

ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

И.Е. Голуб, Л.В. Сорокина, Е.С. Нетесин

СЕПСИС И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Учебное пособие

г. Иркутск
2011 г.

Авторы: зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИГМУ, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор И.Е. Голуб; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИГМУ Л.В. Сорокина; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИГМУ Е.С. Нетесин.

Рецензент:

заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Новокузнецкого ГИУВА, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Чурляев Ю.А.;
профессор кафедры общей хирургии ИГМУ, доктор медицинских наук Брегель А.И.

Голуб, И.Е. Сепсис и интенсивная терапия: Учебное пособие / И.Е.Голуб, Л.В.Сорокина, Е.С. Нетесин – Иркутск.: ИГМУ. – 2011. – 12 с.

Рекомендовано ЦКМС Иркутского государственного медицинского университета (Протокол № 2 от 08.12.11 г.) в качестве учебного пособия для студентов лечебного, медико-профилактического факультета.

Тема: Сепсис и интенсивная терапия.

Цель: изучить клинику, диагностику септических состояний и методы интенсивной терапии.

Студент должен знать: этиологию, патогенез, клинику септических состояний, интенсивную терапию.

Студент должен уметь: установить диагноз септического состояния и назначить рациональную терапию.

1) Сепсис и септический шок являются следствием системного воспаления и нарушения функций систем и органов, которые составляют существенную часть ССВР организма на инфекцию.

Наличие предполагаемого или подтверждённого инфекционного процесса устанавливается на основании следующих признаков:

- обнаружение лейкоцитов в жидких средах организма, которые в норме остаются стерильными,
- перфорация полого органа
- рентгенографические признаки пневмонии с образованием гнойной мокроты,
- клинические синдромы, при которых высока вероятность наличия инфекционного процесса.

2) Этиология.

Возбудителями сепсиса могут являться бактерии, грибки, простейшие и вирусы. На долю бактерий приходится более 95% случаев. Этиологическая структура в конкретном лечебном учреждении во многом определяется составом пациентов. Существует определённая взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, инициированием генерализованной инфекционно-воспалительный процесс (табл.1).

Таблица 1

**НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНАЯ ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОГО
ОЧАГА ИНФЕКЦИИ**

Локализация первичного очага	Вероятные возбудители
Ротоглотка	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., анаэробы
Средостение Лёгкие (внебольничная пневмония)	Enterobacteriaceae, анаэробы S.pneumoniae, Enterobacteriaceae, Legionella spp.
Лёгкие (госпитальная пневмония вне ОРИТ)	Enterobacteriaceae, S.aureus
Лёгкие (госпитальная пневмония в ОРИТ)	P.aeruginosa, Acinetobacter spp., K.pneumoniae, др. Enterobacteriaceae, S.aureus

Брюшная полость	Enterobacteriaceae, Enterococcus spp., Bacteroides spp.
Почка	Enterobacteriaceae (чаще E.coli)
Кожа и мягкие ткани	S.aureus, Enterobacteriaceae
Матка	Enterobacteriaceae, Streptococcus spp., анаэробы, Staphylococcus spp.

На сегодняшний день в большинстве центров частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса оказалась приблизительно равной.

Исчезновение доминирующей роли грамотрицательных микроорганизмов, сопровождается изменениями этиологической структуры внутри этой группы. Выросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), а также (*Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*. Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов ОРИТ. Повышение их значимости в развитии тяжёлых инфекций связано с увеличением пропорции больных на длительной ИВЛ и излишне широким использованием в клинической практике цефалоспоринов III поколения и гентамицина).

3) Патогенез.

