

Влияние основных положений Международного руководства по интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока — 2012 с дополнительной энтеропротекцией на течение септического процесса и выраженность энцефалопатии в структуре полиорганной недостаточности

Резюме. В статье проведен анализ результатов влияния ключевых положений Международного руководства по интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока — 2012, дополненных энтеропротекцией, на течение септического процесса и выраженность энцефалопатии в структуре полиорганной недостаточности. Заключение анализа базировалось на основании динамики количественных характеристик физиологического паттерна $CI-DO_2-VO_2$; рН интрамукозного; шкал GCS, APACHE II, SOFA; показателей синдрома системного воспалительного ответа; концентрации цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-4, IFN- α); иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Несмотря на восстановление общей оксигенации в условиях супранормальных значений DO_2-VO_2 , на 3-и — 5-е сутки отмечены четыре критерия SIRS, что расценивалось как вероятность риска с замедленной регрессией синдрома воспалительного ответа в последующем. Вышесказанное нашло свое подтверждение в клиническом показателе лейкоцитов на 7-е сутки — $15,18 \cdot 10^9/l$ и незрелых форм — 11,88 %. Баллы по шкалам APACHE II и SOFA, снизившись по сравнению с таковыми к 5-м суткам, «застыли» на этом уровне на 7-е сутки. Неврологическая симптоматика на 7-е сутки оценивалась как сонор — 10,88 балла. Максимально высокие концентрации провоспалительных цитокинов на 5–7-е сутки можно объяснить их реперфузионным происхождением после возобновления спланхнического кровообращения. При этом положительным являлось превышение IL-4 на 7-е сутки своего уровня на 5-е сутки на 77,42 %. Использование сорбентов оказалось неэффективным при наличии острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта для регенерации энтероцитов и предупреждения желудочно-кишечных кровотечений даже в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Исходно предполагаемая летальность по сумме баллов шкалы APACHE II составляла 51 %, истинная летальность — 35,5 %, то есть применение энтеросорбента привело к снижению летальности на 15,5 %.

Ключевые слова: септический процесс; энцефалопатия; полиорганная недостаточность; энтеросорбент

Цель исследования: изучить влияние основных положений Международного руководства по интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока — 2012 с дополнительной энтеропротекцией на течение септического процесса и выраженность энцефалопатии в структуре полиорганной недостаточности.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 31$) с тяжелым сепсисом и септическим шоком, демографические и основные клинические характеристики которых можно представить следующим образом: пол: мужчины/женщины — 15/16; возраст — $45,1 \pm 11,3$ года; средняя масса тела: муж-

чины — $76,0 \pm 10,4$ кг, женщины — $62,4 \pm 13,9$ кг; локализация септического очага: брюшная полость — 12 чел.; грудная полость (легкие) — 1; мочевыделительные органы — 3; центральная нервная система — 2; подкожная клетчатка — 7; сердце, крупные сосуды — 3; прочие — 3; хирургические вмешательства — 74,2 %. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет — 3 чел.; ожирение — 5; алиментарное истощение — 4; гипертоническая болезнь — 6; ишемическая болезнь сердца — 4; онкологические заболевания — 2; болезнь почек — 1. Инвазивные процедуры: интубация трахеи — 23 чел.; механическая вентиляция легких (МВЛ) — 19; дренажи — 28; катетеризация мочевого пузыря — 28; центральный венозный катетер — 31; бронхоскопия — 6; фиброгастроудоденоскопия — 26; назоорогастральный зонд — 31; люмбальная пункция — 12.

Базисная терапия. Для построения врачевно-го формуляра базисной терапии сепсиса с учетом принципов медицины доказательств предлагается использование тех компонентов, которые уже подтвердили свою значимость: ранней диагностики генерализации инфекционного процесса, рациональной антимикробной химиотерапии, своевременной поддержки или протезирования недостаточно функционирующих органов и систем, нутритивной поддержки [1].

