

Интенсивная терапия сепсиса

 Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, Е.Б. Гельфанд,
А.И. Ярощеский, Т.В. Попов

*Кафедра факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого
с курсом анестезиологии, реаниматологии и антимикробной
химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии
и хирургической флебологии РГМУ*

Сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонного роста заболеваемости и стабильно высокой летальности. Эволюция взглядов на его природу в ходе развития медицины во многом отражала развитие фундаментальных общепатологических представлений о реакции организма на повреждение. По мере расшифровки механизмов антиинфекционной защиты и накопления новых данных о взаимодействии инфекта и макроорганизма понимание сути этого патологического процесса трансформировалось от ведущей и единственной роли инфекционного начала к признанию определяющего значения реактивности человека. Большую роль в этом сыграли фундаментальные работы отечественных ученых: И.В. Давыдовского, А.П. Авцына, В.И. Стручкова, М.И. Кузина и многих других. Современный уровень развития генетики и молекулярной биологии позволил подчеркнуть важную роль генетической детерминации в развитии сепсиса.

По современным воззрениям *сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую).*

Клинической интерпретацией такого взгляда явились **критерии диагностики и классификация сепсиса**, предложенные согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества

специалистов критической медицины (ACCP/SCCM). Эта классификация выделяет: синдром системной воспалительной реакции (ССВР), сепсис, тяжелый сепсис и септический шок (СШ).

Клинические критерии ССВР:

- гипертермия ($>38^{\circ}\text{C}$) или гипотермия ($<36^{\circ}\text{C}$);
- тахипноэ (>20 в 1 мин) или гипокания ($\text{PaCO}_2^* <32$ мм рт. ст.);
- тахикардия (>90 в 1 мин);
- лейкоцитоз ($>12 \times 10^9/\text{л}$), или лейкопения ($<4 \times 10^9/\text{л}$), или палочкоядерный сдвиг более 10%.

Сепсис — это ССВР на инфекцию.

Тяжелый сепсис — сепсис в сочетании с полиорганной дисфункцией, гипоперфузией и гипотензией.

Септический шок — сепсис с гипотензией (несмотря на коррекцию гиповолемии), требующей применения катехоламинов.

Тяжелый сепсис и СШ являются следствием системного воспаления и нарушения функций систем и органов, которые составляют существенную часть синдрома системной воспалительной реакции организма на инфекцию.

Критерии органной дисфункции при сепсисе:

- сердечно-сосудистая система: систолическое артериальное давление (АД) ≤ 90 мм рт. ст. или среднее АД ≤ 70 мм рт. ст.

* PaCO_2 — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови.

в течение не менее 1 ч, несмотря на коррекцию гиповолемии;

- мочевыделительная система: диурез $< 0,5$ мл/кг/ч;
- дыхательная система: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^{**} \leq 250$;
- свертывающая система: число тромбоцитов $< 80 \times 10^9/\text{л}$;
- метаболический ацидоз неясной этиологии: $\text{pH} \leq 7,3$;
- дефицит оснований $\geq 5,0$ мэкв/л;
- лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы.

Эффективная **интенсивная терапия** (ИТ) сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной антимикробной терапии. Неадекватная стартовая антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода у больных с сепсисом. Вместе с тем поддержание жизни больного, предотвращение и устранение органной дисфункции невозможны без проведения целенаправленной ИТ. Основная цель этой терапии — **оптимизация транспорта кислорода** в условиях его повышенного потребления, характерного для тяжелого сепсиса и СШ. Это направление лечения реализуется с помощью гемодинамической и респираторной поддержки. Важную роль играют также другие виды ИТ: нутритивная поддержка, иммунозаместительная терапия, коррекция нарушений гемокоагуляции и профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболических осложнений, профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кровотечений.

Для оценки обоснованности различных подходов к лечению сепсиса все представленные рекомендации классифицированы в соответствии с уровнем их доказательности (А, В, С, D, E), где А — самый высокий уровень доказательности: рекомендация

^{**} PaO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; FiO_2 — фракция кислорода в дыхательной смеси, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — респираторный индекс.

основана на данных по крайней мере двух больших рандомизированных исследований с отчетливыми результатами и низким риском ошибок.

