

І.П. Шлапак, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Сепсис: історія й сьогодення в діагностиці та лікуванні

Незважаючи на вражаючі досягнення фундаментальних наук і клінічної медицини, сепсис і нині залишається надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою. Тільки в країнах Західної Європи щорічно на сепсис хворіють понад 500 тис. людей, при цьому 30% із них помирають.



І.П. Шлапак

Історія сепсису така ж стара, як світ. Один мудрець сказав, що в людства є три великі біди: війна, голод і лихоманка. Історія боротьби з лихоманкою є цікавою, повчальною та заслуговує на те, щоб навіть у рамках публікації в медичному часописі окреслити визначні імена та деякі знакові події.

Відновлюючи нашу історичну пам'ять, слушно згадати імена людей, які зробили суттєвий внесок для здоров'я свого народу, зокрема професора Анатолія Івановича Тріщинського (1923-2009), видатного Лікаря, Науковця, Вчителя, який започаткував в Україні новий напрям – анестезіологію та інтенсивну терапію. Одним із питань, якому А.І. Тріщинський приділяв багато уваги, була проблема сепсису. Зокрема, він заснував Республіканський центр інтенсивної терапії сепсису, який успішно працює завдяки його учням і послідовникам як лікувальний, науковий і медичний осередок із проблем сепсису.

Сьогодні дивним здається твердження Густава Флора (1821-1880), що лихоманки виникають від слив, динь та квітневого сонця. Приблизно так уявляли собі природу сепсису й тогочасні лікарі. У першій половині XIX століття в акушерських клініках Європи від пологової гарячки вмирала кожна шоста жінка. Дивує те, як багато жінок розплачувалися власним життям за народження дитини і як відомі професори-акушери могли вважати це нормальним явищем. Такий стан речей здивував асистента Віденської університетської акушерської клініки Ігнаца Земмельвейса, який завдяки спостережливості й таланту в 1847 р. сформулював гіпотезу про контагіозність гарячки у породіль і запропонував заходи профілактики: ретельне миття рук з обробкою їх протягом кількох хвилин розчином хлорного вапна. Молодий новатор був переконливим та наполегливим, тому всі лікарі клініки та студенти стали виконувати його рекомендації. Результат був вражаючим: показник смертності породіль протягом півроку знизився з 18,3 до 1,3%. Віденські лікарі оцінили відкриття І. Земмельвейса й підтримали його.

Однак оприлюднення результатів для широкого загалу викликало шквал агресивної й образливої критики відомими лікарями та вченими. Серед найзапекліших критиків ідей Ігнаца Земмельвейса був і великий учений Рудольф Вірхов. Непохитний дух професора Земмельвейса був зламаний. У нього виникла депресія, а згодом він помер в психіатричній клініці. З часом ідеї Ігнаца Земмельвейса були реабілітовані завдяки дослідженням Луї Пастера та Джозефа Лістера.

У наш час розроблено ефективні методи боротьби з сепсисом, однак ця проблема в акушерській і гінекологічній практиці й досі не втрачає своєї актуальності: за наявності у породіллі сепсису тяжкого ступеня або септичного шоку

із локалізацією первинного осередку інфекції в репродуктивних органах її шанси вижити становлять лише 60%. Особливої уваги заслуговують соціально-демографічні наслідки септичних ускладнень в акушерстві та гінекології, на які вказали Я.П. Сольський і співавт. (1990).

Безумовно, проблема сепсису є складною і потребує глибокого аналізу. Експерти, які представляли 11 міжнародних організацій, назвали сепсис «національним убивцею» і створили рух «Переможемо сепсис», що стартував у жовтні 2002 р. в м. Барселоні. Його головна мета – зниження рівня смертності від сепсису на 25%. Для цього підготували й узгодили клінічні настанови, що були оприлюднені для широкого медичного загалу. Щодо визначення станів, зумовлених тяжкою інфекцією, експерти дотримуються термінології, що була прийнята на Погодженні конференції в 1992 р. (Consensus Conference of the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine). Зокрема, була запропонована концепція синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ).