Хирургическая санация септических очагов в случае потребности и дальнейшее их лечение с участием соответствующих профильных специалистов — обязательный компонент базисной терапии. Перед началом антимикробной терапии выполнялись классические бактериологические посевы. Начальная эмпирическая антибактериальная терапия проводилась одним или несколькими препаратами, активными против всех вероятных патогенов, которые проникают в адекватных концентрациях в ткани предполагаемых очагов сепсиса/септического шока. Антимикробные режимы переоценивались ежедневно для возможной дезэскалации. Эмпирическая терапия не назначалась более чем на 5 суток. Дезэскалация с назначением соответствующих препаратов была произведена, как только чувствительность микрофлоры становилась известной. Антибактериальная терапия продолжалась 7–10 суток; более длительные курсы назначались пациентам с медленным клиническим ответом, при недренированных фокусах инфекции, при наличии бактерий *Staphylococcus aureus*, грибковых и вирусных инфекций, пациентам с иммунодефицитом, включая нейтропению. Низкие концентрации прокальцитонина позволяли прекратить антибиотикотерапию. Для начальной инфузионной терапии препаратами выбора являлись сбалансированные кристаллоиды. При необходимости, то есть при сепсисиндуцированной тканевой гипоперфузии и подозрении на гиповолемию вводили до 30 мл/кг кристаллоидов, часть от этого объема составлял альбумин. Инфузионная терапия проводилась до тех пор, пока не стабилизировалась гемодинамика по показателям, основанным на динамических (ударный объем

сердца, пульсовое давление) или статических (артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС)) переменных. К трансфузии эритроцитов прибегали лишь при снижении концентрации гемоглобина ниже 70 г/л с поддержанием целевого уровня гемоглобина 70–90 г/л. Основу респираторной поддержки составляла механическая вентиляция легких, протокол отлучения от МВЛ предполагал регулярные пробы: разбудимость; гемодинамическая стабильность; низкие параметры вентиляции и положительного давления конца выдоха; низкие значения положительного давления конца выдоха, которые могут быть обеспечены лицевой маской или назальной канюлей.

В первые 12 часов интенсивной терапии при условии восстановления систолического артериального давления ≥ 70 мм рт.ст. начиналось проведение энтеропротекции. Возрастные кинетики эндотоксина в системе кровообращения после восстановления адекватной перфузии желудочно-кишечного тракта отмечалось в исследованиях с использованием специальных индикаторов транслокации. Среди терапевтических действий, которые способствуют снижению транслокации эндотоксинов, главные позиции занимает энтеросорбция. Многие авторы отдают преимущества природным энтеросорбентам, которые не уступают синтетическим сорбентам по степени сорбционной активности, содержат клетчатку, пищевые волокна, витамины, минералы. Мы пользовались пектино-витаминным порошком, представляющим собой смесь пектина, клетчатки, витаминов Р, В, РР, С, фруктового сахара и минералов, который изготавливали из экологически чистых плодов яблок и груш в соотношении 1 : 1 путем тонкодисперсного дробления с помощью кофемолки. Набухание клетчатки и пищевых волокон увеличивает объем внутрипросветной среды и вызывает механическое раздражение энтероцепторов, которые усиливают моторную функцию кишечника. Таким образом, патофизиологическим обоснованием для использования натуральных пектиновых сорбентов с целью энтеросорбции являются их высокая сорбционная активность, моделирование состава химуса за счет таких ингредиентов, как минералы, фруктовый сахар, белки, клетчатка, что является существенным для протезирования барьерной функции желудочно-кишечного тракта, улучшения метаболизма энтероцитов, стимуляции моторной функции как подготовительного этапа до начала раннего энтерального питания.

Технология использования натуральных пектиновых сорбентов. Приготовленный заранее пектино-витаминный порошок в виде настоя в изотоническом растворе NaCl с гущей вводился через зонд в желудок или тонкую кишку в дозе 0,5–1,0 г/кг массы тела, объемом 200–250 мл два раза в сутки. Технических трудностей при использовании натуральных пектиновых сорбентов не возникало. Сухофрукты из яблок и груш входят в перечень пищевых продуктов для употребления в Украине. Пектиновое драже изготавливает КП «Днепропе-

тровский завод продтоваров», ТУ 18019595-1-95 по разработке общества «Сумма технологий», г. Киев. Нутритивная терапия при назначении перорального и энтерального питания при условии его переносимости начиналась не позднее чем через 48 часов после диагностики тяжелого сепсиса и септического шока. Мы избегали обязательного полного калорийного питания в течение первой недели болезни, предпочитая начало с низких доз питания (от 500 ккал/сут), увеличивая объем питания ежедневно при его переносимости. Соблюдались принципы подготовки желудочно-кишечного тракта к раннему энтеральному питанию, проведение раннего энтерального питания, оценка эффективности раннего энтерального питания с постепенным переходом на введение нутриентов в просвет пищеварительного тракта через назогастральный или назоюнальный зонд.

