

Лекция 15. СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

Сепсис до сих пор остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины из-за сохраняющейся высокой летальности, несмотря на достижения реаниматологии в лечении критических состояний. Даже в специализированных центрах, занимающихся этой проблемой, летальность больных остается очень высокой. В США по данным 2003 г. сепсис развился у 100 — 200000 больных в год, причем у 40% наступил септический шок, при котором летальность составила 40 — 90%. Особенно тяжело протекает сепсис у новорожденных и детей раннего возраста, что определяется незавершенностью развития ряда органов и систем, осуществляющих иммунные и приспособительные функции организма.

Значительные трудности в решении проблем, связанных с сепсисом, вызваны отсутствием четких клинических критериев этого патологического процесса и его определения. В разное время специалисты различных клинических специальностей — хирурги, терапевты, педиатры и патологоанатомы — предлагали свои трактовки сепсиса, его этиологии и патогенеза, нередко сильно отличающиеся и даже противоречащие друг другу. А ведь на основе этих положений формировались методы терапии! И совсем непонятными оказывались ситуации, когда сепсис возникал без первичного очага и bacteriemia, а типичный по клинической картине сепсис не имел морфологических подтверждений: ни первичного очага, ни вторичных поражений.

Ситуация заметно изменилась, когда появились новые сведения о роли ИРС в патогенезе сепсиса и многофакторности его составляющих. Большое значение в дальнейшем развитии единых представлений о клинической проблеме сепсиса оказали попытки суммировать имеющийся международный опыт в его терапии и оценке эффективности существующих методов лечения, а также формулировке приемлемого определения сепсиса, соответствующего современным представлениям о его патогенезе.

В 1991 г. в Чикаго состоялась конференция с участием представителей разных клинических специальностей, в том числе реаниматологов, получившая название «Согласительной конференции», на которой по инициативе американского исследователя Р. Боуна были сформулированы основные критерии проблемы сепсиса.

Важнейшими решениями конференции стали определения:

- синдрома системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS) с нарушением терморегуляции (выше 38 °С или ниже 36 °С), учащением ЧСС выше 90 уд./мин, тахипноэ более 20 в 1 мин, повышением количества лейкоцитов более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ или их значительным уменьшением ниже $4 \cdot 10^9/\text{л}$, с резким сдвигом влево лейкоцитарной формулы;

- сепсиса как системного воспалительного ответа на инфекцию;
- тяжелого сепсиса как сепсиса, сопровождающегося ПОН;
- септического шока как синдрома гиподциркуляции, вызванного инфекцией (снижение АД до 90 мм рт. ст. и ниже при доказанном источнике инфекционного процесса), несмотря на адекватное восстановление гиповолемии.

Анализ результатов лечения сепсиса с учетом критериев системы доказательной медицины позволил выявить достоинства и недостатки решений Чикагской «Согласительной комиссии». Для дальнейшего совершенствования работы в этом направлении было создано Движение за выживаемость больных с сепсисом (Surviving Sepsis Campaign — SSC), оформленное в 2001 г. в виде Барселонской декларации. Это движение объединило специалистов по интенсивной терапии из 11 международных организаций Европы, США и Австралии. Его целью явилось развитие знаний о тяжелом сепсисе, улучшение результатов его лечения, основанных на доказательных данных, снижение летальности у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком на 25% за 5 лет благодаря внедрению в широкую клиническую практику современных методов лечения. В 2004 г. в

международном журнале критической медицины «Движение» были опубликованы рекомендации по лечению сепсиса. Все приведенные в них положения авторы распределили по степени доказанности: от высшей (А) до наименьшей (Е).

В России улучшению оказания помощи больным с сепсисом также было уделено большое внимание. В 2000 г. в Москве состоялась Согласительная конференция отечественных специалистов, принимающих участие в лечении больных с сепсисом, по решению которой рекомендовалось использовать в клинической практике положения Чикагской конференции. Затем в 2004 г. была организована Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), которая начала издавать практические рекомендации по диагностике и лечению сепсиса.

Таким образом, в настоящее время можно дать следующее определение сепсиса: сепсис — это системный воспалительный ответ на инфекцию с синдромом дисиммунитета, в основе которого находится дисфункция фагоцитарно-макрофагальной системы и неадекватный ответ организма на бактериальную инфекцию, характеризующийся генерализованным повреждением эндотелия, интоксикацией, расстройствами гемостаза (ДВС-синдромом) и развитием ПОН. Разберем некоторые основные вопросы, связанные с диагностикой и лечением сепсиса, учетом основных положений и рекомендаций упомянутых согласительных конференций.

Этиология. В числе возбудителей сепсиса встречаются стафилококк, стрептококк, пневмококк, гонококк, кишечная палочка, синегнойная палочка, анаэробные бактерии и др. В последние 8—10 лет отмечается тенденция к росту грамположительной флоры (с 12-13 % в 1965 - 1988 гг. до 38-40 % в 2000-2004 гг.) и смешанных инфекций, а также к снижению частоты грамотрицательной (с 85 до 40—42 %). Причем значительно возросла роль стафилококка. Этими данными можно ориентировочно пользоваться при первичном назначении антибактериальных препаратов, пока отсутствуют определенные сведения о характере возбудителя.

Своеобразие сепсиса заключается в том, что основная картина болезни остается приблизительно идентичной, несмотря на разнообразие возбудителей. Эти данные указывают на то, что сепсис является особым типом реакции организма, механизмы которой могут быть приведены в действие с участием любой микрофлоры. И следовательно, те многообразные изменения в организме больного, которые возникают при септическом процессе, имеют множество причин самого различного характера, что и определяет сложность и многогранность патогенеза этого заболевания.