Гемодинамическая поддержка

Инфузионная терапия принадлежит к первоначальным мероприятиям для поддержания гемодинамики и, прежде всего, сердечного выброса (уровень доказательности В и С). Основными задачами инфузионной терапии у больных сепсисом являются: восстановление адекватной тканевой перфузии, коррекция расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов. При тяжелом сепсисе и СШ возникает абсолютная или относительная гиповолемия вследствие потерь жидкости, перераспределения объема циркулирующей крови (ОЦК) с централизацией кровообращения и синдромом “капиллярной утечки”. Именно поэтому инфузионная терапия за счет увеличения ОЦК и преднагрузки быстро приводит к повышению сердечного выброса.

При ее проведении необходимо стремиться к следующим показателям: центральное венозное давление (ЦВД) 8–12 мм рт. ст., АД среднее > 65 мм рт. ст., диурез $> 0,5$ мл/кг/ч, гематокрит $> 30\%$, сатурация кислородом смешанной венозной крови $\geq 70\%$ (уровень доказательности В). Для инфузионной терапии при сепсисе и СШ применяют и кристаллоидные, и коллоидные инфузионные растворы, так как вазодилатация, секвестрация циркулирующей крови, синдром “капиллярной утечки” приводят к экстравазации не только жидкости, но и коллоидной части плазмы. Для адекватной коррекции венозного возврата и преднагрузки требуются в 2–4 раза большие объемы инфузии кристаллоидов, чем коллоидов.

При отсутствии положительного эффекта от инфузионной терапии в отношении стабилизации гемодинамических показателей необходимо немедленное применение

симпатомиметиков. В настоящее время нет убедительных доказательств преимущества того или иного адренергического препарата. Препаратами первого выбора при СШ являются норадреналин и допамин за счет преобладания сосудосуживающего эффекта, при снижении сердечного выброса ниже оптимального их комбинируют с добутамином.

Респираторная поддержка

Легкие очень рано вовлекаются в патологический процесс при сепсисе, что проявляется развитием синдрома острого повреждения легких (ОПЛ) и при крайней степени его выраженности — острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Показания к проведению искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при тяжелом сепсисе определяются развитием паренхиматозной дыхательной недостаточности (ОПЛ или ОРДС): при снижении респираторного индекса ниже 200 показана интубация трахеи и ИВЛ. При респираторном индексе выше 200 показания к респираторной поддержке определяются в индивидуальном порядке и зависят от нарушения сознания, отека головного мозга, гемодинамических нарушений, слабости дыхательной мускулатуры и других патофизиологических механизмов дыхательной недостаточности. Больным, которым показано проведение ИВЛ, применение неинвазивной респираторной поддержки противопоказано (уровень доказательности В).

В ряде исследований показано, что проведение ИВЛ с малым дыхательным объемом (6 мл/кг) сопровождается снижением 28-дневной летальности с 40 до 31% по сравнению со стандартным дыхательным объемом (12 мл/кг) (уровень доказательности А). Вместе с тем необходимо стремиться, в первую очередь, к снижению давления плато менее 30 см вод. ст. (уровень доказательности А).

Гемотрансфузии

Широкое использование донорской эритроцитарной массы необходимо ограничить из-за высокого риска различных осложнений (ОПЛ, анафилактические реакции и пр.). Для больных с тяжелым сепсисом минимально допустима концентрация гемоглобина в пределах 70–80 г/л.

Глюкокортикостероиды

Добавление к терапии септического шока гидрокортизона в дозах 240–320 мг/сут на протяжении 5–7 дней позволяет ускорить стабилизацию гемодинамики и отмену сосудистой поддержки и снизить летальность больных с сопутствующей надпочечниковой недостаточностью (уровень доказательности В). Необходим отказ от необоснованного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона.

Контроль гликемии

Высокий уровень гликемии, требующий интенсивной терапии, является фактором неблагоприятного исхода у больных с сепсисом (уровень доказательности С). Рекомендуются поддерживать уровень гликемии 4,4–6,1 ммоль/л. В проведенном контролируемом исследовании подтверждено значительное снижение летальности (4,6 против 8%) у пациентов, у которых постоянно контролировался и корректировался уровень гликемии. При гликемии более 6,1 ммоль/л проводилась инфузия инсулина (в дозе 0,5–1 ЕД/ч) для поддержания нормогликемии. Контролировать концентрацию глюкозы в крови следует каждые 1–4 ч в зависимости от клинической ситуации.

