

Обзор рекомендаций Европейского общества урологов (EAU) 2014 г. по диагностике и лечению синдрома сепсиса в урологии

Выводы и рекомендации

Уросепсис должен быть диагностирован на ранней стадии, особенно у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей (ИМП). Синдром системного воспалительного ответа (ССВО), характеризующийся лихорадкой или гипотермией, гиперлейкоцитозом или лейкопенией, тахикардией, тахипноэ, является первым звеном в каскаде формирования полиорганной недостаточности.

При развитии тяжелого сепсиса или септического шока смертность пациентов значительно возрастает, однако прогноз для жизни больных при уросепсисе в целом более благоприятен по сравнению с сепсисом на фоне инфекционных очагов иных локализаций.

Лечение уросепсиса должно включать комплекс мер по поддержанию жизнеобеспечения организма, соответствующую и своевременную антибиотикотерапию, ряд вспомогательных процедур (симпатомиметики, гидрокортизон, контроль уровня гликемии) и коррекцию нарушений в работе мочевыводительной системы (уровень доказательств (УД) 1а, степень рекомендаций (СР) А). Восстановление проходимости мочевыводящих путей является основой первой линии терапии уросепсиса (УД 1b, СР А). Кроме этого, лечение больных уросепсисом должно проводиться урологом в сотрудничестве с реаниматологом и инфекционистом (УД 2а, СР В).

Уросепсис может развиваться как на фоне внебольничных, так и нозокомиальных инфекций. При этом большинство случаев уросепсиса нозокомиальной этиологии может быть предупреждено за счет мер, направленных на предотвращение персистенции внутрибольничной инфекции, например сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре, раннего удаления катетера из мочевого пузыря, уменьшения количества эпизодов неоправданной катетеризации, рационального использования дренажных систем закрытого типа и соблюдения простых правил ежедневной асептики, позволяющих избежать перекрестного инфицирования (УД 2а, СР В).

Предпосылки

ИМП могут проявляться в виде бактериурии с ограниченной клинической симптоматикой, сепсиса или тяжелого сепсиса, в зависимости от распространенности инфекционного процесса. Диагноз «сепсис» констатируется в тех случаях, когда клинические признаки инфекционного поражения сопровождаются симптомами системного воспаления (лихорадка или гипотермия, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитурия или лейкопения). Тяжелый сепсис определяется наличием симптомов органной дисфункции, а септический шок – упорной гипотонией, связанной с тканевой гипоксией.

Летальность при тяжелом сепсисе достигает 20–42% (по данным литературы, чаще всего эта патология связана с легочными (50%) или абдоминальными (24%) инфекциями), тогда как на долю ИМП приходится лишь 5% случаев данного заболевания. Также установлено, что сепсис более распространен среди лиц мужского пола. Несмотря на то что в последние годы заболеваемость сепсисом увеличилась на 8,7% в год, показатели обусловленной им смертности снизились, что свидетельствует о совершенствовании тактики ведения пациентов (всего с 1995 по 2000 год смертность в стационаре снизилась с 27,8 до 17,9%). За исключением уросепсиса в целом отмечается рост частоты встречаемости септических состояний, вызванных грибковой флорой, а грамположительные бактерии стали доминировать в этиологической структуре при септическом процессе, несмотря на то, что грамотрицательные микроорганизмы остаются ведущими патогенами, ответственными за формирование уросепсиса.

Тяжесть уросепсиса, как и других типов сепсиса, зависит главным образом от ответа организма. Наиболее часто уросепсис формируется у пожилых пациентов, людей с сахарным диабетом, ослабленным иммунитетом, получающих химиотерапию или кортикостероиды, больных СПИДом.

Течение уросепсиса также зависит от индивидуальных особенностей пациента, таких как камни в различных отделах мочевыводительной системы, непроходимость мочевыводящих путей на любом из уровней, наличие врожденной уropатии, нейрогенных расстройств мочевого пузыря или эндоскопических манипуляций. В то же время на него влияет специфика возбудителей, способных индуцировать воспаление в мочевыводящих путях. Кроме того, доказано, что ССВО может развиваться без участия инфекционного фактора (на фоне панкреатита, ожогов или не-септического шока).