Патогенез. Первичными очагами сепсиса могут быть самые разнообразные гнойно-воспалительные процессы практически в любых органах. У детей первых месяцев жизни входными воротами при сепсисе чаще всего являются пупочная рана, кожа, дыхательные пути, легкие. Встречается также отогенный сепсис. Нередко возникает и внутриутробное заражение плода, особенно если внутриутробный период был отягощен различными заболеваниями женщины.

При сепсисе, как правило, развивается тяжелая интоксикация, приводящая к нарушению функций различных органов и систем, которую называют синдромом эндогенной интоксикации. Интоксикация и метаболические расстройства сочетаются с гипоксией и в конечном итоге являются серьезными патогенетическими факторами, обуславливающими тяжесть заболевания.

При тяжелых формах сепсиса отмечаются гипоксия и гипоксемия, значительные нарушения КОС и водно-электролитного баланса, энергетического, углеводного (гипергликемия) и белкового обмена (гипопротеинемия), резко выраженные иммунные расстройства.

Начало заболевания характеризуется стимуляцией катаболических и синтетических процессов, повышенным содержанием в крови гидрокортизона и альдостерона, суб- или компенсированными сдвигами КОС, водно-электролитного равновесия, снижением эндогенного белкового катаболизма и количества пуриновых оснований (гуанин + ксантин, мочевая кислота) в крови

и моче. Активность свободнорадикальных процессов и системы антиоксидантной защиты заметно повышены.

По мере развития септического процесса метаболизм сдвигается в сторону гиперкатаболизма. Отмечается снижение в крови гидрокортизона, альдостерона. возникает гипопроотеинемия, снижается альбуминово-глобулиновый коэффициент, повышается эндогенный белковый катаболизм, увеличивается содержание в крови и моче пуриновых оснований. Декомпенсируются КОС и водно-электролитное равновесие. Увеличивается содержание продуктов перекисного окисления липидов, снижается активность супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов. Одновременно снижается уровень сульфгидрильных групп, витамина Е и других антиоксидантов. Наблюдается синдром внутриклеточной гипергидратации вследствие сверхпродукции эндогенной воды и электролитных расстройств, отмечаются нарушения транскапиллярного обмена.

Синдром эндогенной интоксикации, который в значительной степени определяет тяжесть септического процесса и, следовательно, состояния больного и который в конечном итоге в совокупности с вызванными им метаболическими расстройствами и гипоксией приводит к ПОН, обуславливается очень многими причинами. Кроме очевидных при сепсисе источников интоксикации, таких как гнойные очаги и очаги первичной и вторичной воспалительной деструкции, откуда поступают бактериальные токсины, эндогенная интоксикация в значительной степени определяется выраженными нарушениями метаболизма.

По современным представлениям факторами, формирующими эндогенную интоксикацию, являются накапливающиеся в значительных количествах и вовремя не утилизированные промежуточные и конечные продукты нормального обмена (мочевая кислота, мочевины, ксантин и гуанин, креатинин, лактат, пируват и др.), большие количества биогенных аминов, кининов, компонентов свертывающей и фибринолитической систем, конечных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов, а

также продуктов извращенного обмена (кетонов, альдегидов, индола, скатола и др.), продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. При этом считается, что микробные эндотоксины, в частности липид А, являются основным пусковым фактором септического процесса. В последние годы появились убедительные данные об участии в формировании септической интоксикации и развитии ПОН *эндогенных медиаторов сепсиса*: фактора некроза опухоли (ФНО), кахектина, γ -интерферона, эндотелина-1, ФАТ, эйкозаноидов, лейкотриенов (см. лекц. 3), являющихся результатом их повышенной продукции активированными мононуклеарами и макрофагами периферической крови.

Так, ФНО активирует калликреин-кининовую систему и комплемент, вызывает гипертермию, гипотензию, воздействуя на микроциркуляторное русло, нарушает внутриклеточный метаболизм на уровне митохондрий, что приводит к нарушению деятельности ЦНС, сердца, вызывая первичную миокардиальную депрессию за счет поражения кардиомиоцитов, печени, почек и других жизненно важных органов. Фактор некроза опухоли вызывает также резко выраженные расстройства микроциркуляции за счет генерализованного повреждения эндотелия сосудов и играет значительную роль в патогенезе тканевой гипоксии. Кроме того, с ним связывают нарушение функциональной активности клеток иммунной системы, что в настоящее время рассматривается как одна из основных причин тяжелой гнойной инфекции и сепсиса.

Иммунобиологическая реактивность у большинства больных с сепсисом значительно снижена. Это подтверждается резким угнетением и дискоординацией фагоцитоза, обусловленных недостаточностью гуморальных факторов иммунитета и нарушением метаболизма внутрилейкоцитарных бактерицидных систем, снижение интенсивности завершающей фазы фагоцитоза, в то время как поглотительная активность лейкоцитов остается достаточно эффективной. Нарушается также состояние гуморального иммунитета. Так, концентрация сывороточного IgG

существенно ниже нормального уровня. При этом разгар заболевания сопровождается компенсаторным повышением концентрации IgM в 3—5 раз, причем различия в степени тяжести болезни и возраст больных не оказывают существенного влияния на этот уровень.

