Повышение содержания эндотоксина под действием АБП может и имеет негативное значение для отдельных пациентов с септическим шоком и тяжёлой полиорганной дисфункцией. Но, к сожалению, в условиях современного

уровня знаний невозможно однозначно предсказать динамику системного воспаления у конкретного пациента и прогнозировать интегральный результат, в силу разнородности больных по исходной тяжести состояния, фазе СВР, базовому уровню цитокинов (воспалительных и противовоспалительных), генетической детерминации ответа на микробную инвазию, а также вероятного влияния на течение реакции других компонентов интенсивной терапии.

Режим дозирования

Развитие шока, как правило, сочетающееся с органной дисфункцией почек, а нередко и печени требует более скрупулёзного отношения к режиму дозирования АБП. В условиях быстро меняющейся ситуации полезен динамический контроль уровня клиренса креатинина, который и позволит сделать правильный расчёт дозировок АБП.

II. Дополнительная терапия септического шока

Под дополнительной терапией следует понимать назначение препаратов и методов эффективности, которых доказана только при определённых условиях или их использование сопряжено со значительными материальными затратами, возможными лишь в отдельных случаях.

1. Внутривенные иммуноглобулины

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 бета-лактамов антибиотиков [78]. Необходимым дополнением к экспериментальному обоснованию явился метаанализ ПРКИ, доказывающий их эффективность у пациентов с тяжёлым сепсисом и шоком. Отношение шансов по риску неблагоприятного исхода при использовании IgG составило 0,68 (0,5 - 0,89), а комбинации IgG+IgM оказалось ещё меньшим - 0,48 (0,3 - 0,76) [69]. Результаты от применения иммуноглобулинов были ещё более весомые, когда учитывались пациенты, непосредственно погибшие от сепсиса. Однако, эксперты ESICM не сочли возможным пока рекомендовать внутривенные иммуноглобулины в качестве обязательного компонента терапии в силу малой по их мнению выборки больных - 413 человек [68]. Тем не менее, наличие позитивных результатов метаанализа, с нашей точки зрения, предоставляют возможность врачу для индивидуального выбора в зависимости от особенностей клинической ситуации, ответа на проводимую терапию. Лучшие результаты при использовании иммуноглобулинов получены в раннюю фазу шока ("тёплый шок")

и у пациентов с диапазоном индекса тяжести по АРСНЕ-II -20-25 баллов [77].

2. Высокообъёмная вено-венозная гемофильтрация

Дискретный выброс провоспалительных цитокинов из активированных клеток эндотелия, лейкоцитов и тканевых макрофагов, наряду с существованием ПОН, осложняющей течение СШ послужили основанием к применению с целью элиминации из крови данных медиаторов, а также избытка некоторых промежуточных и конечных продуктов метаболизма методов внепочечного очищения. Между тем, даже при использовании наиболее патогенетически обоснованного из них метода - вено-венозной пролонгированной гемофильтрации (скорость 2л\час в течение 48 часов) не наблюдалось снижения в крови IL-6, IL-8, и TNF, снижения летальности или позитивной динамики каких-либо суррогатных критериев эффективности [70]. В этой связи её использование в широкой практике не является оправданным и показано только при развитии ОПН.

3. Активированный рекомбинантный протеин С

Эндогенный дефицит протеина С при сепсисе и его способность к ограничению прогрессирования коагулопатии потребления и органической недостаточности послужили основанием для проведения широкомасштабных клинических испытаний по оценке клинической эффективности искусственного аналога. В результате последних было установлено статистически значимое снижение смертности на 6,3%. А субпопуляция больных с индексом тяжести по АРСНЕ-II в 25 и более баллов - 13% [71]. В настоящее время показания к его назначению уточняются, но в любом случае крайне высокая стоимость препарата будет серьёзным тормозом на пути его клинического внедрения в нашей стране.

4. Антитромбин-III

Формирование диссеминированного внутрисосудистого свёртывания при сепсисе и шоке сочетается со снижением содержания антитромбина -III (АТ- III). В свою очередь снижение содержания АТ-III коррелирует с тяжестью ПОН и исходом. В этой связи добавление АТ-III в комплекс терапии представлялось вполне логичным. Однако только в одном из 4-х ПРКИ при субпопуляционном анализе доказано статистически значимое снижение летальности у пациентов с СШ [73-76].

