

Опубликовано в журнале: [Медицина для всех](#) № 5 (11), 1998 -
»» Микробиолог и клиницист - взаимодействие на
практике. Клиническая микробиология и антимикробная
химиотерапия.

В.Б. БЕЛОБОРОДОВ, доктор медицинских наук, профессор
кафедры инфекционных болезней. При участии И.Ю.
БЕЛОКРЫЛИНОЙ.

СЕПСИС: ЧТО ДЕЛАТЬ?

Все более возрастающая актуальность проблемы сепсиса связана с увеличением числа больных, высокой летальностью и значительными экономическими затратами на лечение. Объяснение причины стремительного возрастания числа зарегистрированных случаев заключается в улучшении диагностики заболевания и в увеличении числа лиц, страдающих различными иммунологическими нарушениями. Причем возрастающее значение придается так называемым вторичным нарушениям функции иммунной системы, возникающим в результате применения кортикостероидных и цитостатических препаратов при лечении онкологических заболеваний, проведения операций по пересадке органов и др. Определенное значение имеет возрастание числа пациентов с инфекцией вируса иммунодефицита человека.

Летальность при сепсисе остается очень высокой, достигая 50% случаев. Летальность больных граммотрицательным сепсисом в два раза выше летальности больных сепсисом, вызванным грамположительной флорой. Наиболее высокая летальность, достигающая 80-90%, описывается в группах пациентов с полиорганной недостаточностью.

Что касается материальных затрат на лечение, то в Европе случай сепсиса требует примерно трехнедельной госпитализации больного в отделении интенсивной терапии и связанных с этим затрат, оцениваемых в 70-90 тысяч долларов. Стоимость последующего реабилитационного лечения в течение года может составить от 100 до 250 тысяч долларов. В клинической практике термин "сепсис" связывают с генерализацией инфекционного процесса. Клинические исследования сепсиса у различных категорий больных привели

к появлению большого количества определений и классификаций. В основу многочисленных классификаций были положены различные клинические признаки: течение (молниеносный, острый, подострый, хронический, рецидивирующий), локализация и наличие возбудителя на месте входных ворот (первичный, вторичный, криптогенный), характер входных ворот (раневой, гнойно-воспалительный, ожоговый и др.), локализация первичного очага (акушерско-гинекологический, ангиогенный, уросепсис, пупочный и др.), этиологический признак (грамнегативный, грампозитивный, стафилококковый, стрептококковый, колибациллярный, псевдомонадный, грибковый и т.д.) и другие.

Попытки создания единой классификации сепсиса до настоящего времени не увенчались успехом. Однако в начале 90-х годов из-за невозможности на данном этапе развития медицины создания научно обоснованной универсальной классификации сепсиса была предложена классификация, основанная на договорных признаках. Она имеет описательный характер и определяет следующие синдромы: бактериемию, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок (см. табл. 1). Эта классификация, несомненно, существенный шаг вперед в разработке унификации определений, используемых в литературе для описания состояний, связанных с сепсисом. Однако она не является идеальной для клинической практики и представляет собой инструмент для единообразия организации, проведения и оценки результатов клинических испытаний новых лекарственных препаратов или методов лечения.

Таблица 1. Клинико-лабораторные признаки синдромов сепсиса (по R.Vone)

Синдром	Клинико-лабораторный признак
Бактериемия	Позитивная гемокультура
Синдром системной воспалительной реакции	Температура тела (более 38°С или менее 36°С), минуту, лейкоцитоз менее 4 x 10 ⁹ /л или более 12
Сепсис	Синдром системной воспалительной реакции + д
Тяжелый сепсис	Сепсис + органная дисфункция
Септический шок	Сепсис + органная дисфункция + артериальная г

Этиологическая картина сепсиса динамично изменяется. Так, подавляющее значение грамотрицательной флоры в развитии

сепсиса, характерное для 70-80-х гг., в настоящее время сменяется грамположительной флорой. Процесс этот характерен для всех стран, в том числе и для России. Однозначного объяснения этого феномена до настоящего времени не найдено, хотя некоторые авторы связывают его с применением антибиотиков, преимущественно подавляющих грамотрицательную флору, широким внедрением инвазивной диагностической и лечебной техники, трансплантацией органов, тканей и протезов. Важнейшей клинической проблемой изменения этиологической структуры являются формирование штаммов микробов с высокой устойчивостью к применяемым в настоящее время антибиотикам, необходимость внедрения новых препаратов и, следовательно, резкое возрастание стоимости антибактериального лечения.