Исследования с использованием метода электронного парамагнитного резонанса показали, что ведущее место в генезе расстройств фагоцитарной функции лейкоцитов наряду с недостаточностью гуморальных факторов занимает гипоксическое повреждение кислородзависимых бактерицидных систем, которые генерируют активные формы кислорода, участвующие в окислительной деградации фагоцитированного материала. Эти данные имеют важное практическое значение, так как позволяют целенаправленно подойти к выбору адекватной патогенетической терапии. Оказывается, что для поддержания эффективного фагоцитоза необходим определенный оптимальный уровень свободных радикалов. Чрезмерная активация или ингибирование свободнорадикальных процессов в фагоцитарной системе вносит значительную дискоординацию во все стадии фагоцитарной реакции. Следовательно, не имея пока возможности точно ответить на вопрос о причинах различия этих реакций у больных с сепсисом, можно все же сделать практический вывод о том, что активное управление уровнем свободнорадикальных реакций при сепсисе: ингибирование при чрезмерной активации (антигипоксанты) или умеренная активация при угнетении (применение гипербарической оксигенации) должны способствовать нормализации фагоцитоза.

И наконец, при сепсисе имеется генерализованное поражение эндотелия, что приводит к тяжелейшим расстройствам системы гемостаза, регуляции сердечной деятельности и сосудистого тонуса, нарушению проницаемости капилляров и многим другим патологическим процессам, обусловленным нарушениями функционального состояния эндотелия, о чем подробнее говорилось в лекц. 3.

Из приведенных данных видно, что патогенез сепсиса чрезвычайно сложен и многообразен. Лечение этого тяжелейшего заболевания ни в коей мере не должно ограничиваться только антибактериальной терапией. Необходимо интенсивно воздействовать на самые различные звенья патогенеза, чаще всего тесно связанные между собой, усугубляющие друг друга и в конечном итоге определяющие течение заболевания. Поэтому знание хотя бы самых основных патогенетических механизмов сепсиса играет решающее значение в выборе адекватной патогенетической терапии.

Клиническая картина и диагностика. Температура тела при сепсисе чаще повышается до 38—39 °С, но может быть нормальной или даже пониженной вследствие выраженных расстройств микроциркуляции и нарушения теплопродукции. В большинстве случаев повышенная температура держится довольно стойко.

При исследовании сердечно-сосудистой системы выявляют различные расстройства гемодинамики: тахикардию, глухость сердечных тонов, систолический шум на верхушке, снижение АД, признаки гипоксии миокарда и нарушение функции проводимости на ЭКГ.

Поражение легких при сепсисе встречается в 80—90% случаев и проявляется в виде синдрома острого легочного повреждения, интерстициальной пневмонии, чаще всего вторичной.

Печень при сепсисе в большинстве случаев увеличена и уплотнена. Нередко наблюдается желтушность кожных покровов. Часто отмечается увеличение селезенки, особенно при септикопиемии. Больше чем в половине случаев наблюдаются выраженные нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся в гипотонии и атонии кишечника, метеоризме. Нередко появляется частый стул с патологическими примесями: слизью, гноем, кровью. Эти симптомы свидетельствуют о наличии септического энтерита или энтероколита.

Не остается интактной и мочевыводящая система. Как правило, в моче появляются белок, цилиндры, повышенное количество лейкоцитов.

Таким образом, можно констатировать, что при сепсисе наблюдается картина поражения практически всех жизненно важных органов и систем, которая быстро переходит в ПОН.

При сепсисе выявляется выраженный иммунодефицит, захватывающий практически все звенья гуморального и клеточного иммунитета. Происходит угнетение фагоцитоза и снижается интенсивность его завершающей фазы, снижается концентрация сывороточного IgG, уменьшается количество Т-клеток, в том числе циркулирующих CD4-положительных Т-лимфоцитов. По мере прогрессирования заболевания нарастают признаки поражения ЦНС. Адинамика временами сменяется беспокойством. В ряде случаев развивается геморрагический синдром: появляются множественные мелкоточечные кровоизлияния на коже и слизистых, носовые, желудочные и кишечные кровотечения, обширные кровоизлияния на месте инъекций.

При исследовании крови, как правило, определяется лейкоцитоз, но может быть и лейкопения. В лейкоцитарной формуле происходит значительный сдвиг влево вплоть до промиелоцитов, наблюдается увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации. Отмечается быстро прогрессирующая анемия. Количество эритроцитов снижается до 1,5 — 2,5 млн в 1 мм³, а гемоглобина — до 45 — 50 ЕД. В белковом составе сыворотки крови отмечаются выраженные количественные и качественные изменения. Гипопротеинемия при сепсисе весьма значительна. Количество общего белка снижается на 25 — 30 % по сравнению с нормальным уровнем. Это снижение происходит в основном за счет альбумина, количество которого уменьшается в зависимости от тяжести септического процесса и предшествующего состояния больною на 40 — 45%. Снижается также содержание трансферрина, некоторых фракций глобулинов и макроглобулинов. Уровень глюкозы крови повышается до 7 ммоль/л и более.

При исследовании КОС вначале обнаруживается декомпенсированный метаболический ацидоз, который довольно быстро переходит в декомпенсированный метаболический алкалоз, сопровождающийся

выраженной гипокалиемией. Однако во многих случаях гипокалиемия наблюдается и при ацидозе. Количество калия в плазме снижается до 2,3 — 3,0 ммоль/л. Количество натрия в 50 % случаев также оказывается сниженным. У всех больных обнаруживается нарушение энергетического обмена. Содержание энергетически активных веществ (АТФ, АДФ и АМФ) в крови уменьшается в 3—4 раза.

Все эти изменения, выявляемые благодаря применению различных лабораторных методов исследования, позволяют не только определить тяжесть состояния больных, но и выбрать оптимальные варианты патогенетической и заместительной терапии, а также объективно оценить ее эффективность.

Интенсивная терапия. Интенсивная терапия должна начинаться сразу же при поступлении больного в стационар. До назначения антибактериальных препаратов делают посев крови, а также, если возможно, отделяемого из очагов инфекции. При необходимости бактериологическому контролю подвергают мокроту, мочу, ликвор и др. (степень D).

