© Н.В. Белобородова, 2013

Сепсис: новый взгляд на проблему

Н.В. БЕЛОБОРОДОВА

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Sepsis: a new look at the problem

N.V. BELOBORODOVA

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Аннотация

При написании обзора использовались материалы конгрессов и форумов по вопросам сепсиса, полученные в последние годы. Проведен критический анализ существующих определений сепсиса и представлений о его этиологии и патогенезе. Дана информация о новых концепциях сепсиса, приведены данные о поиске новых мишеней, диагностических и лечебных подходах, биомаркерах. Выдвинута гипотеза о механизме влияния бактерий на дисфункцию митохондрий и гормональную регуляцию в организме человека посредством низкомолекулярных экзометаболитов, а именно ароматических микробных метаболитов.

Ключевые слова: сепсис, международные критерии, новые концепции сепсиса, полиорганная недостаточность, дисфункция митохондрий, биомаркеры, микробная нагрузка, ароматические микробные метаболиты.

The recent proceedings of congresses and forums on sepsis were used to write this review. The available definitions of sepsis and ideas on its etiology and pathogenesis are critically analyzed. There is information on new concepts of sepsis and data on a search for new targets, diagnostic and therapeutic approaches, and biomarkers. It is hypothesized that there is a mechanism of action of bacteria on mitochondrial dysfunction and human hormonal regulation with low-molecular weight exometabolites, namely aromatic microbial metabolites.

Key words: sepsis; international criteria; new concepts of sepsis; multiple organ dysfunction; mitochondrial dysfunction; biomarkers; microbial load; aromatic microbial metabolites.

АММ — ароматические микробные метаболиты
АФК — активные формы кислорода
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДМ — дисфункция митохондрий
ПКТ — прокальцитонин
ПОН — полиорганная недостаточность
СВО — системный воспалительный ответ
СРБ — С-реактивный белок
ESM-1— специфическая молекула эндотелиальной клетки (endothelial cell specific molecule)
ISF — форум по сепсису
KIM-1 — молекула 1-го типа острого повреждения почек (kidney injury molecule-1)
rAPC — рекомбинантный активированный белок С
rTM — рекомбинантный тромбомодулин

Сепсис давно вышел за пределы специализированной хирургической проблемы, состоящей в своевременном выявлении и санации гнойных очагов и/или инфицированных ран. В настоящее время сепсис продолжает волновать все более широкий круг клиницистов, так как он претерпел существенный патоморфоз, и не будучи своевременно распознанным уносит жизни пациентов в неинфекционных клиниках самого разного профиля. Важно отдавать себе отчет, что сепсис, развиваясь порой стремительно, способен осложнять течение самых разных заболеваний — соматических, онкологических, эндокринологических и др. Однако до сих пор внезапно развившуюся гипотонию у тяжелого больного могут расценивать как транзиторную сосудистую недостаточность, в то время как это был эпизод септического шока, при котором требуется немедленная целенаправленная терапия для спасения жизни пациента. Нередко прогрессирование органных нарушений на фоне основного заболевания принимают за возрастную или наследственно-обусловленную патологию, в то время как эта ситуация часто отражает развитие полиорганной недостаточности (ПОН), ассоциированной с сепсисом, и она могла бы стать обратимой, но лишь при условии ранней адекватной терапии.

Результаты крупных международных исследований свидетельствуют о том, что механизмы умирания тяжелобольных (с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, после сложных операций и т.д.) в большинстве случаев реализуются через манифестацию сепсиса. Для врачей и администраторов, кто по-прежнему считает, что в их лечебных учреждениях сепсиса нет и больные умирают от совсем других причин, предложен простой прием — провести детальный анализ последних 50 летальных случаев, сопоставив клинико-лабораторные показатели с международными критериями тяжелого сепсиса, септического шока и ПОН, ассоциированной с сепсисом. Результаты такого «внутреннего расследования» предсказуемы, так как они подтвердят общемировую статистику.

Международные критерии сепсиса, впервые принятые в 1992 г. [1], широко известны и доступны в отечественной литературе [2—4]. Критерии регулярно пересматриваются и уточняются, результаты этой огромной работы международных согласительных комиссий выходят в свет практически каждые четыре года (2004, 2008, 2012 г.). Последняя обновленная редакция Международного руководства по тяжелому сепсису и септическому шоку (далее для краткости Руководство) — это результат работы Экспертного комитета, состоящего из 68 независимых экспертов, представляющих 30 международных организаций, работающего в тесном контакте с широкими медицинскими кругами благодаря телеконференциям и виртуальным дискуссиям. Полный текст Руководства опубликован в открытом доступе www.ccmjournal.org [5].

Контактная информация:

Белобородова Наталья Владимировна — д.м.н., проф.; тел.: +7(916)131-7454; e-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

Все чаше из уст авторитетных ученых можно услышать, что на данном этапе эволюции человечество проигрывает войну с бактериями, которые выработали и реализовали многочисленные механизмы лекарственной устойчивости, в результате арсенал наших «основных вооружений» — антибиотиков иссякает, а принципиально новых антибактериальных препаратов в последнее десятилетие создать не удается. Ярким доказательством несостоятельности современной политики антибактериального прессинга является растущая актуальность проблемы сепсиса. Достаточно привести несколько фактов и цифр, озвученных на Международном форуме по сепсису (ISF) -2012, который состоялся в Париже в институте Пастера:

— в мире насчитывается уже более 20—30 млн случаев сепсиса ежегодно, среди которых 6 млн — неонатальный сепсис;

— по данным мировой статистики, от сепсиса умирает больше людей, чем от рака легких, рака простаты и СПИДа вместе;

— у больного с сепсисом риск смерти в 5 раз выше, чем у людей с инфарктом миокарда или инсультом. Практически каждые несколько секунд на Земле умирает один больной сепсисом;

— подсчитано, что в США за последние 10 лет число больных сепсисом возрастает на 8—13% ежегодно и превысило число госпитализаций по поводу инфаркта миокарда.

Тема сепсиса стала ключевой не только для ежегодных ISF, но и для многих международных конгрессов, на которых собираются исследователи и врачи разных специальностей. Международным альянсом объявлен Всемирный день сепсиса (World Sepsis Day — WSD), который теперь проводится ежегодно в сентябре. Цель этой акции — общими усилиями всех стран и континентов информировать медицинскую общественность, простых людей и правительства всех стран о распространенности и опасности сепсиса. В 2012 г. 13 сентября Всемирный день сепсиса прошел в 93 странах всех континентов, в его проведении приняли участие 170 общественных организаций и более 1200 клинических учреждений. От решения проблемы сепсиса во многом зависит прогресс современной медицины в целом.

Краткая история термина. Сепсис — заболевание, известное человечеству с давних времен. Уже в глубокой древности сепсис описан в трудах Гиппократа, Галена, Ибн-Сина как угрожающее жизни заболевание, характеризующееся лихорадкой и симптомами «гнилокровия», которое по тяжести проявления рекомендовалось дифференцировать от бешенства и летаргии. До открытия микроорганизмов в XVI—XVII веке сепсис рассматривали как тяжелейшую интоксикацию организма неизвестными химическими веществами, позднее в XIX веке — как «миазматическое» (заразное) заболевание. Естественно, что с появлением науки микробиологии долгие годы в мире главенствовала бактериологическая концепция сепсиса, но к середине XX столетия И.В. Давыдовский аргументированно определил сепсис прежде всего как проблему макробиологическую, выдвигая на первый план состояние больного организма.