Активированный протеин С

Одно из характерных проявлений сепсиса — нарушение системной коагуляции (активация коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза), что в итоге приводит к гипоперфузии и органной дисфункции. Воздействие активированного протеина С (АПС) на систему воспаления и гемостаз

реализуется через несколько механизмов: снижение присоединения селектинов к лейкоцитам (это сопровождается сохранением целостности сосудистого эндотелия, играющего важнейшую роль в развитии системного воспаления); уменьшение высвобождения цитокинов из моноцитов; блокирование высвобождения из лейкоцитов фактора α некроза опухоли; ингибирование выработки тромбина, который потенцирует воспалительный ответ; деградация факторов Va и VIIa с подавлением тромбообразования; активация фибринолиза за счет подавления ингибитора активатора плазминогена; прямое противовоспалительное действие на эндотелиальные клетки и нейтрофилы; защита эндотелия от апоптоза.

Введение АПС (дротрекोगин альфа) в дозе 24 мкг/кг/ч в течение 96 ч снижает риск летального исхода на 19,4% (уровень доказательности А). Показания к применению АПС — сепсис с тяжестью состояния по шкале APACHE-II более 25 баллов или развитие двухкомпонентной органной недостаточности.

Проведенное в Российской Федерации проспективное многоцентровое когортное исследование позволяет утверждать, что использование АПС в комплексной терапии тяжелого сепсиса сопровождается увеличением выживаемости больных за счет более быстрого купирования полиорганной недостаточности.

Иммунокоррекция

Среди иммунокорригирующих препаратов при тяжелом сепсисе и СШ возможно применение только замещающих препаратов — иммуноглобулинов. Пентаглобин (комбинация иммуноглобулинов М и G) — единственный препарат, достоверно снижающий летальность у больных с сепсисом (уровень доказательности А).

Профилактика тромбоза глубоких вен

Профилактика тромбоза глубоких вен существенно улучшает результаты лечения

больных с сепсисом (уровень доказательности А). С этой целью могут использоваться как нефракционированный гепарин, так и препараты низкомолекулярного гепарина. Главные преимущества низкомолекулярных гепаринов: меньшая частота геморрагических осложнений, менее выраженное влияние на функцию тромбоцитов, пролонгированное действие (возможность введения 1 раз в сутки).

Профилактика образования стресс-язв ЖКТ

Это очень важное направление при ведении больных с тяжелым сепсисом и СШ, так как летальность при кровотечениях из стресс-язв ЖКТ колеблется от 64 до 87%. Частота возникновения стресс-язв в отсутствие их профилактики у больных в критическом состоянии может достигать 52,8%. Профилактическое применение H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы в 2 раза и более снижает риск осложнений. Основное направление профилактики и лечения — поддержание pH в желудке выше 3,5 (до 6,0). При этом эффективность ингибиторов протонной помпы выше, чем H_2 -блокаторов. Следует подчеркнуть, что помимо вышеуказанных препаратов важную роль в профилактике стресс-язв играет энтеральное питание.

Нутритивная поддержка

Развитие синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма. В этой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур, что усугубляет имеющуюся органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. Поэтому проведение искусственной питательной поддержки является крайне важным компонентом лечения. Включение энтерального питания в комплекс ИТ предупреждает транслокацию микрофлоры из

кишечника, развитие дисбактериоза, повышает функциональную активность энтероцитов и защитные свойства слизистой оболочки, снижая степень эндотоксикоза и риск возникновения вторичных инфекционных осложнений.

При проведении нутритивной поддержки целесообразно ориентироваться на следующие рекомендации (уровень доказательности С):

- энергетическая ценность питания — 25–35 ккал/кг/сут в острую фазу и 35–50 ккал/кг/сут в фазу стабильного гиперкатаболизма;
- белок — 1,2–2,0 г/кг/сут (0,2–0,35 г азота/кг/сут), тщательный контроль за азотистым балансом;
- глюкоза — менее 6 г/кг/сут;
- липиды — 0,5–1 г/кг/сут;
- суточный набор витаминов и микроэлементов, обогащенный витаминами А, С, Е, К (10 мг/сут), В₁ и В₆ (100 мг/сут), цинком (15–20 мг/сут);
- электролиты (натрий, калий, кальций) соответственно балансным расчетам концентрации в плазме, фосфор (>16 ммоль/сут) и магний (>200 мг/сут).

