

Колосунин И.А., Родин О. В., Козлов С. А.,
Базина К. А., Морозов М.В.

Перспективные направления в лечении сепсиса обзор литературы

«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
г.Саранск

Kolosunin I.A., Rodin O.V., Kozlov S.A., Bazina K. A., Morozov M.V.

Promising directions in the treatment of sepsis literature review

Резюме

Сепсис является одной из наиболее распространенных причин смерти среди госпитализированных пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ). В таких условиях его диагностировать особенно трудно, из-за множественных сопутствующих и основных заболеваний у пациентов. Определения сепсиса и септического шока сфокусированы на воспалительном ответе хозяина. Достижения, в понимании патофизиологии сепсиса, сегодня характеризуются как реакция хозяина на инфекцию, включающая не только активацию про- и противовоспалительных реакций, а также модификации неиммунологических путей (сердечно-сосудистые, вегетативные, неврологические, гормональные, метаболические и другие) заставили экспертов пересмотреть определения. Однако сепсис определяют 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». В данном обзоре литературы рассматриваются перспективные направления в лечении сепсиса различной степени тяжести. Указаны такие моменты, как кислородная и механическая вентиляция, ранее лечение антибиотиками, переливание компонентов крови, поддержка дисфункции органов, а так-же другие меры поддержки больных с сепсисом. А так-же рассмотрена эффективность адьювантной терапии при лечении сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, управление сепсисом, адьювантная терапия

Summary

Sepsis is one of the most common causes of death among hospitalized patients in the intensive care unit (ICU). In such conditions, it is particularly difficult to diagnose, because of the multiple associated and underlying diseases in patients. The definitions of sepsis and septic shock are focused on the inflammatory response of the host. Advances in understanding the pathophysiology of sepsis, today characterized as a host response to infection, including not only the activation of Pro - and anti-inflammatory reactions, as well as modifications of non-immunological pathways (cardiovascular, autonomic, neurological, hormonal, metabolic, and others) forced experts to re-look at the definition. However, sepsis is defined as "life-threatening organ dysfunction caused by an unregulated host response to infection" and septic shock as "a subgroup of sepsis in which major circulatory and cellular / metabolic disorders are deep enough to significantly increase mortality". This review of the literature discusses promising areas in the treatment of sepsis of varying severity. Such moments as oxygen and mechanical ventilation, earlier treatment with antibiotics, transfusion of blood components, support of dysfunction of organs, and also other measures of support of patients with sepsis are specified. And also considered the effectiveness of adjuvant therapy in the treatment of sepsis.

Key words: sepsis, septic shock, sepsis management, adjuvant therapy

Введение

Для успешного прогноза при сепсисе решающее значение имеет лечение септического шока. Септический шок - это серьезное состояние гипоперфузии тканей, вызванное системным воспалительным ответом инфекционного происхождения с нарушением микроциркуляции и цитопатической гипоксии, который включает в себя

гиповолемию, вазодилатацию и сердечную дисфункцию [1]. Несмотря на терапевтические инновации, уровень смертности при септическом шоке остается высоким. Основными причинами смерти у этих пациентов являются рефрактерная полиорганная недостаточность и гипотония. При септическом шоке раннее начало лечения имеет решающее значение, так как его задержка может

привести к полиорганной дисфункции. Учитывая высокий уровень заболеваемости, смертности и социального воздействия этого заболевания, в 2002 году была организована кампания по выживанию при сепсисе (SSC). SSC предложила серию пакетов услуг, организованных по протоколу ранних и простых целей. [2]

Первый, названный «3-часовой пакет реанимации при тяжелом сепсисе», содержит все терапевтические шаги, которые должны быть выполнены в течение 3 часов после начала септического шока: измерение уровня лактата, получение посевов крови перед антибиотикотерапией и введение антибиотиков широкого спектра действия, кристаллоидов в объеме 30 мл / кг при гипотонии или уровне лактата ≥ 4 ммоль / л. Вторая часть, «6-часовой пакет септического шока», содержит все терапевтические шаги, которые должны быть выполнены в течение 6 часов после начала септического шока: применение вазопрессоров (при гипотонии, не отвечающей на начальное введение жидкости), чтобы поддерживать среднее значение артериального давления (MAP) ≥ 65 мм рт.ст., измерение центрального венозного давления (CVP) и насыщения вен оксигемоглобином (ScvO₂), когда сохраняется гипотензия, несмотря на объемную замену или начальный уровень лактата ≥ 4 ммоль / л [2].

Что касается «24-часового пакета управления», некоторые существенные изменения были внесены в ответ на предложения, выдвинутые в последующих исследованиях, такие как повышение уровня глюкозы для установления инфузии инсулина до 180 мг / дл и отмена введения рекомбинантно-активированного белка С (APCr). Сохраняется только противоречие между адровантной терапией стероидами, оставаясь показанием для рефрактерного шока в дополнение к адекватной реанимации и введению вазопрессора [2].

