

## **СЕПСИС: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ**

Представлены современные взгляды на этиологию, патогенез и принципы лечения сепсиса. Приведена международная классификация сепсиса, принятая Чикагской консенсусной конференцией Американской коллегии торакальных врачей и Общества интенсивной медицины. Дано обоснование этиопатогенетической терапии сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, этиология, патогенез, лечение, синдром системного воспалительного ответа, цитокины, альфа-фактор некроза опухолей, антибиотики, тезауризмоз, пентоксифиллин, метилпреднизолон, преднизолон, пентаглобин.

M.K. Kevra

**SEPSIS: NEW VIEW OF THE OLD PROBLEM**

The modern view of the epidemiology, pathogenesis and of sepsis, International Sepsis Classification accept by American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine Chicago Consensus Conference and basis etiological and pathogenesical therapy of sepsis described in the article.

Key words: sepsis, epidemiology, pathogenesis, treatment, system inflammatory response syndrome, tumor necrosis factor , thesaurismose, antibiotics, pentoxifylline, methylprednisolone, prednisolone, pentaglobine.

В начале XXI века, как и в прошлые времена, сепсис продолжает оставаться одной из наиболее актуальных и сложных медико-социальных проблем в силу неуклонной тенденции к увеличению числа больных с указанной патологией, стабильно высокой летальности и перманентному росту стоимости лечения.

Поразительные успехи медицинской науки в области контроля за инфекционной патологией существенно не повлияли на частоту возникновения и летальность больных при сепсисе. Несмотря на использование самых современных лекарственных препаратов и улучшение методик интенсивной терапии, летальность больных, обусловленная сепсисом, за последние 50 лет снизилась незначительно и составляет 30-80% [24].

Полные статистические материалы о распространенности сепсиса и обусловленной им летальности в Республике Беларусь и странах СНГ отсутствуют, и поэтому приходится ориентироваться на зарубежные данные. По сообщениям Центра по контролю за заболеваемостью США частота выявления тяжелого сепсиса в госпиталях за 10 лет повысилась более чем в 2 раза (139 %): с 73,6 до 175,9 случаев на 100 000 пациентов, которые находились на стационарном лечении [25]. В США ежегодно регистрируется более 500 000 случаев сепсиса и погибает более 200 000 пациентов. Годовые расходы на лечение больных сепсисом составляют 116,7 млн. долл. [15]. В Германии от сепсиса в течение года умирает 75 тысяч пациентов. Аналогичная смертность зарегистрирована и от инфаркта миокарда [46].

В Центральной Европе больные сепсисом лечатся в среднем около 3-х недель в отделениях интенсивной терапии. Затраты на лечение одного больного

сепсисом в 6 раз превышают стоимость терапии пациента с другими критическими состояниями и составляют от 15 до 90 тысяч долларов США [47].

Известно, что сепсис всегда вторичен и не имеет специфических патогномоничных симптомов. Он является производным локального воспалительного процесса («септического очага») и, как правило, развивается у пациентов с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, который возникает на фоне нейтропении, сахарного диабета, злокачественных опухолей, тяжелой политравмы и длительного болевого стресса, большой кровопотери и массивной гемотрансфузии, уремической интоксикации и белкового истощения, алкоголизма [8].

Важное значение в развитии сепсиса имеет снижение иммунологической реактивности организма и вследствие ухудшения экологической обстановки, социальных факторов, длительных неразрешимых конфликтов (постоянные стрессы, синдром «хронической усталости») и др.

Рост количества больных сепсисом и обусловленная им высокая летальность в определенной степени связана (как не горько нам это признавать) и с деятельностью врачей. Расширение показаний к сложным и травматическим оперативным вмешательствам, увеличение их продолжительности, особенно с использованием аппаратов искусственного кровообращения, трансплантация и протезирование органов, широкое использование инвазивных методов в диагностике и лечении (интубация, длительная катетеризация сосудов, мочевого пузыря), приводят к увеличению числа инфекционных осложнений, нередко заканчивающихся сепсисом. Кроме того, улучшение реанимационных технологий, позволяющих поддерживать жизнь больных в критических состояниях, когда они наиболее уязвимы для инфекции, также способствуют росту количества септических осложнений. Определенную лепту в развитие этой патологии вносят длительная терапия лекарственными препаратами, угнетающими иммунитет, а также лучевые воздействия [8].

Высокая частота развития сепсиса в лечебных учреждениях обусловлена также и тем, что под воздействием антибактериального лечения (особенно при использовании нерациональных программ антибиотикотерапии) нарушается естественный биоценоз и происходит постоянная смена видов возбудителей заболевания и их биологических характеристик (появление резистентности к антибактериальным препаратам). На протяжении XX столетия происходила многократная (в среднем 1 раз в десятилетие) смена лидерства среди возбудителей сепсиса: стрептококки А и В — в доантибиотический период; стафилококки («стафилококковая чума»); грамотрицательная гноеродная флора; неклостридиальная анаэробная флора; грибки и вирусы.

В последние годы наблюдается рост сепсиса, вызванного представителями так называемой убиквитарной (условно-патогенной) флоры, которые прошли селекцию в организме больного либо попали в него извне в ходе лечения (нозокомиальная или госпитальная инфекция). Они обладают не только повышенной контагиозностью и вирулентностью, но и стойкой полирезистентностью к действию большинства современных противомикробных препаратов, которую они приобрели в результате

пассажа через организм ослабленных больных в условиях неоправданно широкого назначения противомикробных средств. В такой ситуации для проведения успешной этиотропной терапии требуется создание новых более активных противомикробных средств, что неизбежно ведет к дальнейшему возрастанию стоимости лечения.

В качестве возбудителей сепсиса как выступает как грамположительная (чаще всего стафилококки, золотистый и эпидермальный), так и грамотрицательная микрофлора. При этом, наряду с распространенными возбудителями *Enterobacteriaceae* sp., такими как эшерихии и псевдомонады, все чаще выявляются и другие представители кишечной флоры, например, клебсиелла +энтеро-бактер+серации (КЭС-группа), протеи, а также бактериоиды. Относительно редко в качестве этиологического фактора регистрируют ацинетобактер, провиденция, моракселла и др.

Недостаточная эффективность современной терапии сепсиса свидетельствует о том, что многие аспекты его патогенеза и танатогенеза остаются невыясненными. Сложность изучения сепсиса во многом определяется неоднозначным пониманием разными исследователями сущности патологического процесса, а также многовариантностью терминологических понятий [23, 32]. Очевидно, именно этими обстоятельствами можно объяснить большой разброс частоты диагностики сепсиса в странах СНГ и дальнего зарубежья, а также показателей летальности при сепсисе, которая варьирует от 25 до 90% [16].

В связи с этим представляется полезным сопоставление различных точек зрения на терминологию и сущность патологического процесса, и уточнение понятие «сепсис» с учетом современных достижений медицинской науки. Термин «сепсис» (гниение, разложение – греч.) был введен Гиппократом, который полагал, что при этой патологии происходит гниение крови. После открытия микробов и выяснения их роли в развитии гнилостных процессов сепсис стали отождествлять с наличием микробов в крови («заражение крови»). В течение многих десятилетий в медицинской практике господствовало классическое определение сепсиса, как инфекционного заболевания, предложенное Н. Schottmuller и К. Bingold (1925): «О сепсисе можно говорить в том случае, когда в организме существует очаг инфекции, из которого постоянно или периодически поступают в кровь бактерии, вследствие чего и возникают как субъективные, так и объективные симптомы заболевания»[40]. Однако это определение не объясняло механизма возникновения патологических явлений.