Раннее начало нутритивной поддержки в первые 24–36 ч более эффективно, чем на 3–4-е сутки ИТ.

Противопоказаниями к нутритивной поддержке являются рефрактерный шок, некупируемая артериальная гипоксемия, некорригированная гиповолемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, непереносимость питательных сред.

Заместительная почечная терапия

Нарушение функции почек при сепсисе приводит к нарастанию эндотоксемии, обусловленной ССВР и массивным цитоллизом, развитию выраженных водно-секторальных нарушений с генерализованным повреждением эндотелия, нарушениями гемокоагуляции и фибринолиза, увеличением проницаемости капиллярного русла.

Итогом становится быстрая декомпенсация (или манифестация) органной недостаточности: отека головного мозга, ОПЛ или ОРДС, шока и острой сердечной недостаточности, острой печеночной недостаточности, кишечинальной недостаточности и т.д.

Применение методов заместительной почечной терапии показано при острой почечной недостаточности (ОПН) (уровни доказательности С и D) и при ОПН с отеком головного мозга или угрозой его развития (уровень доказательности С). Если при ОПН необходимость использования заместительной почечной терапии не вызывает сомнений, то при сепсисе или СШ без ОПН это остается предметом дискуссии. Тем не менее есть данные об улучшении выживаемости при СШ в случае применения высокообъемной гемофильтрации (уровни доказательности D и E).

Заключение

Конкретными направлениями интенсивной терапии тяжелого сепсиса являются:

- респираторная поддержка: пиковое давление в дыхательных путях ниже 30 см вод. ст., дыхательный объем 6 мл/кг;
- глюкокортикостероиды: малые дозы гидрокортизона (240–300 мг/сут) в течение 7 дней;
- активированный протеин С (24 мкг/кг/ч) в течение 96 ч при тяжелом сепсисе или недостаточности двух и более органов;
- иммунокоррекция: заместительная терапия пентаглобином;
- профилактика тромбоза глубоких вен;
- профилактика образования стресс-язв ЖКТ;
- адекватная нутритивная поддержка;
- заместительная почечная терапия при ОПН.

Рекомендуемая литература

Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. СПб., 2000. 704 с.

- Костюченко А.Л., Гурвич К.Я., Лыткин М.И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. СПб., 2000. 575 с.
- Руднов В.А., Гельфанд Б.Р. Применение активированного протеина С при тяжелом сепсисе с септическим шоком: опыт российских клиник (предварительные результаты) // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 6. С. 424–427.
- Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Под ред. Савельева В.С. М., 2004. 640 с.
- Руководство по хирургическим инфекциям / Под ред. Ерюхина И.А., Гельфанда Б.Р., Шляпникова С.А. СПб., 2003. 853 с.
- Aleandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for treating sepsis and septic shock // Cochrane database. 2000. V. 2. CD 001090.
- American Society of Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directions. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients // J. Parent. Enter. Nutr. 1993. V. 17. P. 1–26.
- Balk R.A. Steroids for septic shock: back from the dead? // Chest. 2003. V. 123. S. 490–499.
- Ben-Menachem T., Fogel R. et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: a randomized, controlled, single-blind study // Ann. Intern. Med. 1994. V. 121. P. 568–575.
- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis // Chest. 1992. V. 101. P. 1644–1655.
- Dellinger R.P. Cardiovascular management of septic shock // Crit. Care Med. 2003. V. 31. P. 946–955.
- Honore P.M. et al. Prospective evaluation of short-term high volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock // Crit. Care Med. 2002. V. 30. № 5. P. 1175–1176.
- Siegel J.P. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis // N. Engl. J. Med. 2002. V. 347. P. 1030–1034.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. 2000. V. 342. P. 1301–1308.
- Van den Berghe G., Wouters P.J., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 1359–1367.

АТМОСФЕРА

Atmosphere

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ).