

ХИРУРГИЧЕСКИЙ СЕПСИС: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

УДК 616.94—089

Поступила 4.01.2011 г.



А.И. Абелевич, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии им. А.И. Кожевникова

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Представлена современная классификация сепсиса, систематизирована и изложена клиническая картина, подробно рассмотрены вопросы лабораторной диагностики, определены принципы лечения. Проанализированы патологические изменения, возникающие при сепсисе со стороны различных органов и систем. Показан диагностический алгоритм, приемлемый как при наличии, так и при отсутствии лабораторной верификации заболевания. Стартовая антибактериальная терапия рекомендована как эмпирическая, зависящая от локализации первичного очага и системных проявлений инфекции, а также характера течения раневого процесса.

Ключевые слова: сепсис, хирургическая инфекция, микроорганизмы, санация, антибиотики.

English

Surgical sepsis: a current state of the problem

A.I. Abelevich, D.Med.Sc., Professor, the A.I. Kozhevnikov General Surgery Department

Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. Novgorod

An up-to-date sepsis classification is presented, a clinical presentation is systematized, and the problems of laboratory diagnostics are considered in detail. The treatment concepts are given. Pathological changes occurring in sepsis in various organs and systems are analyzed. There is shown a diagnostic algorithm acceptable both in the presence and in the absence of laboratory verification of a disease. A starting antibacterial therapy is recommended as empirical depending on the localization of a primary infection focus, the character of wound process and systemic infection manifestations.

Key words: sepsis, surgical infection, microorganisms, sanation, antibiotics.

Сепсис — слово греческого происхождения, означает разложение, гниение. Распространенность его в разных клиниках, и особенно в разных странах, различна. В странах Европы и Америки он обнаруживается в 15—20% наблюдений и является одной из главных причин летальных исходов в отделениях интенсивной терапии, в России же на его долю приходится менее 1% от всех хирургических болезней. Такая разница в заболеваемости и летальности объясняется не различием в качестве медицинской помощи, а несогласованностью классификаций и определений.

Этиология. Сепсис может быть вызван различными видами бактерий, вирусов или грибов. Наиболее распространены бактериальные формы заболевания.

В большинстве крупных медицинских центров частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса оказывается примерно одинаковой.

Патогенез. Основным пусковым механизмом сепсиса является взаимодействие бактерий или фрагментов бактериальной клетки с макрофагами и нейтрофилами. Под влиянием избыточной микробной нагрузки из них высвобождаются и поступают в кровяной ток медиаторы воспаления — цитокины, представляющие собой небольшие белково-пептидные информационные молекулы, синтезируемые кровяными клетками костного мозга. По механизму действия цитокины можно разделить на провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,

Для контактов: Абелевич Александр Исакович, тел. моб. +7 902-304-70-36; e-mail: aabelevich@yandex.ru.

фактор некроза опухоли — ФНО- α и др.), и противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимые рецепторы к ФНО- α и др.). Стержневая роль в генерализации воспалительной реакции принадлежит цитокину ФНО- α , способному накапливаться в системном кровотоке, в том числе и с помощью других медиаторов воспаления.

Чем больше количество бактериальных клеток и чем выше их вирулентность, тем активнее происходит процесс высвобождения цитокинов. Они и определяют наличие и выраженность системного ответа на воспаление, вызывая вазодилатацию, гиповолемию и ишемию тканей, способствуя повышению температуры тела, воспалительным изменениям крови, обуславливая гиперкоагуляцию. Гиповолемия и тканевая ишемия ведут к гипоперфузии органов, избыточному накоплению промежуточных продуктов нормального обмена (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), продуктов извращенного обмена (альдегиды, кетоны) и, в конце концов, к полиорганной недостаточности и летальному исходу.

В патогенезе септического шока большая роль отводится избыточной концентрации окиси азота, возникающей вследствие стимуляции макрофагов ФНО- α и ИЛ-1.