Результаты

В исследуемой группе в анализе участвовали 25 пациентов. Стандартная базисная терапия была назначена сразу после поступления пациентов в отделение интенсивной терапии. Объем инфузионно-трансфузионной терапии к 1-м суткам составлял $51,70 \pm 4,11$ мл/кг, темп инфузии дофамина — $12,97 \pm 5,07$ мкг/кг/мин, норадреналина — $0,051 \pm 0,013$ мкг/кг/мин. После восстановления систолического артериального давления ≥ 70 мм рт.ст. инфузия норадреналина прекращалась, введение дофамина продолжалось на протяжении последующих двух суток в дозе $7,63 \pm 1,17$ мкг/кг/мин, МВЛ в 1-е сутки была необходимой у 17 больных (68%), на 2-е сутки МВЛ была продолжена у 6 больных, к 3-м суткам все больные были отлучены от респиратора. Под влиянием интенсивной терапии на 3-и сутки показатели $CI-DO_2-VO_2$ были близки супранормальным значениям, достоверным было увеличение уровня VO_2 на 17,4% ($p < 0,05$), уровень

метаболизма повышался на 18% ($p > 0,05$) и в 1,42 раза превышал соответствующий основной обмен, который составлял $1317,0 \pm 176,3$ ккал/сутки. Гиперметаболическое состояние обмена веществ поддерживалось на протяжении последующих суток. Увеличение артериовенозной разницы по кислороду, показателей PaO_2/FiO_2 , индекса утилизации O_2 ($IУO_2$) имело зыбкий характер, достоверное снижение внутриклеточного венозного смешивания наблюдалось на 3-и сутки ($p < 0,01$), показатель периферического шунтирования кислорода постепенно уменьшался ($p > 0,05$). К 5-м суткам сердечный выброс достиг нормодинамического состояния, а общее потребление O_2 недостоверно снижалось до нормальных величин. Показатель интрамукозного рН (pHi) достоверно увеличивался на 3-и сутки и превышал 7,20 ($p < 0,05$) через 24 часа после восстановления супранормальных значений физиологического паттерна, тенденция его дальнейшего повышения сохранялась на следующие сутки. Интенсивность внутрипросветного O_2 повышалась от $13,9 \pm 4,3$ до $21,7 \pm 5,3$ мл/ч/л на 3-и сутки, а на 5-е сутки составляла $33,2 \pm 3,9$ мл/ч/л ($p < 0,01$) в сравнении с исходными показателями, что соответствует скорости поглощения кислорода 157,7 мл/ч на 1 условный литр кислорода с учетом состояния идеального газа по системе STPD — 136 мл/ч/л O_2 .

Далее представлены показатели тяжести септического состояния и полиорганной недостаточности у пациентов исследуемой группы и динамика показателей шкал Glasgow (GCS), APACHE II, SOFA (табл. 1).

При поступлении в стационар неврологический статус у пациентов оценивался в 10,59 балла (min 3,0/max 15,0), что соответствовало при клинической интерпретации сопору. Количество баллов по шкале APACHE II составляло 27,4 (min 15,0/max 42,0); предполагаемая летальность по сумме баллов — 51%. Объективная оценка орган-

Таблица 1. Динамика показателей шкал GCS, APACHE II, SOFA у пациентов исследуемой группы

| Исследуемые показатели | Статистические величины | Этапы исследования, сутки | | | |
|------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------|--------------|--------------|
| | | 1-е | 3-и | 5-е | 7-е |
| GCS, баллы | N | 31 | 31 | 29 | 8 |
| | M | 10,59 | 11,19 | 12,79*** | 10,88 |
| | Min/max | 3,0–15,0 | 4,0–15,0 | 4,0–15,0 | 3,0–15,0 |
| | $\pm m$ | 0,68 | 0,65 | 0,68 | 2,04 |
| APACHE II, баллы | N | 29 | 18 | 15 | 6 |
| | M | 27,4 | 26,6 | 17,3** | 17,3* |
| | Min/max | 15,0–42,0 | 10,0–42,0 | 5,0–40,0 | 5,0–42,0 |
| | $\pm m$ | 2,3 | 2,3 | 3,5 | 6,9 |
| SOFA, баллы | N | 17 | 18 | 15 | 6 |
| | M | 9,29 | 8,33 | 5,20** | 5,83* |
| | Min/max | 6,0–14,0 | 3,0–14,0 | 0,001–13,000 | 0,001–16,000 |
| | $\pm m$ | 0,66 | 0,72 | 1,27 | 3,07 |

Примечания: * — $p < 0,1$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$.