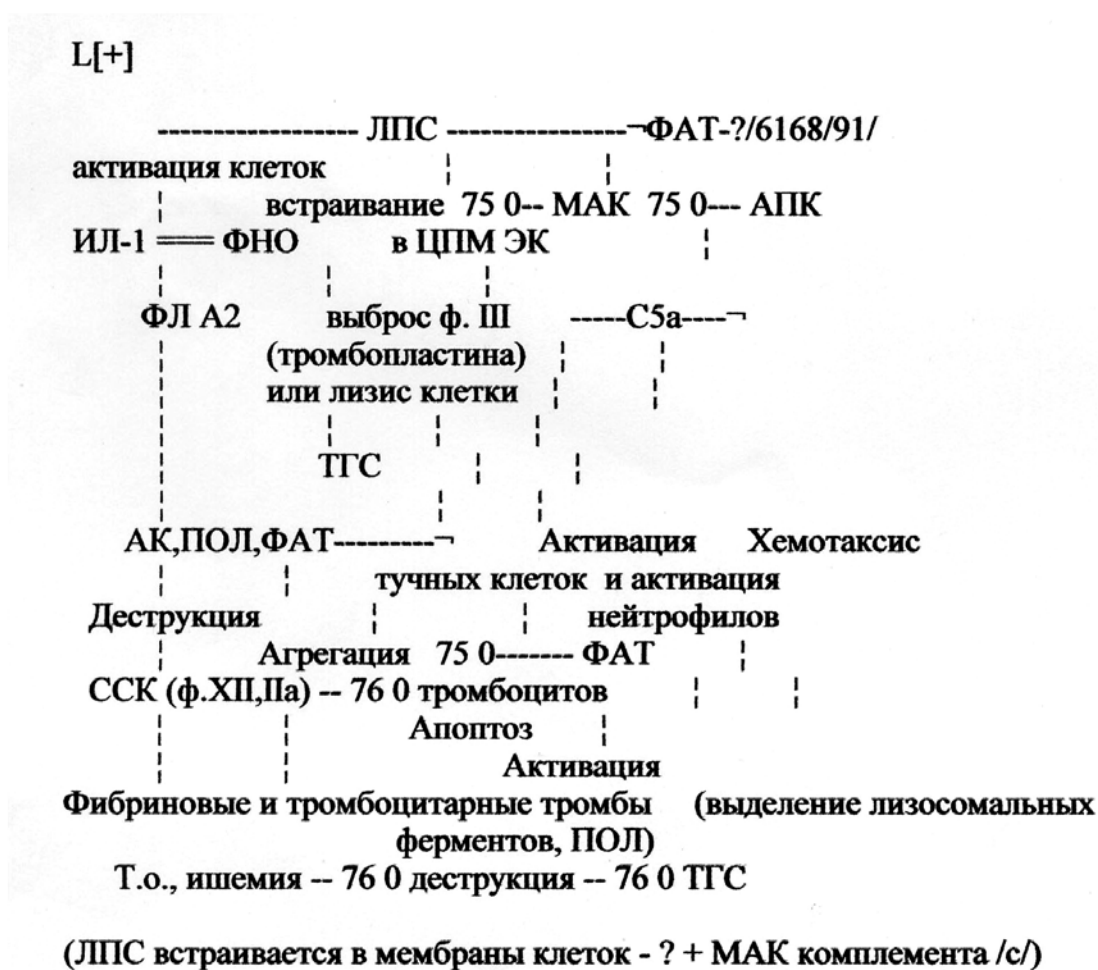
Развитие органо-системных повреждений, прежде всего, связано с неконтролируемым распространением провоспалительных медиаторов из первичного очага инфекционного воспаления с последующей активацией под их влиянием макрофагов в других органах и тканях и выделением аналогичных эндогенных субстанций.

Патофизиология

Система комплемента состоит не менее чем из 20 различных самоустанавливающихся протеинов и может быть активирована каким-либо одним из по меньшей мере двух пусковых факторов. Во время активации ранее синтезированные биологически активные протеины превращаются в гуморальные медиаторы воспаления и альтерации тканей. Активация комплемента происходит ступенчато, наподобие каскада свертывания крови. Образование полного комплемента приводит к лизису мембраны клеток бактерий, эритроцитов и других тканей. Высвободившиеся во время активации комплемента фрагменты пептидов активируют другие клеточные и гуморальные эффекторные системы. Известны два пути активации системы комплемента: классический и альтернативный. Альтернативная активация (называемая также пропердиновой) может произойти под влиянием неиммунологических факторов, независимо от антител. В литературе имеются данные об активации комплемента липополисахаридами (эндотоксины). Активация комплемента приводит к образованию низкомолекулярных пептидов - факторов комплемента C3, C4 и C5, опосредующих клеточные и гуморальные реакции. Фрагменты C3a, C4a и C5a называют анафилотоксинами. Они стимулируют высвобождение гистамина и на из тучных клеток и базофилов, вызывают сокращение гладких мышц и увеличивают проницаемость сосудов. Считается, что