Глюкокортикостероиды - обязательный или дополнительный компонент терапии?

Доказательства отсутствия эффекта от преднизолона, в том числе и в высоких дозах 30 мг\кг и выше были неоднократно получены

в ПРКИ, начиная с 1984 года [65]. Определённый интерес к ГКС вновь появился в связи с результатами экспериментальных работ, продемонстрировавших их возможность ограничивать синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, NO-синтетазы, молекул адгезии и хорошо организованного клинического проспективного исследования по использованию стресс-доз гидрокортизона (300 мг\сутки) и минералокортикоида флюдрокортизона (50 мкг\сутки per os) [66-67]. Так в многоцентровом французском исследовании было обнаружено снижение летальности у лиц относительной надпочечниковой недостаточностью [67]. С ним, прежде всего и связано осторожное предложение, исходящее от экспертов ESICM о возможности включения в терапию гидрокортизона в обозначенных дозировках в случае рефрактерного септического шока [68]. Между тем, необходимо подчеркнуть, что окончательный вывод ещё не сделан в ожидании результатов шестидесятицентрового европейского исследования "CORTICUS", где используется другая схема дозирования гидрокортизона. Остаётся открытым вопрос и о целесообразности назначения гидрокортизона при невозможности выполнения теста с АКГГ.

Роль метиленового синего в стабилизации гемодинамики

Метиленовый синий (МС) известен, в том числе и как ингибитор образования монооксида азота. В этой связи понятны попытки оценки его клинической эффективности при СШ. Одной из последних клинико-экспериментальных работ в этом направлении явилось совместное российско-норвежское исследование. Клиническая часть, которого, включала 20 пациентов с СШ. МС вводился первоначально в виде болюса (2 мг\кг), затем через 2 часа в виде инфузии, с постепенно возрастающей скоростью (0,25; 0,5; 1; 2 мг\кг\час) по 1 часу. На фоне инфузии МС регистрировалось повышение среднего артериального давления, в отличие от контрольной группы не развивалась депрессия микроциркуляции, стабилизировалась величина кислородного транспорта, снижалась потребность в адреномиметиках. Авторы не обнаружили возникновения нежелательных лекарственных реакций на фоне постоянной инфузии МС [81]. Однако, СШ не зарегистрирован пока как показание для внутривенного введения МС.

Прогноз при септическом шоке

Развитие СШ на фоне пневмонии является самостоятельным фактором риска смерти в силу более высокой летальности (как правило более 50%) в сравнении с инфекциями иной локализации.

Другими факторами определяющими исход при СШ являются возраст, тяжесть и число органных дисфункций при поступлении, место возникновения пневмонии и шока (вне стационара, профильное отделение или ОРИТ), ответ на полноценно проводимую органно-системную поддержку, адекватность стартовой схемы АБТ

Заключение

Септический шок является ведущей причиной гибели больных с пневмонией.

Динамика его распространенности и летальности на протяжении последних 40 лет в Российской Федерации остаётся не установленной и нуждается в уточнении. Можно предполагать рост числа случаев СШ, осложнившего течение госпитальной пневмонии. В развитии СШ доказана роль генетической пред-

расположенности и повышенной вирулентности некоторых бактерий. Анализ литературы показывает, что в некоторых зарубежных центрах произошло очевидное улучшение результатов лечения. По-видимому, главную роль в этой позитивной тенденции сыграло совершенствование методов респираторной и гемодинамической поддержки, подходов к микробиологической диагностике и раннее начало целенаправленной антибиотикотерапии. Для дальнейшей оптимизации результатов лечения в широком масштабе необходима подготовка междисциплинарных отечественных рекомендаций по СШ, на основании которых стало возможным проведение политики концентрации материальных средств и физических усилий персонала на наиболее значимых и результативных направлениях терапии и диагностики.