ной недостаточности по шкале SOFA составляла 9,29 балла (min 6,0/max 14,0); отмеченные данные предположительно сообщали о выраженных нарушениях трех систем жизнеобеспечения и возможной летальности в 69 % случаев. На 3-и сутки исследования количество баллов по GCS возросло по сравнению с 1-ми сутками на 5,67 % и достигло 11,9 (min 4,0/max 15,0), что означало глубокое оглушение пациента. При оценке по шкале АРАСНЕ II зарегистрировано уменьшение количества баллов до 26,6 (min 10,6/ max 42,0), то есть лишь на 2,92 % при уровне предполагаемой летальности, соответствующей 1-м суткам. Количество баллов по шкале SOFA соответствовало 8,33 (min 3,0/max 14,0), то есть отмечалось их снижение на 10,33 % при предполагаемой летальности до 38 %. На 5-е сутки баллы GCS увеличились по сравнению с 3-ми сутками на 14,29 % и превышали исходные на 20,77 %, достигая 12,79 (min 4,0/max 15,0) ($p < 0,05$), что при неврологической оценке соответствовало состоянию между глубоким и умеренным оглушением. Со стороны шкал АРАСНЕ II и SOFA наметившаяся на 3-и сутки тенденция к снижению баллов прогрессировала. В итоге баллы по шкале АРАСНЕ II составляли: 65,04 % от 3-х суток и 79,23 % от фона ($p < 0,01$); баллы по шкале SOFA: 37,58 % от 3-х суток и 55,97 % от фона ($p < 0,01$). К 7-м суткам наблюдалось снижение баллов по шкале GCS на 14,94 % по отношению

к 3-м суткам, однако они превышали фон на 2,74 %, соответствуя клиническому статусу сопора. Баллы шкал АРАСНЕ II и SOFA практически полностью соответствовали таковым к 5-м суткам исследования, но продолжали снижаться относительно фона на 36,86 и 37,24 % ($p < 0,1$).

Динамика показателей синдрома системного воспалительного ответа у пациентов исследуемой группы представлена в табл. 2.

При поступлении в стационар системная воспалительная реакция характеризовалась наличием 5 клинических признаков: ЧСС выше нормы на 15,70 %, ЧДД выше на 45,90 %, уровень лейкоцитов выше нормы на 49,67 %, незрелых форм — выше на 60 %, высокая температура (38°). На 3-и сутки исследования температура, ЧСС, ЧДД, количество лейкоцитов и незрелых форм снизились на 1,32; 8,73 ($p < 0,05$); 15,69 ($p < 0,001$); 14,76 и 39,37 % ($p < 0,01$) соответственно по отношению к 1-м суткам. На 5-е сутки температура и ЧСС незначительно отличались от таковых на 3-и сутки, при этом ЧДД снизилось по отношению к 3-м суткам на 13,32 % и к фону на 26,08 % ($p < 0,001$); количество лейкоцитов — на 15,28 и 27,88 % ($p < 0,05$) соответственно; незрелые формы составляли 76,29 % по сравнению с 3-ми сутками и 46,25 % ($p < 0,001$) по сравнению с фоном. Наличие пяти критериев исходно и четырех критериев на 3-и и 5-е сутки

Таблица 2. Динамика показателей синдрома системного воспалительного ответа у исследуемой группы

| Исследуемые показатели | Статистические величины | Этапы исследования, сутки | | | |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------|------------|--------------|------------|
| | | 1-е | 3-и | 5-е | 7-е |
| t, °C | N | 31 | 30 | 30 | 8 |
| | M | 38,0 | 37,5 | 37,5 | 36,7*** |
| | Min/max | 34,7–40,3 | 35,5–39,5 | 35,2–40,2 | 35,3–37,6 |
| | ± m | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,3 |
| ЧСС, мин ⁻¹ | N | 31 | 30 | 30 | 8 |
| | M | 115,7 | 105,6*** | 102,3** | 98,5** |
| | Min/max | 58,0–142,0 | 60,0–138,0 | 60,0–160,0 | 78,0–112,0 |
| | ± m | 3,3 | 3,2 | 3,9 | 3,8 |
| ЧДД, мин ⁻¹ (без МВЛ) | N | 22 | 25 | 23 | 8 |
| | M | 29,18 | 24,60**** | 21,57**** | 20,33**** |
| | Min/max | 20,0–36,0 | 18,0–34,0 | 16,0–32,0 | 16,0–32,0 |
| | ± m | 1,01 | 0,94 | 1,13 | 2,55 |
| Лейкоциты, × 10 ⁹ /л | N | 31 | 30 | 30 | 8 |
| | M | 17,96 | 15,31 | 12,97*** | 15,18 |
| | Min/max | 2,7–58,5 | 3,3–28,1 | 3,6–29,6 | 2,7–41,7 |
| | ± m | 2,0 | 1,26 | 1,15 | 5,07 |
| Незрелые формы, % | N | 31 | 30 | 30 | 8 |
| | M | 16,0 | 9,70** | 7,40**** | 11,88 |
| | Min/max | 1,0–42,0 | 1,0–28,0 | 0,001–22,000 | 1,0–28,0 |
| | ± m | 2,16 | 1,12 | 1,06 | 3,86 |

Примечания: * — $p < 0,1$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$; **** — $p < 0,001$.