Исследования сепсиса принесли определенные успехи в понимании патогенеза заболевания, особенно вызванного грамотрицательной флорой. Центральным звеном патогенеза является часть оболочки грамотрицательных бактерий, которая называется эндотоксин или липополисахарид, - оба эти названия используются как синонимы.

Эндотоксин грамотрицательных бактерий может быть тестирован в сыворотке крови количественно с помощью высокоспецифического LAL-теста. Клинические исследования указывают на важную прогностическую роль определения уровня эндотоксина в сыворотке крови больных до начала антибактериальной терапии. Эти исследования выявили прямую корреляционную зависимость между уровнем эндотоксина, тяжестью полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходом больных генерализованными инфекциями.

Эндотоксин представляет собой полимер, биологическая активность которого во многом зависит от его липидного компонента (липид А) и концентрации одного из белков сыворотки, т.н. липополисахаридсвязывающего белка. Только в виде комплекса с этим белком эндотоксин способен взаимодействовать со специфическим рецептором макрофагов. Это взаимодействие сопровождается активацией макрофагов и синтезом группы белков, так называемых провоспалительных

цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8, некоторые факторы роста и дифференцировки клеток - колониестимулирующие факторы и др.). Эти цитокины обладают широким спектром биологического действия, проявляющегося в многообразных изменениях метаболизма, гемопоэза, свойств сосудистой стенки, функции регуляторных систем, в первую очередь ЦНС. В последнее десятилетие именно системе цитокинов уделялось пристальное внимание как основе патофизиологии сепсиса, изучались принципы функционирования этой системы и возможности ее регулирования.

Необходимо отметить, что повреждение сосудистого эндотелия при сепсисе является важнейшим механизмом развития полиорганной недостаточности - основной причины летальных исходов. Механизм эндотелиальных поражений комплексный: наличие микробных клеток в кровотоке приводит к активации свертывания крови, системы комплемента, клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов, что сопровождается синтезом и выделением широкого спектра биологически активных веществ. Суммарный эффект этих процессов выражается в активации нейтрофилов и тромбоцитов, повышении их адгезивных свойств, дегрануляции и выделении кислородных радикалов, протеаз. Активация макрофагов сопровождается также выделением биологически активных соединений: цитокинов, фактора активации тромбоцитов, колониестимулирующих факторов, метаболитов цикла арахидоновых кислот, тромбоксанов, простагландинов, лейкотриенов, активации Т-лимфоцитов с выделением интерлейкина-2, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов. Указанные факторы вызывают нарушения регуляции или прямые повреждения эндотелия. Клинической манифестацией этих процессов является генерализованная воспалительная реакция. Необходимо отметить, что быстрота развития клинических проявлений сепсиса при грамотрицательной инфекции значительна.

Современные данные указывают на то, что система макрофагов, распознающая в организме фрагменты оболочки грамотрицательных микроорганизмов, является ведущим

патогенетическим механизмом формирования клинических проявлений заболевания. При этом развитие полиорганной недостаточности является одновременно протекающим, независимым процессом аутоагрессии, связанным с повреждением эндотелия собственными эффекторными системами, первоначально направленными против микроорганизма.

Патогенез сепсиса, вызванного грампозитивной флорой, до настоящего времени изучен значительно меньше. Иммуной системой человека распознаются поверхностные структуры микробных клеток, представленные пептидогликаном, тейхоевыми кислотами, другими компонентами.