Під ССЗВ розуміють генералізовану реакцію на інфекцію або інший чинник, коли спостерігаються як мінімум дві ознаки із таких:

- температура тіла (центральна) вища за 38 °С або нижча за 36 °С;
- частота серцевих скорочень (ЧСС) >90 уд/хв;
- частота дихання >20 уд/хв або PaCO₂ <32 мм рт. ст.;
- лейкоцити >12000/мм³ або <4000/мм³, або >10% юних форм.

Сепсис визначають як клінічну форму ССЗВ, зумовлену інфекцією. Залежно від ступеня тяжкості синдрому виділяють:

- сепсис із ССЗВ і наявним осередком інфекції;
- сепсис тяжкого ступеня, коли розвивається дисфункція органів;
- септичний шок (виникає артеріальна гіпотензія).

Етіологія

Досі вважали, що частіше до розвитку сепсису призводили грамнегативні бактерії, але сьогодні є підстави стверджувати про більш вагомий роль грампозитивних мікроорганізмів, що значною мірою обумовлено широким використанням внутрішньосудинних катетерів, проведенням емпіричної антибіотикотерапії, спрямованої на елімінацію грамнегативних патогенів, зростанням рівня резистентності грампозитивних мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

Ризик грампозитивної септицемії (до найбільш значимих грамнегативних мікроорганізмів належать *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Neisseria meningitidis*) зростає за наявності цукрового діабету, цирозу печінки,

алкоголізму, лімфопроліферативних захворювань, опіків, раку, ятрогенної імуносупресії (наприклад, через хіміотерапію або призначення стероїдів), тотального парентерального харчування та інфекцій сечовивідних і жовчовивідних шляхів або шлунково-кишкового тракту.

Підвищують ризик септицемії, зумовленої грампозитивною мікрофлорою (стафіло-, стрепто-, ентерококами), постійно встановлені внутрішньовенні катетери, механічні пристрої, вживання наркотиків шляхом внутрішньовенних ін'єкцій та опіки.

Також викликати сепсис можуть опортуністичні гриби (2-3%), віруси, рикетсії та протозойні. Збільшують ризик грибкової септицемії імуносупресія, нейтропенія, тривале використання антибіотиків широкого спектра дії. У хворих після спленектомії, особливо в дітей молодшого віку, підвищується ризик тяжкого перебігу інфекцій, зумовлених *Staphylococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

Клінічна картина

Симптоматика може істотно відрізнятися у пацієнтів; часто спостерігається безсимптомний або атиповий перебіг захворювання у хворих молодого або похилого віку. Ранніми симптомами сепсису є гарячка, озноб і тахіпное. Пізніше з'являються порушення загального стану, ціаноз кінцівок та олігурія. Бліда, сіра чи мармурова шкіра є ознакою порушення перфузії тканин. На ранніх стадіях септичного шоку температура шкіри нормальна внаслідок периферичної вазодилатації та збільшення серцевого викиду («теплий шок»). У ході прогресування септичного шоку виникають гіповолемія, гіперперфузія та зменшення серцевого викиду, що супроводжуються ціанозом кінцівок та порушенням капілярного наповнення. Петехіальний висип чи пурпура можуть бути ознаками синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому).

Діагностика

Проведення діагностичних маніпуляцій для пошуку причини виникнення інфекції особливо важливе у випадках, коли можливо виконати хірургічне дренування (наприклад, у разі інфекцій черевної порожнини, м'яких тканин та фасцій, параректальних абсцесів).

Обстеження проводять, аналізуючи анамнестичні дані, особливу увагу звертають на таке:

- медикаменти, які приймав пацієнт (особливо це стосується антибіотиків, імуносупресорів);

- перенесені хірургічні або стоматологічні процедури;

- стани, що передували захворюванню (цукровий діабет, цироз, онкопатологія, хірургічні втручання);

- фактори ризику ВІЛ;

- вживання наркотиків шляхом внутрішньовенних ін'єкцій.