Определение и клинические признаки сепсиса в урологии

Помимо выявления симптомов заболевания, диагностика ИМП основывается на проведении физикального, ультразвукового и рентгенологического обследования, а также результатах лабораторного исследования, указывающих на наличие бактериурии и лейкоцитурии. Используются следующие определения:

- Сепсис является системным ответом организма на инфекцию. Симптомы ССВО, которые изначально считались патогномичными для этого состояния,

в настоящее время рассматриваются как сигнальные. Большинство других клинических или биологических признаков сепсиса требуют уточнения.

- Тяжелый сепсис ассоциируется с органной дисфункцией.
- Септический шок проявляется персистенцией гипоперфузии или гипотензии, несмотря на проведение инфузионной терапии.
- Рефрактерный септический шок характеризуется отсутствием положительного ответа на терапию.

Клинико-диагностические критерии сепсиса и септического шока приведены в таблице 1.

Физиологические и биохимические маркеры

Микроорганизмы достигают мочевыводящего тракта по восходящему пути, а также за счет гематогенного и лимфогенного заноса.

В случае уросепсиса возбудители должны проникнуть в кровоток. Риск бактериемии увеличивается при тяжелых ИМП, таких как пиелонефрит и острый бактериальный простатит, облегчающих возникновение обструкции мочевыводящих путей. По-прежнему наиболее частым возбудителем сепсиса в урологии остается кишечная палочка. В ряде стран некоторые штаммы бактерий могут быть устойчивы к хинолонам или цефалоспорином III поколения. Некоторые микроорганизмы (метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (MRSA), *P. aeruginosa*, *Serratia* spp. и др.) обладают множественной лекарственной резистентностью и трудно поддаются лечению. Чаще всего они встречаются у скомпрометированных пациентов (людей с сахарным диабетом или иммуносупрессией), обуславливая появление типичных симптомов генерализованного сепсиса, сочетающихся с местными признаками инфекции. По данным литературы, летальность при уросепсисе достигает 20–40%.

Цитокины как маркер септического ответа

Цитокины являются пептидами, регулирующими амплитуду и длительность персистенции воспалительной реакции в организме. Они продуцируются различными клетками, включая моноциты, макрофаги и эндотелиоциты, в ответ на инфекционные стимулы. При тяжелом сепсисе формируется дисбаланс в работе про- и противовоспалительной систем организма. В развитии сепсиса принимают участие такие цитокины, как интерлейкины 1, 6, 8 и фактор некроза опухоли. Сепсис является индикатором серьезных нарушений в иммунной системе, в частности ее неспособности обеспечить эрадикацию возбудителя и/или адекватный контроль над выраженностью воспалительной реакции. В ряде случаев тяжелый сепсис может быть объяснен генетической предрасположенностью.

Таблица 1. Клинико-диагностические критерии сепсиса и септического шока

Нарушения	Характеристики
Инфекция	Присутствие микроорганизмов в изначально стерильной среде, которое может сопровождаться развитием воспалительной реакции
Бактериемия	Наличие бактерий в крови, что подтверждается результатами культурального исследования. Может быть транзиторным
ССВО	Ответ организма на повреждение, которое может быть вызвано факторами как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. ССВО манифестирует двумя или более из следующих состояний: Температура >38 °C или <36 °C; Частота сердечных сокращений >90 ударов в минуту; Частота дыхания >20 вдохов в минуту или парциальное давление CO ₂ <32 мм рт. ст.; Лейкоцитоз >12 тыс. клеток в 1 мм ³ или <4 тыс. клеток в 1 мм ³ либо более 10% незрелых форм лейкоцитов
Сепсис	Активация воспалительного процесса в ответ на инфекцию
Гипотония	Систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст. или его снижение более чем на 40 мм рт. ст. от исходного уровня на фоне отсутствия других причин для гипотонии
Тяжелый сепсис	Сепсис, ассоциированный с органной дисфункцией, гипоперфузией или гипотонией. Гипоперфузия и перфузионные нарушения могут включать лактацидоз, олигурию или острые психотические расстройства
Септический шок	Сепсис с гипотонией, развивающийся несмотря на адекватную инфузионную терапию, в сочетании с перфузионными нарушениями, которые могут включать (но не ограничиваются) лактацидоз, олигурию или острые психотические расстройства. При этом у пациентов, получающих препараты инотропного или вазопрессорного действия, гипотония может отсутствовать
Рефрактерный септический шок	Септический шок длительностью >1 ч, не отвечающий на инфузионную или медикаментозную терапию

Продолжение на стр. 34.