Увеличение числа больных отмечается в течение последнего десятилетия следующим образом: в США в 70-80-е годы количество зарегистрированных случаев возросло в 4 раза - с 70 000 до 300 000 случаев в год, а в 90-е годы - до 600 000.

Клинические признаки сепсиса общеизвестны, часть их использована в определении синдрома системной воспалительной реакции. Лихорадка является главным диагностическим признаком сепсиса. Гипотермия, наблюдающаяся у больных сепсисом в острой фазе заболевания - неблагоприятный признак, свидетельствующий о грубых микроциркуляторных нарушениях или нарушении терморегуляции у пожилых больных.

Одним из важных клинических признаков сепсиса принято также считать полиорганный характер поражений. В литературе используется термин "синдром полиорганных поражений" или "синдром полиорганной недостаточности". Определение тяжести этого синдрома основано на оценке количества пораженных органов и степени их функциональных нарушений. Обычно выделяют сердечно-сосудистую недостаточность, дыхательную, почечную, печеночную, надпочечниковую, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Заслуживают внимания и

некоторые другие виды органных поражений: поражение кожи как органа, поражение иммунной системы, метаболическое поражение мозга. Считается, что развитие недостаточности, включающей поражение более трех органов, является фатальным. Существуют балльные оценки тяжести полиорганной недостаточности, однако до настоящего времени они используются преимущественно в научных исследованиях для анализа сравниваемых групп больных.

Поражение дыхательной системы встречается практически у всех больных сепсисом. Клинические проявления могут широко варьировать от одышки, приводящей к респираторному алкалозу и усталости дыхательных мышц, до развития тяжелых нарушений газообменных и негазообменных функций легких в виде респираторного дистресс-синдрома.

Гемодинамические нарушения у больных сепсисом переменчивы. В случае их развития выбор достаточного по объему мониторинга функции сердечно-сосудистой системы является единственным адекватным методом контроля. Только непрерывный мониторинг способен фиксировать быстрые изменения гемодинамической ситуации и позволяет проводить адекватный медикаментозный контроль гемодинамических нарушений.

При отсутствии грубых гемодинамических нарушений снижение темпа диуреза или появление азотемии свидетельствует о присоединении почечной недостаточности, повышение уровня билирубина и гипертрансфераземия - печеночной недостаточности. Тромбоцитопения является ранним и неблагоприятным признаком поражения эндотелия и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Последний является характерным признаком сепсиса и нуждается в коррекции только в стадии декомпенсации. Нарушения функции центральной нервной системы могут проявляться расстройствами поведения и сознания.

Многообразие клинических проявлений сепсиса требует проведения дифференциальной диагностики с различными заболеваниями, протекающими с генерализованной

воспалительной реакцией. Проведение такой дифференциальной диагностики достаточно затруднительно и требует глубокого клинико-лабораторного исследования, консультаций разных специалистов. Целью дифференциальной диагностики являются формулировка рабочего клинического диагноза и проведения целенаправленного клинического бактериологического исследования. Формулировка диагноза сепсиса может проводиться на основании исключительно клинических данных, однако отсутствие бактериологического подтверждения диагноза всегда оставляет возможность его конструктивной критики. Кроме того, преимущественно клиническая диагностика сепсиса может привести к гипердиагностике заболевания, недостоверности статистических данных, отсутствию объективной картины этиологической структуры сепсиса и антибиотикорезистентности выделенных штаммов, отсутствию объективных данных для проведения эмпирической антимикробной терапии, а следовательно, к снижению ее эффективности. При отсутствии микробиологических данных выбор целенаправленной этиотропной терапии также будет невозможным, эффективность сомнительной, а рекомендации по этиотропной терапии - очень общими. Отсутствие объективных данных о возбудителе сепсиса затрудняет решение таких экономических вопросов, как необходимость разработки, испытания и внедрения новых антибактериальных препаратов.

