

Сепсис

Сепсис – тяжелое инфекционно-аллергическое заболевание, обусловленное генерализацией инфекции.

Сепсис – это не только хирургическая, но и общемедицинская проблема. Лежащие в его основе процессы, имеют важное значение для понимания общих механизмов гомеостаза и воспаления.

Частота случаев сепсиса не снижается, несмотря на применение новейших антибиотиков, внедрение современных методик медикаментозного и хирургического лечения. В целом в Европе ежегодно регистрируется до 500000 случаев сепсиса. Число летальных исходов при сепсисе, по данным разных авторов, колеблется от 30 до 90%. Так в Германии от сепсиса ежегодно умирает 75000 больных (столько же больных умирает и от острого инфаркта миокарда).

Дать четкое определение этой патологии весьма сложно. Актуальность проблемы обусловлена тем, что у больных с клиническими проявлениями сепсиса, только в 45-48% случаев удается обнаружить бактериемию. Более того, оказалось, что большая масса поврежденных, омертвевших тканей (что наблюдается при панкреонекрозе, политравме, ожогах и т.д.) могут «заменять» бактерии в качестве пускового механизма генерализованной реакции организма. Невозможно клинически дифференцировать патологическое состояние, обусловленное системной инфекцией, от изменений, вызванных продуктами распада тканей. На согласительной конференции 1991г. был предложен термин «Systemic Inflammatory Response Syndrom – SIRS» (синдром системного воспалительного ответа – ССВО). Там же пришли к заключению, что системная воспалительная реакция, но вызванная доказанной инфекцией, определяется как сепсис.

Условия, определяющие развитие сепсиса :

- 1) микробиологический фактор (этиологический);
- 2) очаг внедрения инфекции (первичный очаг, ворота инфекции);
- 3) иммуно-биологическое состояние организма.

Этиология

За последнее время характер микрофлоры при сепсисе существенно изменился. Сепсис вызывается в основном гноеродными микроорганизмами и их токсинами. Анаэробный сепсис встречается крайне редко. Если раньше наиболее частой причиной сепсиса был стафилококк, то теперь ведущую

роль играет грам-отрицательная флора (кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиела, протей, энтеробактерии, псевдомоны), хотя стафилококки и стрептококки не потеряли своего значения в этиологии этого заболевания.

Повторные бактериологические посевы крови при сепсисе свидетельствуют о том, что причиной данного заболевания является стафилококк в 50-60% случаев, грам-отрицательная флора – в 15-20%, стрептококк – в 5-6%, у 25-30% больных высеять микрофлору из крови не удается.

Микрофлора очага внедрения весьма часто не идентична микрофлоре крови, поскольку в первичном очаге инфекции в большинстве случаев содержатся ассоциации различных микробов.

Хотя клиника сепсиса примерно однотипна, микробиологический фактор придает течению сепсиса некоторое своеобразие.

Так, стафилококковый сепсис в 95% случаев протекает с метастазами, имеет склонность к рецидивированию, септический шок развивается примерно у 5% больных. Стрептококковый сепсис протекает очень бурно, в 70% случаев метастазы отсутствуют, септический шок возникает примерно у 15% больных. Грам-отрицательная флора вызывает тяжелый токсикоз, у 20-25% больных развивается септический шок.

Бактериемия не является абсолютным признаком сепсиса, так как имеются формы сепсиса без бактериемии, и в тоже время бактериемия при некоторых заболеваниях (брюшной тиф, гематогенный остеомиелит, тромбоз флебит) может протекать без признаков сепсиса.

Очаги внедрения инфекции:

1). Травмы: открытые повреждения костей, суставов, органов брюшной и грудной полостей, мочеполовой системы; раны, особенно с большой зоной повреждения, огнестрельные ранения; глубокие ожоги.

2). Местные гнойные процессы: тромбоз флебит, остеомиелит, артрит, лимфаденит, перитонит, плеврит, карбункул, абсцесс, флегмона, мастит, послеродовый эндометрит и др.

3). Гангрены различного происхождения.

4). Послеоперационные инфекционные осложнения.

5). Рана пупочного канатика (у новорожденных).

6). Венозные катетеры, сосудистые протезы и др. («катетерный сепсис»).