По мере развития медицинской науки понятие сепсис постепенно трансформировалось: от ведущей и единственной роли инфекционного начала к признанию существенного значения реактивности макроорганизма [17-21, 34]. Современный уровень развития генетики и молекулярной биологии позволил установить роль генетической детерминации в развитии сепсиса. В настоящее время ни у кого не возникает сомнений, что в основе сепсиса как инфекционно-воспалительного процесса, лежит интегральное взаимодействие микро- и макроорганизма, определяемое индивидуальными особенностями последнего.

Под термином сепсис стали понимать клинический синдром, который запускается и ассоциируется с инфекцией, и характеризуется повреждением органов и тканей, вызванных комплексом биогенных веществ, продуцируемых самим макроорганизмом [32].

Изучение сепсиса специалистами в разных областях медицины привели к появлению большого количества терминологических определений и классификаций, в основу которых положены различные критерии: характер течения (молниеносный, острый, подострый, хронический, рецидивирующий), локализация и наличие возбудителя на месте ворот (первичный, вторичный, криптогенный), характеристика входных ворот (раневой, ожоговый, гнойно-воспалительный), локализация первичного очага (абдоминальный, флегмонозный или мезенхимальный, билиарный, ангиогенный, катетерассоциированный, плевропальмональный, пупочный, акушерско-гинекологический, уросепсис), этиологические признаки (грамнегативный, грампозитивный, стафилококковый, стрептококковый, колибациллярный, псевдомонадный, вирусный, грибковый) и другие.

Недостаточно четкое определение понятия «сепсис» в сочетании с многообразием его клинических проявлений привели к тому, что специалисты в разных областях клинической медицины стали неоднозначно трактовать и диагностировать эту патологию, а также использовать разную лечебную тактику. Отсутствие стандартизованных критериев определения понятия «сепсис» не позволяло дать объективную оценку эффективности применения различных лекарственных препаратов, методов и схем лечения, что нередко вело к неадекватной медикаментозной терапии и необоснованным материальным затратам. Возникла настоятельная потребность в уточнении классификации и терминологии сепсиса, чтобы различные специалисты «говорили о сепсисе на одном языке» и умели диагностировать его на ранних этапах развития, что позволит своевременно начать проведение необходимой терапии. Показано, что если диагноз сепсиса устанавливается при наличии выраженных нарушений функции внутренних органов («синдром полиорганной недостаточности» - СПОН), то летальность больных была крайне высокой вне зависимости от проводимого лечения [16].

Унификации представлений о сепсисе удалось достичь в августе 1991 года на Чикагской (США) на объединенной консенсусной конференции Американской коллегии торакальных врачей и Общества интенсивной медицины (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference - ACCP/SCCM CC) [15, 20, 21]. Было сформулировано понятие о синдроме системного воспалительного ответа на повреждение – ССВО (System inflammatory response syndrome – SIRS), который определяется на основании четырех простых клинико-лабораторных критериев, характеризующих функциональное состояние основных систем жизнеобеспечения организма больного.

На согласительной конференции было рекомендовано использовать в клинической практике следующие термины и понятия:

Бактериемия: наличие живых бактерий в крови.

Инфекция: воспалительный ответ макроорганизма на инвазию микроорганизмов.

ССВО (SIRS): синдром системного воспалительного ответа макроорганизма на одну из причин (инфекция, механические и ожоговые повреждения тканей, радиационные поражения, ишемия, панкреатит, введение ФНО), который может манифестировать в виде двух и более признаков:

- температура тела выше 38°C или ниже 36°C;
- тахикардия (ЧСС > 90 в 1 мин);
- тахипное (ЧД > 20 в 1 мин или  $\text{p}\text{aCO}_2$  > 32 мм. рт. ст.);
- лейкоциты > 12000 в 1мкл, или > 4000 в 1 мкл или наличие > 10% незрелых форм.

Сепсис: системный ответ организма на инфекцию (инфекция + ССВО)

Тяжелый сепсис: сепсис, связанный с дисфункцией органов, нарушением перфузии (лактат-ацидоз, олигоурия, изменение ментального статуса) или гипотонией (САД < 90 мм.рт.ст. или ДАД < 40 мм.рт.ст.)

Септический шок: сепсис с гипотонией, резистентной к возмещению объема циркулирующей крови и действию прессорных веществ.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН): развитие таких нарушений функции органов и систем, что организм без внешней коррекции не может самостоятельно стабилизировать гомеостаз.

Особенно важным для клинической практики явилось введение такого понятия как ССВО, являющегося началом тяжелого патологического процесса и сигналом об опасности развития у пациентов серьезных осложнений. ССВО не является прерогативой только инфекции, а это универсальная системная неспецифическая ответная реакция организма на мощные повреждающие воздействия любой природы, в том числе и небактериальной. ССВО по своей сути носит защитный характер и становится опасным для пациента только в тех случаях, когда он выходит из под контроля иммунной системы.

В классификации, принятой АССР/SCCM СС, акцентируется внимание врачей на стадийности развития патологического процесса. Лечащему врачу чрезвычайно важно знать, что при отсутствии адекватной терапии ССВО может перерасти в сепсис, тяжелый сепсис и септический шок. Rangel-Fraustro М.и соавт. (1995) в клинических наблюдениях была продемонстрирована иерархическая трансформация ССВО в сепсис, тяжелый сепсис и септический шок, сопровождавшаяся соответствующим увеличением смертности больных – 7%; 16%; 20% и 46% [36].

Главные достоинства нового подхода в классификации сепсиса заключаются в простоте и достаточно высокой корреляции относительно простых клинико-лабораторных критериев с генерализованным воспалением, возможности быстрой постановки диагноза и перестройки программы лечения. Диагностика ССВО и определение тяжести состояния больного доступны врачам в любых медицинских учреждениях. Поэтому предложения согласительной комиссии по сепсису в настоящее время приняты международным сообществом врачей всех специальностей в большинстве стран мира.

Унификация терминологии и диагностики создает основу для однообразия организации, проведения и оценки результатов клинических испытаний новых

лекарственных препаратов, методов терапии, и, особенно, для разработки принципов дифференцированной лечебной тактики при сепсисе. С появлением новой классификации у врачей впервые появилась возможность изучения эпидемиологии сепсиса и стандартизации лечебного процесса.

Принятая классификация позволяет объективно оценить тяжесть состояния больного в зависимости от количества манифестирующих критериев ССВО, предсказать возможность развития осложнений и исход болезни. При наличии двух признаков ССВО состояние пациента оценивается как умеренной (легкой) степени; трех – как средней степени тяжести, четырех – как тяжелой.

Несомненно, что критерии оценки тяжести клинических проявлений системной воспалительной реакции более объективны, чем субъективное суждение о состоянии пациента как «удовлетворительное», «средней тяжести», «тяжелое» и «очень тяжелое», поскольку каждый врач вкладывает в эти понятия свои, недостаточно взвешенные представления о больном.