Начальное лечение септического пациента: «Время - это жизнь».

Раннее введение антибиотиков широкого спектра действия и интенсивная инфузия жидкости являются основой для эффективного лечения септического шока. Вазопрессоры, хотя в целом это необходимо, следует изначально рассматривать как лечение второй линии с четкими критериями их применения, введения инотропных препаратов и переливания эритроцитарной массы.

Кислородная и механическая вентиляция

Рекомендуется введение кислорода через маску или ранняя эндотрахеальная интубация, чтобы оптимизировать и снизить потребление кислорода за счет увеличения работы дыхания. Вентиляция лёгких рекомендуется также для защиты дыхательных путей при нарушении сознания [2].

Раннее лечение антибиотиками

Выявление происхождения инфекции является приоритетной задачей, поскольку оно способствует раннему лечению антибиотиками и / или хирургической санации гнойного очага. Kumar A. и соавторы (2006) сообщили,

что каждый час задержки в приеме антибиотиков снижает выживаемость на 7,6% [3]. Большое ретроспективное исследование (17 990 пациентов с сепсисом и септическим шоком) показало, что задержка первого введения антибиотика увеличивало риск смертности для каждого упущенного часа введения антибиотика. Одно недавнее ретроспективное когортное исследование показало, что каждый час до начального введения антимикробного препарата связан с увеличением прогрессирования заболевания до септического шока на 8,0%, а время до начального приема антимикробного препарата также было связано с внутрибольничной смертностью. Более того, недавний систематический обзор и метаанализ позволили сделать вывод, что связь между сроками введения антибиотиков и смертностью при тяжелом сепсисе и септическом шоке не выявила существенной пользы от введения антибиотиков в течение 3 часов после перевода из экстренного отделения или в течение 1 часа после распознавания шока [4].

В настоящее время стандарт медицинской помощи заключается в том, что антибиотики рекомендуются в течение первых 3 часов, если пациент поступает из отделения неотложной помощи, и в течение 1 часа, если он поступает в отделение интенсивной терапии из другой службы. Выбор антибиотика важен для прогноза жизни пациента, так как неадекватная терапия антибиотиками связана с повышенной смертностью [5]. Первоначально вводимый антибиотик должен иметь широкий спектр, и его необходимо переоценить, когда станут доступны результаты микробиологического культивирования, чтобы скорректировать лечение и нацелить его конкретно против выделенного микроорганизма. Рациональное использование антибиотиков сводит к минимуму побочные эффекты, появление бактериальной резистентности [6], токсичность и риск суперинфекции, а также снижает затраты на лечение.

Ключевые моменты в управлении септическим шоком

1. Лечение антибиотиками следует начинать рано. Эффективные внутривенные противомикробные препараты следует вводить в течение первого часа после распознавания септического шока.

2. Если возбудитель неизвестен, показана антибиотикотерапия широкого спектра действия с активностью против всех возможных патогенных микроорганизмов (бактериальных, грибковых или вирусных).

3. У пациентов с шоком должна использоваться только комбинированная терапия.

4. Выбор антибиотика обусловлен следующими факторами:

- a. местная эпидемиология;
- б. фокус инфекции;
- с. коморбидность пациента;
- d. предыдущий иммунный статус;
- e. предварительная антибактериальная терапия;
- f. происхождение пациента;
- g. соблюдение протоколов;

5. Тесное сотрудничество с микробиологом необходимо для получения результатов культур и восприимчивости к противомикробным препаратам как можно раньше. Режим антимикробной терапии следует ежедневно пересматривать с целью возможной деэскалации. После выявления причины и определения ее чувствительности к противомикробному лечению спектр может быть сужен.

6. Продолжительность лечения антибиотиками следует сократить. Низкие уровни биомаркеров (прокальцитонин, MR-pro ADM) могут быть использованы для отмены эмпирических антибиотиков у пациентов.

7. Требуется специалист по инфекционным заболеваниям в отделении интенсивной терапии

Начальное лечение гипоперфузии

Гипотония является первым клиническим признаком нарушения перфузии, но она может сосуществовать с нормальным уровнем артериального давления (АД) [7]. Уровень лактата в плазме, хотя и неспецифичен, является лучшим показателем перфузии тканей, а постоянство высоких значений является важным показателем тяжести и смертности. Другие клинические признаки, такие как заполнение капилляров кожи и ногтей, постоянная пятнистость кожи, олигурия или расстройства сознания, также могут указывать на нарушение перфузии [8]. Оценка пятнистости является воспроизводимой и легко оценивается у постели больного, она, а также ее вариации во время реанимации являются сильным предиктором 14-дневной выживаемости у пациентов с септическим шоком [9]. Значения лактата, CVP, диурез и SvcO₂ следует систематически измерять в первые часы стационарного лечения пациентов с септическим шоком, независимо от их местоположения. CVP является наиболее распространенным измерением, несмотря на его ограничения [10]. В практическом смысле, помимо предоставления эталона для предварительной нагрузки и эффективного объема крови, измерения CVP обеспечивают «пороговое давление безопасности» при введении жидкости во время реанимации, поскольку чрезмерное потребление жидкости может быть связано с последующими проблемами оксигенации [11], хотя несопоставимо с проблемой установления высоких доз вазопрессоров без завершения адекватного введения жидкостей. Количество жидкости и время для улучшения перфузии при септическом шоке точно не установлены, время может превышать 24 ч с момента появления симптомов и не зависит от гемодинамических и метаболических компонентов [12].

Можно использовать несколько методов непрерывного мониторинга, которые вместе с эхокардиографией у постели больного помогают нам более точно нацелить лечение на поздних стадиях или когда гипотония и дыхательная недостаточность связаны с нормальным уровнем лактата в плазме [13]. Катетер для легочной артерии не следует систематически использовать у пациентов с септическим шоком из-за риска развития осложнений [14].

Быстрое восстановление перфузии достигается при начальном потреблении энергетической жидкости. Цели

инфузионной терапии у пациентов: MAP > 65 мм рт. ст., CVP между 8 и 12 мм. вод. ст., SvcO₂ > 70%, лактат < 4 ммоль / л и диурез > 0,5 мл / кг / ч [2], объем жидкости должен быть введен с кристаллоидом, хотя есть некоторые споры о том, должен ли это быть физиологический раствор 0,9% или раствор Рингера-лактата, потому что большое количество физиологического раствора может вызвать перегрузку хлоридом. Общий объем инфузии варьируется, в зависимости от ситуации каждого пациента, но исследования, предлагающие 3–5 л в первые 3–6 ч, дали хорошие результаты [10].

Переливание компонентов крови

Подача кислорода в ткани зависит от уровня гемоглобина. Переливание крови рекомендуется пациентам с тяжелым сепсисом, когда уровень гемоглобина падает ниже 70 г/л. Критически больные пациенты обычно имеют лучший прогноз, когда переливание крови осуществляется под контролем CVP. Рекомендуется поддерживать уровень гемоглобина от 70 до 90 г / л, хотя этот порог повышается при определенных состояниях, таких как ишемия миокарда, острое кровоизлияние, рефрактерная гипоксемия и лактоацидоз [2].

Лечение пациентов с сепсисом в поздней фазе: поддержка дисфункции органов

После первых часов септического шока поздняя стадия начинается с преобладания полиорганной дисфункции. АД обычно поддерживается с прогрессивно более высокими дозами норадреналина; реже у пациентов может быть рефрактерная гипотензия, приводящая к плохому результату. Может потребоваться добавление других вазоактивных препаратов к норадреналину (адреналин, добутамин или вазопрессин). Действительно, адреналин можно назначать в качестве спасательной терапии у пациентов с рефрактерным шоком, связанным с низким сердечным выбросом, в качестве альтернативы или в дополнение к норадреналину [15].

Эта фаза характеризуется сочетанием сердечной дисфункции и дыхательной и почечной недостаточности. В этом отношении необходим лучший контроль гемодинамических параметров и более сложные задачи; требуется постоянное динамическое наблюдение [13].

Лечение на этом этапе включает специальную органный поддержку, искусственную вентиляцию легких, непрерывную гемофильтрацию, снабжение компонентами крови и поддержку питания. Это означает, что необходим индивидуальный терапевтический подход.

Дополнительные меры. Кортикостероиды.

Нет данных, подтверждающих лечение кортикостероидами с самого начала реанимации или у пациентов с гемодинамически стабильным сепсисом [16]. Проба с АКТГ не рекомендуется. У пациентов с персистирующим шоком после введения жидкости, которым требуются высокие дозы вазоактивных препаратов и не уменьшился уровень лактата в течение первых 6 часов, применение стероидов может позволить отменить вазоактивные пре-

параты. Хотя доказательства ограничены, комбинация 200 мг гидрокортизона с последующим введением флуоидкортизона (синтетический кортикостероид с минералокортикоидным потенциалом) представляется предпочтительным вариантом [2].