Проводять подальші діагностичні дослідження:

- розгорнуту формулу крові (можна виявити лейкоцитоз або лейкопенію із зсувом вліво; підвищена кількість тромбоцитів є показником гострої фази запалення, проте надалі вона значно знижується; рівень гемоглобіну понад 100 г/л і гематокриту понад 30% є достатнім для підтримки адекватної перфузії тканин);

- визначення рівня прокальцитоніну;

- контроль рівня глюкози крові;

- біохімічний аналіз крові (підвищення рівня печінкових ферментів, білірубину, лужної фосфатази та ліпази може вказувати на ймовірне джерело інфекції або на розвиток органної недостатності; лактат крові є маркером анаеробного метаболізму, що активується на фоні кисневого голодування внаслідок зниження перфузії та порушення утилізації кисню на клітинному рівні; зростання рівня лактату понад 2,5 ммоль/л асоціюється із збільшенням випадків летальності);

- профіль згортання крові (протромбінний час та активований тромбoplastинний час, які на фоні ДВЗ-синдрому продовжуються; також може знижуватися рівень фібриногену та підвищуватися рівень продуктів деградації фібрину);

- бактеріологічне дослідження.

Бактеріологічне дослідження крові (як мінімум 2 забори крові з різних судин) проводять усім пацієнтам, в яких підозрюють сепсис, для виділення специфічного штаму та вибору засобу для антибіотикотерапії. Доречно відзначити, що приблизно в 50% результати досліджень культури крові негативні. Потрібно використовувати матеріал з усіх можливих осередків інфікування: мокротиння, сечі, виразок шкіри, ліквору тощо.

Розповсюдженою причиною сепсису, особливо в людей похилого віку, є інфекція сечовивідних шляхів. Зокрема, у 10-15% випадків причиною підвищення температури тіла за відсутності клінічних проявів інфекції є захворювання сечовидільної системи, тому важливо проводити

Таблиця 1. Завдання первинної інфузійної терапії* септичного шоку (ІС)

- ЦВТ 8-12 мм рт. ст. (12-15 мм рт. ст.) у разі ШВЛ
- САТ ≥65 мм рт. ст.
- Діурез ≥0,5 мл/кг маси тіла/год
- Сатурація крові в центральній вені ≥70% або змішаній венозній крові ≥65%

Примітки: * У перші 6 год лікування
ЦВТ – центральний венозний тиск, ШВЛ – штучна вентиляція легень, САТ – середній артеріальний тиск.

бактеріологічне дослідження сечі та виділень із сечовивідних шляхів.

Якщо у хворого наявні головний біль або менінгеальні ознаки, показано проведення люмбальної пункції з бактеріологічним дослідженням ліквору.

Інструментальне дослідження проводять для виявлення осередку інфекції. Розповсюдженими первинними інфекціями є пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, рани, абсцеси, синусит і менінгіт.

За допомогою рентгенографії органів грудної клітки, яка є стандартною процедурою обстеження хворих, у 5% випадків виявляють інфільтрати за лихоманки неясного генезу, а також ознаки гострого пошкодження легень або гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Рентгенографію органів черевної порожнини виконують за наявності симптоматики кишкової непрохідності чи перфорації порожнинного органу. У деяких випадках рентгенографія кінцівок може допомогти діагностувати інфекції глибоких тканин (скупчення газу, ознаки остеомієліту).

Ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини рекомендують за наявності симптомів гострого холециститу чи холангіту. За показаннями виконують комп'ютерну томографію органів черевної порожнини в разі припущення, що черевна порожнина є можливим осередком інфекції (наприклад, за перфорації кишечника, ішемії кишечника, холециститу, панкреатиту, дивертикулу).

Диференційну діагностику септичного шоку проводять з інфарктом міокарда, легеневою емболією, тампонадою серця, кровотечею, розривом аневризми аорти й передозуванням медикаментів (наприклад, саліцилатів, що можуть імітувати сепсис у пацієнтів похилого віку).