Современные международные классификации сепсиса при постановке диагноза «сепсис» и определении тяжести течения ориентированы на основные клинические показатели организма хозяина, в то же время для прогноза и исхода заболевания первостепенное значение придается адекватной антибактериальной (этиотропной) терапии, что указывает на важнейшую роль микробного фактора [1, 6].

В прежние годы рабочие классификации сепсиса преследовали цель описать процесс всесторонне, они учитывали локализацию основного гнойно-септического очага, тяжесть клинических проявлений, темпы развития, фазы и даже этиологию. На протяжении десятков лет не утихали споры по терминологии и дискуссии по поводу правомерности выделения септицемии, хониосепсиса, гнойно-резорбтивной лихорадки и др. Многие из приведенных ниже терминов используются и в настоящее время, однако отсутствие четких клинико-лабораторных критериев приводит к их неоднозначной трактовке, что препятствует достижению понимания и преемственности среди врачей разных школ.

Приводим примеры устаревших классификаций сепсиса [7].

1. По источнику генерализации: раневой (ожоговый), абдоминальный, гинекологический, ангиогенный, терапевтический.

2. По клинико-анатомическим формам: септический шок, гнойно-резорбтивная лихорадка, септицемия, септикопиемия, хониосепсис.

3. По темпам развития: молниеносный, острый, подострый, хронический

4. По фазам течения: напряжения, катаболическая, анаболическая.

5. По этиологии: стафилококковый, грамотрицательный (синегнойный), грибковый.

Справедливости ради нужно отметить, что зарубежные исследователи тоже склоняются к целесообразности дифференцированно относиться к разным группам больных с сепсисом в зависимости от исходной патологии. Поэтому при проведении клинических испытаний и оценке эффективности тех или иных лечебных препаратов в лечении больных сепсисом для получения достоверных результатов рекомендовано формировать гомогенные группы больных. Так, в исследовании PROWESS [8] среди больных с уросепсисом 28-дневная летальность составила 21%, в то время как в группе с «легочным» сепсисом оказалась достоверно выше — 34% (p<0,01).

Сепсис и микробная нагрузка. От других инфекций сепсис принципиально отличается тем, что это полиэтиологическое заболевание, протекающее ациклично, развивается с участием условно-патогенных микроорганизмов — представителей микробиоты человека. Второе важное отличие состоит в том, что для излечения от сепсиса не требуется полной элиминации этих микроорганизмов из организма хозяина. Принципиальное значение имеет массивность бактериальной нагрузки — именно она необходима для запуска системной воспалительной реакции и «паралича» первичного звена иммунореактивности — фагоцитоза, т.е. для манифестации сепсиса.

В то же время нужно признать, что для валидизации микробной нагрузки разные исследователи используют разные критерии, так как четких единиц измерения микробной нагрузки не выработано. Например, под микробной нагрузкой подразумевают и соответственно измеряют число колониеобразующих бактерий в определенном объеме биологического материала; концентрацию липополисахарида, пептидогликана или других структурных компонентов клеточной стенки бактерий; количественное содержание копий ДНК потенциального патогена; уровень теста на прокальцитонин (ПКТ) как основного маркера сепсиса; уровень провоспалительных цитокинов; уровень ароматических микробных метаболитов (см. далее) и др.

С тех пор как в 1991 г. на Согласительной конференции обществ пульмонологов и реаниматологов (ACCP/SCCM) в Чикаго были утверждены единые представления о клинической проблеме сепсиса, появилась возможность обсуждать вопросы сепсиса на одном языке и клиницистам, и специалистам смежных дисциплин. Сепсис больше не рассматривается как «занос инфекции» или «заражение крови». Согласно последнему определению сепсис определяют как наличие инфекции (документированной или предполагаемой) одновременно с системной манифестацией инфекции. Тяжелый сепсис определяют как сепсис в сочетании с дисфункцией органов или гипоперфузией тканей, индуцированной сепсисом [5].

В новой редакции Руководства основные представления об этиологии и патогенезе не изменились, но по ряду определений и критериев внесена правка. Термин «системная воспалительная реакция» заменен термином «манифестация». Основные критерии (тахикардия, тахипноэ, температурная реакция и изменения «белой» крови) несколько уточнены (например, критерий гипертермии теперь не >38 °С, а >38,3 °С), дополнены рядом показателей гемодинамики, органных дисфункций, тканевой гипоперфузии (уровень гиперлактатемии >1 ммоль/л) и маркеров (включая ПКТ и С-реактивный белок — СРБ). Четко обозначенные количественные критерии позволяют среди тяжелых больных, в том числе нехирургического профиля, с разнообразными воспалительными реакциями, выделить проблемную группу с «тяжелым сепсисом», сопровождающимся органной недостаточностью и/или угрожаемую по развитию шока.

Патофизиологические звенья сепсиса окончательно не расшифрованы и продолжают углубленно изучаться. Установлено,

что в основе генерализованного (или системного) воспаления лежит сложный многокомпонентный процесс, приводящий к активации клеток под действием провоспалительных медиаторов — цитокинов. Этот процесс не ограничивается активацией нейтрофилов, моноцитов, эндотелия, а вовлекает все органы и системы человека, включая нейроэндокринную регуляцию, коагуляцию, фибринолизис и др. На молекулярном уровне под действием микробных факторов, связывающихся с рецепторами, индуцируется транскрипция генов воспалительного и иммунного ответа, что влечет за собой выброс медиаторов и неуправляемый каскад воспалительных реакций, приводящих к повреждению клеток и дисфункции жизненно важных органов [9].

Характерно, что связь с первичным очагом микробной инвазии может утрачиваться. Более того, у ряда больных, у которых сепсис развивается на фоне тяжелого соматического заболевания, так называемые входные ворота не удается определить, из-за чего появился термин «терапевтический сепсис», очевидно, в противовес хирургическому, когда причину сепсиса можно объяснить неадекватным лечением инфицированной раны, несанированным очагом инфекции или инвазивной процедурой.

О синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) при сепсисе и септическом шоке. Известно, что физиологический процесс активации коагуляции в ответ на повреждение направлен на защиту организма от микробной инвазии и диссеминации инфекции. Однако при тяжелом сепсисе сбой регуляции системы гемостаза и избыточная коагуляция, инициированная так называемым цитокиновым штормом, приводит к ДВС, тромбозу капилляров, гипоперфузии органов и тканей, и ухудшает прогноз. Избыточное потребление факторов свертывания инициирует кровотечения. Предполагалось, что ингибирование гиперкоагуляции естественными антикоагулянтами будет приводить к разрешению ДВС и позволит снизить летальность. Применение рекомбинантного ингибитора тканевого фактора [10] и высоких доз концентрата антитромбина, полученного из плазмы [11], не обеспечило повышения выживаемости, в то время как рекомбинантный активированный белок С (rAPC) продемонстрировал положительное влияние в исследовании PROWESS (Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) [8], в связи с чем более 10 лет этот препарат указывался во всех рекомендациях по лечению тяжелого сепсиса. Однако в ходе накопления клинического опыта, который не оправдал надежды, возложенные на белок С, потребовалось проведение повторного крупного международного исследования PROWESS-SHOCK [12]. В исследование были включены 1697 больных с септическим шоком (документированная инфекция + системное воспаление + гипотония), рандомизированных на 2 группы, в одной из которых на фоне обычной терапии назначался rAPC (препарат Drotrecogin alfa), в другой — плацебо. Главным критерием оценки эффективности была выживаемость больных, однако в результате достоверных различий в сравниваемых группах не получено. Так, летальность в группе rAPC на 28-й день составила 26,4%, на 90-й день — 34,1%, что по сравнению с группой плацебо (24,2 и 32,7% соответственно) даже выглядит более высокой. В связи с доказанной неэффективностью по добровольному решению самих производителей препарата с октября 2011 г. производство и продажа rAPC прекращены, соответственно препарат исключен из рекомендаций руководства Surviving Sepsis Campaign 2012 [5].