Исследованиями В.А. Руднова (2000г) было показано, что, начиная с присутствия двух (из четырех) критериев ССВО появлялась 3% вероятность развития органной дисфункции, при 3-х – она возрастала до 30%, а при 4 признаках – составляла 48%. В последнем случае появлялся и 4% риск развития летального исхода. Показано, что при наличии дисфункции по одной системе летальность больных составляла 15,6%, по двум – 32%, по трем -- 59,4%, а по четырем и более – 91,4% [11].

С момента выяснения этиологической роли микроорганизмов в развитии сепсиса для верификации диагноза требовалось установить наличие возбудителя в крови. Поскольку при сепсисе бактериемия выявляется далеко не всегда (не более чем в 50% случаев), то всегда имелась возможность конструктивной критики диагноза. В соответствии с решениями консенсусной конференции сепсис в настоящее время диагностируют при наличии симптомов ССВО и очага инфекции, клинически выявленного или подтвержденного лабораторными (в том числе и микробиологическими) исследованиями, без обязательного установления бактериемии. Последняя является факультативным, а не облигатным признаком сепсиса. При отрицательных результатах исследования гемокультуры, бактериальная этиология заболевания может быть установлена по микрофлоре экссудата, характерным изменением лабораторных показателей, положительным тестам на наличие полисахаридных антигенов или на основании позитивного ответа на проводимую антибактериальную терапию [3]. Исследованиями Р.В. Rich и соавт. (1988) показано, что высеив культуры возбудителя при верифицированном клиническом диагнозе сепсиса не влияет на исход заболевания [38].

Следует заметить, что обязательным условием для развития сепсиса являются нарушения иммунологической реактивности макроорганизма, поскольку присутствие инфекции в крови само по себе не может быть причиной развития сложных патофизиологических процессов. У многих пациентов, находящихся на лечении в хирургических отделениях, имеется ССВО, однако сепсис развивается только у отдельных больных. При благоприятном течении болезни ССВО может регистрироваться всего несколько дней, но может существовать и

в течение более длительного времени. Вследствие низкой специфичности критериев, характеризующих ССВО, без дополнительных клинических и лабораторных данных трудно предсказать возможность развития сепсиса и септического шока. По данным S. Wade и соавт. (1998) в университетской клинике Франкфурта-на-Майне только у 19,4% больных ССВО была выделена микробная культура и был диагностирован сепсис. Кооперативное исследование, охватывающее несколько медицинских центров в США, показало, что из общего числа больных с ССВО только у 26% развился сепсис и у 4% -- септический шок.

В последнее десятилетие существующие ранее представления о патогенезе сепсиса претерпели значительные изменения. Благодаря достижениям фундаментальных наук и клинической медицины получены неопровержимые доказательства того, что в развитии сепсиса ведущая роль принадлежит медиаторам воспаления, которые образуются в организме в ответ на воздействие токсигенных факторов, продуцируемых микроорганизмами [15-21, 34]. Под токсигенными факторами понимают биологически активные вещества, которые выделяются в процессе жизнедеятельности возбудителей (экзотоксины) или их гибели (эндотоксины). По мнению П.Н. Киселева (1971) все возбудители инфекций содержат вещества токсичные для макроорганизма, однако степень их токсикогенности может быть различной [6].

Большинство экзотоксинов обладают ферментативными свойствами. Они могут нарушать синтез белков и нуклеиновых кислот, разрушать основное вещество соединительной ткани, гидролизовать коллаген, отщеплять сиаловые кислоты, вызывать внутрисосудистое свертывание крови и др.

Под эндотоксином понимают липополисахарид, тождественный О-антигену клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, и составляющий до 5% микробной клетки [9]. Установлено, что различные микроорганизмы продуцируют эндотоксины разной структуры и активности, однако все они имеют одинаковую липидную фракцию, обеспечивающую токсический эффект, связанную с антигенными полисахаридными цепями. Эндотоксин выполняет функцию триггера многих аутокаталитических процессов, которые вносят свой вклад в развитие микробной эндогенной интоксикации. Эндотоксин высвобождается при апоптозе грамотрицательных микробов, а также при их гибели, вызванной фагоцитами, комплементом или антибиотиками.

Чем разнообразнее набор факторов патогенности у возбудителей сепсиса, тем более значительные нарушения жизнедеятельности они вызывают у больного. Под влиянием факторов микробной интоксикации происходит активация макрофагов и нейтрофилов (микрофагов), которые продуцируют цитокины и другие медиаторы сепсиса: комплемент, метаболиты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, эндотелины, эндорфины, факторы коагуляции, активные кислородные радикалы, оксид азота, гистамин, лизоцим. Наибольшее значение в патогенезе сепсиса придают цитокинам, комплементу, факторам коагуляции и метаболитам арахидоновой кислоты (Рис. 1)..

Цитокины - тканевые гормоны, которые продуцируются клетками иммунной системы и выполняют функции ее медиаторов, обеспечивающих

межклеточную кооперация, позитивную и негативную иммунорегуляцию. Они обладают высокой активностью и действуют в очень низких концентрациях (порядка 10-15М), связываясь с высокоафинными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Для цитокинов характерны плеiotропность, дублирующие и перекрывающиеся эффекты, а также разнонаправленное взаимодействие в каскадах единой регуляторной сети. В обычных условиях цитокины синтезируются в чрезвычайно малых количествах, и проявляют свое действие преимущественно в пределах той ткани или органа, в которых они продуцируются.

Выделяют две группы эндотоксин-индуцированных цитокинов: провоспалительные – альфа-фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,  $\gamma$ -интерферон и противовоспалительные – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13. В организме существует баланс между цитокинами с провоспалительной и противовоспалительной активностью.





## Рис.1 Схема патогенеза сепсиса

Установлено, что в ответ на попадание в ткани относительно небольших количеств микроорганизмов происходит локальная продукция цитокинов, которые вызывают ограниченную воспалительную реакцию, и способствуют быстрой ликвидации повреждений.

Известно, что инфекционный процесс начинается только после достижения в очаге поражения определенной критической концентрации возбудителей.

Считают, что для индукции гнойного воспаления концентрация возбудителей должна достичь  $10^5$  микробных тел на 1 г ткани. Этот уровень может быть и меньшим (до  $10^3 - 10^2$  микробных тел на 1 г ткани) в зависимости от общего состояния пациента и местной микробной резистентности.

При попадании в организм значительных количеств инфекта, адекватных местной неспецифической реакции больного, продукция провоспалительных цитокинов существенно увеличивается. Они поступают в кровоток и активируют защитные механизмы (клеточные компоненты – макрофаги, микрофаги, тромбоциты и эндотелиоциты, систему комплемента, каскад свертывания крови, развитие острофазной реакции), которые участвуют в коррекции нарушений гомеостаза, уничтожении патогенных возбудителей и заживлении ран.

Следует подчеркнуть, что на этом этапе в организме еще существует динамический баланс продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, и именно нормально функционирующая иммунная система препятствует бесконтрольному выделению медиаторов воспаления и обеспечивает адекватную реакцию организма на повреждение.

При массивной бактериальной агрессии, когда возникает несоответствие возможностей фагоцитарной системы больного величине микробной нагрузки, возбудитель попадает в системный кровоток, где и происходит мощное высвобождение токсигенных факторов. Возникает гиперактивация макрофагов и других защитных механизмов, наступает дезорганизация функции иммунной системы, и регуляторные механизмы теряют способность поддерживать гомеостаз, развивается дисбаланс в продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов («цитокиновый пожар»). Повреждающее действие медиаторов воспаления начинает преобладать над защитным, и они оказывают деструктивное действие на клетки не только в очаге повреждения, но и в других тканях, происходит нарушение перфузии, развивается полиорганная недостаточность и наступает смерть.