Принципи лікування

Загальні принципи лікування представлені в положеннях Міжнародного керівництва з лікування сепсису та септичного шоку (Surviving Sepsis Campaign: Guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2008), в яких наведено рівень рекомендацій. Наприклад, якщо рекомендація має позначення 1A, то цифра (1) вказує на її значущість (вища), а буква (A) – на категорію доказів (вищий рівень інфузійна терапія контрольовані рандомізовані дослідження).

Міжнародні експерти підкреслюють важливість невідкладного проведення первинної інфузійної терапії у разі сепсису (у перші 6 год). За наявності артеріальної гіпотензії та підвищення рівня лактату >4 ммоль/л, зумовлених інфекцією, пацієнтів слід негайно госпіталізувати до відділення інтенсивної терапії (ІС). Зрозуміло, що забезпечити діагностику та відповідний моніторинг хворим на септичний шок можливо лише в умовах стаціонару, однак наголошується, що розпочинати лікування (інсуфляцію кисню та внутрішньовенну інфузійну терапію) потрібно одразу після розпізнання синдрому (навіть на догоспітальному етапі).

У 2001 р. E. Rivers і співавт. оцінили протокол лікування хворих на сепсис тяжкого ступеня та септичний шок, відомий як «Рання цілеспрямована терапія» (Early-Goal Directed Therapy). Цей документ спрямований на раннє виявлення хворих із імовірним сепсисом, невідкладну інфузійну терапію, раннє призначення антибіотиків широкого спектра дії та подальшу підтримку тканинної перфузії, якщо зберігається гіпотензія та не можна досягнути певних пунктів, що наведені в таблиці, після проведення первинної інфузійної терапії.

Якщо не вдалося стабілізувати показники гемодинаміки після проведення інфузійної та антибіотикотерапії, потрібно встановити центральний венозний катетер (ЦВК) та артеріальний катетер для прямого моніторингу артеріального тиску (АТ).

Наступний крок – титроване введення кристалолідів, орієнтоване на стабілізацію показників ЦВТ у межах від 8 до 12 мм рт. ст. У пацієнтів на ШВЛ цільовий рівень ЦВТ становить 12-15 мм рт. ст. Для досягнення цієї мети може знадобитись введення 4-6 і більше літрів інфузійних розчинів.

Інфузійна терапія колоїдами (альбуміном та гідроксидилкрохмалем), як раніше було показано в метааналізах, не має переваг над кристалолідами (ізотонічним розчином хлориду натрію чи розчином Рінгера).

За відсутності позитивної динаміки після проведеної інфузійної терапії призначають вазоконстриктори для підтримки середнього артеріального тиску (САТ) на рівні понад 65 мм рт. ст. Перед призначенням препаратів такого класу важливо створити певну гемодинамічну підтримку, наприклад за рахунок кристалолідів. Проте якщо стан пацієнта критичний, вазоконстриктори призначають негайно, вводячи кристалоліди, поступово зменшуючи їх дози або припиняючи застосування цих препаратів на фоні стабілізації АТ. Головною метою терапії вазоконстрикторами є ліквідація патологічної вазодилатації та перерозподілу крові, спричинених ССЗВ. Вазопресори рекомендують вводити після досягнення ЦВТ 8-12 мм рт. ст. на фоні гіпоперфузії, доза титрується до досягнення САТ понад 65 мм рт. ст.

Препаратами для лікування септичного шоку є норадреналін або дофамін (ІС). Перший має переважно α -адреноміметичний ефект та сильну вазоконстрикторну дію щодо периферичних артерій без суттєвого впливу на ЧСС та серцевий викид. Норадреналін рекомендується до застосування у разі «теплого шоку», коли спостерігається периферична вазодилатація на фоні нормального чи підвищеного серцевого викиду. У пацієнта із «теплим шоком» діагностуються системна гіпотензія та тахікардія, проте ціаноз кінцівок не виявляється. Доза норадреналіну для дорослих становить 2-20 мкг/хв та не залежить від маси тіла хворого; для дітей – 0,1-2 мкг/кг/хв.

Дофамін здійснює β -адреноміметичний ефект, підвищує САТ за рахунок збільшення скоротливості міокарда, ударного об'єму та ЧСС, однак підвищення дози призводить до α -адреноміметичного ефекту зі збільшенням периферичного опору. Призначається у випадку «холодного шоку», коли наявна периферична вазоконстрикція, а серцевий викид недостатній для забезпечення тканинної перфузії. Доза – 1-20 мкг/кг/хв. Рекомендується не використовувати дофамін у низьких дозах із метою нефропротекції (1A).

Вазоконстрикторами другої лінії для хворих зі стійкою гіпотензією, що не зникає після застосування максимальних доз норадреналіну чи дофаміну, є адреналін, фенілефрин та вазопресин.

Адреналін продемонстрував підвищення САТ у пацієнтів, які не відповідали на терапію іншими вазоконстрикторами, в основному за рахунок інотропного ефекту на міокард (2B). До побічних ефектів належать тахіаритмія, міокардіальна та спланхнічна ішемія, підвищення концентрації лактату. Призначають у таких дозах: для дорослих 1-10 мкг/хв, для дітей 0,1-1 мкг/кг/хв, титруючи до необхідної гемодинамічної відповіді.

Фенілефрин – α -адреноміметик, що спричиняє сильну вазоконстрикцію, але

може зменшувати серцевий викид і ЧСС. Цей препарат призначають пацієнтам у разі тахікардії. Дозування: внутрішньовенна інфузія 0,1-0,5 мкг/кг/хв.

Вазопресин є ендogenousним пептидом із сильним вазоактивним ефектом; у разі сепсису його рівень знижений. У малих клінічних дослідженнях було показано, що невеликі дози вазопресину підвищують САТ і знижують потребу в катехоламінах. Потенційні побічні ефекти, що можуть бути притаманні вазопресину, – ішемія міокарда, підвищення ризику інфаркту міокарда, мезентеріальна ішемія.

Якщо пацієнт потребує призначення вазоконстрикторів, по можливості встановлюють артеріальний катетер для прямого вимірювання АТ (1D).

Подальшим кроком у терапії є оцінка сатурації центральної венозної крові (ScvO₂), що становить різницю між загальним постачанням кисню та потребою в ньому і вимірюється через катетер у верхній порожнистій вені. Разом із лактатом ScvO₂ є показником адекватності оксигенації тканин. ScvO₂ менша за 70% вважається патологічною і свідчить про недостатню оксигенацію.

Збалансування потреби та постачання кисню виконується спочатку за рахунок призначення O₂ через лицьову маску, підвищення ОЦК і АТ (перші два кроки протоколу). За неефективності цих заходів максимально збільшують надходження кисню в альвеоли (ШВЛ із 100% O₂, тобто FiO₂ 1,0), підвищують концентрацію гемоглобіну (проводять гемотрансфузію, якщо гематокрит був меншим 30%) та серцевого викиду (призначають добутамін після нормалізації переднавантаження).

Добутамін – препарат із β -адреноміметичним ефектом, за рахунок якого підвищується серцевий викид, покращується оксигенація у пацієнтів із септичним шоком, які отримали адекватну інфузійну терапію та гемодинамічну підтримку. Добутамін рекомендують за наявності ознак тканинної гіпоперфузії (ScvO₂ <70 мм рт. ст.) після досягнення цільових показників ЦВТ, САТ та гематокриту.

Призначення стероїдів (наприклад, метилпреднізолону, гідрокортизону або дексаметазону) теоретично корисне у випадку важкого сепсису завдяки їх впливу на запальний каскад. Кортизол підвищує судинний тонус і покращує стан ендотелію, а також імовірно потенціює ефект вазопресорів.