7). Очаг может быть не установлен (источником в этих условиях могут быть кариозные зубы, тонзиллит и др).

Патогенез

Исключительным достижением с теоретической и практической точек зрения, изменившим всю концепцию сепсиса, было открытие ряда мощных эндогенных медиаторов системной воспалительной реакции. Сейчас является общепризнанным фактом, что сепсис нельзя считать результатом прямого действия микроорганизмов на макроорганизм, а необходимо считать его следствием существенных нарушений в иммунной системе, проходящих в своем развитии от состояния избыточной активации («фаза гипервоспаления») к состоянию иммунодефицита («фаза иммунопаралича»). Организм является активным участником деструктивного, а точнее аутодеструктивного процесса.

В патогенезе сепсиса и его осложнений ведущую роль играют: 1) эндогенные медиаторы; 2) нарушение периферической микроциркуляции; 3) угнетение функции миокарда; 4) уменьшение транспорта и потребления кислорода тканями.

Сепсис и его осложнения представляют собой нарастающую по своей тяжести последовательность клинических и патофизиологических фаз: сепсис, тяжелый сепсис с артериальной гипотензией (при ней сохраняется реакция на восполнение объема крови), септический шок (характеризуется рефрактерностью к объемной нагрузке), синдром полиорганной дисфункции или недостаточности (ПОН).

Одним из самых мощных пусковых агентов сепсиса является липополисахарид мембран грам-отрицательных бактерий, обозначаемый как эндотоксин. Следует помнить, особенно проводя антибактериальную терапию, что эндотоксин выделяется как в процессе жизнедеятельности микроорганизмов, так и вследствие их гибели под действием антибиотиков, причем степень выделения эндотоксина неодинакова при воздействии различных препаратов. Раньше реакцию организма на инфекцию связывали с непосредственным воздействием бактериальных токсинов и образующихся под их влиянием продуктов распада. В настоящее время является общепризнанным фактом, что организм сам продуцирует вещества, которые вызывают ССВО, септический шок, синдром ПОН.

Массивное повреждение тканей, особенно в сочетании с грам-отрицательной инфекцией, сопровождается распространенной и неконтролируемой активацией мононуклеарных фагоцитов (мак-

рофагов). Этот процесс сопровождается освобождением больших количеств медиаторов воспаления, которые поступают в общий кровоток и вызывают системный ответ. Эти вещества – медиаторы сепсиса – объединяют одним названием «цитокины». На сегодняшний день обнаружено до 40 разновидностей таких веществ. Из них наибольшее значение имеют: фактор некроза опухоли, интерлейкины 1, -6, -8. Эти вещества способны стимулировать продукцию простагландинов, свободных радикалов, оксида азота, каждый из которых, в свою очередь, является мощным фактором воздействия на клеточном уровне, повреждения эндотелия сосудов внутренних органов. Активизируется также система комплемента и гемостаза. При метаболизме арахидоновой кислоты образуются лейкотриены, простагландины, тромбоксан A₂; стимулируется адгезия тромбоцитов, выпадает фибрин; активизируются нейтрофилы, которые адгезируются с сосудистой стенкой, образуя микроэмболы; высвобождаются воспалительные медиаторы с развитием шока, вследствие дилатации капилляров и повышения их проницаемости.

Для септического шока характерны уменьшение системного сопротивления и артериальная гипотензия, а также угнетение сократительной способности миокарда, что является одним из ключевых моментов в его развитии и часто определяет исход заболевания.

Отмечается значительное нарушение обмена веществ, характеризующееся возрастанием метаболизма глюкозы с развитием лактатацидоза, повышением протеолитической активности крови и др.

При прогрессировании заболевания развивается синдром ПОН, который включает в себя: 1) респираторный дистресс-синдром взрослых; 2) острую недостаточность почек; 3) острую недостаточность печени; 4) ДВС - синдром; 5) нарушение функции ЦНС.

Данное осложнение является ведущей причиной смерти и дает летальность около 70%.

Недостаточность функции одного органа длительностью более суток сопровождается летальностью до 35%, при недостаточности двух органов – 55%, при недостаточности функции трех и более органов летальность к четвертому дню возрастает до 85%.