Тяжелое клиническое течение и сложность патогенеза септического процесса предъявляют особые требования к лечению больных сепсисом. Необходим целый комплекс мероприятий интенсивной терапии, направленный не только на борьбу с микроорганизмами, но и на устранение грубых метаболических расстройств, вызванных интоксикацией и гипоксией, постоянно усугубляющих друг друга и приводящих в конечном итоге к необратимой ПОН. Особое внимание следует уделить повышению иммунорезистентности, оптимизации фагоцитоза и различных факторов неспецифической защиты организма против инфекционного процесса. Все это требует составления специальной, хорошо продуманной программы лечения, включающей различные средства и методы этиологической и патогенетической терапии. Ее основными составляющими должны быть:

- антибактериальная терапия (с устранением по возможности очагов инфекции);

- инфузионная терапия;
- вазопрессорная и инотропная терапия (катехоламины и их производные) — для поддержания сердечной деятельности;
- разнонаправленная иммунокоррекция, препараты крови и рекомбинантный человеческий активированный протеин С (rhAPC), применение кортикостероидов;
- активная дезинтоксикационная терапия с применением специальных способов инфузионной терапии и инфузионных сред, а в некоторых случаях и экстракорпоральных методов детоксикации;
- устранение гипоксии путем применения различных методов оксигенации, в том числе ИВЛ и гипербарической оксигенации, антигипоксантов и антиоксидантов;
- коррекция нарушенного метаболизма с обеспечением повышенных энергетических потребностей;
- седация и обезболивание;
- профилактика тромбоза глубоких вен;
- профилактика стрессорных язв.

И, конечно, должен быть обеспечен полноценный контроль за состоянием больного и эффективностью проводимого лечения с использованием различных методов мониторинга, регулярного лабораторного исследования биохимических параметров с помощью экспресс-методов (КОС, электролитов, глюкозы, мочевины, белка и др.). Приведенная ориентировочная программа интенсивной терапии сепсиса включает в себя практически все основные положения согласительных конференций, о которых говорилось ранее.

Антибактериальная терапия. В последние годы в связи со значительным повышением резистентности многих микроорганизмов, особенно стафилококков, к большинству антибиотиков использование этих препаратов при сепсисе, даже в довольно больших дозах, не всегда приносит желаемый эффект. Причем такие антибиотики, как пенициллин,

стрептомицин, биомицин, тетрациклин и некоторые другие, дававшие в прошлом замечательные результаты при лечении гнойных процессов, практически не оказывают влияния на течение заболевания. В то же время даже применение современных высокоэффективных антибиотиков широкого спектра действия не всегда дает ожидаемый положительный результат. Поэтому правильный выбор антибактериальных препаратов при сепсисе до сих пор представляет значительные трудности.

Несомненно, что чем быстрее будут подобраны эффективно действующие антибактериальные препараты, тем раньше удастся добиться положительных результатов лечения. Однако при использовании рутинных и пока еще широко распространенных методов выделения микроорганизмов и определения их чувствительности к антибиотикам уходит очень много времени — до 5—6 сут. В настоящее время существует целый ряд экспресс-методов определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, но одни из них еще не получили широкого распространения, другие не обладают достаточной точностью.

Большую помощь в рациональном индивидуальном подборе наиболее эффективных антибиотиков оказывают микробные анализаторы, которые в течение нескольких часов позволяют идентифицировать микроорганизмы, определить их чувствительность к антибиотикам и подобрать их наиболее оптимальное сочетание с указанием дозировок. Но эти дорогие аппараты доступны пока не очень многим лечебным учреждениям. Поэтому в большинстве случаев приходится полагаться на выбор оптимальной антибактериальной терапии путем раннего применения современных антибиотиков широкого спектра действия с учетом известной чувствительности наиболее часто встречающихся возбудителей к тем или иным препаратам, корректируя в дальнейшем антибактериальную терапию по данным бактериологических исследований (степень D).

При лечении сепсиса всегда необходимо проводить комбинированную антибактериальную терапию, которая позволяет повысить активность

воздействия на микроорганизмы путем использования антибиотиков разнонаправленного действия, увеличить эффективность терапии смешанных инфекций, уменьшить вероятность развития резистентности бактерий к антибиотикам и снизить дозу применяемых препаратов, добиваясь таким образом уменьшения их токсического действия и развития различных осложнений (степень D).

Так, на первых этапах лечения можно рекомендовать применение полусинтетических пенициллинов (пентрексила, ампициллина, оксациллина, кампициллина), цефалоспоринов первого поколения (цепорина, кефзола, цефазолина, оризолина, орифекса, цефалексина) или второго поколения (кетоцефа, цефогена, цефуроксима, цефамандола) в сочетании с аминогликозидами (гарамицином, гентамицином, сизамицином, амикацином, нетилмицином). На 5 —7-е сутки следует сменить антибиотики. В дальнейшем можно применить цефалоспорины третьего поколения (лонгацеф, цефтриаксон, цефобид, цефотаксим, клафоран), которые имеют весьма широкий спектр действия на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Эти антибиотики эффективно сочетаются с аминогликозидами и фторхинолонами (ципробидом, ципрофлоксацином, норфлоксацином, пефлоксацином). Последние в свою очередь хорошо сочетаются с уреидопенициллинами (пиперациллином, мезлоциллином, азлоциллином), а также аминогликозидами.

При тяжелых и бурно протекающих формах заболевания антибактериальную терапию следует сразу начинать с применения цефалоспоринов третьего поколения в комбинации с аминогликозидами или фторхинолонами. Эти препараты, а также линкосамиды (линкомицин, клиндамицин), уреидопенициллины и современные макролиды (рокситромицин, азитромицин, кларитромицин) характеризуются лучшим поступлением в органы, ткани и физиологические жидкости, хорошим внутриклеточным распределением.