Обзор рекомендаций Европейского общества урологов (EAU) 2014 г. по диагностике и лечению синдрома сепсиса в урологии

Продолжение. Начало на стр. 33.

Прокальцитонин как потенциальный маркер сепсиса

Прокальцитонин является пропептидом кальцитонина, лишенным гормональной активности. Как правило, у здоровых людей его уровень не поддается определению. Во время тяжелых генерализованных инфекций (бактериальных, паразитарных и грибковых) с системными проявлениями уровень прокальцитонина может повышаться более чем до 100 нг/мл. В отличие от этого, при тяжелой вирусной инфекции или воспалительных реакциях неинфекционного генеза уровень прокальцитонина не изменяется или незначительно увеличивается.

Мониторинг концентрации прокальцитонина целесообразно проводить в группе пациентов, у которых существует риск развития ССВО инфекционной этиологии. Высокие уровни этого пропептида или резкое повышение его концентрации в крови у таких больных являются основанием для уточнения локализации очага инфекции в организме. В то же время определение концентрации прокальцитонина может помочь в установлении природы (инфекционной или неинфекционной) тяжелой воспалительной реакции.

Профилактика

Септический шок является наиболее частой причиной гибели пациентов, госпитализированных по поводу внебольничной и нозокомиальной инфекции (20–40%). Сепсис инициирует каскад реакций, обуславливающих развитие тяжелых форм ССВО, в том числе септического шока. В лечении уросепсиса используется комплексный подход, предусматривающий воздействие на причину заболевания (обструкцию мочевыводящих путей), мероприятия, направленные на поддержание жизнеобеспечения организма, и соответствующую антибиотикотерапию. В этой ситуации к курации пациента помимо уролога рекомендуется привлекать реаниматолога и инфекциониста.

Профилактические мероприятия с доказанной или вероятной эффективностью

Наиболее эффективные методы предотвращения нозокомиального уросепсиса аналогичны используемым для предотвращения развития других нозокомиальных инфекций и состоят в следующем:

- изоляция всех пациентов, инфицированных мультирезистентными штаммами микроорганизмов, с целью профилактики перекрестного инфицирования;
- рациональное использование антимикробных препаратов для профилактики и лечения установленных инфекций, необходимое для предупреждения селекции резистентных штаммов. Выбор антибиотика должен зависеть от характеристик микроорганизма, преобладающего в очаге инфекции;
- сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре (доказано, что долгое пребывание больных в стационаре перед операцией приводит к росту заболеваемости нозокомиальными инфекциями);
- максимально раннее удаление катетера из мочевого пузыря. Как известно, нозокомиальные ИМП часто обусловлены катетеризацией мочевого пузыря, а также стентированием мочеточников. Антибиотикопрофилактика не позволяет предупредить инфицирование стента, формирующееся у 100% пациентов с установленным постоянным мочеточниковым стентом и у 70% больных, перенесших временное стентирование;
- использование дренажных систем закрытого типа и минимизация рисков нарушения их целостности, в том числе при заборе проб мочи на анализ или промывании мочевого пузыря;
- использование наименее инвазивных методов устранения обструкции мочевыводящих путей до стабилизации состояния больного;
- внимание к соблюдению простых рутинных методов асептики, в том числе к регулярному использованию защитных одноразовых перчаток, частой дезинфекции рук, необходимых для профилактики перекрестного инфицирования.