Объективный контроль и коррекция избыточной коагуляции при сепсисе необходимы, однако последние исследования подтвердили, что применение препаратов «вслепую» малоэффективно. Опасность кровотечений может свести на нет все достоинства антикоагулянтной терапии. В качестве диагностических критериев основными остаются количество тромбоцитов, протромбиновое время и продукты деградации фибрина.

Среди поисковых исследований в настоящее время наиболее перспективными представляются работы по изучению дисфункции эндотелия, развивающейся в результате тесного взаимодействия воспаления и коагуляции. В качестве перспективного изучается препарат тромбомодулин, эффект которого связывают не только с активацией эндогенного белка С, но и с подавлением лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия [13]. Рекомбинантный тромбомодулин (rTM, ART-123) вызывал сокращение сроков разрешения ДВС по сравнению с таковыми в группе нефракционированного гепарина, снижение 28-дневной летальности, а также частоты развития геморрагических осложнений [14]. На основании этих данных проведено клиническое исследование у септических больных (n=741), в котором отмечено 17,8% летальных исходов в группе rTM и 21,6% в группе плацебо [15]. Следует отметить, что при анализе групп наибольшее влияние на выживаемость продемонстрировано у пациентов со сниженным количеством тромбоцитов. В настоящее время в США проводится испытание III фазы rTM в группе больных с тяжелым сепсисом и коагулопатией [16].

Таким образом, бесспорным остается факт, что развитие синдрома ДВС при сепсисе и септическом шоке ассоциируется с повышением летальности. Отсутствие согласованных показаний, сроков применения, режимов введения корригирующих препаратов обусловливает необходимость дальнейших клинических исследований, а также поиска ключевых факторов, в том числе внутриклеточных веществ, индуцирующих коагулопатию у септических больных [17].

Микробиологические аспекты сепсиса. В современном мире глобальные изменения экологии вообще и микроэкологии в частности сопровождаются ростом распространенности бактериальных инфекций, что чаще всего можно наблюдать среди наиболее ослабленного контингента больных, по тяжести состояния госпитализированных в стационар. С одной стороны, этиология таких инфекций связана с так называемыми условно-патогенными бактериями, входящими в состав микробиоты человека, которые ранее не относили к возбудителям, например эпидермальный стафилококк. С другой стороны, в качестве этиологически значимых микроорганизмов все чаще называют неферментирующие грамотрицательные бактерии, не свойственные организму человека, для которых более естественна колонизация влажных объектов окружающей среды (например, *Pseudomonas spp*., *Acinetobacter spp*., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkhalderia cepacia* и др.). Важно подчеркнуть, что все эти «современные возбудители» часто не обладают какими-либо особыми признаками патогенности/вирулентности по сравнению с известными ранее. Но все «современные проблемные возбудители» обладают одним общим свойством — способностью противостоять антимикробной терапии. В условиях чрезвычайно широкого применения антибиотиков бактерии приобретают все более изощренные формы защиты, позволяющие им беспрепятственно выживать и размножаться в присутствии антибиотиков самых последних поколений. Так, «проблемные» стафилококки (*MRSA*, *MRSE*) защищаются от большинства антибиотиков благодаря механизму метициллинрезистентности, «проблемные» энтеробактерии (*Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*) — путем продукции β-лактамаз расширенного спектра (ESBL), а неферментирующие бактерии нередко можно охарактеризовать как «панрезистентные» в связи с появлением у них способности разрушать не только цефалоспориновые антибиотики, но и препараты из группы карбапенемов, синтезируя в присутствии последних ферменты карбапенемазы.

При развитии сепсиса в условиях стационара, особенно в отделении реаниматологии, можно заведомо утверждать, что он вызван больничными полирезистентными штаммами. Поэтому при выборе антибиотиков в таких случаях наиболее часто рекомендуют комбинированный режим терапии по принципу деэскалации, например, карбапенем + линезолид. Его называют жизнеспасающим, так как в настоящее время у врачей практически нет альтернативы. В мире продолжается интенсивный научный поиск новых механизмов и новых решений проблемы антибиотикорезистентности.

Европейский центр контроля за заболеваниями констатирует, что в Европе ежегодно почти 25 тыс. человек могут умирать в связи с резистентностью бактерий к антибиотикам [18]. В Барселонской декларации (2012), принятой на 17-м конгрессе по инфекциям, обращают внимание на необходимость выявления и изоляции больных — носителей штаммов, которые продуцируют карбапенемазы, например MDM-1. Специалисты из США и стран Европы констатируют, что эпицентром развития антибиотикорезистентности являются отделения реаниматологии, где до

80% пациентов получают антибиотики, а вероятность передачи штаммов от больного к больному чрезвычайно высока. В создавшейся ситуации самые главные рекомендации следующие:

а) использовать антибиотики только в случае, если они действительно необходимы;

б) систематически, каждые 2—3 дня, оценивать эффективность лечения и целесообразность его продолжения [18].

По данным литературы, можно привести перечень большого числа микроорганизмов разных видов, участие которых в этиологии сепсиса документировано. В то же время, следует считать устаревшими традиционные представления о «стафилококковом», «синегнойном» и прочих вариантах моноэтиологичного сепсиса, основанные на результатах положительной гемокультуры. Любой культуральный метод при посеве крови лишь позволяет выявить рост той или иной жизнеспособной гемокультуры в той или иной питательной среде, но не отражает реальную этиологию септического процесса [7]. В качестве примера можно привести работу M. Crowder и соавт. [19] из Канады, где изучены более 150 образцов крови больных с применением современных технологий, в частности метода молекулярного профилирования ДНК цельной крови — terminal restriction fragment-length polymorphism (TRLFP). В результате авторы вынуждены объективно признать: сепсис по своей природе всегда имеет полимикробную этиологию.

О биомаркерах. Возможности классической микробиологической диагностики сепсиса ограничены выявлением этиологии бактериемии, поиском микроба-возбудителя в материале из гнойно-воспалительного очага и получением антибиотикограммы. Главное — работа с микроорганизмом, который предварительно должен быть выращен на искусственных средах. В то же время нельзя не учитывать, следующее:

— в развитии сепсиса активную роль играет микробиота хозяина;

— сотни видов бактерий, населяющих биоценоз человека, распознаются лишь по ДНК, так как не культивируются, т. е. не способны расти на питательных средах с получением чистой культуры, а значит не могут быть идентифицированы, в том числе, с применением самой современной технологии MALDI TOF MS;

— при получении результата микробиологического исследования врач не может быть абсолютно уверен, что развитие или обострение инфекционного процесса у конкретного больного связано именно с тем микроорганизмом, который вырос на питательных средах в лаборатории. Более того, врач не может быть уверен, что именно инфекция определяет тяжесть состояния конкретного больного в данный момент, так как выделенный и идентифицированный микроорганизм может свидетельствовать о контаминации/колонизации раны, трахеи, катетера и т.д.