Контроль гликемии крови

Гипергликемия токсична на клеточном уровне. Существует много факторов, которые вызывают высокую частоту возникновения гипергликемии у этих пациентов, особенно в наиболее тяжелых случаях [17]. Гипергликемия должна быть предотвращена путем контроля питания и триггеров, и, при необходимости, глюкоза в крови может снижаться с помощью инфузионной терапии инсулином; его доза должна быть умеренной, чтобы избежать гипогликемии и поддержать уровень глюкозы не выше 14 ммоль / л [2]. Гипогликемия очень вредна для критически больных пациентов, сопровождается повышенной смертностью и может нейтрализовать благоприятный эффект гликемического контроля [18]. Гликемическая изменчивость вредна и связана со смертностью, особенно у пациентов с более высоким средним уровнем сахара в крови и даже у пациентов без диабета, у которых повреждение клеток увеличивается при гипогликемии [19]. Колеблющиеся уровни сахара в крови хуже стабильной, умеренной гипергликемии.

Другие меры поддержки больных сепсисом

Как и другие критически важные больные, пациенты с сепсисом должны подвергаться поддерживающим мерам, таким как искусственная вентиляция легких, используя кетамин вместо этиomidата для интубации [20]. Механическая вентиляция объемом 6 мл на кг идеального веса снижает смертность у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Рекомендуется поддерживать давление на плато ниже 30 см Н 2 О и использовать умеренное положительное давление в конце выдоха и положение лежа в случае ОРДС. Подобранные маневры следует применять только у пациентов с рефрактерной гипоксемией и нормализованной преднагрузкой. Другими мерами являются энтеральное питание, профилактика тромбоза глубоких вен и заместительная почечная терапия [42], которая с прерывистым гемодиализом эквивалентна у пациентов с тяжелым сепсисом и острой почечной недостаточностью.

Новые методы исследований: от видимого к невидимому

Уровень смертности при сепсисе остается высоким, несмотря на огромные усилия, приложенные для реализации лечебных протоколов. Новые лекарственные препараты, направленные на изменение воспалительного ответа, в настоящее время исследуются для лечения септического шока [22]. Иммуномодулирующая терапия при сепсисе включает воспалительные цитокины, клеточные рецепторы, ядерные транскрипционные факторы, активаторы коагуляции и регуляторы апоптоза. Существуют

различные методы лечения, основанные на моноклональных антителах, которые блокируют медиаторы и рецепторы воспаления; агенты, которые блокируют или устраняют бактериальные продукты; модуляторы иммунной функции и иммуностимулирующие молекулы, показавшие многообещающие результаты в тестах на животных. В настоящее время они находятся на различных этапах клинической оценки [23]. Данный подход, основан на более современной концепции «точной» или «персонализированной» медицины [24]. Примером «персонализированной» медицины в лечении сепсиса является потенциальная выгода от инфузии бета-блокаторов в подгруппе пациентов с тахикардией.

Степень тяжести и исходы сепсиса и септического шока зависят от характера инфекции и вызываемой ею воспалительной реакции. Это привело к разработке целевых агентов, которые ограничивают воспалительный и коагуляционный каскад, сохраняя при этом их преимущества. Наиболее известным широко используемым классом иммуномодулирующих агентов являются глюкокортикоиды, которые оказывают общее депрессивное действие на иммунный и сосудистый ответ на инфекцию.

Комбинация витамина С, гидрокортизона и тиамина в качестве дополнительной терапии при сепсисе показала многообещающие результаты в недавних экспериментальных и клинических исследованиях. Известно, что витамин С обладает антиоксидантными свойствами, гидрокортизон известным теоретическим синергетическим действием с витамином С, а тиамин предотвращает кристаллизацию витамина С в высоких дозах. Исследование, опубликованное в 2017 году, продемонстрировало снижение общей смертности от сепсиса (8,5% против 40,4% в группе, не получавшей лечения витамином С) у пациентов с септическим шоком, которых лечили схемой приема витамина С. Также было отмечено, что это способствует более быстрому отстаранию от кровеносных сосудов и предотвращает прогрессирование полиорганной дисфункции, особенно острого повреждения почек. Тем не менее, проспективные, многоцентровые, рандомизированные клинические испытания все еще необходимы, прежде чем могут быть выпущены надлежащие рекомендации по использованию протокола витамина С при сепсисе. Однако, учитывая многообещающие результаты с использованием недорогих, относительно безопасных и легко доступных лекарств, дальнейшее исследование, безусловно, оправдано.

Другой новой терапией, направленной на смягчение эффектов симпатической адренергической реакции при сепсисе, являются блокады короткого действия с использованием эсмолола. Метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) на эту тему действительно показал, что инфузия эсмолола способна значительно увеличить выживаемость больных.