Таблица 2. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии

Манипуляции	Предполагаемые возбудители	Профилактика	Антибиотики	Комментарии
Диагностические процедуры				
Трансректальная биопсия простаты	Энтеробактерии Анаэробы (?)	Проводится всем пациентам	Фторхинолоны Триметоприм ± Сульфаметоксазол Метронидазол (?)	Однократное введение эффективно у пациентов из группы низкого риска. Возможно назначение пролонгированных курсов у пациентов высокого риска
Цистоскопия Уродинамические исследования Уретероскопия	Энтеробактерии Энтерококки Стафилококки	Не проводится	Триметоприм ± Сульфаметоксазол Цефалоспорины II поколения	Возможно использовать у пациентов высокого риска
Эндоскопические урологические операции и дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ)				
ДУВЛ	Энтеробактерии Энтерококки	Не проводится	Триметоприм ± Сульфаметоксазол Цефалоспорины II или III поколения Аминопенициллин/ингибитор β-лактамаз	
ДУВЛ на фоне стентирования или нефростомы	Энтеробактерии Энтерококки	Проводится всем пациентам	Триметоприм ± Сульфаметоксазол Цефалоспорины II или III поколения Аминопенициллин/ингибитор β-лактамаз	Проводится пациентам из группы риска
Уретероскопия неосложненных камней, локализованных дистально	Энтеробактерии Энтерококки Стафилококки	Не проводится	Триметоприм ± Сульфаметоксазол Цефалоспорины II или III поколения Аминопенициллин/ингибитор β-лактамаз Фторхинолоны	Допускается назначение пациентам из группы риска
Уретероскопия камней, локализованных дистально и их чрескожная экстракция	Энтеробактерии Энтерококки Стафилококки	Проводится всем пациентам	Триметоприм ± Сульфаметоксазол Цефалоспорины II или III поколения Аминопенициллин/ингибитор β-лактамаз Фторхинолоны	Короткие курсы. Путь введения препарата зависит от особенностей операции
Трансуретральная резекция простаты (ТУРП)	Энтеробактерии Энтерококки	Проводится всем пациентам	Триметоприм ± Сульфаметоксазол Цефалоспорины II или III поколения Аминопенициллин/ингибитор β-лактамаз	Пациентам из группы низкого риска с небольшими размерами простаты профилактика не требуется
Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря	Энтеробактерии Энтерококки	Не проводится	Триметоприм ± Сульфаметоксазол Цефалоспорины II или III поколения Аминопенициллин/ингибитор β-лактамаз	Возможно использовать у пациентов высокого риска и при опухолях большого размера
Открытые или лапароскопические операции в урологии				
Чистые операции	Персистирующие на коже возбудители, такие как стафилококки Катетер-ассоциированные уропатогены	Не проводится		Возможно применять у пациентов высокого риска. Кратковременная послеоперационная катетеризация не требует антибиотикотерапии
Чисто-контаминированные (операции на открытых мочевыводящих путях)	Энтеробактерии Энтерококки Стафилококки	Рекомендуется	Триметоприм ± Сульфаметоксазол Цефалоспорины II или III поколения Аминопенициллин/ингибитор β-лактамаз	Однократные периоперационные курсы
Чисто-контаминированные/контаминированные (с использованием сегментов кишечника)	Энтеробактерии Энтерококки Анаэробы Персистирующие на коже возбудители	Проводится всем пациентам	Цефалоспорины II или III поколения Метронидазол	Как в абдоминальной хирургии
Имплантация простатических устройств	Персистирующие на коже возбудители, такие как стафилококки	Проводится всем пациентам	Цефалоспорины II или III поколения Пенициллин	

Периоперационная антибиотикопрофилактика

Потенциальные побочные эффекты антибиотиков должны быть учтены до их назначения. Рекомендации по использованию антибактериальных препаратов в периоперационном периоде представлены в таблице 2.

Профилактические мероприятия, эффективность которых дискутируется:

- Инстиляции антибиотиков или антисептиков в катетеры и дренажные мешки
- Использование мочевого катетера, покрытого антибиотиками или серебром

Неэффективные меры:

- Непрерывные или периодические ирригации мочевого пузыря антибиотиками или антисептиками, которые увеличивают риск инфицирования антибиотикорезистентными бактериями
- Рутинное назначение антибактериальных препаратов катетеризированным пациентам, что на несколько дней уменьшает частоту бактериурии и увеличивает риск заражения мультирезистентными бактериями.

Алгоритмы лечения уросепсиса

Первичные цели таргетной терапии представлены в таблице 3.

Купирование обструкции в мочевыводящих путях

Устранение любой обструкции мочевыводящих путей с удалением инородных тел, таких как катетеры или камни, должно приводить к разрешению симптомов заболевания и выздоровлению. Восстановление проходимости мочевыводящих путей является ключевым компонентом стратегии лечения уросепсиса.