расценивалось как вероятность риска замедленной регрессии синдрома системного воспалительного ответа. Однако к 7-м суткам клинически проявлялись только два критерия ССВО: уровень лейкоцитов составил $15,18 \cdot 10^9/\text{л}$ (2,70–41,70); незрелых форм — 11,88 % (1,0–28,60).

Динамика концентрации цитокинов у пациентов исследуемой группы представлена в табл. 3.

При анализе концентрации цитокинов на 3-и сутки исследования установлено, что содержание TNF- α незначительно отличалось от исходного, снизившись на 2,23 %. При этом уровень IL-1 воз-

рос на 29,22 %, показатель IL-4 составил 63,67 % от исходного, уровень IFN- α превысил фон на 5,61 %. На 5-е сутки содержание TNF- α увеличилось на 20,15 % по сравнению с 3-ми сутками и на 17,47 % — с фоном. Уровень IL-1 снизился по отношению к 3-м суткам на 8,16 %, но продолжал превышать фон на 18,68 %. Уровень IL-4 составлял 37,37 % от уровня 3-х суток и 60,13 % — фона. Уровень IFN- α превышал показатель 3-х суток на 10,84 % и фон на 17,05 %. На 7-е сутки исследования содержание TNF- α достигло своего максимума, превысив фон на 24,54 %; показатель 3-х суток — на 27,38 % и 5-х

Таблица 3. Динамика концентрации цитокинов у пациентов исследуемой группы

| Исследуемые показатели | Статистические величины | Этапы исследования, сутки | | | |
|------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------|-------------|------------|
| | | 1-е | 3-и | 5-е | 7-е |
| TNF- α , пг/мл | N | 21 | 12 | 18 | 4 |
| | M | 53,8 | 52,6 | 63,2 | 67,0 |
| | Min/max | 2,6–195,0 | 0,01–171,40 | 0,01–182,30 | 3,9–182,3 |
| | $\pm m$ | 11,9 | 14,6 | 11,2 | 41,8 |
| IL-1, пг/мл | N | 21 | 12 | 18 | 4 |
| | M | 8,35 | 10,79 | 9,91 | 5,67 |
| | Min/max | 0,001–19,800 | 0,55–21,60 | 0,34–21,60 | 0,87–11,20 |
| | $\pm m$ | 1,38 | 2,20 | 1,63 | 2,27 |
| IL-4, пг/мл | N | 21 | 12 | 18 | 4 |
| | M | 9,33 | 5,94 | 3,72 | 6,60 |
| | Min/max | 0,38–45,40 | 0,4–37,7 | 0,21–14,70 | 0,21–19,10 |
| | $\pm m$ | 2,77 | 2,99 | 0,88 | 4,29 |
| IFN- α , пг/мл | N | 21 | 12 | 18 | 4 |
| | M | 12,32 | 13,01 | 14,42 | 19,03* |
| | Min/max | 0,04–29,00 | 5,8–28,2 | 5,8–25,2 | 18,4–20,8 |
| | $\pm m$ | 1,52 | 1,97 | 1,64 | 0,59 |

Примечание: * — $p < 0,001$.

Таблица 4. Динамика концентрации иммуноглобулинов у пациентов исследуемой группы

| Исследуемые показатели | Статистические величины | Этапы исследования, сутки | | | |
|------------------------|-------------------------|---------------------------|------------|------------|------------|
| | | 1-е | 3-и | 5-е | 7-е |
| IgA, г/л | N | 21 | 12 | 17 | 4 |
| | M | 3,32 | 3,24 | 3,17 | 5,08 |
| | Min/max | 1,27–6,64 | 1,21–6,60 | 1,21–6,71 | 2,4–9,0 |
| | $\pm m$ | 0,32 | 0,51 | 0,33 | 1,45 |
| IgM, г/л | N | 21 | 12 | 17 | 3 |
| | M | 4,02 | 5,02 | 3,72 | 5,20 |
| | Min/max | 1,27–20,40 | 1,74–19,30 | 1,06–15,20 | 1,6–11,8 |
| | $\pm m$ | 1,0 | 1,56 | 0,94 | 3,30 |
| IgG, г/л | N | 21 | 12 | 17 | 3 |
| | M | 13,84 | 14,34 | 13,72 | 11,30 |
| | Min/max | 1,16–19,30 | 1,3–18,6 | 0,81–18,60 | 0,81–18,60 |
| | $\pm m$ | 1,22 | 1,76 | 1,21 | 5,38 |

суток — на 6,02 %. Аналогичная динамика характерна для IFN- α : его концентрация на этом этапе исследования также достигла максимума, будучи выше фона на 54,46 % ($p < 0,001$); показателя 3-х суток — на 46,27 % и 5-х суток — на 31,97 %. Содержание IL-1 составляло 67,9 % от фона, 47,45 % — 3-х суток и 42,78 % — 5-х суток. IL-4 был ниже фона на 29,27 %, но при этом превышал данные 3-х суток на 11,11 % и 5-х суток — на 47,42 %.