Очистка крови путем удаления или инактивации эндотоксинов и воспалительных цитокинов также была исследована, чтобы определить, может ли она использоваться в качестве дополнительной поддерживающей терапии при сепсисе. Наиболее изученным методом яв-

ляется гемоадсорбция, при которой кровь проходит через адсорбирующие мембраны (полимиксин В) для удаления эндотоксинов. Систематический обзор действительно показал, что этот метод снизил смертность при сепсисе с гемоадсорбцией полимиксина В. Другие методы очистки крови включают обмен плазмы, при котором плазма отделяется от цельной крови, удаляется, а затем заменяется кристаллоидами и адсорбцией с сопряженной фильтрацией плазмы (CPFA), которая представляет собой комбинацию фильтрации плазмы и гемадсорбции. CPFA не показала положительного влияния на смертность и дисфункцию органов при септическом шоке. Из-за вышеуказанных ограничений в настоящее время нет никаких официальных рекомендаций относительно очистки крови при сепсисе.

Иммуностимуляция является еще одной потенциальной областью для будущей разработки лекарств. Иммуностимулирующая терапия основывается на теории, что сепсис и критическое заболевание вызывают состояние подавленного иммунитета, и возникающие внутрибольничные инфекции вносят значительный вклад в общую смертность. В небольшом исследовании девяти пациентов продемонстрировали восстановление функции моноцитов и разрешение сепсиса у восьми из них, что указывает на потенциальную полезность терапии интерфероном Птипа у отдельных пациентов с сепсисом. Известно, что терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) увеличивает функцию и количество нейтрофилов и тем самым повышает иммунную защиту хозяина. Тем не менее, многочисленные исследования не обнаружили общего преимущества в терапии G-CSF у пациентов с пневмонией и сепсисом.

В последние годы изучается эффективность адъювантной терапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке. С этой целью применяются новые перспективные препараты и методы детоксикации.

Эриторан (E5564). Из-за его структурного сходства с липополисахаридом (липидом А) грамотрицательных бактерий он ингибирует TLR4, обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью [25].

Ресаторвид (ТАК 242). Ингибитор передачи сигналов TLR4; препятствует взаимодействию между TLR4 и его адапторными молекулами. Оказывает противовоспалительное действие за счёт блокирования продукции NO, TNF-α, IL-6 и IL-1β [26].

Колонка волокна Полимиксин В. Удаляет циркулирующие эндотоксины путем адсорбции, теоретически предотвращая прогрессирование биологического каскада сепсиса [27].

CytoSorb. За счёт гемадсорбции происходит удаление ключевых цитокинов, включая IL-6, IL-1, IL-10 и TNF [28].

Плазма или обмен цельной крови. Цельная кровь обладает дезинтоксикационной функцией [29].

Фильтрация адсорбции с сопряженной плазмой (CPFA). Применение плазменного фильтра с последующей адсорбцией токсинов с стероидной смолой [30].

Гемофильтрация. Непрерывная гемофильтрация с

большим объемом удаляют провоспалительные молекулы [31].

Afelimomab, CytoFab. Иммуномодулирующая активность за счет ингибирования провоспалительного действия ФНО [23].

Макролиды. Подавляют передачу сигналов NF-κB и AP-1, ингибируют путь ERK1 / 2 анти-IL6, -IL8 и -TNFα. Обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью [32].

N-ацетилцистеин. Уменьшает NF-κB и MAPKp38. Обладает Противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [33].

Интерферон гамма. Увеличивает экспрессию моноцитов HLA-DR и восстанавливает их функцию [34].

Иммуноглобулин. Увеличивает гуморальный иммунитет за счет повышения уровней IgA и IgM [35].

Sargramostim, Молграмостим. Гранулоцитарный макрофаг, колониестимулирующий фактор [36].

Анти-MIF. Восстанавливает или усиливает иммуномодулирующее действие эндогенных глюкокортикоидов за счёт выработки антител, направленных против фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF). [37].

Superantigenantagonist. Ингибирует экспрессию провоспалительных генов путем ограничения активации T-клеток [38].

Гепарин. Предотвращает ДВС, оказывает противовоспалительное действие [39].

Рекомбинантный тромбомодулин. Обладает антитромботическим эффектом и предотвращает ДВС [40].

Налоксон. Антагонист опиоидных рецепторов, улучшает гемодинамику [41].

Пентоксифиллин. Увеличивает деформируемость и уменьшает агрегацию эритроцитов, улучшает показатель полиорганной дисфункции и артериальное кислородное напряжение [42].

Стагины. Обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью за счёт подавления эндотоксин-индуцированной повышенной регуляции TLR4 и TLR2 [43].

Бета-блокада. Ослабляет вредное воздействие на симпатические адренергические нервы, улучшает работу сердца [44].

Вазопрессин, Selepressin. Агонист рецептора V1a, улучшает сердечно-сосудистую функцию [45].

GTS-21. Селективный агонист альфа-7-никотинового ацетилхолинового рецептора блокирует NF-κB и нижестоящие цитокины, стимулирует холинергический противовоспалительный путь [46].