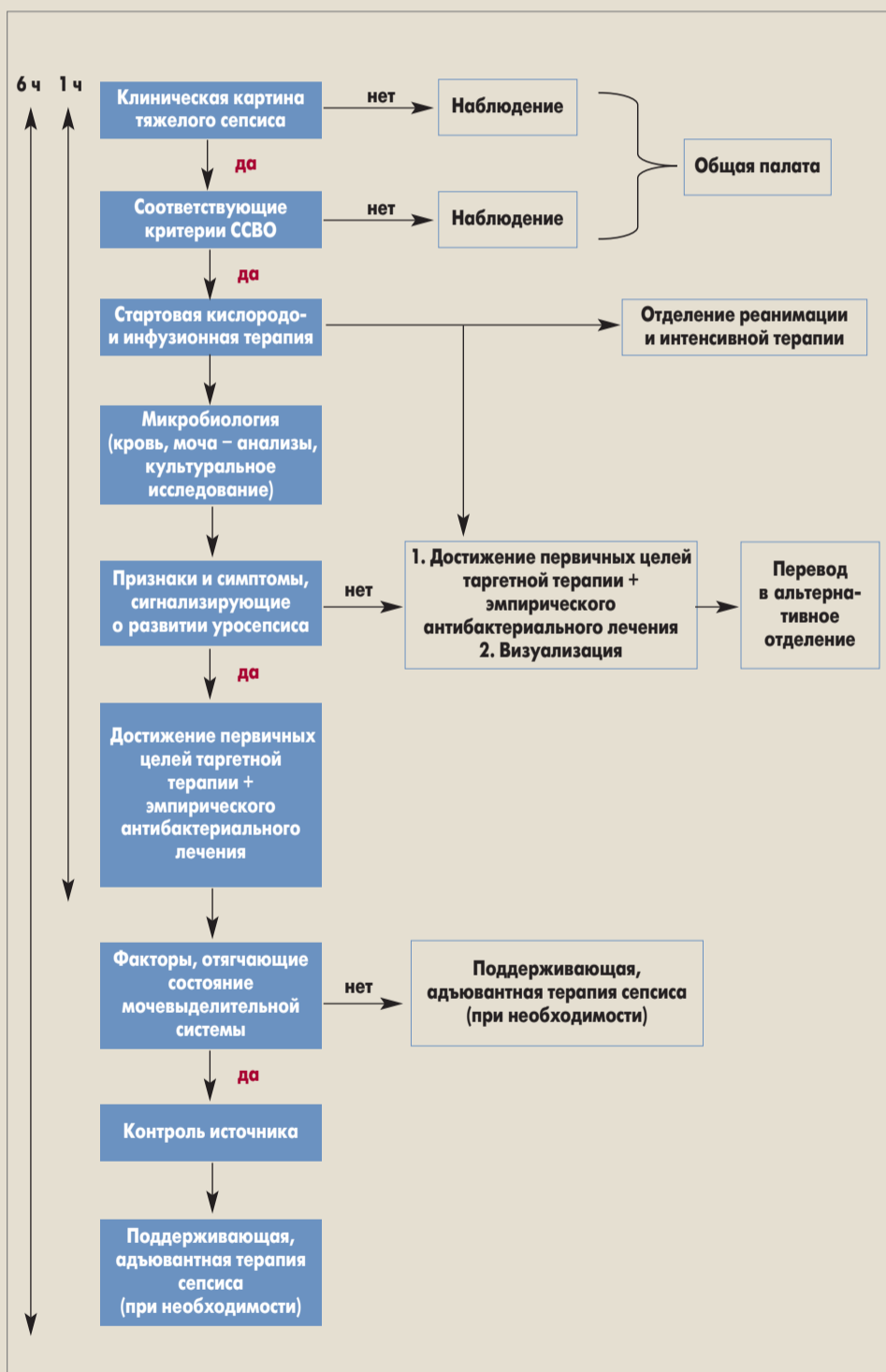


Рис. Алгоритм курации пациентов с уросепсисом

Таблица 3. Первичные цели таргетной терапии

Центральное венозное давление	8-12 мм рт. ст.
Среднее артериальное давление	65-90 мм рт. ст.
Центральная венозная сатурация	≥70%
Гематокрит	>30%
Диурез	>40 мл/ч