Применять фторхинолоны и цефалоспорины третьего поколения необходимо также при септическом процессе, вызванном синегнойной палочкой и протеем. Эти микроорганизмы вызывают особенно тяжелое течение септического процесса и до недавнего времени очень трудно поддавались антибактериальной терапии, особенно синегнойная палочка. В настоящее время существует целый ряд антибиотиков, обладающих высоким терапевтическим эффектом против этого возбудителя. Кроме широко применявшегося ранее полимиксина к ним относятся цефтазидим, гентамицин, тобрамицин, амикацин, офлоксацин и особенно ципрофлоксацин. Протей тоже чувствителен к этим антибиотикам, но особенно высоко к цефотаксиму, цефтриаксону и офлоксацину. При сочетанном применении антибиотиков один из них вводят внутривенно, а второй внутримышечно. Если оба препарата нужно ввести внутривенно, их чередуют.

К антибиотикам резерва, применяемым в самых тяжелых случаях и при безуспешности лечения другими препаратами, следует отнести тиенам и меронем (меропенем).

Тиенам — это комбинированный препарат, состоящий из имипенема (β -лактамного антибиотика широкого спектра действия) и циластатина (специфического ингибитора фермента, осуществляющего метаболизм имипенема в почках, благодаря чему значительно повышается концентрация неизмененного антибиотика в мочевыводящих путях). Он является одним из наиболее мощных антибактериальных препаратов и активен в отношении большинства патогенных микроорганизмов, в том числе устойчивых к цефалоспорином, аминогликозидам, тетрациклинам и др.

Однако при его применении может возникнуть целый ряд побочных эффектов, к которым относят тошноту, рвоту, понос, развитие нейтропении и даже агранулоцитоза, олигурию и почечную недостаточность, судорожный синдром и спутанность сознания. Перечень возможных осложнений довольно высок, но если учесть, что эти осложнения возможны, но возникают все же довольно редко, что другие антибиотики тоже далеко небезопасны в

отношении развития осложнений и что тиенам применяется уже в самых крайних случаях, его использование в критических ситуациях вполне оправдано и целесообразно, в том числе у детей раннего возраста. Препарат вводят внутривенно в 5 % растворе глюкозы или изотоническом растворе хлористого натрия каждые 6 ч.

Меронем (меропенем) — это антибиотик широкого спектра действия, устойчивый к дегиропептидазе-1 человека. Он эффективен при монотерапии и в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Меронем действует синергично с различными антибиотиками. Легкость проникновения через клеточную стенку бактерий, высокий уровень стабильности практически ко всем β -лактамазам и значительная аффинность (лат. *affinitas* — родственность) к белкам, связывающим пенициллин, обуславливают мощное бактерицидное действие меронема против широкого спектра аэробных и анаэробных бактерий. Антибактериальный спектр меронема включает в себя практически все грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Препарат вводят медленно внутривенно (в течение 15—30 мин) в дозе 500—1000 мг каждые 8 ч в 200 — 300 мл стерильной воды, изотонического раствора хлористого натрия или 5 % раствора глюкозы.

Для профилактики дисбактериоза и предупреждения развития грибковой микрофлоры одновременно с антибиотиками следует применять нистатин, леворин, дифлюкан, флюкостат.

При сепсисе, вызванном полирезистентными микроорганизмами, а также их ассоциациями, чувствительность к комбинации антибиотиков существенно увеличивается при их применении одновременно с химиопрепаратами широкого спектра действия, например с метрогилом (метронидазолом, нитроимидазолом, нидазолом, орвагилом), нитрофуранами, сульфамидами и др.

Метрогил обладает бактерицидным действием против патогенных анаэробных бактерий, в частности бактериоидов и фузобактерий. В присутствии смешанной микрофлоры (аэробных и анаэробных бактерий) он

синергически действует с антибиотиками, эффективными против обычных аэробных патогенных микроорганизмов. Однако один метрогил не оказывает прямого действия на аэробы и факультативные анаэробы. Препарат вводят внутривенно в течение 20—30 мин каждые 8 ч. Он легко проникает в ткани и быстро достигает бактерицидной концентрации в мозге и спинномозговой жидкости, желчи, слюне, а также во всех паренхиматозных органах. Период полураспада препарата после введения одноразовой дозы составляет 6—7 ч.

Инфузионная терапия. Данная терапия преследует цель восполнения ОЦК, ликвидации расстройств микроциркуляции, а также дезинтоксикации и частичного парентерального питания. Используют коллоидные (растворы ГЭК, гелофузин, реополиглюкин, цитофлавин) и кристаллоидные растворы, глюкозу, аминокислоты и др. Для оценки эффективности инфузионной терапии и определения адекватного количества вводимых растворов контролируют величину АД и центрального венозного давления, диуреза и другие показатели.

Вазопрессорная и инотропная терапия. Вазопрессорные препараты (допмин, дофамин, норадреналин) применяют капельно внутривенно, если с помощью инфузионной терапии не удастся добиться восстановления стабильной нормализации АД (степень D). При недостаточном эффекте у больных в состоянии шока можно использовать вазопрессин в дозе 0,01—0,04 ЕД/мин. Для инотропной поддержки, если инфузионная терапия и вазопрессоры не обеспечивают стабилизации сердечной деятельности, можно внутривенно вводить добутрекс (добутамин).