Динамика концентрации иммуноглобулинов у пациентов исследуемой группы представлена в табл. 4.

Концентрации IgA при поступлении, на 3-и, 5-е сутки исследования практически не отличались между собой, на 7-е сутки уровень IgA увеличился на 53,01 % по отношению к фону и соответствовал 5,08 г/л (min 2,4/max 9,0). Содержание IgM изменялось волнообразно: на 3-и сутки повышалось на 24,88 % по отношению к фону; на 5-е сутки снижалось на 7,46 % по отношению к нему и на 25,83 % относительно 3-х суток; на 7-е сутки уровень IgM вновь повысился на 29,35 % по сравнению с 1-ми сутками и на 39,78 % по отношению к 5-м суткам. Величины IgG на 3-и и 5-е сутки соответствовали фону; на 7-е сутки снижались на 28,35 % по отношению к фону.

После восстановления показателей общей оксигенации проявления синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) постепенно регрессировали, и на 5-е сутки показатель SOFA составлял $5,20 \pm 1,27$ балла. Мониторинг интрамукозного ацидоза указывал на постепенное восстановление спланхического кровообращения и метаболизма, достоверное увеличение уровня рН_i наблюдалось на 3-и сутки, когда рН_i превышал 7,25 ($p < 0,05$). Одновременно отмечалось обратное развитие клинических признаков гастроинтестинальной недостаточности, за исключением больных, у которых появились эпизоды желудочно-кишечного кровотечения, повторяющиеся на протяжении последующих двух суток, из-за необходимости гемотрансфузий. У трех больных на фоне массивных гемотрансфузий и прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома наступил летальный исход заболевания. Острое повреждение почек прогрессировало у двух больных с последующим прогрессированием СПОН, у остальных пациентов отмечалось обратное развитие дисфункции почек с последующим восстановлением адекватной клубочковой фильтрации и клиренса осмотически свободной воды. По результатам пробы с нагрузкой глюкозой и данным водородного дыхательного теста очевидно, что возобновление всасывающей функции слизистой оболочки пищеварительного тракта наблюдалось у 72 % исследуемых, а достаточно высокое количество позитивных результатов водородного теста свидетельствовало об улучшении моторной функции кишечника, однако приблизительно у 35 % больных до 5-х суток отмечались проявления углеводной мальабсорбции и нарушение моторной функции, что не всегда сопровождалось клиническими проявлениями.

Обсуждение

Если последовательность включения ведущих систем жизнеобеспечения в синдром полиорганной недостаточности ретроспективно уточнить достаточно сложно, а межсистемное взаимное интерактивное влияние не всегда дает возможность вычлнить ведущее звено СПОН в пато- и танатогенезе заболевания, то в обратном развитии органной недостаточности наблюдались определенные закономерности.

1. Восстановление адекватного сердечного выброса и линейной зависимости VO_2 - DO_2 способствовало ликвидации кислородного долга, о чем свидетельствует увеличение местного маркера тканевой ишемии — рН интрамукозного.

2. Улучшение тканевой оксигенации и метаболизма способствовало позитивному ответу в отдельных органах, сопровождалось улучшением их функции.

3. Признаки острого повреждения легких по показателю оксигенации $PaO_2/FiO_2 < 400$ мм рт.ст. сохранялись до 5-х суток, несмотря на надежное восстановление тканевой оксигенации, что свидетельствовало об особой чувствительности эндотелия легких к действию провоспалительных цитокинов и продуктов постишемической реперфузии.