Поэтому клиницисты, работающие с тяжелыми больными, все больше склоняются к необходимости использовать в ежедневной практике биомаркеры бактериальных инфекций. Например, на ISF 2012 г. группой авторов [20] представлены результаты определения уровня ПКТ в сопоставлении с классическими предикторами инфекции бактериальной инфекции — СРБ и уровнем лейкоцитов у 148 взрослых людей **(табл. 1)**.

Работа выполнялась на этапе внедрения теста на ПКТ двух крупных госпиталей Албании (Университетский центр матери Терезы и Американский госпиталь). Авторы отмечают, что в группе сепсиса положительную гемокультуру удалось зарегистрировать всего в 40,6% случаев. На основании полученных данных авторы убедили врачебный персонал этих госпиталей в целесообразности применения теста на ПКТ уже на этапе поступления больных в инфекционные отделения и предложили использовать тест на ПКТ для индивидуального мониторинга наряду с традиционными лабораторными показателями.

В другой работе K. McAllister и соавт. [21] из Германии, выполненной на группе новорожденных (n=350) первых 2 нед жизни (возраст 2,29±10,37 дня, недоношенных 30%) также показано, что результаты исследования гемокультуры не позволяют подтвердить или исключить диагноз сепсиса. Авторы доказывают необходимость применения биомаркера ПКТ, называя его в сочетании с СРБ «золотым стандартом» в диагностике неонатального сепсиса.

Это направление в диагностике интенсивно развивается, появляются знания о новых возможностях биомаркера ПКТ, который теперь успешно применяется не только для ранней диагностики сепсиса, но и для управления антибиотикотерапией в отделениях реаниматологии, в том числе для мониторинга эффективности лечения [22—27].

Одновременно продолжается поиск новых биомаркеров, специфичных для различных повреждений тканей и органов. Среди них следует отметить биомаркер дисфункции эндотелия ESM-1 (endothelial cell specific molecule — специфическая молекула эндотелиальной клетки), или эндокан. По данным французских исследователей [28], уровень ESM-1 является дополнительным критерием тяжести у больных с СВО, но не коррелирует с ПКТ и СРБ. Показано, что у 67 больных с сочетанной травмой снижение концентраций эндокана в сыворотке крови уже за 72 ч является прогностическим критерием развития острого повреждения легких (чувствительность 85%, специфичность 100%).

Исследователи из Германии J. Goschl и соавт. [29] представили новый биомаркер острого повреждения почек KIM-1 (kidney injury molecule-1): в работе на 38 больных с септическим шоком продемонстрированы возможности KIM-1 как прогностического фактора выживаемости этой тяжелой категории больных.

В другой тяжелой группе — у оперированных больных с вторичным перитонитом (n=91) высокую диагностическую точность в определении тяжести перитонита и прогнозе летального исхода проявил биомаркер PSP/reg (pancreatic stone protein), который также рекомендован для использования в отделениях реанимации [30].

Биомаркер пресепсин представляет собой гуморальный белок, специфический для фагоцитоза, который образуется в результате каскада реакций из mCD14 — мембранного рецептора макрофагов при связывании бактерий (как грамположительных, так и грамотрицательных) рецептором TLR4. Он открыт в 2005 г. в Японии и запатентован как биохимический маркер уровня фагоцитоза в 2011 г. [31]. Показано, что его уровень в крови повышается уже через 1,5—2 ч после индукции фагоцитоза [32]. Интерпретация повышения уровня пресепсина в различных клинических ситуациях и практическое значение этого маркера в настоящее время находится на стадии изучения.

Ряд исследователей фокусируют внимание на изучении гипореактивной фазы сепсиса или так называемого иммунопаралича, обращая внимание на снижение продукции активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами [33].

Сепсис в отделениях реаниматологии. Прогресс медицины — это прежде всего оказание хирургической помощи и реанимационного пособия для продления жизни наиболее ослабленным больным. Международный опыт показывает, что этот процесс сопровождается ростом числа отделений интенсивного лечения,

Таблица 1. **Сравнение трех лабораторных показателей — ПКТ, СРБ и количества лейкоцитов — в группах больных с сепсисом и системным воспалительным ответом (СВО) [20]**

Показатель	Больные с сепсисом (n=59)	Больные с СВО (n=64)	Группа контроля (n=20)
ПКТ, нг/мл	17,8	<2	0,5—2
СРБ, нг/л	37,3	21,3	0—5
Число лейкоцитов, $\cdot 10^3$ кл/мл	13,7	11,6	3,5—10

расширением их коечного фонда. Закономерно, что проблема сепсиса чрезвычайно актуальна для отделений анестезиологии и реаниматологии, где концентрируются наиболее тяжелые больные из группы высокого риска развития инфекционных осложнений. Европейские эпидемиологические исследования EPIC I и EPIC II показали, что сепсис широко распространен в отделениях интенсивного лечения практически любого профиля (хирургической реанимации, онкогематологии, кардиореанимации, ожоговые, неонатальные и т.д.), но самое главное — именно сепсис с ПОН служит ведущей причиной летальности в этих отделениях. В **табл. 2** представлены сводные данные мировой статистики о частоте развития сепсиса у больных, находящихся в отделениях интенсивного лечения, в экономически развитых странах.

Причины послеоперационного сепсиса нельзя объяснить нарушениями асептики или свести к санитарно-эпидемиологическим недоработкам в хирургическом стационаре. Как отмечалось, проблема сепсиса наиболее остро стоит в ведущих клиниках Западной Европы, США и Японии, т.е. именно там, где концентрируются пациенты с самым высоким риском и хирургические вмешательства выполняются при таких заболеваниях, которые недавно считались неоперабельными.

О новых стратегиях лечения сепсиса. Сепсис — прогрессирующий патологический процесс, исключающий возможность самоизлечения. У больного сепсисом избежать летального исхода можно лишь при своевременном назначении комплексного этиопатогенетического лечения.

Существует фраза: «Искусство лечения сепсиса — это вся медицина и еще немного». Достаточно перечислить только основные «блоки» лечения: хирургическая санация очагов инфекции, антибактериальная терапия, инфузионная терапия, использование вазопрессоров, инотропная терапия, искусственная вентиляция легких, терапия, замещающая функцию почек, и т.д.

Важное требование: антибактериальная терапия должна начаться как можно раньше — непосредственно после постановки диагноза. Желательно перед введением антибиотиков взять необходимые пробы (кровь, раневое отделяемое, гной и т.д.) для выполнения микробиологических исследований. Постановка диагноза сепсиса, т.е. появление признаков манифестации инфекции или системной реакции на бактериальное воспаление, свидетельствует о неадекватности проводимой ранее терапии данного больного. При коррекции всего комплекса интенсивного лечения и хирургического пособия очень важно обеспечить адекватность антибиотикотерапии. Если пациент уже получал антибиотики, то в течение часа необходимо их заменить другими препаратами, активными в отношении полирезистентных (так называемых проблемных) возбудителей.