Иммунокоррекция. Эффект терапии сепсиса значительно улучшается при правильном и своевременном применении различных методов иммунокоррекции. Следует использовать все возможные и доступные средства, позволяющие повысить иммунитет. С этой целью можно применять различные препараты, содержащие иммуноглобулины (заместительная поддерживающая терапия), иммуномодуляторы, а также различные методы

активной иммунокоррекции (гемосорбцию, гипербарическую оксигенацию и др.).

В последнее время при лечении сепсиса с хорошим результатом применяют препараты, увеличивающие иммунобиологическую защиту организма, — антистафилококковый γ -глобулин и антистафилококковую плазму. Гамма-глобулин вводят 3—4 раза по 2 мл с промежутком 1 — 2 сут. Антистафилококковую плазму применяют 2 — 3 раза по 50 — 70 мл внутривенно с промежутками 2—3 сут.

Более выраженный лечебный эффект удастся получить при применении нормального человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения. Препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из человеческой плазмы или сыворотки доноров, очищенную и концентрированную методом фракционирования. Действующим компонентом препарата являются иммуноглобулины, имеющие активность антител различной специфичности. Препарат обладает также неспецифической активностью, проявляющейся в повышении общей резистентности организма.

С таким же эффектом можно применять швейцарский препарат сандоглобулин, который представляет собой лиофилизированный поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения. Не менее 96 % общего белка препарат представляет собой IgG, остальная часть приходится на альбумин, IgA и IgM. Сандоглобулин обладает широким спектром опсонизирующих (Опсонизация (от др.-греч. ὀψώνιον — снабжение пищей) — процесс адсорбции опсопинов на поверхности микроорганизмов и других инородных частиц, который стимулирует и облегчает фагоцитоз данных частиц) и нейтрализующих антител против бактерий, вирусов и других возбудителей. Антитела, присутствующие в этом препарате, обладают такими же фармакокинетическими характеристиками, как и антитела эндогенного IgG. Сандоглобулин вводят внутривенно капельно. При тяжелых бактериальных

инфекциях, включая сепсис, его вводят в дозе 0,4—1,0 г/кг массы тела ежедневно в течение 2—4 сут.

К иммуноглобулинам последнего поколения относится сравнительно новый препарат пентаглобин — внутривенный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин, обогащенный IgM, содержание которого достигает 12%. Пентаглобин отличается повышенным титром антител против грамотрицательных и грамположительных бактерий и их токсинов. Агглютинационная активность препарата в 100 раз выше, чем у традиционных иммуноглобулинов. Он в 400 раз сильнее активизирует комплемент и в 100 раз усиливает фагоцитоз. Пентаглобин предназначен для терапии сепсиса и ранней стадии септического шока. В 1 мл препарата содержится 50 мг протеина плазмы, при этом иммуноглобулины человека составляют 95 %: IgM — 6 мг, IgA — 6 мг, IgG — 38 мг. Раствор для внутривенного введения выпускается в ампулах по 10 и 20 мл и во флаконах по 50 и 100 мл.

В качестве средства для восстановления иммунологической реактивности, стимуляции процессов регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшения клеточного метаболизма можно использовать тималин. Этот препарат полипептидной природы получают путем экстракции из вилочковой железы крупного рогатого скота. Он регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз. Препарат вводится внутримышечно ежедневно в течение 3—10 сут. в зависимости от тяжести состояния.

Изучается эффективность лечения сепсиса методом экстракорпоральной иммунофармакотерапии, позволяющей использовать с лечебной целью активированные вне организма фармакологическими препаратами аутологичные клетки-регуляторы иммунной системы. Показана высокая клиническая эффективность экстракорпоральной иммунофармакотерапии с использованием препарата — иммуномодулятора диуцифона для активации *in vitro* клеток-регуляторов при тяжелой гнойной инфекции и сепсисе.

Обнаружена способность индуцированных диуцифоном клеток-регуляторов усиливать антителообразование, что явилось экспериментальным обоснованием для применения данного метода в клинических условиях.

Методика экстракорпоральной иммунофармакотерапии заключается в том, что выделенную из крови больного и отмытую центрифугированием лейковзвесь в течение 3 ч инкубируют с диуцифоном в растворе Рингера с бикарбонатным буфером, добавляя аминокислоты и глюкозу. Проведенные исследования показали, что введение больным аутологичных лейкоцитов, обработанных *in vitro* диуцифоном, способствует уменьшению продукции ФНО, имеющего важное значение в патогенезе сепсиса, а также увеличивает содержание CD4- и HLA-DR-положительных клеток и лимфоцитов, несущих рецепторы ИЛ. Кроме того, кратковременная инкубация мононуклеаров с диуцифоном приводит к индукции клеток-регуляторов, подавляющих способность нейтрофильных гранулоцитов к адгезии. Этими механизмами в основном объясняют высокий лечебный эффект экстракорпоральной иммунофармакотерапии, благодаря чему достаточно быстро, в течение нескольких дней, удается купировать синдром интоксикации, нормализовать основные показатели гемо- и иммунограммы, улучшить общее состояние и течение инфекционного процесса у больных с тяжелой гнойной инфекцией и сепсисом, резистентных к антибактериальной терапии.

Экстракорпоральная иммунофармакотерапия при сепсисе проводится в течение трех-четырех сеансов с интервалом 2—3 сут на фоне общепринятой базисной терапии (антибактериальной и дезинтоксикационной терапии, ультрафиолетового облучения крови, приема препаратов иммуноглобулинов и др.). У большинства больных уже после первого сеанса отмечается уменьшение эндотоксикоза, снижение лихорадки, ознобов, тахикардии и одышки. После третьего сеанса температура снижается до субфебрильных цифр или нормализуется, купируется ДВС-синдром, значительно улучшаются показатели периферической крови.