фрагмент C2 обладает кининовой активностью, вызывая увеличение проницаемости сосудов. Фрагмент C5a, взаимодействуя со специфическими высокоаффинными рецепторами гранулоцитов и тромбоцитов, вызывает агрегацию клеток, усиление прилипания, хемотаксис и активацию клеток. Активированные таким образом нейтрофилы высвобождают метаболиты арахидоновой кислоты, бескислородные радикалы и лизосомальные ферменты, вызывающие воспалительные изменения в тканях и увеличивающие проницаемость капилляров. Данный механизм может иметь определенное значение в возникновении дыхательной недостаточности и вазодилатации при септическом состоянии, вызванном грамотрицательными микроорганизмами.

ФРАГМЕНТ C3A СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА



В дальнейшем по мере дальнейшего развития шока происходит формирование рокового порочного круга. Прекапиллярные артериальные сфинктеры более чувствительны к токсическим влияниям (в том числе ацидозу), поэтому их спазм быстро сменяется парезом. Посткапиллярные (венулярные) сфинктеры более устойчивы к метаболическим нарушениям и длительное время остаются в состоянии тонического напряжения. Таким образом, кровь, притекающая в капиллярное русло депонируется, в связи с чем нарастает

тканевая гипоксия, усугубляется метаболический ацидоз, прототекает плазма с нарастающей компрессией капилляров, что наряду с застоем крови в венозном русле, способствует дальнейшему уменьшению венозного возврата и увеличению относительной гиповолемии.

В результате возникает следующая причинно-следственная связь: стаз в капиллярах - висцеральный застой - уход воды - повышение вязкости крови – агрегация красных и белых кровяных телец, образование красного и белого тромба - истощение факторов свертывания и тромбоцитов вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания - возникновение изнуряющей коагулопатии с повышенной предрасположенностью к кровотечению.

В пораженных областях аэробные энергетические пути переключаются на анаэробный гликолиз. Переключение окислительного обмена на гликолитический путь значительно увеличивает потребление глюкозы при одновременном уменьшения выхода АТФ. Это снова ведет к снижению уровня глюкозы. Биосинтез белка при шоке ограничен. Это особенно быстро влияет на синтез тех белков, которые имеют короткое время полужизни, например, факторы свертывания. Таким образом, нарушение свертывания крови еще более усиливается. При шоке начинается выход калия из клеток. Метаболический ацидоз возникает в результате увеличенной продукции лактата, а также пирувата, а-кетоглутарата и кетонных тел. Ацидоз частично компенсируется усиленным дыханием. В результате повышения концентрации H^+ в плазме наблюдается следующее: отрицательное инотропное действие на сердце; снижение чувствительности прекапиллярных сфинктеров в смысле вазомоторных реакций с образованием отеков; повышение выброса катехоламинов; активирование свертывающей системы в качестве одной из причин диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Некоторые вещества, образующиеся при шоке (в частности и сами цитокины), обладают отрицательным инотропным действием. Длительное действие этих факторов ведет к расширению сердца и сердечной недостаточности, тем самым, к уменьшению МОК.

Особенно чувствительна к недостатку кислорода РЭС. Токсические вещества, например, эндотоксины кишечника, перестают улавливаться РЭС (главным образом печени) и с кровотоком попадают в сердце и легкие. Этот механизм считается одним из главных, способствующих переходу шока в необратимую фазу частично в связи с развитием необратимого коллапса периферических сосудов.