Хоча в масштабному дослідженні CORTICUS не було продемонстровано різниці в показниках летальності на фоні застосування стероїдів, у останніх рекомендаціях Міжнародного комітету з сепсису вказано, що стероїди слід призначати хворим у разі септичного шоку з гіпотензією (2C), резистентною до інфузійної терапії та терапії вазопресорами (у таблиці 2 представлені ці рекомендації).

У комплексне лікування повинні входити:

- діагностика інфекції та інфекційного вогнища;
- адекватна антибіотикотерапія;
- повноцінна хірургічна санація вогнища інфекції.

Антимікробну терапію необхідно починати якомога раніше (впродовж першої години) після виявлення септичного шоку (1B). Затримка в призначенні антибіотикотерапії пов'язується з підвищенням летальності. Використовують антибіотики широкого спектра дії проти ймовірних бактеріальних/грибкових патогенів із достатньою пенетрацією у вірогідні осередки інфекції (1B). Якщо першоджерело інфекції невідоме, то вибирають антибіотики широкого спектра, що діють

як на грампозитивні, так і на грамотрикативні мікроорганізми, включаючи анаероби. Враховуючи загальну тенденцію до збільшення розповсюдження метицилінрезистентного золотистого стафілокока, рекомендують призначати відповідні антибактеріальні препарати (з групи глікопептидів або лінезолід). Це в першу чергу стосується пацієнтів, які потребують постійного внутрішньовенного введення ліків або наркотиків, хворих із постійними внутрішньовенними катетерами та важкохворих.

β -Лактамні антибіотики з активністю стосовно псевдомонад (цефтазидим, тикарцилін, піперацилін і карбапенем) повинні призначатися в емпіричній комбінованій терапії пацієнтам у разі порушень імунної системи, особливо за наявності нейтропенії (2D).

Рекомендується проводити емпіричну комбіновану терапію не довше 3-5 днів, переходячи на деескалаційну терапію за результатами чутливості (2D). Корекція режиму антибіотикотерапії потрібна для оптимізації ефективності, запобігання розвитку резистентності та мінімізації витрат (1C).

Антибіотикотерапія зазвичай триває 7-10 днів і пролонгується в разі повільної клінічної динаміки або недренованого осередку інфекції та наявності імунодефіциту. Надзвичайно важливими в лікуванні сепсису тяжкого ступеня та септичного шоку є своєчасна ідентифікація та санація вогнища інфекції, що представлені в таблиці 3.

Дуже часто без хірургічного втручання немає відповіді на стандартне лікування септичного шоку, що виник, наприклад, на тлі паранефрального, дивертикулярного чи параректального абсцесу, інфікованого уролітіазу або некротичного фасциїту тощо).

Компонентом патогенетичної спрямованості в інтенсивній терапії септичного шоку вважають рекомбінантний активований протеїн С людини.

Летальність у випадку сепсису важкого ступеня та септичного шоку становить відповідно близько 30 і 50% і залежить від віку хворих, їх початкового стану та супутньої патології, а також виду збудника й можливих ускладнень. Серед ускладнень септичного синдрому – гостре пошкодження легень, ГРДС, ниркова недостатність, мезентеріальна ішемія, ішемія та дисфункція міокарда.

ГРДС виникає у 20-40% хворих із септичним шоком і характеризується поширеними запальними змінами в легенях, що є проявом загальної ендотеліальної дисфункції. Перерозтягнення, постійне відкриття та закриття альвеол під час ШВЛ асоціюється з підвищенням частоти розвитку цього синдрому. Тому для мінімізації пошкодження альвеол рекомендують проводити вентиляцію малими об'ємами (6 мл/кг маси тіла) на тлі високого позитивного тиску в кінці видиху.

Насамкінець слід підкреслити, що сепсис продовжує залишатися надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою. Є підстави вважати, що прогресування сепсису можна зупинити, якщо вчасно провести діагностику, ранню та адекватну волемічну підтримку, призначити антибіотики широкого спектра дії та своєчасно провести дренування осередку інфекції. Доцільно наголосити, що запорукою сприятливого результату в лікуванні сепсису можуть стати своєчасні та наполегливі дії згідно із сучасними настановами.