По-видимому, после накопления соответствующего опыта и исследований с использованием критериев доказательной медицины этот метод интенсивной терапии, несмотря на его относительную сложность, займет свое место при лечении тяжелых форм сепсиса.

Перспективным препаратом для лечения сепсиса является также ронколейкин (рекомбинантный ИЛ (интерлейкин)-2) — структурный и функциональный аналог ИЛ-2, выделенный из клеток непатогенных дрожжей, в генетический аппарат которых встроен ИЛ-2 человека. Ронколейкин восстанавливает синтез эндогенного ИЛ-2 и компенсирует его дефицит, воздействует на клетки-мишени: НК-клетки, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, являясь для них фактором активации, стимулирует реализацию зависимого и независимого от антигена иммунного ответа, влияет как на клеточное, так и на гуморальное звенья иммунитета. При внутривенном введении наблюдается быстрое возрастание концентрации ИЛ-2 в плазме, уменьшается тяжесть проявлений эндотоксикоза, сокращается потребность в антибактериальных препаратах. Препарат вводят внутривенно 1 раз в сутки в дозе от 0,25 до 2,00 мг капельно в течение 4—6 ч в 200—400 мл изотонического раствора хлористого натрия.

Рекомбинантный человеческий активированный протеин С (rhAPC). Метод рекомендуется применять у больных крайней степени тяжести с высоким риском летального исхода и при отсутствии абсолютных противопоказаний, связанных с возможностью кровотечения (степень В). К таким больным в соответствии с критериями Движения за выживаемость больных сепсисом относят пациентов с тяжестью состояния по АРАСНЕ II более 25 баллов, с септической ПОН, септическим шоком или сепсисиндуцированным острым легочным повреждением. В настоящее время этот метод считается одним из наиболее эффективных способов иммунорекции, вмешивающейся в механизмы развития ДВС-синдрома — обязательного компонента тяжелых форм сепсиса.

Кортикостероиды. Наиболее выраженный терапевтический эффект при применении кортикостероидов удается получить при септическом шоке (степень А). Ежедневная доза внутривенно вводимого гидрокортизона составляет 300 мг, а преднизолона — 1000 мг. Дозу гормонов после разрешения септического шока постепенно снижают. Кроме того, рекомендуется применять гидрокортизон по 200—250 мг в три-четыре введения в течение 5—7 сут при клинически выраженных признаках надпочечниковой недостаточности и в случае, если несмотря на адекватную инфузию, надо назначить вазопрессоры (степень С).

Препараты крови. Переливание эритроцитарной массы показано при уменьшении уровня гемоглобина ниже 70 г/л (степень В). Свежезамороженную плазму применяют только при гипокоагуляции, сопровождающейся кровотечением. Если количество тромбоцитов снижено до 5000 — 30000 на 1 мм³, показана трансфузия тромбоцитарной массы (степень Е).

Дезинтоксикационная терапия. Для активной дезинтоксикационной терапии необходимо использовать внутривенное введение растворов поливинилпирролидона (гемодеза, неокомпенсана), гелофузин, желатиноль, мафусол, реамберин. Если позволяет состояние больного (при устойчивой гемодинамике, отсутствии почечной недостаточности), можно применить методику форсированного диуреза. Степень эндогенной интоксикации уменьшается при использовании управляемой гемодилюции, которая одновременно благотворно влияет на микроциркуляцию, центральную и периферическую гемодинамику, а также функциональное состояние паренхиматозных органов.

Для активной детоксикации при сепсисе используют гемосорбцию и плазмаферез. Их следует проводить 3—4 раза с интервалами 1—2 сут с последующим обязательным возмещением дефицита белка альбумином или плазмой. Наиболее выраженный лечебный эффект удается получить при

комбинированном использовании гемосорбции и гипербарической оксигенации.

В последние годы появилась новая методика экстракорпоральной непрерывной (в течение 16—32 ч) коррекции гомеостаза, которая считается наиболее эффективным и безопасным методом детоксикации (см. лекц. 4). Данная методика обеспечивает удаление патогенетически значимых водорастворимых веществ, проникающих через мембрану, для коррекции водного (гиперволемиа, гипергидратации, отек легких, головного мозга), кислотно-основного (декомпенсированные ацидоз, алкалоз) и электролитного балансов (дисэлектролитемия).

Особую важность представляет собой элиминация средне- и крупномолекулярных веществ за счет сорбционных свойств мембраны. Именно она является ключевым фактором успеха при лечении сепсиса и других патологических состояний, сопровождающихся выраженной интоксикацией и грубыми расстройствами метаболизма. Процедура выполняется с помощью специальных аппаратов и может применяться в реанимационных отделениях для эффективной плазмофильтрации у больных с нестабильной гемодинамикой с явлениями системной воспалительной реакции, ПОН, в том числе при острой почечной недостаточности (степень В).

Применяется также методика энтеросорбции, позволяющая сорбировать токсические вещества из желчи и застойного содержимого желудочно-кишечного тракта. Энтеросорбенты нового поколения, например такие как энтеросгель, сорбируют также некоторые токсические вещества средней молекулярной массы не только непосредственно из кишечного содержимого, но и из капилляров кишечных ворсинок. Поэтому можно рекомендовать этот препарат для комплексной дезинтоксикационной терапии при сепсисе.

Устранение гипоксии. Для купирования кислородной недостаточности у больных с сепсисом необходимо применять различные методы оксигенации до стойкою улучшения их состояния. Ингаляции кислорода и особенно гипербарическая оксигенация способствуют нормализации окислительно-

восстановительных процессов в тканях, значительно нарушенных вследствие длительной гипоксии в связи с интоксикацией и анемией.