Дифференциальная диагностика сепсиса с другими заболеваниями представляется достаточно сложной. Наиболее часто в клинических условиях приходится проводить дифференциальный диагноз с инфекцией мягких тканей. Общими признаками являются наличие генерализованной воспалительной реакции, развитие полиорганной недостаточности, иногда с явлениями септического шока. Учитывая сложность и неоднозначность трактовки клинических проявлений, отрицательные повторные исследования крови с привлечением всех современных видов экспресс-микробиологического исследования являются важным аргументом в пользу сомнения в диагнозе "сепсис" и разработки иной диагностической концепции. Такой подход к диагностике способствует большей гибкости тактики лечения, в первую

очередь нацеливает на необходимость активного поиска очага инфекции и, возможно, хирургической ревизии сомнительных областей, а в плане этиотропной терапии - выбору антимикробных препаратов, определению дозировки и способов введения, достаточных для создания бактерицидных концентраций в области очага.

Исследования кожных покровов и слизистых оболочек

Для стафилококкового сепсиса характерна геморрагическая сыпь на ладонной поверхности пальцев.

Для пневмококкового сепсиса характерна мелкоточечная сыпь на поверхности грудной клетки.

Для менингококцемии характерна полиморфная геморрагическая сыпь на туловище, лице, конечностях.

При наличии определенного опыта исследование сыпи позволяет с высокой степенью достоверности судить об этиологической причине сепсиса и более целенаправленно проводить эмпирическую антибактериальную терапию.

Другой диагностической проблемой является разграничение терапевтических заболеваний, протекающих с высокой лихорадкой. Отсутствие признаков инфекционного эндокардита, повторные отрицательные результаты посевов крови позволяют снять диагноз сепсиса.

Сложность и многокомпонентность патогенеза сепсиса, кроме этиотропной терапии, требуют применения широкого спектра патогенетического лечения. Необходимо выделить примерно три уровня современной комплексной терапии сепсиса.

Первый уровень занимают лекарственные средства и методы лечения, эффективность которых доказана и применение является общепризнанным. К этому уровню следует отнести методы диагностики, позволяющие проведение возможно ранней этиологической диагностики сепсиса, и рациональную антибактериальную терапию как основу лечения. К этому же

уровню следует отнести такие компоненты, как достаточное по качеству и объему питание больных, поддержание нормального волемиического состояния организма, применение, по показаниям, инотропной поддержки и катехоламинов, проведение искусственной вентиляции легких, продленной артерио-венозной гемофильтрации крови.

К средствам второго уровня следует отнести группу препаратов, представляющих специфические акцепторы/ингибиторы эндотоксина и провоспалительных цитокинов: гипериммунную плазму к эндотоксину, антитела, в том числе моноклональные, к эндотоксину, моноклональные антитела к фактору некроза опухолей, антагонист рецептора интерлейкина-1 и другие. Эти препараты прошли все фазы современных многоцентровых клинических исследований. Однако их клиническая эффективность осталась недоказанной, и в настоящее время дальнейшие их испытания прекращены. Следует подчеркнуть, что в основу разработки этих препаратов были положены самые передовые для своего времени идеи контроля генерализованной воспалительной реакции. В процессе разработки и клинического исследования были получены фундаментальные данные по патофизиологии острого воспалительного ответа на инфекцию, роли макрофагов, принципиальной безопасности регулирования отдельных компонентов воспалительного каскада. Однако основная цель - снижение летальности у больных сепсисом - достигнута не была.

К средствам третьего уровня следует отнести разнообразные препараты и методы воздействия, эффективность которых не изучалась современными методами двойного слепого контролируемого многоцентрового исследования, однако имеются предположения об их возможном положительном эффекте. Следует указать, что часть из них проходила клинические испытания, а часть известна только на основании экспериментальных данных. К этой группе относятся: кортикостероидные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, налоксон, пентоксифиллин, антитромбин III, акцепторы свободных кислородных радикалов, рекомбинантный человеческий гамма-интерферон,

иммуноглобулины, гормон роста, фибронектин, антитела к нейтрофилам, ингибитор фактора активации тромбоцитов, глюкагон, ингибитор С5 компонента комплемента, альфа-1-антитрипсин, акцепторы тяжелых металлов, искусственный сурфактант, деконтаминация кишечника и другие. К этой же группе можно отнести применяющиеся преимущественно в нашей стране методы экстракорпорального воздействия (плазмаферез, гемосорбция, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови) и модификации этих методов. Только перечисление такого множества компонентов свидетельствует о разнообразии подходов к патогенетической терапии, огромных ее потенциальных возможностях.