Научными исследованиями последних лет установлено, что медиаторно-цитокиновому каскаду присуща стадийность развития: от начальной фазы -- воздействия эндотоксина, через фазу активации и гиперактивации, до конечной фазы -- «иммунопаралича». Известным мировым специалистом в области сепсиса R. Bone в конце своей жизни сформулирована концепция о специфическом исходе чрезмерной воспалительной реакции, согласно которой вслед за избыточной продукцией провоспалительных медиаторов индуцируется выработка противовоспалительных факторов [17, 25]. Эта защитная реакция организма, направленная на модуляцию эффектов провоспалительных модуляторов и восстановление адекватного ответа на микробную нагрузку,

было названа R. Bone синдромом компенсаторного противовоспалительного ответа (compensatory anti-inflammatory response syndrome –CARS). Чрезвычайная выраженность CARS может индуцировать развитие избыточной иммунодепрессии, что приводит к неспособности организма больного противостоять бактериальной агрессии и обозначается как состояние «иммунопаралича». Свидетельством полной несостоятельности иммунной защиты является хронизация раневой инфекции, смена патогенной флоры с развитием нозокомиальной или микст-инфекции, нарушение процессов репарации в гнойной ране.

Наиболее изучен патогенез сепсиса, вызываемого грамотрицательными возбудителями. Установлено, что патологический процесс начинается с взаимодействия фагоцитов с бактериями и высвобождения эндотоксина, который активирует макрофаги и генерирует продукцию эндогенных медиаторов воспаления. Среди провоспалительных медиаторов ключевую роль в развитии сепсиса играет ФНО. Введение его экспериментальным животным приводит к развитию состояния похожего на сепсис с артериальной гипотонией, нейтропенией, повышенной проницаемостью сосудов. Установлено, что именно ФНО высвобождается первым после воздействия эндотоксина и запускает продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), активирует костный мозг и увеличивает выход в кровь полиморфноядерных лейкоцитов, стимулирует их хемотаксис, фагоцитоз, адгезию с сосудистым эндотелием, а также «респираторный взрыв», сопровождающийся выделением высокореактивных кислородных радикалов, обладающих высоким деструктивным потенциалом. Происходит повреждение эндотелия сосудов, сопровождающееся повышенной адгезивностью и тромбогенностью, активируется свертывающая система крови. При сепсисе развиваются существенные нарушения гемореологии: повышение агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, при снижении их деформируемости и электрофоретической подвижности, увеличение концентрации грубодисперсных белков в плазме и возрастание динамической вязкости крови [12]. У больных сепсисом возникают микротромбозы, нарушается микроциркуляция, развивается ДВС-синдром, резко повышается проницаемость сосудистой стенки и возникает тканевая гипоксия. Одновременно происходит активация системы комплемента, индуцируется метаболизм арахидоновой кислоты: образуются лейкотриены, простагландины и тромбоксан А<sub>2</sub>. Утечка белков и жидкости из сосудистого русла приводит к гиповолемии и развитию отеков, нарушается кровоснабжение жизненно важных органов, приводящее к их дисфункции, которая может переходить в необратимую полиорганную недостаточность.

Важно отметить, что повреждение сосудистого эндотелия при сепсисе является краеугольным камнем в развитии патологического процесса. Эндотелий микроциркуляторного русла являются связующим звеном между кровью и клетками паренхиматозных органов, и именно эндотелиоциты находятся в центре всех событий, который происходят при воспалении. Под действием ФНО и других медиаторов воспаления происходит активация эндотелиальных клеток, которые не только «направляют» лейкоциты к месту повреждения, но и

продуцируют ряд биологически активных веществ – оксид азота, эндотелин, ФАТ, КСФ, метаболиты цикла арахидоновых кислот, участвующих в реализации патологического процесса [10]. Повреждение эндотелия при сепсисе происходит не в результате прямого воздействия микроба и его токсинов, а вследствие гиперактивации и комплексного воздействия собственных эффекторных систем макроорганизма, первоначально направленных против возбудителя. Несостоятельность эндотелия сосудов различных органов и тканей в конечном итоге приводит к их генерализованному повреждению и развитию СПОН – основной причины смерти больных при сепсисе

Выделяют следующие виды острой органной недостаточности: сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, печеночная, надпочечниковая, церебральная, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, поражение кожи как органа и др. Количественная оценка полиорганных поражений, основанная на определении числа пораженных органов, свидетельствует о том, что недостаточность функции одного органа, продолжительностью более суток, приводит к 35% летальности, при развитии недостаточности 2-х органов умирает до 55% пациентов, а недостаточность функции более 3-х органов у больных сепсисом ведет к фатальному исходу.

Поражение легких является облигатным симптомом у всех больных сепсисом. Легкие являются первым органом, функция которого нарушается на ранних этапах заболевания. Для объяснения высокой ранимости легких предложена теория «первого фильтра», согласно которой токсины, активированные клетки крови, цитокины и другие медиаторы воспаления попадают прежде всего в легочные капилляры и вызывают их поражение. Тяжесть дыхательных нарушений при этом может широко варьировать от одышки, приводящей к респираторному алкалозу и усталости дыхательных мышц, до развития тяжелых нарушений газообменных и не газообменных функций легких в виде респираторного дистресс-синдрома. При прогрессировании изменений в легочной паренхиме легкие могут превращаться из органа детоксикации в источник токсических субстанций. Они теряют свою устойчивость к инфицированию, и у больных развивается госпитальная пневмония.

Если легкие можно образно назвать «стартером» СПОН, то его «генератором» является кишечник. При кишечной непроходимости, геморрагическом шоке, обширных термических повреждениях, тяжелых воспалительных заболеваниях, лучевых воздействиях, действии цитотоксических препаратов и ишемии происходит повреждение энтероцитов, нарушаются практически все функции желудочно-кишечного тракта – барьерная, пищеварительная, метаболическая, иммуннозащитная, эндокринная. Эти нарушения способствуют транслокации бактерий и токсинов, которые из просвета кишки проникают в портальный кровоток, активируют гепатоциты, а также клетки Купфера, составляющие около 90% всех макрофагов организма, и генерируют развитие ССВО. Если защитная функция печени оказывается несостоятельной, то бактерии и эндотоксин попадают в системный кровоток и вызывают «цитокиновый пожар». Следует иметь в виду, что пищеварительная система является самым крупным иммунным органом в организме, и она играет главную роль в защите

макроорганизма от микробов, продуктов распада тканей и ксенобиотиков. Имеются веские основания полагать, что транслокация кишечных бактерий является основным механизмом эндогенного инфицирования больных и при определенных обстоятельствах может привести к развитию сепсиса [1].

На начальной стадии сепсиса нарушения кровообращения носят гипердинамический характер с увеличением ударного объема и числа сердечных сокращений, а затем они сменяются гиподинамической фазой с уменьшением сердечного индекса и резким снижением доставки и потребления кислорода.