Антимикробная терапия

Стартовая эмпирическая антибиотикотерапия должна перекрывать широкий спектр потенциальных возбудителей септического процесса. Позже она модифицируется в зависимости от результатов культурального исследования. Дозировка антимикробных препаратов имеет первостепенное значение у пациентов с синдромом сепсиса, у которых, как правило, она бывает высокой, за исключением людей с почечной недостаточностью. Противомикробные средства должны быть назначены пациенту не позднее чем через 1 ч после постановки предварительного диагноза «сепсис».

Критерии диагностики ИМП, модифицированные в соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней / Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней, приведены в таблице 4.

Таблица 4. Критерии диагностики ИМП

Категория	Описание	Симптомы	Лабораторные показатели
1	Острые неосложненные ИМП у женщин; острый неосложненный цистит у женщин	Дизурия, частые резкие боли в надлобковой области при отсутствии симптомов поражения мочевыделительной системы на протяжении предшествующих 4 нед	>10 лейкоцитов/мм ³ >10 ³ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл*
2	Острый неосложненный пиелонефрит	Лихорадка, озноб, боли в боку при исключении других возможных патологий и отсутствии анамнестических или клинических признаков урологических расстройств (по данным ультразвукового и рентгенологического исследований)	>10 лейкоцитов/мм ³ >10 ⁴ КОЕ/мл*
3	Осложненные ИМП	Любые комбинации симптомов из 1 и 2 категорий; один или несколько признаков, характерных для осложненного течения ИМП	>10 лейкоцитов/мм ³ >10 ⁵ КОЕ/мл* у женщин >10 ⁴ КОЕ/мл* у мужчин или у женщин с установленным прямым мочевым катетером
4	Асимптомная бактериурия	Симптомы поражения мочевыводящих путей отсутствуют	>10 лейкоцитов/мм ³ >10 ⁵ КОЕ/мл* в двух анализах средней порции мочи Интервал >24 ч
5	Рецидивирующие ИМП (антибактериальная профилактика)	По крайней мере три эпизода неосложненных ИМП, подтвержденных культуральными исследованиями за последние 12 мес: только у женщин; отсутствуют морфо-функциональные изменения	<10 ⁵ КОЕ/мл*

*Уропатогенов в средней порции мочи

Сопутствующая терапия

Контроль баланса жидкости и электролитов является одним из важнейших аспектов ухода за пациентами с синдромом сепсиса, особенно осложненного шоком. Целесообразность использования человеческого альбумина остается спорной. Доказано, что ранняя целенаправленная терапия приводит к снижению смертности пациентов. Коррекция объема циркулирующей крови и назначение препаратов вазопрессорного действия оказывают значительное влияние на исход заболевания. Раннее вмешательство в процессы тканевой перфузии и транспорта кислорода при помощи своевременной инфузионной терапии и стабилизации артериального давления являются весьма эффективными.

Гидрокортизон (оптимальная дозировка уточняется) оказывается полезным у пациентов с относительной недостаточностью системы гипофиз – кора надпочечников.

Жесткий контроль уровня глюкозы в крови с помощью введения инсулина в дозах до 50 ЕД/ч ассоциируется со снижением смертности.

Имеющиеся данные не подтверждают целесообразности использования человеческого рекомбинантного активированного протеина С у взрослых и детей с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Выводы

1. Синдром сепсиса в урологии представляет серьезную проблему, поскольку это состояние ассоциируется с высоким уровнем летальности (20-40% пациентов).
2. Ранняя диагностика симптомов сепсиса может снизить уровень летальности от данной патологии при условии своевременной коррекции нарушений в мочевыводящих путях, таких как обструкция или уrolитиаз.
3. Рациональное использование подходов к поддержанию жизнеобеспечения организма и адекватная антибиотикотерапия создают наиболее благоприятные условия для улучшения выживаемости пациентов.

Сокращенный перевод с англ. **Антон Пройдака**

Полная версия руководства доступна на английском языке по адресу:
<http://www.uroweb.org/>