До настоящего времени имипенем/циластатин остается одним из немногих антибиотических препаратов, который может быть использован при сепсисе в виде монотерапии.

В основе лечения сепсиса лежит адекватная антимикробная терапия. Однако необходимо помнить, что возбудителями могут также быть грибы, вирусы и другие организмы, когда обычные антибиотики неэффективны. Тем не менее в большинстве случаев сепсиса приходится сталкиваться с различной грамположительной или грамотрицательной флорой.

При подозрении на сепсис до начала эмпирической антимикробной терапии обязательным условием является забор крови и других биологических жидкостей для последующего микробиологического исследования. Забор проб после начала антибактериальной терапии является грубой методической ошибкой и существенно снижает эффективность микробиологического исследования.

Как правило, этиотропная терапия начинается до получения результатов клинического микробиологического исследования. Особенно это важно у пациентов с нарушениями иммунной системы, когда задержка с началом этиотропной терапии может привести к смерти. В этих случаях немедленно используется парентеральное введение антибиотиков, направленных против предполагаемого возбудителя, либо комбинация антибиотиков, позволяющая контролировать

неизвестный возбудитель. Для решения вопроса о выборе антимикробной терапии очень полезными могут быть сведения об этиологической структуре и особенностях циркулирующих в данной местности штаммов микроорганизмов, особенностях нозокомиальной флоры данного стационара. Выбор конкретного препарата обычно основан на следующих соображениях: вероятный возбудитель и его чувствительность к антибиотикам, исходное состояние и иммунный статус пациента, фармакокинетика антибиотика и его стоимость.

Эмпирическая терапия должна проводиться в виде комбинированной терапии как обладающей более быстрой бактерицидной активностью против широкого спектра возбудителей. Другой причиной комбинации антибактериальных препаратов разных классов является снижение возможности развития быстрой антибиотикорезистентности и их аддитивный либо синергичный эффект. Такое использование синергичных антибиотиков в различных ситуациях дает лучший клинический эффект при бактериемии.

Несмотря на широкий выбор антибиотических препаратов, в литературе имеются сведения только о нескольких контролируемых исследованиях, показавших достоверные различия при применении новых препаратов в разных дозах и режимах введения. Наиболее часто используется комбинация цефалоспоринов третьей генерации (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) с аминогликозидами (гентамицин, амикацин). Все эти комбинации показали достаточно высокую эффективность у больных сепсисом без нейтропении. Наиболее высокий интерес к цефтриаксону определяется его продолжительностью полувыведения, что позволяет применять его однократно в сутки. Другие препараты имеют более короткий период полувыведения и нуждаются в повторном введении в течение суток. При подозрении на развитие сепсиса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с нейтропенией отмечена высокая эффективность комбинации пенициллинов с антисинегнойной активностью (тикарциллин/клавуланат, азтреонам) и аминогликозидов.

Появление в клинической практике около 10 лет назад карбапенемов (имипенем/циластатин) оказалось революционным. Чрезвычайная широта антимикробного спектра позволила применять этот препарат в виде монотерапии при сепсисе, нозокомиальных и тяжелых хирургических инфекциях, в том числе полимикробных. До настоящего времени, согласно проведенным клиническим исследованиям, он сохраняет высокую активность в отношении основных клинически значимых возбудителей.

При подозрении на сепсис, вызванный грампозитивной флорой (метициллинрезистентный золотистый стафилококк, коагулазонегативные стафилококки, энтерококки), эффективно применение ванкомицина, рифампицина.