Почки. По причине эфферентного сокращения сосудов при шоке уменьшается давление гломерулярной фильтрации, в результате чего развивается олигурия (4-20 мл/ч) или анурия (4 мл/ч). Сужение почечных сосудов сохраняется еще долгое время после нормализации давления крови. Ишемия вызывает прогрессирующий некроз канальцев вследствие гломерулярной, а затем тубулярной недостаточности с образованием цилиндров в дистальных канальцах. Признаком почечной недостаточности является увеличение содержания в крови таких, обычно выделяющихся с мочой соединений, как мочевина и креатинин.

4) Клиника и диагностика ИТШ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (по Bone R.C., 1994)

Инфекция	Воспалительный очаг, вызванный появлением микроорганизмов путём инвазии в обычно интактные ткани макроорганизма
Бактериемия	Присутствие бактерий в крови
Синдром системного воспалительного ответа	Системный воспалительный ответ отличается тяжёлым клиническим течением. Характеризуется двумя (или более) клиническими признаками: <ul style="list-style-type: none">• температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$;• ЧСС > 90 в мин;• Частота дыхания >20 в мин или $\text{PaCO}_2 < 32\text{мм.рт.ст.}$;• Лейкоциты $>12 \cdot 10^9$ или $<40 \cdot 10^9$ или незрелые формы $>10\%$
Сепсис	Системный ответ на инфекцию, который проявляется двумя (или более) признаками: <ul style="list-style-type: none">• Очаг инфекции• Температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$;• Частота дыхания >20 в мин или $\text{PaCO}_2 < 32\text{мм.рт.ст.}$;• Лейкоциты $>12 \cdot 10^9$ или $<40 \cdot 10^9$ или незрелые формы $>10\%$
Тяжёлый сепсис	Сепсис, характеризующийся нарушениями функции органов, гипоперфузией и гипотензией. Гипоперфузия может сочетаться (но не ограничиваться) с лактатацидозом, олигурией и острыми нарушениями психического статуса.
Септический шок	Сепсис с артериальной гипотензией, развивающейся, несмотря на адекватную инфузионную терапию, и нарушениями тканевой перфузии, которая может сопровождаться (но не ограничиваться) лактатацидозом, олигурией и острыми нарушениями психического статуса. У пациентов, находящихся на инотропной поддержке гипотонии может и не быть, в то время, когда регистрируются нарушения перфузии
Гипотензия	Систолическое давление менее 90 мм рт.ст. или снижение более 40 мм рт.ст. от среднего в отсутствие других причин для гипотензии
Синдром полиорганной недостаточности	Присутствует острое повреждение функции органов и систем, при этом гомеостаз не может быть сохранён без вмешательств

5) Лечение

Антибиотикотерапия (АБТ)

Несмотря на появление новых, фундаментальных представлений о сущности органных и системных повреждений при сепсисе, антибиотики продолжают играть важнейшую роль в лечении.

Выбор схемы АБТ «первого дня» (до получения результатов бактериологического обследования) осуществляется в зависимости от локализации очага инфекции на основании известных вариантов доминирования микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам, тяжести состояния и иммунного статуса больного, фармакокинетики препарата, возможных побочных эффектов и его стоимости (табл.2).

Таблица 2

ВЫБОР СХЕМЫ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ СЕПСИСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ

Локализация первичного очага, место инфицирования и реактивность больного	Схемы эмпирической АБТ
Ротоглотка	Амоксициллин/клавуланат + Нетилмицин или Тобрамицин
Средостение	Цефотаксим или Цефтриаксон + Амикацин + Метронидазол Пефлоксацин + Метронидазол Имипенем
Лёгкие (внебольничная пневмония) Лёгкие (госпитальная пневмония вне ОРИТ) Лёгкие (госпитальная пневмония в ОРИТ)	Цефотаксим или Цефтриаксон + Эритромицин или спирамицин Цефтазидим или Цефепим Или Пефлоксацин + Амикацин Цефтазидим или Цефепим Или Пефлоксацин + Амикацин Имипенем или Меропенем
Брюшная полость	Амоксициллин/клавуланат + амикацин Пиперациллин/тазобактам + амикацин Тикарциллин/клавуланат + амикацин Имипенем или Меропенем Цефепим + Метронидазол
Почка	Цефотаксим или Пефлоксацин + Тобрамицин или Амикацин Имипенем или Меропенем
Кожа и мягкие ткани	Амоксициллин/клавуланат или Пиперациллин/тазобактам + нетилмицин