При сепсисе развивается метаболический дистресс-синдром, который проявляется активацией катаболических процессов, угнетением утилизации энергетических субстратов и аутолизом собственных белков (септический «аутоканнибализм»). Возникающие при этом аминокислотный дисбаланс, гипергликемия и гиперлипидемия ведут к дальнейшему нарушению функции клеток, коагуляции и реологии крови, способствуют развитию ДВС-синдрома, угнетению сократительной активности миокарда.

Меньше изучен патогенез сепсиса, вызванного грамположительными бактериями, которые не содержат эндотоксина. Установлено наличие в их клеточной стенке пептидогликанов, тейхоновой и тейхуроновой кислот, которые взаимодействуют с иными, чем эндотоксин, структурами клеток иммунной системы и другими путями стимулируют макрофаги, индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов и запускают альтернативные пути активации комплемента. Комплекс ответных реакций макроорганизма на инвазию грамположительных бактерий является более сложным, чем при инфицировании его грамотрицательными возбудителями. Сепсис, вызванный грамотрицательными возбудителями, протекает более агрессивно с ранним развитием полиорганной недостаточности. Грампозитивный сепсис начинается медленно и с самого начала сопровождается развитием выраженной воспалительной реакции, склонен к абсцедированию и прогрессивному длительному течению с постепенным развитием полиорганной недостаточности.

Таким образом, несомненно, что сепсис – это очень сложный процесс, в котором провоспалительные медиаторы играют роль триггера, запускающего каскад реакций, в которых принимают участие и другие регуляторные системы от апоптоза и коагуляции до выброса гормонов в системный кровоток. Сепсис – это качественно новый этап формирования ответной воспалительной реакции на внедрение микроорганизма. На первый план при сепсисе выходит не возбудитель, а неконтролируемый гипертрофический ответ макроорганизма на инфекцию. В отличие от обычного инфекционного заболевания, для сепсиса характерна каскадность, т.е. автотрансформация одного этапа в другой с нарастанием степени тяжести, когда организм без соответствующей терапии не может самостоятельно остановить запущенный процесс, придать ему обратное развитие. По образному выражению Thomas L. (1991) сепсис сегодня следует рассматривать, прежде всего, не столько как проблему инфекционного заболевания, сколько мощного неконтролируемого воспалительного ответа

макроорганизма, который становится более опасным для себя, чем внедрившийся патоген.

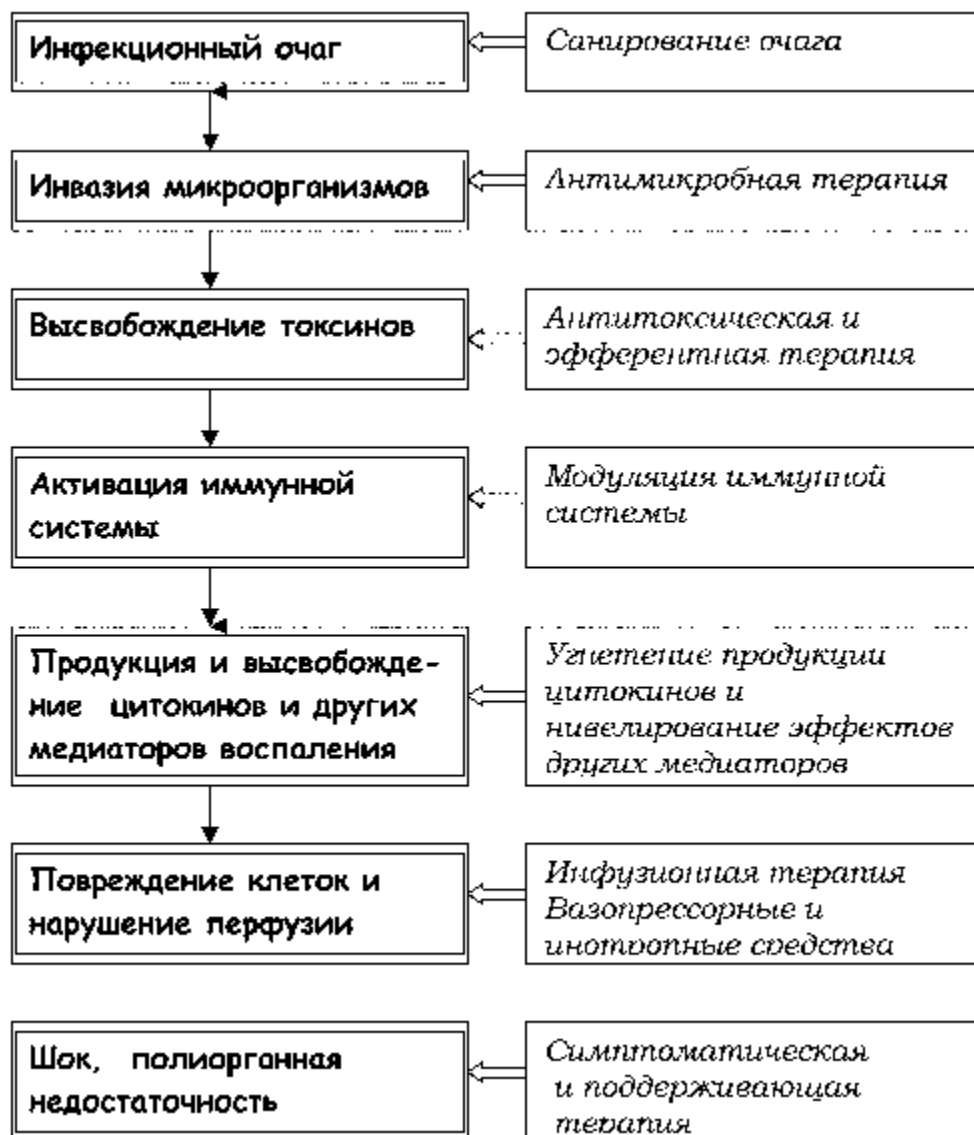


Рис.2. Принципы лечебной стратегии при сепсисе

Для успешного лечения больных сепсисом необходима своевременная и комплексная реализация трех стратегических направлений терапии [4]: устранение очага и блокада дальнейшей генерализации инфекции, воздействие на воспалительные каскадные реакции и интенсивная комплексная коррекция нарушений гомеостаза и функций органов-мишеней (Рис.2).

Для устранения очагов гнойной инфекции производится их радикальная хирургическая обработка, адекватное дренирование и промывание ран. За последние десятилетия в клиническую практику были внедрены новые подходы и методики хирургического лечения тяжелой гнойной инфекции брюшной и грудной полостей: закрытый и открытый послеоперационный лаваж; плановые, программированные релапаротомии с этапным лаважем, т.н. полуоткрытый метод с использованием различных приспособлений, предназначенных для защиты кишечника, уменьшения потерь жидкости, снижения внутрибрюшного давления и др.

Важнейшим этапом в лечении больных сепсисом является адекватная этиотропная терапия. Перед ее началом врач обязан произвести забор крови и других биологических жидкостей для микробиологического исследования. Поскольку для идентификации возбудителя требуется определенное время, то чаще всего антимикробные лекарственные препараты назначаются эмпирически. Особенно важно раннее назначение их больным с существенными нарушениями функции иммунной системы (выраженная лейкопения), при которых задержка с началом этиотропной терапии на несколько часов может привести к летальному исходу. Ретроспективный анализ публикаций о лечении абдоминального сепсиса позволил сделать вывод, что рациональная антибиотикотерапия значительно (минимум на 20%) уменьшает летальность больных и существенно сокращает расходы на лечение.