IL-7. Провоспалительный цитокин, предотвращает вторичное подавление иммунитета [47].

IL-2. Провоспалительный цитокин, предотвращает иммунопаралич [48].

Тимозин-α1. Повышает активность врожденного и T-хелперного иммунитета [49].

Ингибирование запрограммированной гибели клетки 1 (PD-1) и ее лиганда (PD-L1). Блокада PD-L1, предотвращает истощение лимфоцитов, усиливает провоспалительные медиаторы, подавляет противовоспалительные

цитокины и улучшает бактериальный клиренс. Улучшенная функция иммунных клеток [50].

Ингибирование аттенуатора В- и Т-лимфоцитов (ВТЛА). Блокирует молекулу ингибитора ВТЛА в Т-клетках, повышает активность и пролиферацию Т-клеток и устойчивость к эндотоксининдуцированному шоку [51].

Ингибирование цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA-4). Блокирует молекулу ингибитора CTLA-4 в Т-клетках, увеличивает активность и пролиферацию Т-клеток, повышает устойчивость к эндотоксин-индуцированному шоку [52].

Метилтиоурацил. Ингибирование группы 1 высокой мобильности, модуляция HMGB1-опосредованных воспалительных реакций [47].

Заключение

Сепсис остается серьезным бременем для систем здравоохранения во всем мире. Однако успехи, достигнутые в понимании его патогенеза, и обширные усилия в разработке принципов эффективного лечения за последние 20 лет превосходят все, что было сделано ранее. Такие меры, как своевременное использование антибиотиков и гемодинамическая реанимация, надлежащее применение аппарата ИВЛ и разумное переливание компо-

нентов крови, сыграли значительную роль в снижении заболеваемости и смертности. Использование новых, точных методов, таких как иммуномодуляторы, предлагает многообещающую область исследований. Разработка оценок, таких как APACHE-II и оценка последовательной недостаточности органов (SOFA), предоставили простые, но полезные клинические инструменты для оценки и прогнозирования сепсиса. Определение сепсиса продолжает оставаться предметом спора, поскольку в последних руководствах отказываются от ранее использовавшихся критериев SIRS и предлагается более сложное определение, основанное на полиорганной дисфункции и показателях SOFA. Есть надежда, что это повысит точность диагностики сепсиса в клинических, эпидемиологических и больничных целях. ■

Колосунин И. А. - студент, Козлов С. А. - Доктор медицинских наук, профессор, Базина К. А. - студент, Родион О. В. - студент, Морозов М. В. - студент «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г.Саранск; Автор, ответственный за переписку — Колосунин Иван Александрович, 430010 Республика Мордовия, Саранск, улица Ворошилова, дом 2, к. 436. тел 8 999 077 91 46, kolosunin_ivan@mail.ru

Литература:

1. Harrois A. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness/ Harrois A, Huet O, Duranteau J. // *Curr Opin Anaesthesiol*-Vol.22.- 2009.- P.143.
2. Dellinger R.P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. / Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. // *Crit Care Med*.-Vol.41.- 2013.-P.580.
3. Kumar A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock./ Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. // *Crit Care Med*.-Vol. 34(6).-2006.-P.1589–1596.
4. Sterling S.A., Miller W.R., Pryor J., Puskarich M.A., Jones A.E. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis/ Sterling S.A., Miller W.R., Pryor J., Puskarich M.A., Jones A.E. // *Crit Care Med*.-Vol.43.- 2015.-P.1907–1915.
5. Stephan Harbarth. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis/ Stephan Harbarth, Jorge Garbino, Jérôme Pugin, Jacques A Romand, Daniel Lew, Didier Pittet. // *Am J Med*.-Vol. 115(7)- 2003.-P.529–535.
6. Mc Gowan J.E. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use/ Mc Gowan J.E. // *Rev Infect Dis*.-Vol.5.- 1983.-P.1033–1048.
7. Donnino M.W. Cryptic septic shock: a subanalysis of early, goal-directed therapy/ Donnino M.W., Nguyen B., Jacobsen G., Tomianovich M., Rivers E. // *Chest*-Vol.124.- 2003.-P.90S-b.
8. Postelnicu R. Monitoring of the physical exam in sepsis/ Postelnicu R., Evans L. // *Curr Opin Crit Care*-Vol.23.- 2017.-P.232–236.
9. Ait-Oufella H. Mottling score predicts survival in septic shock/ Ait-Oufella H., Lemoinne S., Boelle P.Y., et al. // *Intensive Care Med*.-Vol.37.- 2011.-P.801–807.
10. Rivers E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock/ Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzi A., Knoblich B., et al. // *N Engl J Med*.-Vol.345.-2001.-P.1368–1377.
11. Smith T. Central venous pressure: uses and limitations. In: Pinsky MR, Payen D, editors. *Functional hemodynamic monitoring*. / Smith T., Grounds R.M., Rhodes A // Berlin: Springer. Vol. pp.- 2006. -P.99–110.
12. Ospina-Tascon G. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. / Ospina-Tascon G., Neves A.P., Occhipinti G., Donadello K., Büchele G., Simion D., Chierago M.L., Silva T.O., Fonseca A., Vincent J.L., De Backer D // *Intensive Care Med*.-Vol. 36(6)- 2010.-P.949–955.
13. Richard J.C. Preload dependence indices to titrate volume expansion during septic shock: a randomized controlled trial/ Richard J.C., Bayle F., Bourdin G., Leray V., Debord S., Delannoy B., Stoian A.C., Wallet