После выделения и идентификации возбудителя, определения антибиотикограммы выбор эффективной антибактериальной терапии значительно облегчается. В этом случае часто используется монотерапия. Тем не менее вопрос о применении монотерапии или комбинации антибактериальных препаратов остается дискуссионным и, очевидно, должен обсуждаться в каждом конкретном случае. Определяющим аргументом, видимо, будет оценка тяжести инфекционного процесса и состояния реактивности организма, опасность возникновения госпитальной инфекции в связи с инвазивными методами диагностики и лечения, трансплантацией инородных тел. Тем не менее в отношении грамнегативной инфекции складывается мнение о более высокой эффективности комбинированной терапии.

Длительность применения препарата определяется течением воспалительного процесса. Как правило, основанием для отмены являются стойкая нормализация температуры (отсутствие признаков генерализованного воспаления), отсутствие клинических и лабораторных данных о наличии локализованного очага инфекции либо присоединившейся нозокомиальной инфекции. В среднем длительность антибактериальной терапии составляет 14-21 день. При выявлении клинической эффективности эмпирической или целенаправленной антибактериальной терапии смена

комбинации или отдельного препарата нецелесообразна в течение всего периода лечения.

Патогенетическая терапия является очень важным компонентом комплексной терапии сепсиса, особенно при развитии осложнений. При развитии гемодинамических нарушений соответствующие эффективные меры должны быть предприняты немедленно. Коррекция волевических нарушений - адекватное по объему и качеству внутривенное введение жидкости - является самым первым шагом в данном направлении. После быстрого восполнения объема циркулирующей крови гипотензия может быть связана с нарушением регуляции сосудистого тонуса. В этом случае стандартной тактикой является точно дозируемое применение допамина, который в зависимости от дозы может проявлять альфа-адренергический, бета-адренергический и допаминергический эффекты. Клинический эффект будет проявляться в увеличении сердечного выброса (бета-адренергический эффект), увеличении тонуса периферических сосудов (альфа-адренергический эффект), увеличении кровообращения паренхиматозных органов, в первую очередь почек (допаминергический эффект). Применение (альфа-адреномиметиков (адреналин) может потребоваться только в случае неэффективности высоких доз допамина с выраженной тахикардией, тяжелого метаболического ацидоза.

Вентиляционная поддержка требуется значительному числу больных сепсисом, однако применение различных методов искусственной вентиляции легких ограничивается случаями сепсиса с развитием острой дыхательной недостаточности или синдрома полиорганной недостаточности. В сочетании с инотропной терапией вентиляционная поддержка способствует уменьшению работы мышц, улучшению оксигенации крови и функции системного кровообращения.

Проведение противовоспалительной терапии с помощью кортикостероидных гормонов у больных сепсисом вызывает противоречивые мнения клиницистов. Надежды на снижение интенсивности генерализованной воспалительной реакции и улучшение исходов заболевания при рутинном их

использовании были разрушены двумя крупными многоцентровыми контролируруемыми исследованиями. Однако эффективность применения этой группы препаратов при генерализованном воспалении другой этиологии (аутоиммунной) заставляет более обоснованно подходить к их применению. Так, отказываться от обоснованного применения кортикостероидных препаратов у пациентов с эффективной антибактериальной терапией в условиях адекватного мониторинга иммунологических показателей, видимо, нет необходимости.

Врачу на заметку

1. При подозрении на сепсис до начала антибактериальной терапии необходимо произвести посев крови на стерильность.
2. Эмпирическая антимикробная терапия должна проводиться комбинацией цефалоспоринов 3-й генерации и аминогликозидов.
3. При наличии полиорганной патологии, которая клинически проявляется в первую очередь нарушениями функции дыхания и кровообращения, больные должны быть переведены в отделение интенсивной терапии, где имеется возможность проведения мониторинга витальных функций и адекватного патогенетического лечения.
4. Объем патогенетического лечения определяется конкретным случаем заболевания, особенностями клинической ситуации, характером развивающейся полиорганной патологии.
5. При обнаружении возбудителя и определении антибиотикограммы возможен переход на монотерапию адекватным по спектру и дозе препаратом с учетом возможности его пенетрации в очаг воспаления.