Для эмпирической терапии используются препараты, эффективные в отношении предполагаемого возбудителя заболевания. При его выборе важное значение могут иметь данные об этиологической структуре возбудителей заболеваний в данном регионе, их резистентности к противомикробным средствам, особенностях нозокомиальной флоры в конкретном стационаре. Алгоритм выбора антибиотика для определенного пациента основывается на следующих критериях: вероятный возбудитель и его чувствительность к противомикробным средствам, клиническое состояние больного, фармакологические свойства препарата, его фармакоэкономическая характеристика.

Чаще всего при лечении сепсиса применяют комбинированную противомикробную терапию, включающую бактерицидные препараты с широким спектром противомикробной активности. Это позволяет не только воздействовать на неидентифицированных возбудителей сепсиса, но и снизить риск развития антибиотикорезистентности.

Следует отметить, что, несмотря на широкий выбор антимикробных средств, в литературе имеются публикации о сравнительно небольшом количестве контролируемых клинических исследований, в которых приведены доказательные данные эффективности конкретных препаратов при строго определенных режимах дозирования. Так, достоверно установлена эффективность комбинации цефалоспоринов III поколения с аминогликозидами при лечении сепсиса без нейтропении. При нозокомиальной инфекции, вызванной синегнойной палочкой, у пациентов с нейтропенией эффективными оказались комбинации полусинтетических пенициллинов, обладающих антипсевдомонадной активностью, с аминогликозидами.

Весьма важно строгое соблюдение рекомендованных режимов дозирования антибиотиков. Врач должен знать, что завышенные дозы антибиотиков не помогают преодолеть резистентность возбудителей и не способствуют расширению спектра противомикробного действия. Исследованиями В.М. Василаско (1995) установлено, что избыточная концентрация антибиотиков может подавлять функциональную активность полиморфноядерных лейкоцитов [2].

В последнее десятилетие для лечения сепсиса используют монотерапию карбапенемами – тиенамом (имипенем/циластатин) и меронемом, которые

обладают широким спектром противомикробной активности, в том числе и в отношении возбудителей с полиантибиотикорезистентностью. Сходной фармакологической характеристикой обладают и цефалоспорины 4-го поколения, в частности, цефепим.

Следует отметить, что с появлением новых высокоактивных препаратов популярный относительно недавно тройной режим противомикробной терапии при гнойном перитоните, включающий использование ампициллина, аминогликозида и метронидазола (или клиндамицина), отходит в прошлое.

В тех случаях, когда удается идентифицировать возбудителя и определить антибиотикограмму, выбор эффективной антибактериальной терапии значительно облегчается. Так, при лечении сепсиса, вызванного грамположительными возбудителями (например, метициллинрезистентный стафилококк) эффективна монотерапия ванкомицином. Важно отметить, что при тяжелом грамположительном сепсисе, даже при наличии гнойных очагов, содержащих стафилококки и/или энтерококки, не исключается воздействие эндотоксина, вследствие транслокации кишечных бактерий в кровотоки (развивается микст-инфекция). У таких пациентов удастся реально снизить микробную нагрузку, а значит, и получить шанс на спасение возможно лишь при использовании комбинации препаратов резерва, активных как в отношении грамположительной, так и грамотрицательной флоры.

Продолжительность применения антибиотикотерапии определяется характеристикой патологического процесса и тяжестью состояния пациента. В настоящее время медицинская доктрина в отношении эффективности применения длительной комбинированной антибиотикотерапии ударными дозами препаратов заменилась на новый постулат: чем меньше препаратов и короче курс их применения, тем лучше. Классическим правилом для отмены проводимой антибиотикотерапии является стойкая нормализация температуры, отсутствие других симптомов ССВО плюс три дня.

Концептуальная смена взглядов на патогенез сепсиса привела к изменению терапевтических подходов к его лечению, которые теперь, помимо противомикробных мер, включают устранение эффектов бактериальных токсинов или индуцированных ими медиаторов воспалительной реакции, с одновременной иммунной модуляцией разрегулированных защитных реакций.

Несмотря на довольно широко распространенное использование иммуностимулирующих средств для лечения больных сепсисом в странах СНГ, западные исследователи к их применению относятся довольно сдержанно, особенно на ранних этапах развития заболевания. Нам не удалось найти контролируемых клинических исследований, в которых были бы приведены доказательные данные эффективности конкретных иммуностимулирующих препаратов при строго определенных режимах дозирования. В терапии сепсиса традиционно используют иммуноглобулины, которые усиливают элиминацию бактериальных антигенов за счет индуцирования опсонизации и образования большого комплекса антиген-антитело, который легче распознается фагоцитами. Иммуноглобулины нейтрализуют бактериальные токсины, угнетают развитие ССВО путем ингибирования активации системы

комплемента и стимуляции продукции противовоспалительных субстанций (например, рецепторов к ФНО).

Ранее введение иммуноглобулинов предупреждает развитие у больных сепсисом генерализованной полинейропатии [33], органной дисфункции и уменьшает летальность [35]. Исследованиями Schedel I. и соавт., (1991) показано, что даже кратковременное (3 суток) введение пентоглобина (75% Ig G, 12% Ig M, 12% IgA) в дозе 5 мл/кг/сутки существенно уменьшало летальность больных сепсисом.

Важно знать, что отчетливый положительный результат получен при применении иммуноглобулинов только у больных сепсисом со средней степенью риска. При развитии ПОН применение человеческих сывороточных иммуноглобулинов не влияет на показатели летальности больных сепсисом.

На начальных этапах развития сепсиса, когда в крови появляется избыток цитокинов, целесообразно применять средства, нивелирующие их эффекты, а на стадии иммунодефицита возможно использование иммуностимулирующей терапии.

Важнейшим компонентом комплексного лечения сепсиса является коррекция волевических нарушений внутривенным введением кровезамещающих жидкостей. В настоящее время изменились воззрения на использование для этой цели дезинтоксикационных кровезаменителей. Показано, что их назначение больным, получающим многокомпонентную медикаментозную терапию, довольно часто не дает прокламируемого эффекта, поскольку комплексные соединения образуются более легко именно с применяемыми лекарственными средствами, например, с антибиотиками, а не с факторами эндогенной интоксикации. Кроме того, при длительном применении любых синтетических коллоидов в составе инфузионных сред крупные молекулы этих соединений постепенно загружают резидентные макрофаги, формируя состояние приобретенного тезауризма. Несостоятельность макрофагального барьера способствует транслокации кишечной флоры через портовую систему в системный кровоток.

В тех случаях, когда назначением инфузионной терапии не удастся полностью устранить волевические нарушения, применяют прессорные амины. Препаратом выбора в таких ситуациях является допамин, который в зависимости от дозы может проявлять альфа-адренергический, бета-адренергический и допаминергический эффекты. Введение дофамина сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением тонуса периферических сосудов и улучшением кровенаполнения паренхиматозных органов. Адреналин используют только в случае неэффективности высоких доз дофамина с больных выраженной тахикардией либо в условиях тяжелого метаболического ацидоза.

Для нивелирования биологических эффектов эндотоксина в клинических экспериментах были испытаны поликлональные и моноклональные антиэндотоксиновые антитела. Установлено, что они не влияют на исход развившегося сепсиса [21], однако профилактическое применение их у больных с тяжелой политравмой предупреждало развитие ССВО и СПВО.