Избыточная микробная нагрузка приводит и к иммунологическим сдвигам. В ишемизированных клетках синтезируются белки теплового шока, нарушающие функцию Т-лимфоцитов и ускоряющие их гибель. Снижается активность В-лимфоцитов, что способствует уменьшению синтеза иммуноглобулинов.

Таким образом, главными патогенетическими факторами возникновения сепсиса являются большое количество бактерий, их вирулентность и истощение защитных сил организма.

Современная классификация сепсиса. В настоящее время сепсис принято делить по степени тяжести и в зависимости от входных ворот инфекции.

По степени тяжести:

сепсис — системный ответ на воспаление инфекционного генеза; чаще всего соответствует состоянию средней тяжести; гипотензия или органная дисфункция отсутствуют;

тяжелый сепсис или сепсис-синдром — системный ответ на воспаление с дисфункцией хотя бы одного органа или гипотензией менее 90 мм рт. ст.; соответствует тяжелому состоянию больного;

септический шок — сепсис с гипотензией, сохраняющейся, несмотря на адекватную коррекцию гиповолемии; соответствует состоянию крайней тяжести.

В зависимости от входных ворот инфекции: хирургический, гинекологический, урологический, одонтогенный, тонзиллярный, раневой и т.д.

Клиническая картина. Патологические процессы, наблюдаемые при сепсисе, затрагивают практически все органы и системы организма.

Нарушение терморегуляции проявляется в виде гипертермии, гектической лихорадки, сотрясающего озноба. В терминальную фазу нередко наблюдается снижение температуры тела ниже нормы.

Изменения со стороны ЦНС — нарушение ментального статуса — проявляются в виде дезориентации, сонливости, спутанного сознания, возбуждения или заторможенности. Кома возможна, но не характерна.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются тахикардия, вазодилатация в сочетании с вазоконстрикцией, падение сосудистого тонуса, снижение артериального давления, депрессия миокарда и уменьшение сердечного выброса.

Со стороны системы дыхания преобладают одышка, респираторный алкалоз, ослабление дыхательной мускулатуры, диффузные инфильтраты в легких, отек легких. При тяжелом сепсисе часто развивается респираторный дистресс-синдром взрослых в форме интерстициального отека межальвеолярных перегородок, препятствующего газообмену в легких.

Изменения в почках проявляются в виде гипоперфузии, повреждения почечных канальцев, азотемии, олигурии. Патологические процессы в печени, селезенке манифестируются в виде желтухи, повышения уровня билирубина и трансаминаз. Объективно и при инструментальном исследовании наблюдаются гепатомегалия, спленомегалия.

Желудочно-кишечный тракт реагирует на сепсис тошнотой, рвотой, поносами, появляются или усиливаются боли в животе. В этих случаях опасна гипердиагностика перитонита, так как определить, первичны или вторичны абдоминальные симптомы, может быть крайне сложно, особенно у пациента, недавно перенесшего операцию на органах брюшной полости.

Характерные изменения в крови: нейтрофильный лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, вакуолизация и токсическая зернистость нейтрофилов, тромбоцитопения, эозинопения, снижение сывороточного железа, гипопротейнемия. Нарушение системной коагуляции происходит в виде активации коагуляционного каскада и угнетения фибринолиза, что усугубляет микроциркуляторные нарушения и гипоперфузию органов.

Клиническая картина сепсиса зависит от характера микробной флоры: грамположительная чаще вызывает нарушение работы сердечно-сосудистой системы, например инфекционный эндокардит с поражением клапанов сердца, грамотрицательная — гектическую лихорадку, ознобы, вторичное поражение желудочно-кишечного тракта.

Метастатические абсцессы могут возникать практически в любом участке организма, в том числе в ткани мозга, мозговых оболочках, в легких и плевре, в суставах. Если абсцессы крупные, то появляются дополнительные симптомы поражения соответствующего органа.