Матка	Амоксициллин/клавуланат + нетилмезин или Тобрамицин Цефотаксим + нетилмезин + метронидазол Имипенем или Меропенем
Ангиогенный сепсис (катетер – ассоциированная инфекция, сепсис у наркоманов)	Оксациллин или Цефазолин + нетилмезин Ванкомицин + Рифампицин
Сепсис у пациентов нейтропенией	Цефтазидим или Пиперациллин/тазобактам или Цефепим + Амикацин

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия при сепсисе способствует восстановлению адекватной тканевой перфузии, коррекции гомеостатических расстройств, снижению концентрации токсических субстанций и медиаторов септического каскада.

Сердечная недостаточность служит основанием для включения инфузии добутамина 5 - 7,5 мкг/кг/мин или допамина 5-10 мкг/кг/мин. При развитии септического шока выбор симпатомиметиков определяется конкретной гемодинамической ситуацией.

Все инфузионные среды имеют как свои достоинства, так и недостатки. Принимая во внимание имеющиеся на сегодняшний день данные, нет оснований отдавать предпочтение какой-то из инфузионных сред.

Респираторная поддержка

Адекватная и своевременная респираторная поддержка – один из стержневых моментов лечения сепсиса. В последние годы, наряду с известными аргументами в пользу (поддержание кислородного транспорта, уменьшение работы дыхания), был получен еще один: в условиях гипоксии резко увеличивается скорость реакции септического каскада.

Восстановление органной и тканевой перфузии

Восстановлению адекватной тканевой и органной перфузии может способствовать применение низкомолекулярных декстранов, плазмо заменителей на основе крахмала, гепарина 10 – 20 тыс. ед./сут. в/в, допамина 0,5 – 3 мкг/кг/мин, дооутамина 2,5 – 5 мкг/кг/мин и др.

Нутритивная поддержка

Развитие синдрома ПОН 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.

Оптимальная величина суточного калоража 40-50 ккал/кг. Акцент необходимо сделать на энтеральном питании специальными смесями, питательными компонентами, высококалорийны, содержат добавки микроэле-

ментов и витаминов. На энтеральный путь должно приходиться до 80% вводимого калоража.

Коррекция иммунных нарушений

При тяжелом течении сепсиса наблюдается развитие вторичного иммунодефицита. Его появление наиболее типично для хирургической инфекции. Обширные гнойные раны с высоким уровнем бактериальной инвазии приводят к интенсивному потреблению факторов клеточного и гуморального иммунитета. Основной принцип иммунокоррекции при сепсисе – восполнение недостающего звена иммунной защиты. Однако ее адекватность при хирургическом сепсисе, прежде всего, зависит от радикальности санаций гнойных очагов. В острый период патологического процесса показана пассивная (заместительная) терапия иммуноглобулинами, предназначенными для внутривенного введения: интраглобин (IgG) 2-5 мл/кг в течение 2-3 дней; пентаглобин (IgG и IgM) по 5 мк/кг/сут трижды.

Дополнительные методы интенсивной терапии

Экстракорпоральная детоксикация

После выполнения радикальной санации очагов инфекции, устранения гиповолемии, восстановления периферической микроциркуляции, ликвидации гипоксии, обеспечения оптимальной АБТ, калорической поддержки, иммунокоррекции и при отсутствии грубых расстройств в системе гемостаза в лечении сепсиса ПОН могут быть использованы методы экстракорпоральной детоксикации: гемофильтрации и плазмаферез.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды применялись в лечении септического шока, начиная с 50-х годов. Но с 1987 года после публикации результатов двух мультицентровых исследований, касающихся оценки применения метилпреднизолона в фармакологических дозах (30 мкг/кг и более), значительная часть реаниматологов от использования глюкокортикоидов отказалась. Их эффективность удалось доказать при менингококкцемии.