В последние два десятилетия в мире предложен, экспериментально обоснован, разработан и апробирован в клинике целый ряд новых стратегий лечения сепсиса. В отличие от классической терапии, в этих стратегиях подразумевалось изменение основной точки приложения лечебного воздействия, поэтому ниже название стратегий приведено в зависимости от выбранной мишени.

Новые стратегии лечения сепсиса по выбору «мишени», уже прошедшие клинические испытания [9]:

1. Антиэндотоксиновые: НА-ТА (моноклональные антитела), ES (специфические антитела к эндотоксину), LPS-analogs (аналоги липополисахарида).

2. Антицитокиновые: anti-TNF antibodes (антитела к фактору некроза опухоли — ФНО), TNF-receptors (рецепторы к ФНО), IL-1 (антитела к интерлейкину-1).

3. Стратегии против других медиаторов: Nitric oxide (ингибиторы синтазы оксида азота) — L-NMMA (монометил-L-аргинин), methylene blue — GCI (метиленовый синий — ингибитор гуанилатциклазы), PAF acethylhydrolase (ацетилгидролаза, разрушающая тромбоцитактивирующий фактор), Arachidonic acid metabolites (метаболиты арахидоновой кислоты).

4. Антикоагуляционные: antitrombin III (антитромбин III), tissue factor pathway activator (активатор клеточных факторов), activated protein C (активированный белок С — зигрис).

5. Иммуностимулирующие: GCSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов), IFN (интерферон), Immunonutrition (иммунное питание).

6. Элиминационные: haemofiltration (гемофильтрация).

На предварительных этапах в экспериментах на животных новые лечебные препараты давали весьма обнадеживающие результаты, и каждый раз исследователям казалось, что ключ к решению проблемы лечения сепсиса, наконец, найден. С целью объективной клинической оценки эффективности перечисленных выше препаратов для каждого из них были организованы международные многоцентровые контролируемые исследования. Обязательным требованием к структуре этих исследований были рандомизация больных в исследуемую и контрольную группы, использование двойного слепого метода, применение плацебо. Однако в результате экспериментальные данные о снижении летальности не подтвердились в клинике, т.е. во всех этих исследованиях применение новых технологий не привело к достоверному повышению выживаемости больных сепсисом.

Появились сообщения о локальных инициативах, направленных на снижение летальности от сепсиса. Так, в 21 госпитале штата Калифорния (США) после разбора 50 летальных случаев в каждом из госпиталей администрация и врачебный персонал убедились в том, что именно сепсис является ведущей причиной госпитальной летальности. Создана мультидисциплинарная команда, разработан алгоритм быстрой идентификации сепсиса, единая электронная база данных, система быстрого реагирования, региональная консультативная помощь. Число зарегистрированных случаев сепсиса выросло с 35,7 до 98,3 на 1000 госпитализированных, но благодаря ранней адекватной терапии все показатели лечения улучшились, а общая летальность в госпиталях снизилась на 14% [34].

В последние несколько лет растет число исследований, выполненных в достаточно авторитетных клиниках Западной Европы, подтверждающих реальную возможность снизить число случаев инфекции и летальность в отделениях реанимации при использовании стратегии антибиотикотерапии, названную «селективной деконтаминацией». Суть ее — введение энтерально для деконтаминации кишечника и/или ротоглотки антибиотиков, селективно воздействующих на условно-патогенную аэробную и не влияющих на анаэробную микрофлору. Краеугольным камнем в многолетней дискуссии «за» и «против» селективной деконтаминации был вопрос о потенциальной опасности роста антибиотикорезистентности при дополнительном введении пероральных антибиотиков. Наконец, получен долгожданный ответ на этот вопрос: группой канадских ученых проведен детальный метаанализ более 64 (из них 47 рандомизированные контролируемые), оригинальных исследований, в которых применялась стратегия селективной деконтаминации, и доказано, что развитие резистентности в отделениях интенсивной терапии не связано с селективной деконтаминацией [35].

Таблица 2. **Частота развития сепсиса в отделениях анестезиологии и реаниматологии (по данным зарубежных исследований)**

Исследования	Частота развития сепсиса, %
Международные:	
Episepsis	14,3
Eurosepsis	13,7
SOAP	35
В отдельных странах Европы:	
Франция	9
Нидерланды	29
Великобритания	27,1
Германия	11
В других экономически развитых странах:	
Австралия	9,0
Канада, США	16,3

Ведущая причина смерти при сепсисе. Детальный ретроспективный анализ причин летальных исходов проведен группой авторов [36] по базе данных 28 стран, содержащей все сведения о 4459 больных тяжелым сепсисом. Показано следующее: в 28-дневный срок с момента постановки диагноза сепсиса умер 1201 больной, т.е. летальность составила 27%. Анализ показал, что для всех умерших больных характерно повышение в динамике индивидуальных показателей шкалы SOFA, которая, как известно, отражает выраженность органных нарушений.

Основными причинами смерти были у 43% больных — ПОН, ассоциированная с сепсисом, у 22,6% — рефрактерный септический шок, у 13% — респираторные нарушения, реже — другое.

Таким образом, не случайно, а вполне обоснованно в центре внимания исследователей находятся механизмы ПОН, развивающейся у больных сепсисом.

Результаты патолого-анатомических исследований органов и тканей у больных, умерших от сепсиса, удивляют исследователей несоответствием гистологических находок степени дисфункции органов. Патологоанатомы отмечают: «У пациентов, умерших от сепсиса, органы выглядят нормальными...» [37]. Обращают внимание следующие факты: у умерших от сепсиса клетки сердца, почек, печени и легких подвергнуты минимальным изменениям; у пациентов с клиническими признаками миокардиальной депрессии отсутствовали данные о повреждении кардиомиоцитов; у больных сепсисом и острой почечной недостаточностью нефроны и канальцы сохранны.

Поиск новых концепций сепсиса. Вполне логично появление концепции о ведущей роли дисфункции митохондрий (ДМ) при сепсисе [38]. В последние годы получены доказательства, что при сепсисе в условиях пролонгированного воспаления, гипоксии тканей, эндокринной перестройки и др. происходит подавление активности, повреждение митохондрий и снижение синтеза протеинов.

Митохондрии — внутриклеточные органеллы размером с бактерию (около 1×2 мкм). Объемная доля митохондрий в клетке наряду с другими органеллами довольно значительна, а функциональное значение невозможно переоценить. Так, обычно в клетке содержится около 1000—2000 митохондрий, общий объем которых составляет до 25% от общего объема клетки. Митохондрии покрыты двумя мембранами. Наружная мембрана гладкая, внутренняя имеет выросты внутрь — кристы, которые увеличивают площадь внутренней мембраны, чтобы расположить на ней как можно больше ферментов клеточного дыхания. Внутренняя среда митохондрии называется матриксом. В нем находятся кольцевая ДНК и мелкие рибосомы, за счет которых митохондрии самостоятельно синтезируют для себя часть белков, поэтому их называют полуавтономными органоидами. Основная функция митохондрий — обеспечение клеточного дыхания, так как они поставляют энергию для жизнедеятельности клетки, являются «энергетическими станциями клетки».