По клиническим данным при сепсисе раньше всего поражаются легкие, которые являются главным органом – мишенью, функция которого с прогрессированием заболевания декомпенсируется. Для объяснения высокой ранимости легких, как «расе – make» синдрома ПОН, была предложена теория «первого фильтра», согласно которой активированные клетки крови («нейтрофильный респи-

раторный взрыв»), цитокины, токсины, тканевой детрит ранее всего попадают в легочные капилляры со всеми вышеописанными последствиями. К легочным расстройствам могут присоединиться нарушения функции печени и почек и других органов.

В патогенезе ПОН играет важную роль и феномен бактериальной транслокации в результате повышения проницаемости кишечника.

Терминальный отдел подвздошной кишки и слепая кишка являются естественными резервуарами грам-отрицательных бактерий. Бактериальная функция слизистой оболочки кишок нарушается при сепсисе и может сопровождаться перемещением бактерий и эндотоксина из просвета кишки в мезентериальные лимфатические сосуды и портальную систему. Попадая в печень, бактерии и эндотоксины могут запускать системный воспалительный ответ. Если защитная система печени не справляется с барьерной функцией, бактерии и эндотоксины попадают в системный кровоток.

По мере прогрессирования ПОН органы не могут обеспечивать свою функцию, что в свою очередь приводит к усугублению дисфункции других органов и систем. При ПОН прогноз чаще неблагоприятный и большинство больных умирают через 2-3 суток после развития этого синдрома.

Классификация сепсиса

В зависимости от принципа, положенного в основу, предложено много классификаций.

1. По этиологическому фактору: стафилококковый, стрептококковый, пневмококковый, гонококковый, колибациллярный, анаэробный, смешанный и др.
2. По источнику: раневой, послеоперационный, при внутренних болезнях, криптогенный.
3. По локализации первичного очага: гинекологический, урологический, отогенный, одонтогенный и др.
4. По клинической картине: молниеносный, острый, подострый, рецидивирующий, хронический.
5. По клинико-анатомическим признакам: септицемия (без метастазов, септикопиемия (с метастазами).
6. По времени развития: ранний (развивается до 14 дней с момента повреждения), поздний (возникает через 2 недели после повреждения).

Клиническая картина

Патогномоничных для сепсиса симптомов нет.

Клиническими критериями сепсиса, как частного варианта ССВО, являются следующие:

- температура тела больше 38 С или меньше 36 С
- тахикардия (более 90 ударов в минуту)
- частота дыхания более 20 в минуту или артериальная гипокапния менее 32 мм. рт. ст
- лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ или лейкопения менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$.

При наиболее часто встречающейся острой форме сепсиса наблюдается следующая клиническая картина.

Частыми симптомами, отражающими нарушение общего состояния и деятельности нервной системы, являются головная боль, раздражительность, бессонница, помрачение или даже потеря сознания.

Температура тела держится на высоком уровне и значительно колеблется утром и вечером, особенно при наличии метастазов. Характерны ознобы и повышенная потливость. Отмечается истощение больного, снижение массы тела.

На коже может появляться геморрагическая сыпь.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается тахикардия, несоответствующая повышению температуры тела, снижение артериального и венозного давления, уменьшение наполнения пульса.

Возможны трофические и сосудистые расстройства – пролежни, отеки, тромбозы, тромбозы, лимфангиты.

Со стороны дыхательной системы – одышка, при аускультации влажные хрипы.

Наблюдается ухудшение функции печени нередко с развитием желтухи и явлениями гепатита, увеличение селезенки.

Страдает функция почек со снижением относительной плотности мочи, альбуминурией, пиурией, микрогематурией, цилиндрурией. Отмечается олигурия (анурия).

Нарушается пищеварение, отсутствует аппетит, язык сухой, обложенный, могут быть упорные септические поносы, тошнота и рвота.

Со стороны крови выявляются следующие изменения: анемия, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, токсическая зернистость нейтрофилов, ускоренная СОЭ, диспротеинемия, гипербилирубинемия, увеличение в крови содержания мочевины, креатинина.