Литература

1. Waisbren B., Arch Int Med 1951;110:847.
2. Wise R.L., Schapper J.M., Spink W.W. Proc Cent Soc Clin Res 1952;25:97.
3. Braude A.I., Siemienski J., Williams D., Sanford J. Univ.Mich Bull 1953;19:23.
4. Hall W., Gold D. Arch Int Med 1955;96:403.
5. Ezzo J.,A., Knight W.A. Arch Int Med 1957;99:701.
6. Blair E., Wise A., MacKay A. JAMA 1969;207:330-336
7. Cavanagh D.,De Cenzo J. Am J Obstet Gynec 1966;96:913-919.
8. Hershey S., Guercio L. Septic shock in man.Boston,1971.
9. Пытель А.Я., Голигорский С.Д. Урол. и нефрол.1965;8:30-42.
10. Савельев В.С., Голоторский В.А., Гельфанд Б.Р. Хирургия 1976;6:45-52.
11. Лыткин М.И., Костин Э.Д., Костюченко А.Л., Терещин И.М. Септический шок.Л., Медицина, 1980, 240с.
12. Deitch E.A., Vincent J.-l., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. W.B.Saunders; 2002.
13. Руднов В.А. Пути оптимизации диагностики, прогноза и интенсивной терапии сепсиса с органной дисфункцией [автореф. диссертации]. Екатеринбург; 1995.
14. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Chest 1992; 101: 1644-1655.
15. Ortega-Carnicer J.,Porras L.,Alcasar R. et al. Intensive Care Med 2001;27:1098-1099.
16. Stein P.D.,Afzal A.,Henry J.V. Chest 2000;117:39-42.
17. Chien G.L.,Wolff R.A.,Davies R.F. et al. Cardiovasc Res 1994;28:1014-1017.
18. Ammann P.,Fehr C.,Minder E.I. et al. Intensive Care Med 2001;27:965-969.
19. Zeni F.,Viallon A.,Assicot M. et al. Clin Intensive Care 1994;5:89-98.
20. Opal S.M.,Fisher C.J., Dhainault J.F. et al.Crit Care Med 1997;25:1115-1124.
21. Pittet D.,Horbach S.,Sutter P.M. et al Am J Respir Crit Care Med 1999;160:852-857.
22. Bernard G., Vincent J.L.,Lattere F. N Engl J Med 2001;344:749-762.
23. Warren B.L.,Eid A.,Singer P.JAMA 2001;286:1869-1878.
24. Rivers E.,Nguyen B.,Havstad S. et al. N Engl J Med 2001;345:1368-1377.
25. Angus D.,Linde-Zvirble W.T.,Lidicker J. et al.Crit Care Med 2001;29:1303-1310.
26. Alberti C.,Brun-Buisson C., Burchardi H. et al. Intensive Care Med 2002; 28: 108-121.
27. Руднов В.А., Ложкин С.Н., Галеев Ф.С. и др. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003;2(в печати).
28. Blackwood L., StoneR., Iglevski B. et al. Infect Immune 1983;39:198-201.
29. Woods D.E., Schaffer MS.,Rabin HR. et al. J Clin Microbiol 1986;24:260-4.
30. Frithz- Lindsten E., Du Y., Rosquist r. et al. Mol Microbiol 1997;25: 1125 - 39.
31. Kurahashi K., Kajikawa O., Sawa T. et al. J Clin Invest 1999;104:743-50.
32. Roy-Burman A., Savel RH, Racine S. et al. J Infect Dis 2001;183:1767-74.
33. Hauser AR, Cobb E., Bodi M. et al. Crit Care Med 2002; 30(3):521-28.
34. Bassler B.L. Curr Opin Microbiol 1999;2:582-7.
35. Rago J.V.,Schlievert P.M. Curr Top Microbiol Immunol 1998;225:81-97.
36. Angele M.K.,Schwacha M.G.,Ayala A. et a. Shock2000;14:81-90.
37. Schroder J.,Kahlke V., Staubach K.H. Arch Surg 1998;133:1200-12051.
38. Stuber F.,Peterson M., Bokelmann F. et al Crit care Med 1996;24:381-384.
39. Lassiter H.A.,Waltz B.M.,Wilson J.L. et al. Pediatric Res 1997;42:128-136.
40. Mclauchlan G.J.,Anderson I.D.,Grant I.S. Br J surg 1995;82:524-529.
41. Majetschak M.,Flohe S.,Obertacke U. Ann Surg 1999; 230:207-210.

42. Gibot S., Cariou A., Drouet L. et al. *Crit Care Med* 2002;30:969-973.
43. Proulx F., Fagan M., Farelli S.A. et al. *Chest* 1996; 109:1033-1037.
44. Levy M., Fink M., Marshall J. et al. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256
45. Symeonides S., Balk R.A. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(2):449-463.
46. Wong H.R., Funder J.D., Wasserloos K. et al. *Am J Physiol* 1996;271:166-171.
47. Carpati C., Astiz M., Rackow E. *Crit Care Med* 1999;27:231-232.
48. Dellinger R. Ph. *Crit Care Med* 2003;31:946-955
49. Friedman G., Vincent J.L. *Crit Care Med* 1998; 26:2078-2086.
50. Meadows D., Edwards J.D., Wilkins R.C. *Crit Care Med* 1988;16:663-666.
51. Martin C., Papazian L., Perrin C. et al. *Chest* 1993; 103:1826-1831.
52. Martin C., Viviand X., Leone M. et al. *Crit Care Med* 2000;28:2758-2765
53. Unsaro A. *Intensive Care Med* 2000;26:299.
54. Tuchs Schmidt J. *Chest* 1992;202:216.
55. Slutsky A. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1721.
56. Bochud P.-Y. *Intensive Care Med* 2001;27
57. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P. et al. *N Engl J Med* 1995;333:1025-1032.
58. Hayes M., Timmins A., Yau E. et al. *N Engl J Med* 1994;330:1717-1722.
59. Страчунский Л.С., Решедейко Г.К., Рябкова Е.Л. и др. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, в отделениях реанимации и интенсивной терапии. - Смоленск, 2002. - 22с.
60. Patterson D., Ko W., Gottberg A. et al. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-2212.
61. Chow J., Fine M., Shlaes D. *Ann Intern Med* 1991;115:585-590.
62. Cisneros J., Reyes M., Pachon J. *Clin Infect Dis* 1996;22:1026-1032.
63. Shenep J.L., Mogan K. *J Infect Dis* 1984;150:380-388.
64. Marik P. *Intensive Care Med* 2002;28:877.
65. Sprung C.L., Caralis P.V., Marcial E.H. et al. *N Engl J Med* 1984;311:1137-1143.
66. Annane D., Sebille V., Charpentier C. et al. *JAMA* 2002;288:862-871.
67. Matot J., Sprung C.L. *Crit Care Med* 1998; 26:627-629.
68. Carlet J. *Intensive Care Med* 2001; 27:93-103.
69. Alejandria M., Lansang M., Dans L. et al. *Cochrane database Syst Rev*(2) CD001090.
70. Cole L., Bellomo R., Journois D. et al. *Intensive Care Med* 2002;30:1250-1255.
71. Bernard G., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. *N Engl J Med* 2001;344:749-762.
72. Andersson J., Nagy S., Bjork L. et al. *Immunol Rev* 1992;127:69-96.
73. Baudo F., Caimi T.M., de Cataldo F. *Intensive Care Med* 1998;24:336-342.
74. Fourrier F., Chopin C., Huart J.J. et al. *Chest* 1993;104:882-888.
75. Warren B., Eid A., Singer P. et al. *JAMA* 2001;286:1869-1878.
76. Eisel B., Lamy M., Thijs L. et al. *Intensive Care Med* 1998;24:663-672.
77. Dominioni L., Dionigi R., Zanello M. *Arch Surg* 1991;126:236-240.
78. Werdane K. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:345-361.
79. Van Der Poll T., Coyle S., Barbosa K. et al. *J Clin Invest* 1996;97:713-719.
80. Ritchie R., Ashby H., Knight H. *Eur J Endocrinol* 1996;134:611-616.
81. Kirov M., Evgenov O., Evgenova N. et al. *Crit Care Med* 2001;29:1860-1867.