- F., Yonis H., Guerin C. // *Crit Care*-Vol. 8(19.- 2015.-P.5.
14. National Heart.Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treat-ment of acute lung injury. / National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Wheeler AP, Bernard GR, et al. // *N Engl J Med*.-Vol.354.- 2006.-P.2213.
 15. Annane D. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for man-agement of septic shock: a randomised trial/ Annane D., Vignon P., Renault A., Bollaert P.E., Charpentier C., Martin C., et al.//*Lancet* Vol.370.- 2007.-P.676–684.
 16. Boonen E. Reduced cortisol metabolism during critical illness/ Boonen E., Vervenne H., Meersseman P., Andrew R., Mortier L., Declercq P.E., Vanwijngaerden Y.M., Spriet I., Wouters P.J., Vander Perre S., Langouche L., Vanhorebeek I., Walker B.R., Van den Berghe G.// *N Engl J Med*.-Vol.368.- 2013.-P.1477–1488.
 17. Nasraway S.A. Hyperglycemia during critical illness/ Nasraway S.A. // *JPEN*-Vol.30.- 2006.-P.254–258.
 18. Vriesendorp T.M. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. / Vriesendorp T.M., DeVries J.H., van Santen S., et al. // *Crit Care Med*.-Vol.34.- 2006.-P.2714–2718.
 19. Ali N.A. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. / Ali N.A, O'Brien J.M, Dungan K., et al // *Crit Care Med*.-Vol .36.-2008.-P.2316–2321.
 20. Payen J.F. Corticosteroid after etomidate in critically ill patients: a randomized controlled trial/ Payen J.F., Dupuis C., Trouve-Buisson T., et al// *Crit Care Med*.-Vol.40.- 2012.-P.29.
 21. Guérin C. Prone positioning in severe acute respiratory distress syn-drome/ Guérin C., Reignier J., Richard J.C., et al. // *N Engl J Med*.-Vol.368.- 2013.-P.2159.
 22. Heming N. Emerging drugs for the treatment of sepsis/ Heming N., Lamothe L., Ambrosi X., Annane D// *Expert OpinEmerg Drugs*-Vol. 21(1)- 2016.-P.27–37.
 23. Kotsaki A. Emerging drugs for the treatment of sepsis/ Kotsaki A., Giama-rellos-Bourboulis E.J. // *Expert OpinEmerg Drugs*-Vol. 17(3)- 2012.-P.379–391.
 24. Rello J. Precision medicine for the treatment of severe pneumonia in intensive care/ Rello J., Perez A.// *Expert Rev Respir Med*.-Vol.10.- 2016.-P.297–316.
 25. Opal S.M. Effect of eritoran, an antagonist of MD2TLR4, on mortality in pa-tients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial/ Opal S.M., Laterre P.F., Francois B., et al // *JAMA*-Vol.309.- 2013.-P.1154.
 26. Rice T.W. A randomized, doubleblind, placebocontrolled trial of TAK242 for the treatment of severe sepsis/ Rice T.W., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al.// *Crit Care Med*.-Vol.38.- 2010.-P.1685.
 27. Cruz D.N. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial/ Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., et al// *JAMA*-Vol.301.- 2009.-P.2445.
 28. Schadler D. Extracorporeal cytokine hemoadsorption in patients with severe sepsis and acute lung injury/ Schadler D., Brederlau J., Jorres A., Marx G., Meier Hellmann A., Putensen C., Quintel M., Spies C., Porzelsius C., Engel C., Weiler N., Kuhlmann M // *Am J RespirCrit Care Med*.-Vol. 2013; A5241.
 29. van Deuren M. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sep-sis/ van Deuren M., Santman F.W., van Dalen R., et al. // *Clin Infect Dis*.-Vol.15.- 1992.-P.424.
 30. Livigni S. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial/ Livigni S., Bertolini G., Rossi C., et al.// *BMJ Open*-Vol.4.- 2014.-e003536.
 31. Joannes Boyau O. Highvolumeversusstandardvolumeha emofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre ran-domized controlled trial/ Joannes Boyau O., Honoré P.M., Perez P., et al // *Intensive Care Med*.-Vol.39.- 2013.-P.1535.
 32. Desaki M. Ery- thromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator pro-teín-1 activation in human bronchialepithelial cells/ Desaki M., Takizawa H., Ohtoshi T., Kasama T., Kobayashi K., Sunazuka T. // *BiochemBiophys Res Commun*-Vol.267.- 2000.-P.124–128.
 33. Hsu B.G. Post-treatment with N- acetylcysteine ameliorates endotoxin shock-induced organ damage in conscious rats/ Hsu B.G., Lee R.P., Yang F.L., Harn H.J., Chen H.I.// *Life Sci*.-Vol.79.- 2006.-P.2010–2016.
 34. Döcke W.D. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN gamma treatment/ Döcke W.D., Randow F., Syrbe U., et al. // *Nat Med*.-Vol.3.- 1997.-P.678.
 35. Laupland K.B. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and metaanalysis / Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A. // *Crit Care Med*.-Vol.35.- 2007.-P.2686.
 36. Presneill J.J. A randomized phase II trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. / Pres-neill J.J., Harris T., Stewart A.G., et al // *Am J Respir Crit Care Med*.-Vol.166.- 2002.-P.138.
 37. Bozza F.A. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis / Bozza F.A., Gomes R.N., Japiassú A.M., et al // *Shock*-Vol.22.- 2004.-P.309.
 38. Arad G. Superantigen antagonist protects against lethal shock and defines a new domain for T cell activation. / Arad G., Levy R., Hillman D., Kaempfer R // *Nat Med*.-Vol.6.- 2000.-P.414.
 39. Zarychanski R. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in sep-tic shock / Zarychanski R., Doucette S., Fergusson D., et al// *Crit Care Med*.-Vol.36.- 2008.-P.2973.
 40. Yamakawa K. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis:a systematic review and metaanalysis./ Yamakawa K., Aihara M., Ogura H., et al// *J Thromb Haemost*.-Vol.13.- 2015.-P.508.
 41. Boeuf B. Therapy of shock with naloxone: a metaanalysis