С учетом изложенного понятно, что в случае воздействия факторов, приводящих к тотальной ДМ, вполне вероятно развитие ПОН даже в отсутствие видимых повреждений (некрозов) органов и тканей. Именно такую ПОН наблюдают при сепсисе. Можно привести перечень вероятных факторов, способствующих ДМ при сепсисе (гипоксия, медиаторы воспаления и т.д.), однако окончательно природа повреждающих агентов пока не установлена.

Одна из новых концепций сепсиса условно названа концепцией гибернации. Приведенные выше факты позволяют рассматривать ПОН при сепсисе как временное состояние «замирания» или «засыпания» метаболизма клеток, схожее с известным в природе явлением гибернации. Этот адаптивный механизм, по мнению M. Singer [39], является своего рода защитной реакцией на меняющиеся условия существования и предотвращает массивную гибель клеток. Крайне важно, что на ранних стадиях это состояние является обратимым, т.е. благоприятный исход тем более вероятен, чем раньше сепсис будет распознан. Решающую роль, соответственно, приобретает адекватная ориентированная на цель терапия. Однако для выбора верной мишени нужны новые знания о механизмах развития этой «гибернации». То, что дисфункции при сепсисе подвергаются клетки разных органов, косвенно указывает на существование универсального механизма регуляции и универсальной мишени.

Как уже указывалось выше, ряд авторов предлагают рассматривать ПОН как своеобразную реакцию адаптации, сходную с явлением гибернации — через ингибицию митохондрий. Одна из версий заключается в том, что прямое повреждающее действие на митохондрии могут оказывать такие эндогенные газообразные соединения, как оксид азота (NO), оксид углерода (CO), сероводород (H_2S), тем более что все три газа образуются при воспалении. В литературе есть данные о способности этих газов ингибировать IV комплекс дыхательной цепи митохондрий, препятствуя передаче электронов и образованию супероксид-радикалов, которые ведут к формированию пероксинитритов, а более реактивные формы ингибируют I комплекс обратимо через нитрозилирование или необратимо через нитрование [40]. При истощении глутатиона — важного митохондриального антиоксиданта, возникает повреждение комплекса I дыхательной цепи митохондрий активными формами кислорода.

Результаты наших исследований в области микробного метаболизма легли в основу нового направления в изучении сепсиса — роли бактериальных экзометаболитов в развитии сепсиса, в том числе посредством влияния метаболитов микробного происхождения на функции митохондрий.

Микробиом и экзометаболиты бактерий. В организме человека различают четыре группы тканей — эпителиальную, соединительную, нервную и мышечную. «Пятой тканью» называют микробиом человека, т.е. совокупность клеток микроорганизмов, населяющих биоценозы, прежде всего кишечник человека. В настоящее время можно говорить о реальном участии так называемой пятой ткани в метаболических процессах организма человека.

Микробиом здорового человека насчитывает 500—1000 видов микроорганизмов и состоит из астрономического числа микробных клеток (10^{13}—10^{14}). Важно иметь в виду, что число генов у микробиоты кишечника в 100 раз больше, чем в геноме человека [41]. Этим и объясняется значительно более высокая приспособляемость микробиома к изменениям условий среды обитания по сравнению с организмом самого человека [42, 43]. Поскольку для микробиома именно организм человека является средой, критические состояния, сопровождающиеся изменениями параметров гомеостаза человека, бактериями будут переноситься лучше, чем клетками самого человека, — за счет расширенных возможностей к экспрессии генов, обеспечивающих выживание бактерий в измененных условиях. Другими словами, прогрессирование любого тяжелого заболевания неизменно приводит к нарушениям метаболизма, а клетки и ткани организма человека имеют в сравнительном плане более ограниченные компенсаторные возможности в поддержании жизнедеятельности, чем микробиом.

Важно отдавать себе отчет, что микробиом не просто выживает, а на определенных этапах заболевания (при развитии органных нарушений, т. е. при критических состояниях) начинает работать против организма хозяина в биологическом плане, по-видимому, воспринимая человека (его ткани, органы, клетки и субклеточные структуры — митохондрии) как конкурента в условиях ограниченных ресурсов.

В основе нашего научного поиска лежат представления о том, что микробиом располагает системой сигнальных молекул, которые в норме направлены на регуляцию метаболической активности и численности составляющих его сотен видов бактерий. В случае развития критического состояния ряд сигнальных молекул «устремляются» во внутреннюю среду человека (кровь), а в качестве основной мишени «выбирают» клетки организма хозяина (и/или митохондрии). Нам удалось установить химическую структуру низкомолекулярных микробных метаболитов, которые продуцируются и потребляются бактериями, составляющими микробиоту здорового организма. Наиболее значимые из них имеют ароматическое строение, поэтому мы их называем «ароматические микробные метаболиты» (АММ). Установлено, что их уровни в крови человека достоверно изменяются при сепсисе. Так, некоторые из АММ в крови повышаются при сепсисе мно-

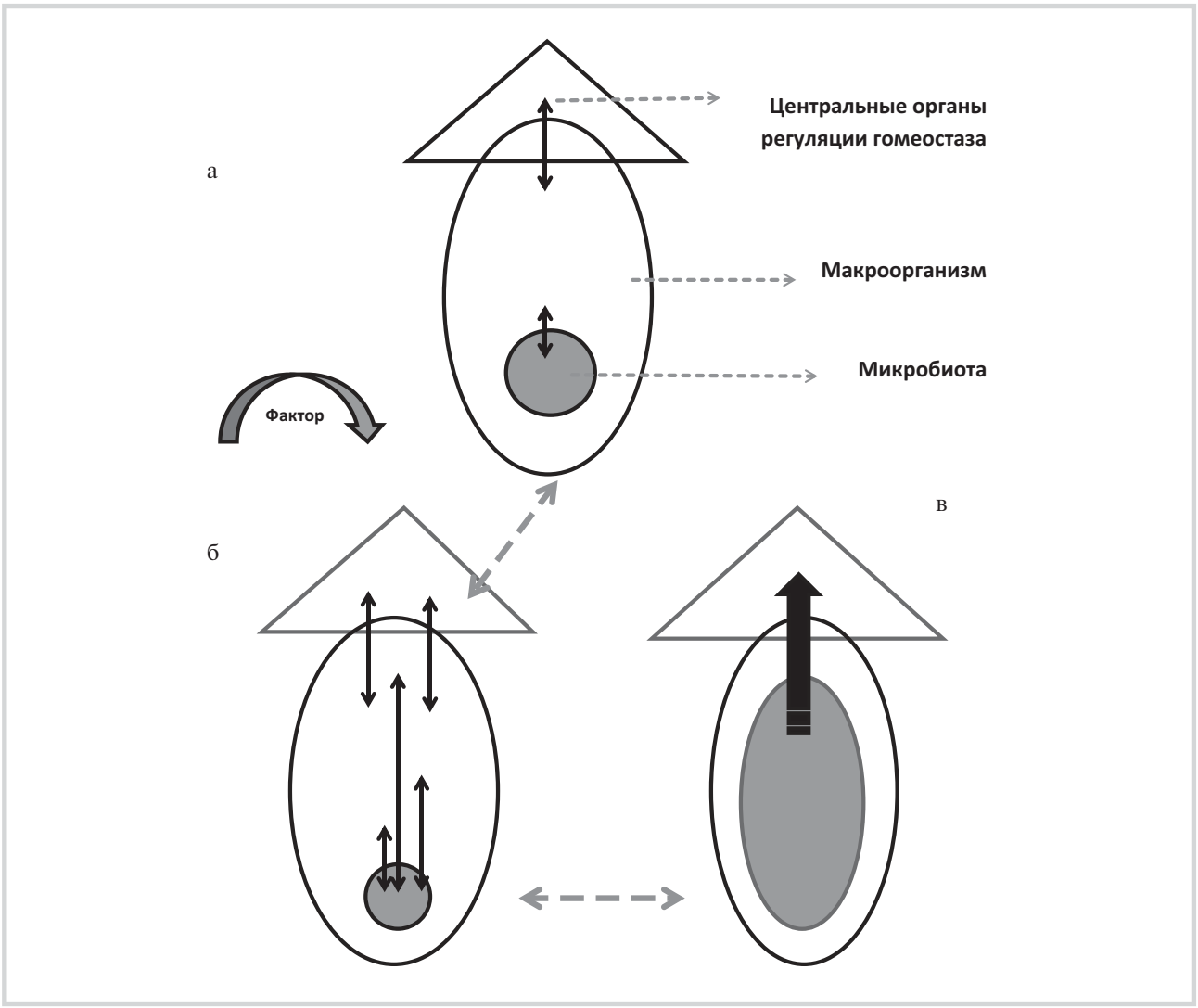

Иллюстрация к гипотезе о развитии сепсиса как состояния метаболической дезадаптации под влиянием метаболитов микробиоты (термин «микробиота» объединяет микрофлору биоценозов человека и его гнойно-воспалительных очагов).

а — в состоянии здоровья взаимодействие метаболитов микробиоты и организма хозяина контролируется центральными органами регуляции и обеспечивает поддержание гомеостаза; б — под действием повреждающих факторов сохранение и поддержание гомеостаза возможно в условиях активации систем регуляции и адекватного лечения, обеспечивающего подавление метаболической активности микробиоты; в — при несвоевременном/неадекватном лечении и/или первичной чрезмерной микробной нагрузке метаболиты бактерий преодолевают гематоэнцефалический барьер и «перепрограммируют» органы центральной регуляции метаболизма, запуская механизм умирания макроорганизма.

гократно, в 8—10 раз и более. Это позволяет использовать определенные микробные метаболиты для диагностики сепсиса [44], а их суммарное количество — для мониторинга эффективности лечения, в качестве маркеров, отражающих степень микробной нагрузки.

Установлено, что и негидроксилированные и гидроксилированные АММ способны влиять на функцию митохондрий [45—47], но точки приложения их действия и эффекты существенно различаются.

Получены также данные, что именно гидроксилированные АММ, доминирующие в метаболическом профиле фенольных метаболитов сыворотки крови у больных сепсисом, влияют на функциональное состояние нейтрофилов, подавляя их активность. Это может играть существенную роль в развитии иммуносупрессии. Результаты клинических и экспериментальных исследований участия АММ в септическом процессе отражены в публикациях последних лет [48—53].

Важно отметить, что предложенная нами концепция о роли АММ в патогенезе сепсиса не отрицает, а, напротив, может логично объединить приведенные выше представления о роли митохондриальных и метаболических нарушений, а также объяснить загадочный механизм обратимости органных дисфункций на ранних стадиях септического процесса.

Заключение

Сепсис нередко называют самым загадочным заболеванием человека. Известное с давних времен, это заболевание попрежнему характеризуется вечными вопросами без ответов, непредсказуемостью, неуправляемостью... Загадочность выглядела

бы очень привлекательной для исследователей, склонных к разгадыванию тайн природы, если бы эта «мистерия сепсиса» не оборачивались огромными человеческими потерями.

Данные международных исследований о высокой частоте и растущей доли сепсиса в структуре летальности среди самых разных категорий больных свидетельствуют о его патоморфозе. Раньше клиническая картина сепсиса чаще всего была представлена септикопиемией, с наличием гнойно-воспалительных очагов и метастазов в органах. В последние десятилетия в мире растет число летальных исходов от так называемого нехирургического сепсиса, протекающего с ПОН, причем нарушение функций органов не связано с гибелью клеток, а носит функциональный характер. Такой вариант течения укладывается в описание скорее «синдрома» или «состояния», чем «болезни», тем более что этот процесс развивается на фоне какого-то другого заболевания (инсульт, сахарный диабет, опухоль) или повреждения (травма, ранение, операция).

Симптомокомплекс манифестации инфекции, включающий стойкие системные нарушения (терморегуляции, сердечно-сосудистой деятельности, функции дыхания, обмена и т.д.), указывает на вовлеченность в процесс высших органов регуляции, отвечающих за постоянство внутренней среды. При прогрессировании септического процесса продолжительность и, нередко, необратимость нейрогормональных и органно-системных нарушений позволяет предполагать высокую вероятность развития выраженной дисфункции не только периферических органов, но и гипоталамо-гипофизарных структур. В прежние годы было принято считать, что основными медиаторами органных нарушений выступают цитокины, однако при попытках лечения специально разработанными антицитокиновыми препаратами не удалось снизить летальность от сепсиса [9], поэтому в настоящее время поиск новых патогенетических факторов еще более актуален.

В свете представлений об интеграции метаболизма и его микробиоты [50] логично предположить, что АММ способны проникать через гематоэнцефалический барьер и проявлять свои биологические эффекты в клетке (например, через их рецепторный аппарат и внутриклеточные структуры — митохондрии) гипоталамо-гипофизарных центров регуляции гомеостаза.

Приведенные данные легли в основу рабочей гипотезы о влиянии бактерий посредством своих низкомолекулярных экзометаболитов, а именно АММ, на нейрогормональную регуляцию организма хозяина вплоть до уровня высшего вегетативного центра. В свете этой гипотезы момент манифестации инфекции, т. е. развития состояния под названием «сепсис», означает высшую степень метаболической дезадаптации и как результат последующее «перепрограммирование» гипоталамо-гипофизарной регуляции метаболизма под воздействием АММ в пользу микробиоты, т.е. по сути запуск механизма умирания **(см. рисунок)**.

Если гипотеза о роли АММ найдет свое подтверждение в дальнейших исследованиях, это поможет дать ответы на многие вопросы. Например, почему при развитии сепсиса становится невозможной самокоррекция глубоких метаболических нарушений, но своевременная и адекватная антибиотикотерапия (если она реально оптимизирует состав микробных метаболитов) в большинстве случаев делает этот процесс обратимым и способствует восстановлению жизненно важных функций в организме больного.

Мы считаем, что стоим на пороге принципиально новых решений в диагностике и лечении сепсиса, основанных на концепции о роли микробных метаболитов в его механизмах.

Статья подготовлена в рамках научного проекта НК 13-04-01758, поддержанного грантом Российского Фонда фундаментальных исследований (РФФИ) от 18.04.2013 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. Chest 2009; 136 (Suppl 5): e28.
2. Сепсис в начале XXI века. Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М: Литтерра 2006.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. М: МИА 2011.
4. *Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др.* Сепсис: клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: руководство для врачей. Петрозаводск: ИнтелТек 2004.
5. *Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013; 39 (2): 165—228.
6. *Fein A.M., Fink M.P., Bone R.C. et al.* Sepsis and Multiorgan Failure. Philadelphia: Saunders 2002.
7. *Бокерия Л.А., Белобородова Н.В.* Инфекция в кардиохирургии. М: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2007.
8. *Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344 (10): 699—709.
9. *Vincent J.L., Abraham E.* The last 100 Years of Sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (3): 256—263.
10. *Abraham E., Reinhart K., Opal S. et al.* Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290 (2): 238—247.
11. *Warren B.L., Eid A., Singer P. et al.* Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286 (15): 1869—1878.
12. *Ranieri V.M., Thompson B.T., Barie P.S. et al.* Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. N Engl J Med 2012; 366 (22): 2055—2064.
13. *Iba T., Aihara K., Watanabe S. et al.* Recombinant thrombomodulin improves the visceral microcirculation by attenuating the leukocyte-endothelial interaction in a rat LPS model. Thromb Res 2013; 131 (4): 295—299.
14. *Saito H., Maruyama I., Shimazaki S. et al.* Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. J Thromb Haemost 2007; 5 (1): 31—41.
15. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase-2B Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin, ART-123, in Patients with Sepsis and Suspected Disseminated Intravascular Coagulation. [Электронный ресурс]: http://www.artisanpharma.net/news.htm
16. Phase 3 Safety and Efficacy Study of ART-123 in Subjects With Severe Sepsis and Coagulopathy. [Электронный ресурс]: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01598831?term=ART-123&rank=2
17. *Iba T., Nagaoka I., Boulat M.* The anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. Thromb Res 2013; 131 (5): 383—389.

18. *Carlet J.M., Artigas A., Niederman M.S., Torres A.* The Barcelona Declaration from the World Alliance against Antibiotic Resistance: engagement of intensivists. Crit Care 2012; 16 (4): 145.
19. *Crowder F.M., Conly J.M., Surette M.G.* A microbiome approach to sepsis: development and case-study application of novel methods for detection and isolation of microbes from whole blood. Critical Care 2012; 16 (Suppl 3): P111.
20. *Puca E., Pipero P., Pilaca A. et al.* Evaluation of procalcitonin in patients with sepsis in Albanian adults. Critical Care 2012; 16 (Suppl 3): P116.
21. *McAllister K., Sheridan-Pereira M., O'Sullivan N. et al.* Clinical utility of using C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers for a novel neonatal sepsis diagnostic platform (ASCMicroPlat). Critical Care 2012; 16 (Suppl 3): P106.
22. *Tang B.M.P., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S.* Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007; 7 (3): 210—217.
23. *Bouadma L., Luyt Ch.-E., Tubach F. at al.* Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010; 375 (9713): 463—474.
24. *Afshari A., Harbarth S.* Procalcitonin as diagnostic biomarker of sepsis. Lancet Infect Dis 2013; 13 (5): 382—384.
25. *Cand C.W., Cand A.P., Brunkhorst F.M., Schlattmann P.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013; 13 (5): 426—435.
26. *Jensen J.U., Hein L., Lundgren B. et al.* Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit. Crit Care Med 2011; 39: 2048—2058.
27. *Riedel S.* Procalcitonin and antibiotic therapy: Can we improve antimicrobial stewardship in the intensive care setting? Care Med 2012; 40 (8): 2499—2450.
28. *Lassalle P., Freitas Caires N.De., Portier L. et al.* Endothelial cell specific molecule 1 is today a relevant marker of respiratory failure in sepsis and polytrauma patients. Critical Care 2012; 16 (Suppl 3): P110.
29. *Göschl J., Sudhoff L., Koehler M. et al.* Is urinary kidney injury molecule-1 a good marker for acute kidney injury in septic shock? Critical Care 2012; 16 (Suppl 3): P59.
30. *Gukasjan R., Raptis D., Schulz H.U. et al.* Pancreatic stone protein: a new predictor of outcome in patients with peritonitis. Critical Care 2012; 16 (Suppl 3): P62.
31. Патент US 2011/0086381 A1, Katsuki Naito (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.)
32. *Naito K., Shirakawa K., Naitou K. et al.* The new sepsis marker, sCD14-ST, Induction mechanism in the rabbit sepsis models. Critical Care 2010; 14 (Suppl 2): P19.
33. *Kuchler L., Morbitzer V., Heeg A. et al.* Attenuated NOX2 expression impairs ROS production during the hypoinflammatory phase of sepsis. Critical Care 2012; 16 (Suppl 3): P51.
34. *Crawford B., Skeath M., Kaiser W.A.* Permanente Northern California sepsis mortality reduction initiative. Critical Care 2012; 16 (Suppl 3): P12.
35. *Daneman N., Sarwar S., Fowler R.A., Cuthbertson B.H.* Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013; 13 (4): 328—341.
36. *Vincent J.L., Nelson D.R., Williams M.D.* Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? Crit Care Med 2011; 39 (5): 1050—1055.
37. *Hotchkiss R.S., Karl I.E.* The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003; 348 (2): 138—150.
38. *Singer M.* Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. Crit Care Med 2007; 35 (Suppl 9): S441—448.
39. *Singer M.* Cellular Dysfunction in Sepsis. Clin Chest Med 2008; 29 (4): 655—660.
40. *Frost M.T., Wang Q., Moncada S., Singer M.* Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex I in activated macrophages. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 288 (2): R394—400.
41. *Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science 2006; 312: 1355—1359.
42. *Shenderov B.A.* Modern condition and prospective host microecology investigations. Microb Ecol Health Dis 2007; 19: 145—149.
43. *Shenderov B.A.* Metabiotics: novel idea or naturaldevelopment of probiotic conception. Microb Ecol Health Dis 2013; 24: 20399. [Электронный ресурс]: http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399
44. Патент на изобретение «Способ лабораторной диагностики сепсиса» № 2423704 от 10.07.2011. Белобородова Н.В., Оленин А.Ю., Ходакова А.С.
45. *Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V.* Toxic Effects of Microbial Phenolic Acids on the Functions of Mitochondria. Toxycology Letters 2008; 180: 182—188.
46. *Федотчева Н.И., Теплова В.В., Белобородова Н.В.* Участие фенольных кислот микробного происхождения в дисфункции митохондрий при сепсисе. Биол мембраны 2010; 1: 60—66.
47. *Федотчева Н.И., Теплова В.В., Белобородова Н.В.* Роль тиоловых антиоксидантов в восстановлении функций митохондрий, модифицированных микробными метаболитами. Биофизика 2012; 5: 820—826.
48. *Белобородова Н.В., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю., Федотчева Н.И.* Экзометаболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека. Биомед хим 2011; 1: 95—105.
49. *Белобородова Н.В., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю. и др.* Роль микробных экзометаболитов в гипоксической дисфункции митохондрий при сепсисе. Патогенез 2011; 3: 19.
50. *Белобородова Н.В.* Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. Общая реаниматол 2012; 4: 42—54.
51. *Белобородова Н.В., Оленин А.Ю., Ходакова А.С. и др.* Происхождение и клиническое значение низкомолекулярных фенольных метаболитов в сыворотке крови человека. Анестезиол и реаниматол 2012; 5: 37—41.
52. *Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A. et al.* Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. J Biomed Sci 2012; 19: 89.
53. *Beloborodova N.V., Olenin A.Y., Fedotcheva N.I. et al.* Effect of phenolic acids originating from microbes on mitochondria and neutrophils. Critical Care 2012; 16 (Suppl 3): P26.

Поступила 25.06.2013