С целью уменьшения содержания провоспалительных цитокинов в кровеносном русле используют экстракорпоральное удаление их посредством пролонгированной гемо- и гемодиализации. Показана принципиальная возможность элиминации из организма некоторых цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и компонентов системы комплемента (С-5а, С-3а), однако без снижения их концентрации в системном кровотоке [41]. Достоверных доказательств об уменьшении летальности больных сепсисом после проведения эфферентной антицитокиновой терапии не получено. Кроме того, при гемодиализации из-за неспецифической сорбции не происходит селективная элиминация избытка «вредных» цитокинов, а одновременно удаляются как медиаторы воспаления, так и их ингибиторы, что не позволяет дифференцированно влиять на разные этапы патогенеза сепсиса.

Более обнадеживающие результаты в лечении сепсиса изучении эффективности антицитокиновой терапии с помощью моноклональных антител к цитокинам, растворимых рецепторов цитокинов или их рекомбинантных антагонистов [13, 14]. В мультицентровом исследовании, проведенном в 40 медицинских центрах на 1117 пациентах (564 – исследуемая группа и 553 – контроль), установлено, что при раннем профилактическом введении моноклональных антител к ФНО у больных сепсисом наступало более быстрое излечение и реже развивался СПОН [26]. В других исследованиях с иным дизайном не удалось продемонстрировать достоверного снижения летальности больных сепсисом при использовании антител к ФНО [30].

Можно предположить, что получение неоднозначных результатов клинических испытаний по изучению эффективности антицитокиновой терапии сепсиса связано с тем, что наши познания в области изучения сепсиса недостаточны для определения конкретной фазы развития ССВО. С помощью классификации, принятой на консенсусной конференции, можно установить диагноз сепсиса, однако нельзя четко разграничить фазу «гипервоспаления», при котором наблюдается гиперпродукция провоспалительных медиаторов, и фазу «иммунного паралича», когда в организме преобладает активность противовоспалительных цитокинов. Антицитокиновая терапия должна быть строго целенаправленной. В настоящее время провести различие фаз ССВО по клиническим признакам не предоставляется возможным, а скорость перехода одной фазы в другую – строго индивидуальна у каждого пациента [44].

На основании исследования E.Abraham с соавт. [13, 14] и собственных материалов G.E. Grau и D.N. Maenel (1997) выделили предполагаемое «окно» для антимедиаторной терапии сепсиса. Показано, что успеха антицитокиновой терапии можно ожидать только при назначении препаратов на фоне повышенного уровня в крови ФНО и других провоспалительных цитокинов до увеличения продукции противовоспалительных антагонистов.

Применение моноклональных антител, рецепторов цитокинов и их антагонистов еще не вышло за пределы экспериментальных исследований, поскольку технология их получения высокочувствительна, а для организации широкого промышленного производства в ближайшие годы нет достаточных обоснований.

К настоящему времени накоплено много фактов, свидетельствующих о

эффективности использования в лечении сепсиса ряда лекарственных препаратов, которые, наряду с широко известными фармакологическими свойствами, обладают способностью ингибировать продукцию цитокинов либо нивелировать их токсические эффекты. Такими свойствами обладает пентоксифиллин и глюкокортикостероиды (ГКС).

Показано, что пентоксифиллин не только улучшает микроциркуляцию в тканях, но и угнетает продукцию ФНО, уменьшает экспрессию его рецепторов на клеточной мембране. Он усиливает противовоспалительное действие аденозина, простаглицина и простаглицлинов путем синергетического воздействия на уровень цАМФ. Пентоксифиллин ингибирует продукцию кислородных радикалов полиморфноядерными лейкоцитами, агрегацию тромбоцитов, предупреждает развитие ДВС-синдрома и предотвращает поражения эндотелия сосудов легких [28, 43]. В экспериментальных работах установлено позитивное влияние пентоксифиллина на развитие и исход сепсиса. Уже в первые сутки после начала применения пентоксифиллина повышенный уровень ФНО в плазме больных снижался более чем на 40% [7].

Ингибировать продукцию ФНО способны и глюкокортикостероиды (ГКС), обладающие мощным противовоспалительным эффектом [29]. Первоначально ГКС начали применять при лечении септического шока эмпирически, как традиционные противошоковые средства [42]. Несколько позже появились публикации об их эффективности при лечении больных сепсисом. В конце 80-х годов в мультицентровых контролируемых клинических испытаниях было показано, что мегадозы (30 мг/кг) ГКС не уменьшают летальность больных с тяжелым сепсисом [22, 45]. Возможно, в ряде случаев это объясняется тем, что их применяли поздних стадиях развития сепсиса (фаза иммунопаралича). В более поздних работах показано, что при дифференцированном назначении ГКС в более низких дозах летальность больных сепсисом снижается [27].

Нами было предложено использовать в комплексной терапии сепсиса комбинацию пентоксифиллина и ГКС [5]. Изучение эффективности сочетанного применения пентоксифиллина с метилпреднизолоном (преднизолоном) в комплексной терапии больных сепсисом было проведено на базе 4-й клинической больницы г. Минска. Диагноз сепсиса устанавливался в соответствии с критериями, разработанными на согласительной конференции Американской коллегии торакальных врачей и общества критической медицины. Лечение больных ингибиторами ФНО начинали сразу после установления диагноза. Оценку результатов проводили по выживаемости больных, а также по динамике клинической картины заболевания и лабораторных показателей. Установлено, что включение указанной комбинации антицитокиновых препаратов в программу комплексного лечения больных сепсисом привело к более быстрому (24-36ч) нивелированию проявлений ССВО (устранение гипертермии, одышки, тахикардии), температуры, одышки, лейкоцитоза) и снижению летальности на 24% [31].

В заключение, следует отметить, что расширение современного понимания процессов, лежащих в основе генерализованного ответа организма на воспаление, отнюдь не снизило актуальности проблемы сепсиса. Хотя многие аспекты патогенеза сепсиса уже раскрыты, однако мы еще многого не знаем.

Нельзя утверждать, что все взаимоотношения между уже известными медиаторами воспалительной реакции нам понятны. Клинические неудачи свидетельствуют о несовершенстве наших теоретических представлений о механизмах развития ССВО. Усилия исследователей должны быть направлены на выявление более достоверных маркеров фаз развития ССВО, факторов и условий реализации действия цитокинов, что позволит проводить более эффективную терапию больных сепсисом с помощью лекарственных препаратов, имеющихся в распоряжении врача.