Клиническое наблюдение за состоянием больных до 28-х суток заболевания дает возможность утверждать, что желудочно-кишечный тракт играет важную роль в развитии СПОН. Восстановление нутритивной функции у 17 пациентов привело к быстрому регрессированию полиорганных нарушений и последующему выздоровлению. Энтеропротекция пектиновыми сорбентами предупреждала массивное поступление эндотоксина и повторное повреждение эндотелия сосудов органов-мишеней, поэтому течение полиорганной недостаточности в этой группе имело саногенетический характер. Наличие в составе пектиновых сорбентов антиоксидантных микронутриентов повышало резистентность стенок сосудов к действию оксидантов и способствовало регенерации эритроцитов, однако этот их эффект был незначительным, поэтому использование сорбентов оказалось неэффективным у больных с острыми эрозиями и язвами желудочно-кишечного тракта и для предупреждения желудочно-кишечных кровотечений даже в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Бактериологическая эффективность лечения оценивалась как эрадикация возбудителя у 9 больных, рецидив — у 6, реинфекция — у 5.

Выводы

Подводя итоги проведенного исследования, можно сказать, что, несмотря на восстановление общей оксигенации в условиях супранормальных значений DO_2 - VO_2 , на 3-и — 5-е сутки отмечались четыре критерия системного воспалительного ответа, что расценивалось нами как вероятность риска замедленной регрессии синдрома системного воспалительного ответа в последующем. Вышеска-

занное нашло свое подтверждение в клиническом показателе двух критериев ССВО на 7-е сутки (лейкоциты — $15,18 \cdot 10^9/\text{л}$; незрелые формы — 11,88 %). Баллы по шкалам APACHE II и SOFA, снизившись по сравнению с фоном к 5-м суткам, «застыли» на этом уровне на 7-е сутки. Неврологическая симптоматика на 7-е сутки оценивалась как сопор — 10,88 балла. Максимально высокие концентрации провоспалительных цитокинов на 5–7-е сутки исследования можно объяснить их реперфузионным происхождением после возобновления спланхнического кровообращения. На некоторую положительную динамику указывало то, что противовоспалительный IL-4 на 7-е сутки исследования, оставаясь ниже фона на 29,27 %, все-таки превышал свой уровень на 5-е сутки на 77,42 %. На 7-е сутки исследования концентрации IgA и IgM достигли своего максимального значения, при этом IgG снижался до своего минимального содержания за весь период исследования — 11,30 г/л.

К 28-м суткам от начала заболевания умерло 11 больных, прогнозируемая летальность состав-

ляла 51 %, истинная летальность — 35,5 %, то есть благодаря проведению интенсивной терапии, основанной на положениях Международного руководства по интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока — 2012 с дополнительной энтеропротекцией на течение септического процесса и выраженность энцефалопатии в структуре полиорганной недостаточности, удалось снизить предполагаемую летальность на 15,5 %.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Dellinger K.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J. et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012* // *Crit. Care Med.* — 2013. — 41(2). — P. 580-637.

Получено 05.02.2017 ■

Мальцева Л.О., Мосенцев М.Ф., Лисничая В.М., Юткина Л.А.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Вплив основних положень Міжнародного керівництва з інтенсивної терапії тяжкого сепсису та септичного шоку — 2012 із додатковою ентеропротекцією на перебіг септичного процесу і вираженість енцефалопатії в структурі поліорганної недостатності

Резюме. У статті проведено аналіз результатів впливу ключових положень Міжнародного керівництва з інтенсивної терапії тяжкого сепсису та септичного шоку — 2012, доповнених ентеропротекцією, на перебіг септичного процесу і вираженість енцефалопатії в структурі поліорганної недостатності. Заключення аналізу базувалося на підставі динаміки кількісних характеристик фізіологічного патерну $\text{CI-DO}_2\text{-VO}_2$; рН інтрамукозного, шкал GCS, APACHE II, SOFA; показників синдрому системної запальної відповіді; концентрації цитокинів (TNF- α , IL-1, IL-4, IFN- α); імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG). Незважаючи на відновлення загальної оксигенації в умовах супранормальних значень $\text{DO}_2\text{-VO}_2$, на 3-тю — 5-ту добу відмічали чотири критерії SIRS, що розцінювалося як імовірність ризику уповільненої регресії синдрому запальної відповіді в подальшому. Сказане вище знайшло своє підтвердження в клінічному показнику лейкоцитів на 7-му добу — $15,18 \cdot 10^9/\text{л}$ і незрілих форм — 11,88 %. Бали за шкалами APACHE II і SOFA,

знизившись порівняно з такими на 5-ту добу, «застигли» на цьому рівні на 7-му добу. Неврологічна симптоматика на 7-му добу оцінювалася як сопор — 10,88 бала. Максимально високі концентрації прозапальних цитокинів на 5-ту — 7-му добу можна пояснити їх реперфузійним походженням після відновлення спланхнічного кровообігу. При цьому позитивним було перевищення IL-4 на 7-му добу свого рівня на 5-ту добу на 77,42 %. Використання сорбентів виявилось неефективним за наявності гострих ерозій і виразок шлунково-кишкового тракту для регенерації ентероцитів і запобігання шлунково-кишковим кровотечам навіть у поєднанні з інгібіторами протонної помпи. Початково передбачувана летальність за сумою балів шкали APACHE II становила 51 %, справжня летальність — 35,5 %, тобто застосування ентеросорбенту призвело до зниження летальності на 15,5 %.