При остром повреждении легких больных интубируют и переводят на ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха, избегая высокого давления в конце вдоха (не более 10 см вод. ст.). В дальнейшем следует периодически переводить больных на самостоятельное дыхание с целью оценки возможности отхода от ИВЛ. Однако к этому надо относиться очень осторожно и приступать к пробным отключениям от ИВЛ только при восстановлении у больных стабильной гемодинамики без вазопрессорной поддержки.

Коррекция нарушенного метаболизма. Для коррекции нарушенного метаболизма требуется целый комплекс мероприятий, направленных на повышение толерантности клеток к гипоксии и нормализацию обменных процессов: создание энергетического резерва путем внутривенного введения глюкозы с инсулином, АТФ, жировых эмульсий (интралипид) с учетом суточной потребности в калориях и стимуляция аэробного гликолиза.

Все препараты для коррекции метаболизма вводят равномерно в течение дня. Количество жидкости для инфузионной терапии рассчитывается с учетом имеющихся потерь (на диурез, перспирацию, рвоту и т.п.) и колеблется от 80 до 160 мл/кг массы тела в сутки. Обязательно проводится коррекция нарушений КОС и водно-электролитного баланса. При невозможности определить соответствующие биохимические показатели бикарбонат натрия (3—4 мл/кг массы тела 4 % раствора) вводят только при наличии клинически выраженного ацидоза. Однако гораздо чаще при сепсисе встречается метаболический алкалоз, который в большинстве случаев устраняется после внутривенного введения аскорбиновой кислоты и коррекции гипокалиемии.

Особое внимание уделяют контролю уровня глюкозы, так как при сепсисе у больных обычно имеется выраженная гипергликемия. Используемая в инфузионной терапии глюкоза должна быть обеспечена адекватным количеством инсулина, а после стабилизации состояния больных гликемию

поддерживают в пределах 5,5 — 6,5 ммоль/л, периодически контролируя ее уровень.

При сепсисе всегда наблюдаются выраженные нарушения деятельности пищеварительной системы, связанные с интоксикацией, а также воспалительными и язвенными поражениями кишечника. Срыгивания, рвота, расстройства стула, парез кишечника заставляют ограничивать количество пищи, принимаемой через рот. Поэтому с помощью инфузионной терапии проводится также частичное парентеральное питание. В дальнейшем при купировании диспепсических явлений необходимо проводить искусственное энтеральное питание специальными сбалансированными смесями.

Седация и обезболивание. Всем больным, находящимся в критическом состоянии, необходимы седация и обезболивание. Особенно это актуально для пациентов, находящихся на ИВЛ. Обычно используются небольшие дозы гипнотических анестетиков, оксibuтират натрия, нейролептики.

Профилактика тромбоза глубоких вен. Проведение данной профилактики заключается в применении низкомолекулярных гепаринов под контролем соответствующих показателей гемостаза (степень А). Проще всего такой контроль можно осуществить с помощью электрокоагулографического исследования крови.

Профилактика стрессорных язв. Для профилактики стрессорных язв применяют блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (зантак, ранитидин, фамотидин и др.) или ингибиторы H^+/K^+ -АТФазы (омез, омепразол, ланзап, лосек, нексиум и др.) (степень А).

В заключение приведем общую схему лечения септического шока, основанную на изложенных принципах интенсивной терапии.

1. Иммунокоррекция:
 - активированный протеин С;
 - пентаглобин;
 - ронколейкин (ИЛ-2);
 - глюкокортикоиды.

2. Коррекция гемодинамики:
 - инфузионная терапия (контроль центрального венозного давления и др.);
 - вазопрессоры (допамин), кардиотоники (добутрекс). гликозиды.
3. Респираторная поддержка:
 - оксигенация;

принципы респираторной поддержки при синдроме острого легочного повреждения: объем и давление вдоха должны быть безопасны для здоровых альвеол (объем не более 6—8 мл/кг массы тела; давление не более 30 — 35 см вод. ст.), удлинение вдоха с плато в конце (1,0:1,0...1,5:1,0), предотвращение спадения альвеол (режим положительного давления в конце выдоха около 10 см вод. ст.), безопасная гипоксемия и допустимая гиперкапния;

- осцилляционная модуляция спонтанной вентиляции легких и ИВЛ;
 - продолжительный подбор режимов дыхания;
 - переход на самостоятельную вентиляцию легких.
4. Прочие компоненты ПОН: особое внимание уделяется контролю гликемии, нутритивной поддержке.
 5. Ликвидация инфекции:
 - антибиотики (желательное микробиологическим контролем);
 - предельно щадящее оперативное вмешательство.
 6. Профилактика осложнений:
 - поражения слизистой пищеварительного тракта;
 - глубоких тромбозов.
 7. Реабилитация.

Таким образом, терапия сепсиса включает в себя большой комплекс лечебных мероприятий, направленных на ликвидацию очага инфекции и борьбу с возбудителем заболевания, повышение иммунологической защиты (иммунокоррекцию), а также применение современных методов интенсивной патогенетической терапии: устранение гипоксии и интоксикации, нормализацию обменных процессов. Тщательное и планомерное выполнение

этих задач позволяет добиться положительных результатов даже при самых тяжелых формах заболевания.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение синдрому системного воспалительного ответа.
2. Дайте определение сепсису.
3. Каковы современные взгляды на патогенез сепсиса?
4. Перечислите клинико-диагностические критерии сепсиса.
5. Назовите общие принципы интенсивной терапии при сепсисе.
6. Как проводят антибактериальную терапию при сепсисе?
7. Что представляет собой иммунокоррекция при сепсисе?
8. Какова инфузионная терапия при сепсисе?
9. Дайте характеристику интенсивной терапии при септическом шоке.