С расшифровкой механизмов контроля синтеза и секреции цитокинов появились новые аргументы в пользу их применения, но уже в весьма умеренных дозах 60-120 мг преднизолона или 200 мг гидрокортизона в сутки.

Ингибиторы свободных радикалов

Их назначение показано в силу активации при сепсисе процессов свободно-радикального окисления и развитии дисбаланса в системе перекисного окисления липидов, усиливающего структурные органические повреждения. В наибольшей степени увеличение скорости свободно-радикального окисления наблюдается при сепсисе, сочетающемся с респираторным дистресс-синдромом. Для повышения антиокислительного потенциала возможно применение витамина С, токоферола.

Вопросы

- 1) Что такое септический шок?
 - а) генерализованная реакция организма на инфекцию любого генеза (бактериальную, вирусную, грибковую)
 - б) острое или хроническое поражение сердечной мышцы, обусловленное уменьшением доставки O_2 к миокарду
 - в) критическое состояние, развивающееся при длительном воздействии низкой температуры и снижением температуры ниже $35^{\circ}C$.

- 2) На основании каких клинических критериев можно поставить диагноз сепсис?
 - а) – гипертермия $38,3$ или гипотермия $35,6^{\circ}C$
 - лейкопения (менее $3,5 \cdot 10^9$ /л) или лейкоцитоз ($> 15 \cdot 10^9$ /л)
 - тромбоцитопения
 - инфекция (эндометрит, пиелонефрит)
 - олигоурия 30 мл/час и менее, несмотря на адекватную инфузионную терапию
 - б) – нарушения дыхания с обильной бронхореей, гипертономусом межреберной мускулатуры, бронхоспазмом
 - неврологические нарушения, клоникотонические судороги, гиперкинезы
 - острая легочно-печеночная недостаточность, пневмония,
 - нарушение гемодинамики с резким падением АД, фибрилляция желудочков, гиповолемией.

- 3) Какая доза допамина вызывает периферическую вазодилатацию и увеличивает кровоток в почках
 - а) >20 мгк/кг/мин
 - б) 1-3 мгк/кг/мин
 - в) 5-10 мкг/кг/мин

- 4) Какая доза допамина обладает альфа-адренергическим эффектом, который заключается в спазме сосудов и увеличением ОПСС
 - а) 20 мкг/кг/мин
 - б) 5-10 мкг/кг/мин
 - в) 1-3 мкг/кг/мин

- 5) Какая доза допамина увеличивает сердечный выброс
 - а) 5-10 мкг/кг/мин
 - б) 1-3 мкг/кг/мин
 - в) >20 мкг/кг/мин

- 6) При парезе кишечника какие лечебные мероприятия проводятся
 - а) эпидуральная анестезия, оксигенотерапия, селективная очистка ЖКТ, цефалоспорины

- б) промывание желудка, форсированный диурез, холинолитики, оксигенотерапия, антибиотики
- 7) Каких два самых важных компонента терапии при септическом шоке
- а) адекватная оксигенация, поддержание эффективного сердечного выброса
 - б) обезболивание, детоксикация
- 8) Какой орган является самым первым органом-мишенью при сепсисе?
- а) ЖКТ
 - б) лёгкие
 - в) печень
- 9) Какой путь введения антимикробных средств является обязательным при сепсисе
- а) в/м
 - б) в/в
- 10) С какой целью применяют нефракционированный гепарин при лечении сепсиса
- а) профилактика тромбоза глубоких вен
 - б) профилактика образования стресс-язв ЖКТ

Литература:

1. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему, 2000.
2. Интенсивная терапия сепсиса. Журнал «Хирургия» № 2, 2003.
3. Региональные стандарты анестезиолого-реанимационной помощи, 1999.