Септический шок — это сепсис с гипотензией при систолическом АД ниже 90 мм рт. ст. и гипоперфузией органов, несмотря на адекватную инфузионную терапию. Он возникает у каждого четвертого больного сепсисом, чаще вызывается грамотрицательной флорой и анаэробными микроорганизмами (кишечная палочка, синегнойная палочка, протей, бактероиды). В иностранной литературе септический шок определяется

как состояние, при котором ткани организма получают неадекватное количество кислорода в результате гипоперфузии, обусловленной высвобождением большого количества токсинов и биологически активных веществ под влиянием инфекции. Гипоксия является важнейшей причиной развития полиорганной недостаточности. Характерная клиническая картина шока, как правило, позволяет распознать сепсис без особых затруднений.

Диагностика сепсиса. Диагноз «сепсис» подразумевает наличие синдрома системной реакции на воспаление — ССРВ (англ. *SIRS — systemic inflammatory response syndrome*) и инфекционного агента (бактериального, вирусного или грибкового), вызвавшего ССРВ.

ССРВ диагностируется при наличии двух или более из следующих 4 признаков:

- а) температура — более 38° или менее 36°С;
- б) тахикардия — более 90 ударов в минуту;
- в) частота дыхания — более 20 в минуту;
- г) количество лейкоцитов крови — более $12 \cdot 10^9$ /л или менее $4 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерных форм — более 10%.

Инфекционный агент-возбудитель выявляется различными способами.

Лабораторная диагностика основана на выявлении маркеров системного воспаления: прокальцитонина, С-реактивного протеина, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α . Прокальцитонин является наиболее эффективным индикатором сепсиса, его свойства позволяют проводить дифференциальную диагностику бактериального и небактериального воспаления, оценивать тяжесть состояния больного и качество проводимого лечения. У здоровых людей уровень прокальцитонина не превышает 0,5 нг/мл. Значения его в интервале 0,5—2,0 нг/мл не исключают сепсис, но могут быть следствием состояний, когда провоспалительные цитокины высвобождаются без наличия инфекционного агента: в результате обширной травмы, большого хирургического вмешательства, ожога, мелкоклеточного рака легких, медуллярного рака щитовидной железы. При значении более 2 нг/мл с высокой долей вероятности диагностируются сепсис или тяжелый сепсис, а более 10 нг/мл — тяжелый сепсис или септический шок.

Микробиологическая диагностика. Проводится бактериологическое исследование не только крови, но и материала из ран, дренажей, катетеров, интубационных и трахеостомических трубок. Результаты сравниваются между собой. Материалы берутся до начала антибактериальной терапии. Оптимальное количество взятой крови во время одной пробы — 10 мл. Кровь берется трехкратно, на пике подъема температуры с интервалом 30—60 мин, из разных вен. При наличии внутривенного катетера кровь берется как из него, так и путем венепункции для проведения сравнительного анализа и исключения катетерассоциированного сепсиса. Результативность исследования венозной и артериальной крови одинакова. Использование стандартных коммерческих флаконов с питательными средами более эффективно по сравнению с пробирками, закрытыми ватным тампоном. При выделении микроорганиз-

мов, которые являются кожными сапрофитами, посев рекомендуется повторить. Только повторное выделение того же сапрофита следует считать достаточным для постановки этиологического диагноза. Отсутствие роста микроорганизмов не отвергает клинического диагноза. Наличие роста микроорганизмов при отсутствии системной реакции на воспаление не дает основания диагностировать сепсис, случай расценивается как бактериемия.

Патологоанатомическая диагностика. В миокарде, печени, почках, легких могут наблюдаться некрозы клеток, характерные для органной недостаточности и, следовательно, тяжелого сепсиса. В печени отмечается некроз гепатоцитов, уменьшение числа эндотелиоцитов и клеток Купфера, в почках — ишемия коры с тубулярными некрозами, в легких — картина респираторного дистресс-синдрома взрослых в виде интерстициального отека, лейкоцитарной инфильтрации стенок альвеол и расширенных межклеточных пространств эндотелия сосудов. Для надпочечников характерен некроз коркового и полнокровие мозгового слоя, а также ранний аутолиз в центре органа. Компенсаторные реакции организма могут проявляться в виде гиперплазии костного мозга и увеличения количества базофилов в передней доле гипофиза. В сосудах различных органов нередко выявляются мелкие рассеянные тромбы, очаговые некрозы и язвы желудочно-кишечного тракта, а также кровоизлияния и кровотечения в серозные полости, характерные для ДВС-синдрома.

Исследование микрофлоры тканей основывается на постулате об отсутствии посмертной диссеминации микробов: при правильном хранении трупа они обнаруживаются только в тех местах, где находились прижизненно. Исследуются ткани септических очагов, селезенки, печени, легких, почек, фрагменты кишечника, миокарда и т.д. Кусочки не менее 3х3 см фиксируются, изготовленные парафиновые срезы окрашиваются гематоксилин-эозином, а при более детальном исследовании — азур-П-эозином или по Граму и обрабатываются с помощью ШИК-реакции. Типичный признак септического очага — нейтрофильная инфильтрация вокруг скоплений микроорганизмов. Для точного установления вида микроорганизмов предпочтительна обработка криостатных или парафиновых срезов люминесцирующими противомикробными сыворотками.

Исследование крови проводят следующим образом. Трупную кровь берут до вскрытия полости черепа. После извлечения грудины и вскрытия перикарда из полостей сердца в стерильный шприц набирают 5 мл крови для посева на питательных средах. Эффективна также диагностика с помощью определения уровня прокальцитонина в сыворотке крови.

Прогностические признаки. В целях объективизации оценки вероятности летального исхода при сепсисе наиболее информативна шкала **APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), т.е. шкала** оценки острых и хронических функциональных изменений. Существуют и другие шкалы, используемые при критических состояниях как для оценки органной недостаточности (например, шкала MODS), так и для про-

гнозирования риска летального исхода (шкала SAPS и др.). Однако шкала SAPS менее информативна по сравнению с APACHE II, а шкала оценки полиорганной дисфункции SOFA клинически более значима и более проста для использования, чем шкала MODS.

Лечение.

Хирургическое лечение включает в себя:

устранение источника инфекции (ликвидацию дефектов полых органов, закрытие дефектов покровных тканей и т.д.); при невозможности ликвидации источник инфекции выключается (проксимальная стома, обходной анастомоз) и/или ограничивается (постановка тампонов, дренажно-поролоновой системы);

санацию ран, некрэктомию (применение озонированных растворов и гипербарической оксигенации — важной составляющей санации гнойных ран с анаэробными возбудителями);

удаление инородных тел, имплантатов, инфицированных дренажей и катетеров; при отсутствии инфекции окружающих мягких тканей возможна замена инфицированного катетера или дренажа по проводнику; адекватное дренирование гнойных ран и полостей; перевязки.

Выбор антибиотика до получения результата бактериологического исследования зависит:

- 1) от наличия и локализации очага инфекции;
- 2) от того, внебольничная или госпитальная инфекция вызвала сепсис;
- 3) от тяжести заболевания (сепсис, тяжелый сепсис или септический шок);
- 4) от предшествующей антибиотикотерапии;
- 5) от индивидуальной переносимости антибактериальных препаратов.

Для антибиотикотерапии при сепсисе наибольшее значение имеют карбапенемы, цефалоспорины в сочетании с аминогликозидами, гликопептиды и фторхинолоны в сочетании с линкозамидами или метронидазолом.

Карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем) характеризуются наиболее широким спектром антимикробной активности, применяются в самых тяжелых случаях — при сепсис-синдроме и септическом шоке. Отказ от имипенема обоснован только в двух случаях — при менингите — из-за возможных побочных реакций (вместо него возможно лечение меропенемом) и при наличии микрофлоры, нечувствительной к карбапенемам (например, метициллин-резистентный стафилококк — MRSA). Эртапенем, неактивный в отношении синегнойной палочки, чаще назначают при внебольничной инфекции.

Цефалоспорины 3-го и 4-го поколения широко применяют в лечении разных видов сепсиса. Следует учитывать их слабую активность в отношении анаэробных микроорганизмов и комбинировать с метронидазолом или линкозамидами. Целесообразно применение цефалоспоринов 3-го поколения с аминогликозидами и метронидазолом. При сепсисе, вызванном энтеробактерией и клебсиеллой, более рационально лечение цефепимом (4-е поколение).

Гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин) на-

значаются при сепсисе, вызванном нозокомиальной грамположительной инфекцией, например MRSA. При ванкомицин-резистентном стафилококке применяют рифампицин, линезолид.

Линезолид имеет сходную с ванкомицином активность в отношении MRSA, *E faecium*, *кlostридиальной* инфекции, но, выгодно отличаясь от ванкомицина, действует на грамотрицательные анаэробы, в частности на бактероиды, фузобактерии. При большом спектре грамотрицательной флоры целесообразно сочетание линезолида с цефалоспоринами 3—4-го поколения или фторхинолонами.

Фторхинолоны высокоактивны в отношении грамотрицательной флоры, но малоактивны в отношении анаэробов, поэтому чаще назначаются в сочетании с метронидазолом. Благоприятно их сочетание с линезолидом. В последние годы чаще применяется 2-е поколение фторхинолонов с большей активностью против грамположительных бактерий (левофлоксацин), что позволяет проводить монотерапию сепсиса.

Полимиксин В активен против широкого спектра микроорганизмов, включая полирезистентные штаммы. Давно известный препарат, не использовавшийся ранее из-за нейро- и нефротоксичности, сейчас рекомендуется как средство борьбы с госпитальной инфекцией, резистентной к другим антибактериальным препаратам. Токсичность нивелируется при проведении гемоперфузии через колонки с полимиксином В.

В лечении грибковых форм сепсиса эффективны каспофунгин, флуконазол и амфотерицин В (в виде оригинальной или липосомальной формы), чаще назначаемые последовательно.

Экстракорпоральная детоксикация. Рекомендуемыми способами детоксикации при сепсисе являются гемофильтрация, гемодиализация, изолированная ультрафильтрация, гемодиализ (заместительная почечная терапия).

Гемофильтрация — выведение преимущественно среднемолекулярных веществ и жидкости из экстракорпорально циркулирующей крови через полупроницаемую мембрану путем фильтрационного и конвекционного переноса. Крупные молекулы, не прошедшие через гемофильтр, могут абсорбироваться на нем, но низкомолекулярные токсины не выводятся в достаточном количестве, что не позволяет эффективно использовать гемофильтрацию при острой почечной недостаточности. Кроме того, метод требует коррекции доз антибиотиков, так как часть их выводятся из организма.

Гемодиализ — метод выведения низкомолекулярных токсинов и жидкости через полупроницаемую мембрану из экстракорпорально циркулирующей крови в раствор диализата. Применяется при развитии почечной недостаточности.

Гемодиализация — метод, являющийся комбинацией гемофильтрации и гемодиализа. Используется как фильтрация крови с замещением, так и фильтрационный перенос токсинов через полупроницаемую мембрану.

Изолированная ультрафильтрация — удаление избыточного количества жидкости из организма больного в

результате конвекции через высокопроницаемые мембраны. Используется при сердечной недостаточности с отеком легких. Расширяет возможности инфузионной терапии.

Иммунокоррекция. Наиболее эффективным является препарат человеческих иммуноглобулинов, обогащенный IgM. В 1 мл этого препарата содержится 6 мг IgA, 38 мг IgG и 6 мг IgM.

Инфузионная терапия — неотъемлемая часть лечения сепсиса. Выполняется коррекция гиповолемии плазмозамещающими и водно-электролитными растворами. При выраженной гиповолемии, требующей введения более 3 л жидкости в сутки, целесообразны внутриаортальные инфузии.

Трансфузионная терапия проводится с целью коррекции анемии, лейкопении, тромбоцитопении и диспротеинемии препаратами и компонентами крови. Показание к переливанию эритроцитов — снижение гемоглобина ниже 70 г/л.

Улучшение реологических свойств крови, лечение ДВС-синдрома. Вводятся гепарин в среднем по 5 тыс. ед. три раза в сутки либо низкомолекулярные гепарины один раз в сутки, антиагреганты (Аспирин, Курантил, Трентал). Введение активированного протеина С (Зигрис) в дозе 24 мкг/кг/ч в течение 96 ч достоверно снижает риск летального исхода (на 19,4%) не только за счет ингибирования выработки тромбина и активации фибринолиза, но также за счет прямого противовоспалительного и защитного действия на клетки эндотелия.

Инотропная поддержка сердечной деятельности заключается в своевременном применении Норадреналина, Добутамина, Допамина в виде монотерапии или комбинации этих лекарственных препаратов.

Оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) направлены на поддержание оптимального уровня оксигенации крови. Показаниями к респираторной поддержке являются неэффективность самостоятельного дыхания, септический шок, нарушение ментального статуса.

ИВЛ со стандартным дыхательным объемом и высоким положительным давлением в конце выдоха может спровоцировать выделение дополнительного количества цитокинов альвеолярными макрофагами. Поэтому используется ИВЛ со сниженным дыхательным объемом (6 мл на 1 кг массы тела) и положительным давлением в конце выдоха (10—15 см вод. ст.). Предпочтителен режим вспомогательного дыхания. Периодически предпринимается вентиляция легких в положении лежа на животе, что способствует вовлечению в газообмен нефункционирующих альвеол.

Энтеральное питание при сепсисе — предпочтительный метод нутритивной поддержки. Пища дается в жидкой измельченной форме, хорошо усваиваются бульоны, жидкие каши. Удобно употребление сбалансированных смесей для энтерального питания. Однако при выраженном парезе кишечника и в раннем после-

операционном периоде приходится прибегать к *парентеральному введению питательных веществ*. При парентеральном питании глюкоза должна покрывать около 50% энергетической потребности организма. Кроме этого вливаются растворы аминокислот и жировые эмульсии. Удобно капельное введение сбалансированных препаратов, покрывающих суточную потребность в питательных веществах (например, кабивен центральный).

Медикаментозная профилактика стрессовых гастродуоденальных язв наиболее эффективна при назначении 40 мг Омепразола внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 3—7 сут. При гиперацидном состоянии показан Сукралфат — гастропротектор, полимеризующийся в кислой среде с образованием клейкого защитного вещества, покрывающего язвенную поверхность в течение 6 ч. При парезе желудочно-кишечного тракта необходима назогастральная интубация, несвоевременное удаление из желудка застойного содержимого может спровоцировать желудочное кровотечение из острой язвы или эрозии.

По поводу применения *стероидных гормонов* единых рекомендаций нет. При отсутствии у больного надпочечниковой недостаточности многие авторы отказываются от их применения. В то же время недостаточность надпочечников нередко встречается при тяжелом сепсисе и практически всегда — при септическом шоке. В этих случаях предпочтительно введение гидрокортизона.

Перспективы. В настоящее время проводятся клинические испытания новых препаратов, ингибирующих бактериальный эндотоксин — липополисахарид. Среди них эффективными являются Талактоферин (рекомбинантный лактоферрин), рекомбинантная щелочная фосфатаза и новые гемофильтры для адсорбции липополисахарида.

Разрабатываются средства, корригирующие каскад воспалительных реакций, такие как **CytoFab**, представляющий собой антитело к фрагменту фактора некроза опухоли, статины, подавляющие специфические **Toll-like-рецепторы на поверхности моноцитов**. В экспериментах доказано, что экспрессию противовоспалительных цитокинов снижает стимуляция эстроген-рецепторов, однако клинические исследования еще не проводились.

Рекомбинантные препараты — антитромбин и тромбомодулин — также пока в эксперименте — применяются для коррекции гиперкоагуляции и ДВС-синдрома, играющих существенную роль в развитии полиорганной недостаточности при сепсисе.

Продолжает изучаться иммуномодулирующий эффект комбинации Улинастатина (сериновый протеазный ингибитор) и Тимозина альфа-1, исследуются возможности внедрения и дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток. Возможно, это позволит предотвратить иммунодепрессию, связанную с чрезмерной микробной нагрузкой.