- / Boeuf B., Gauvin F., Guerguerian A.M., et al. // *Crit Care Med.*-Vol.26.- 1998.-P.1910.
42. Staubach K.H. Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a random-ized, double blind, placebo-controlled study/ Staubach K.H., Schröder J., Stüber F., et al. // *Arch Surg.*-Vol.133.- 1998.-P.94.
43. Tousoulis D. Innate and adaptive inflammation as a therapeutic target in vascular disease: the emerging role of statins./ Tousoulis D., Psarros C., Demosthenous M., Patel R., Antoniadis C., Stefanadis C. // *J Am Coll Cardiol.* -Vol.63.-2014.-P.2491–2502.
44. Morelli A. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial/ Morelli A., Ertmer C., Westphal M., et al. // *JAMA.*-Vol.310.- 2013.-P.1683.
45. Polito A. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis / Polito A., Parisini E., Ricci Z., Picardo S., Annane D. // *Intensive Care Med.*-Vol.38.- 2012.-P.9–19.
46. Pavlov V.A. Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. / Pavlov V.A., Ochani M., Yang L.H., Gallowitsch-Puerta M., Ochani K., Lin X, et al. // *Crit Care Med.*-Vol.35.- 2007.-P.1139–1144.
47. Venet F. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients / Venet F., Foray A.P., Villars-Méchin A., Malcus C., Poitevin-Later F., et al. // *J Immunol.*-Vol.189.- 2012.-P.5073–5081.
48. Ostatin A. The experience of surgical infections treatment with extracorporeal immunotherapy. / Ostatin A., Paltsev A., Leplina O., Shevela Y., Chernykh H. // *Medicinskaya Immunol.*-Vol.2.- 2000.-P.43–51.
49. Li C. Thymosin alpha1 based immunomodulatory therapy for sepsis: a systematic review and meta-analysis/ Li C., Bo L., Liu Q., Jin F. // *Int J Infect Dis.*-Vol.33.- 2015.-P.90–96.
50. Chang K. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis/ Chang K., Svabek C., Vazquez-Guillamet C., Sato B., Rasche D., Wilson S., et al. // *Crit Care.*-Vol.18.- 2014.-P. R3.
51. Cavillon J.M. Is boosting the immune system in sepsis appropriate? / Cavillon J.M., Eisen D., Annane D. // *Crit Care.*-Vol.18.- 2014.-P.216.
52. Kwak S., Ku S.K., Kang H., Baek M.C., Bae J.S. Methylthiouracil, a new treatment option for sepsis / Kwak S., Ku S.K., Kang H., Baek M.C., Bae J.S. // *Vascul Pharmacol.* 2015