Литература:

1. Белобородова Н.В. Стратегия и тактика антибиотикотерапии в детской хирургии и интенсивной терапии // Дисс... докт. мед. наук.- М, 1995
2. Василяшко В.М. Ранняя диагностика и профилактика эмпиемы плевры после пульмонэктомии // Автореф. дисс. канд. мед. наук. ВМедА. – 1995. – 23С.
3. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы) // Хирургия. – 2000.—№ 3.—С.44-46.
4. Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Интенсивная терапия хирургического сепсиса // Хирургия.—1999.—№ 10—С. 16-20.
5. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Леонович С.И. Применение ингибиторов фактора некроза опухолей в лечении сепсиса // Клинические исследования лекарственных средств в России. Тез. науч. работ 1-й междунаrodn. конф.. М., 2001. - С. 122-123
6. Киселев П.Н. Токсикология инфекционных процессов // Л. Медицина. – 1971. – 369 С.
7. Кулибаба Д.М. Токсико-септический шок при перитоните (клинико-экспериментальное исследование) // Автореф. дис... д-ра мед. наук. – СПб: МАПО.- 1998. – 43 С.
8. Куница Г.А. , Кудряшов В.К. Семенченя В.С. Профилактика и лечение гнойных осложнений после операций по поводу рака ободочной и прямой кишок // Хирургия.--№3.—С. 98-100.
9. Мельников Р.И., Мельников В.Н., Гирманов Г.М. Фрагменты патогенности и токсины бактерий – М., Медицина, 1969. – 270 С.
10. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия // М., Медицина, 1995—235 С.
11. Руднов В.А. Сепсис. Эволюция представлений, унификация терминологии и критериев диагноза. //Хирургия.—2000.--№ -- С. 36-40.
12. Тулупов А.Н. Патогенез и коррекция гемореологических нарушений у больных сепсисом // Автореф. дисс...д-ра мед. наук. СПб: ВмедА—1991.—46 С.
13. Abraham E., Glauster M.P., Butler T., Garbino J., Gelmont D. et al. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patient with severe sepsis and sepsis shock. A randomized controlled multicenter trial // JAMA.—1997.—V.277, N. 19.—P. 1531-1538.
14. Abraham E., Wunderink R., Siverman H. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in the treatment patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, placebo-controlled trail // JAMA.—1995.—Vol.273,N.13.—P.934-941.

15. Balk R. Severe sepsis and septic shock. Difinitions, epidemiology and clinical manifestations // *Crit. Care Clin.* - 2000. – Vol.16, N.2. – P 214-226.
16. Baue A.E., Durham R., Faust E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)? Multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the batte? // *Shock.* – 1988. – Vol. 10, N. 2. – P. 79-89.
17. Bone R.G. The pathogenesis of sepsis // *Ann. Intern. Med.*—1991.— Vol.115, N.6.— P. 457-459.
18. Bone R.G. Let?s agree on terminology definition on sepsis // *Crit. Care Med.*— 1991-Vol.19, N.3.—P. 973-976.
19. Bone R.C. Why sepsis trails fail // *JAMA.* – 1996. – Vol, 276.- P. 565-566.
20. Bone R.G., Balk R.A., Cerra F.B. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition of sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapy in sepsis // *Critical Care Med.*— 1992.—Vol.20, N6.—P.864-874.
21. Bone R.C., Balk R.A., Fein A.M. et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trail. The E5 sepsis study // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol.23, N.6. –P. 994-1006.
22. Bone R., Fischer C., Clemmer T., et al. Methylprednisolone in severe sepsis study group: a controlled clinical trail of high dose methylprednisolone in the treatment or severe septic shock // *N.Engl. J.Med.*—1987.—Vol.317.—P.653-658.
23. Bone R.G., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // *Chest.*-- 1993.-- Vol.112, N.1—P.235-242.
24. Bone R.C., Sprung C.L., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure // *Crit. Care Med.*—1992.—Vol.20, N.6.—P. 724-726.
25. Center for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1979-1989 // *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* -- 1990.—Vol. 39. – P. 31-34.
26. Cohen J., Carlet J. INTERSEPT International Sepsis Trail Study Group: an international, multicenter, placebo-controlled trail of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis: mechanisms with physiological interventions // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24, N.9. – P. 1431-1440.
27. Cronin L., Cook D.J., Carient J. et al. Corticoid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature // *Crit. Care Med.* – 1995.- Vol.23, N8. – P. 1430-1439
28. Elbim C., Lefebvre M., Hacim J., Gouderot-Pocidallo M.A. Effects of pentoxifylline on human polymorphonuclear neutrophil responses to TNF in whole blood // *Eur. Cytokine Network.*-1995.- N6.-P.113-120.
29. Han J., Thompson P., Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway // *J. Exp. Med.*-1990.- N.172.-P.391-394.
30. Jarrar D., Chaudry I.H., Wang P. Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: mechanism and therapeutic approaches // *Int. J. mol. Med.* – 1999. – Vol. 4, N.6. – P. 575-583
31. Kevra M.K, Dubovic B.V., Leonovich S.I., Keura Zh.S. Pentoxiphylline in Combination with Methylprednisolone in Treatment of Sepsis // *European*

- Collaboration: Towards Drug Development and Rational Drug Therapy. Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Istanbul, June 24-28, 2003.— P. 139
32. Knaus W.A., Sun X., Nystrom P.-O., Wagner D.P. Evaluation of definitions for sepsis // *Chest.* – 1992. – Vol.101, N.6. – P.1656-1662.
  - 33.Mohr M., Englisch L., Roth A. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis // *Intensive Care Med.* – 1997. –Vol. 23, N. 11. – 1144-1149.
  34. Parillo J. Mechanisms of disease: Patogenic mechanisms of septic shock // *N. Engl. J. Med.* - 1993 – Vol. 328, N.20 – P. 1471-1478.
  - 35.Pittet D., Harbarth S., Suter P.M. Impact of immunomodulating therapy on morbidity in patients with severe sepsis // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol.160, N.3. – P. 852-857
  - 36.Rangel-Frausto M.S., Pittet D., Costigan M. Et al. The natural history of the syndrome inflammatory response (SIRS). A prospective study // *JAMA.*— 1995. – Vol. 273, N.2.- P. 117-123.
  37. Reingoff M.,Melman K. Should corticosteroids be used in shock?// *Ped. Clin. North. Amer.*—1973.—Vol.57, N.5—P.1211-1223
  38. Rich P.B., Younger J.G., Soldes O.S. et al. Use of extracorporeal life support for adult patients with respiratory failure and sepsis // *ASAIO J.*—1988. –Vol.44, N.4. – P.263-266.
  39. Schedel I., Dreikhausen U., Nentwig B. et al., Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective randomized clinical trial // *Crit. Care Med.* – 1991. – Vol.19, N.9. – 1104-1113.
  40. Schottmuller H., Bingold K. Die septische Erkrankungen // *Handbuch der inneren Medizin.* –Berlin: Verlag Springer. – 1925. – Bd. 1, N.2 – S. 776-954.
  41. Schmidt J., Mohr V.D., Lampert R. Plasma separation combined with CVVHF in septic and SIRS patients // *Landenbecks Arch. Chir. (Suppl. Kongressbd.).* –1988. – Bd. 115, N.8. – S. 1080-10820
  - 42.Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock // *Ann. Surg.*— 1976.—Vol.184, N.3.—P.333-339.
  43. Staubach K.H., Gehrke K., Traumann E. et al. Effects of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized double-blind? Placebo-controlled study // *Arch. Surg.* – 1998. –Vol.133, N.4. – P. 94-100.
  - 44.Stone R. Search for sepsis drugs goes on despite past failures // *Science.*-1994.- Vol. 264, N.5157.-P. 365-367.
  - 45.The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. The effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis // *N. Engl..J. Med.*-1987.—Vol.317.—P.659-665.
  - 46.Walger P. Sepsis // *Intensiv-Notfall-Behand.* – 1994.– Bd.19, N.2. – P.55-66.
  - 47.Zimmerman I.I., Ringer T.V. Inflammatory responses in sepsis // *Crit. Care Med.*- 1992. –Vol. 20, N. 8. – P. 163-189.