Следует отметить, что клиническая картина при молниеносном сепсисе развивается бурно, комплекс симптомов проявляется за несколько часов-суток. При остром сепсисе вышеописанная симптоматика развивается в течение нескольких дней. Хронический сепсис характеризуется вялым течением и наличием малозаметных изменений, которые протекают месяцами.

Для рецидивирующего сепсиса характерна смена периодов обострений с яркими клиническими проявлениями и периодов ремиссий, когда не удается выявить заметной симптоматики сепсиса.

Комплексная диагностика сепсиса сегодня включает в себя не только клинические проявления, кровь на стерильность, определение различных показателей крови, кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена, но и гемодинамические параметры, газовый состав крови, показатели активности воспалительного процесса и нарушений иммунитета.

Лечение

Септических больных необходимо лечить в отделениях интенсивной терапии, предпочтительно специализирующихся на оказании помощи пациентам с тяжелой гнойной инфекцией.

Лечение сепсиса – одна из труднейших задач, его можно разделить на местное и общее.

Местное лечение – хирургия септического очага, при этом следует отметить необходимость радикальной хирургической обработки и адекватного дренирования.

Общее лечение должно быть своевременным и многокомпонентным.

Эмпирическое лечение антибиотиками необходимо начинать до выделения и идентификации культуры, что крайне важно для успешного исхода. Во многих медицинских учреждениях культуру микроорганизма даже не идентифицируют. В ранних стадиях заболевания выбор антибиотиков основан на известных и распространенных вариантах бактериальной чувствительности и клинического опыта.

Наиболее часто сейчас используется комбинация цефалоспоринов 3-й, 4-й генерации (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим и др.) с аминогликозидами (гентамицин, амикацин). Эти комби-

нации обладают высокой активностью против многих микроорганизмов при сепсисе. Однако, в случаях эффективности монотерапии, этот метод следует предпочитать применению комбинации антибиотиков, так как он менее токсичен. Для монотерапии сепсиса с успехом применяются такие препараты как цефтриаксон, имипенем (тиенам) и другие карбопенемы.

Кроме антибиотиков используют антисептики (диоксидин, димексид и др).

Коррекция центральной гемодинамики имеет большое значение при лечении сепсиса. Нарушение циркуляции является одним из основных признаков шока. Первоочередным мероприятием для восстановления перфузии следует считать коррекцию внутрисосудистого объема. Если после достижения нормального ОЦК артериальное давление остается низким, необходимо использовать допамин или катехоламины. Однако, применение этих препаратов может не дать ожидаемого результата по причине снижения чувствительности адренергических рецепторов при шоке.

Респираторная поддержка – необходимость в применении ИВЛ может возникнуть у пациентов с ССВО или синдромом ПОН. Протезирование функции внешнего дыхания улучшает доставку кислорода и снижает энергетическую цену дыхания.

Также используется: иммунотерапия (тимолин, имунофан, антистафилококковая плазма и др.), детоксикация, десенсибилизация, повышение резистентности организма, снижение катаболической реакции, восполнение метаболических потребностей, коррекция реологических свойств крови, свертывающей системы, электролитных нарушений, КЩС, оксигенотерапия, раннее адекватное энтеральное питание, селективная кишечная деконтаминация.

Обещающим подходом в терапии сепсиса является ослабление избыточного ССВО, в частности применением пентоксифиллина (трентала), который тормозит образование фактора некроза опухоли и предотвращает нарушение сосудистой проницаемости в легких, применением ибупрофена, который ингибирует высвобождение тромбоксана А₂.

Исходя из современных концепций патофизиологии сепсиса, интервенционная иммунотерапия, направленная на блокирование эффектов эндотоксина, цитокинов и других медиаторов, будет играть важную роль в лечении сепсиса.

В настоящее время разрабатываются и апробируются в клинике новые препараты, методики в комплексном лечении сепсиса: антифактор некроза опухоли, глюкагон, сурфактант, антитрипсин,

хелаты тяжелых металлов, моноклональные антинейтрофильные антитела, фибронектин, рекомбинантный интерферон – γ человека, ингибиторы свободных радикалов, налоксон, антитромбин – III, антагонисты к рецепторам II – 1, моноклональные антитела к фактору некроза опухоли, экстракорпоральная мембранная оксигенация.