Ключові слова: септичний процес; енцефалопатія; поліорганна недостатність; ентеросорбент

L.A. Maltseva, N.F. Mosentsev, V.N. Lisnichaya, L.A. Yutkina
State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The influence of the key provisions of International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 with additional enteroprotection on the course of septic process and severity of encephalopathy in the structure of multiple organ failure

Abstract. Research purposes: to explore the influence of the key aspects of International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 with additional enteroprotection on the course of sepsis and severity of encephalopathy in the structure of multiple organ failure. **Materials and methods.** In order to build a medical form of the basic sepsis therapy, which is based on the medical principles of evidence, it is necessary to use the components, which have already con-

firmed their importance: early diagnosis of the generalization of infectious process; surgical sanitation of septic areas; rational antimicrobial chemotherapy, modern and timely support or prosthesis of diseased organs and systems, and nutritional support. High sorption activity, modeling of the structure of chymus, which is significant for the prosthetics of the barrier function of the gastrointestinal tract, positive dynamics of the enterocyte metabolism, stimulation of motor function, as a

preparatory stage before the initiation of early enteral nutrition, are the pathophysiological factors for the use of the natural pectin sorbents with the purpose of enterosorption. Twenty five patients were involved into the research for the analysis. CI-DO₂-VO₂ parameters were studied, as well as indicators of septic severity, multiple organ failure, systemic inflammatory response syndrome, dynamics of cytokine concentration: tumor necrosis factor α , interleukin 1 (IL-1); IL-4; interferon α ; immunoglobulins (Ig): IgA, IgM, IgG. The research was conducted on days 1, 3, 5, 7 and 28. Statistical analysis results are based on parametric T-test by Student and non-parametric T-test by Wilcoxon. **Results.** Clinical observation of the patients' condition till day 28 of the disease revealed that the gastrointestinal tract plays an important role in the development of the multiple organ failure. Restoration of the nutritional function in 17 patients resulted in a rapid regression of the multiple organ disorders and a subsequent recovery. Pectin sorbent enteroprotection prevented a massive inflow of endotoxin and repeated injury of the vascular endothelium of target organs; therefore, multiple organ failure in this group was of sanogenetic nature. Presence in pectin sorbents of antioxidant micro-nutrients increased the resistance of vessel walls to the action of the oxidants and contributed to the regeneration of the enterocytes, but this effect was non-significant, so, the use of sorbents was not effective in patients with acute erosions and ulcers of the gastrointestinal tract, as well as for prevention of gastrointestinal bleeding, even in the combination with proton pump inhibitors. Bacteriological efficiency of the treatment was evaluated as eradication of pathogen in 9 patients, relapse — in 6, and re-infection in 5 patients. **Conclusions.** Summing up

the results of the research, we can confirm that despite the recovery of overall oxygenation in the conditions of supranormal DO₂-VO₂ values, on days 3–5 four criteria of the systemic inflammatory response were detected, which was considered by us as the probability of the risk of delayed regression of systemic syndrome, and of the inflammatory response, subsequently. It was confirmed clinically on the 7th day by two criteria (leukocytes — $15.18 \cdot 10^9/l$; juvenile forms — 11.88 %). Points of APACHE II and SOFA having decreased compared to background values on the 5th day, “froze” on day 7. On the 7th day, neurological symptoms were considered as semi-coma — 10.88 points. Highest concentration of pro-inflammatory cytokines on day 5–7 of the study can be explained by their reperfusion origin after the resumption of splanchnic circulation. The anti-inflammatory IL-4 on the 7th day remained below the level of 29.27 %, however, it was still higher than its normal level on the 5th day by 77.42 %, which could be indicated as a positive dynamics. On day 7 of the study, the concentrations of IgA and IgM increased, while IgG was reducing, and reached its minimum content for the entire study period — 11.30 g/l. The intensive care treatment, based on the key aspects of International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 with additional enteroprotection, has a positive impact on the course of sepsis and severity of encephalopathy in the structure of multiple organ failure: on the 28th day from the beginning of the disease, 11 patients have died, predicted mortality rate was 51 %, true mortality rate is 35.5 %. So, we achieved reduction in the predicted mortality rate by 15.5 %.

Keywords: septic process; encephalopathy; multiple organ failure; enterosorbent