

УДК 616.94-085

© С. Д. ШАПОВАЛ¹, І. Л. САВОН¹, В. М. ДАЦЕНКО²ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України"¹ДЗ "Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України"²

Основи формування лікувальної програми у хворих на сепсис

S. D. SHAPOVAL¹, I. L. SAVON¹, V. M. DATSENKO²SI "Zaporizhian Medical Academy of Post-Graduate Education of MPH of Ukraine"¹SI "Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education of MPH of Ukraine"²

FUNDAMENTALS OF FORMING OF TREATMENT PROGRAMS IN PATIENTS WITH SEPSIS

Узагальнено більш ніж 20-річний досвід лікування 643 хворих на сепсис, зумовлений тяжкими хірургічними захворюваннями м'яких тканин. Запропоновано алгоритм лікувальної програми, обґрунтовано необхідність організації профільних стаціонарів. Звернено увагу на важливість ранньої діагностики сепсису, повноцінного опрацювання первинного осередку інфекції та проведення терапії, основаної на принципах доказової медицини.

The article summarizes more than 20 years of experience in treating of 643 patients with sepsis caused by severe surgical diseases of the soft tissues. The algorithm of treatment program is proposed, the necessity of specialized hospitals was grounded. Attention is paid to the importance of early diagnosis of sepsis, a full study of the primary source of infection and the therapy based on the principles of evidence-based medicine.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Незважаючи на певні успіхи діагностики і терапії сепсису, кінцеві результати його лікування не можуть бути визнані задовільними, оскільки летальність не має суттєвої тенденції до зниження і є різною: 17–40 %, в окремих випадках – 72–87 %, а іноді сягає навіть 100 % [4, 7].

В останні роки уявлення про механізми перебігу септичного процесу істотно змінилися. Підтверджено раніше висловлене положення про те, що запалення та відповідна реакція на нього підпорядковуються тим самим закономірностям як при проникненні інфекції, так і при впливі механічної травми, опіку та інших ушкоджувальних факторів [1, 3, 9].

Важливо підкреслити, що дисемінація мікробних тіл, екзо- та ендотоксинів може взагалі бути відсутньою або короткочасною, однак і в такій ситуації відбувається викид прозапальних цитокінів на відстані від вогнища [2, 5, 8, 11].

Складність і багатокомпонентність патогенезу сепсису вимагають застосування різноманітного лікування.

Для опрацювання рекомендацій з лікування сепсису в 2002 р. була організована група Surviving Sepsis Campaign (SSC), що поєднує 11 міжнародних організацій, рекомендації якої були опубліковані в 2004 р. [10]. Надалі для відновлення оригіналь-

них рекомендацій компанія відносно подовження виживання при сепсисі розробила (2008, 2011) власні клінічні рекомендації [12, 13].

На жаль, ні в "міцних", ні в "слабких" рекомендаціях ми не знайшли думки експертів про доцільність застосування екстракорпоральних методів детоксикації в післяопераційному періоді хворих на сепсис.

Відповідно до рекомендацій SSC, видужання після 28–30 днів захворювання було прийнято за стандартний період, після якого оцінювали результат лікування.

Мета роботи: формування основ лікувальної програми у хворих на сепсис.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебували 643 хворих на сепсис, яких лікували в гнійно-септичному центрі (Запоріжжя) і клініці хірургії та проктології ХМАПО за період 1991–2012 рр. У всіх пацієнтів причиною сепсису були тяжкі хірургічні захворювання м'яких тканин, найчастіше після довготривалого лікування і, як правило, недостатнього місцевого лікування.

Для діагностики сепсису із встановленням фази (форми) цього патологічного синдрому використовували стандартні клінічні критерії оцінювання вихідного стану серцево-судинної, дихальної та інших систем організму. Виявлений ступінь порушення клінічного статусу хворого, уточнений даними ла-

бораторного контролю, дозволяв встановити тяжкість септичного стану (форму сепсису).

Як обов'язкове доповнення під час формулювання діагнозу тяжкого сепсису повинен бути опис органної дисфункції, оскільки характер ураження органів і систем, а також число ушкоджень органів віддзеркалюють тяжкість стану й визначають прогноз перебігу хвороби.

У 93,8 % випадків (603 хворих) причиною розвитку сепсису були флегмони м'яких тканин різної локалізації. Основну частину пацієнтів склали особи молодого віку – 70,8 %. Така ситуація може бути пояснена тим, що серед спостережуваного контингенту хворих 219 (34,1 %) пацієнтів зловживали сурогатами опію (наркомани) і гинули в молодому віці від ускладнень ін'єкційної наркоманії: СНІД, вірусні гепатити тощо. Динаміка змін відносно статеві ознаки свідчила про те, що у зв'язку з вищевказаною причиною захворюваність на сепсис серед чоловіків була вищою, ніж у жінок (відповідно, 61,9 проти 38,1 %).

У процесі комплексного дослідження хворих на сепсис встановлено, що останній виник у 80,4 % випадків (517 хворих) на тлі супутніх захворювань, які в 13,7 % (88 пацієнтів) мали ознаки декомпенсації. При цьому випадки суміжної патології вірогідно частіше ($p < 0,05$) були зареєстровані у хворих із тяжким сепсисом і його ускладненими формами.

Тяжкість стану хворих, які госпіталізовані в стаціонар, перебувала в прямій залежності ($r = 0,8925$) від строків виникнення перших проявів сепсису.

Так, серед хворих, госпіталізованих у перші 3–4 доби від моменту початку захворювання, частота випадків тяжкого сепсису була в 3 рази менша, ніж число випадків його початкової форми. А серед госпіталізованих через 7 і більше діб від початку захворювання тяжкий сепсис і його ускладнені форми зареєстровані у 81,9 % спостережень.

Беручи до уваги обставину, що тяжкість стану хворих при однаковому числі органних дисфункцій може бути різною, ми використовували бальну систему оцінки шкали АРАСНЕ-II у модифікації А. П. Радзіховського та ін. [6].

Залежно від ступеня вираження септичного процесу, тяжкість ураження органів і систем у хворих на сепсис змінювалася та безпосередньо залежала від ступеня ендотоксикозу.

Для об'єктивізації оцінки ступеня ендотоксикозу в поєднанні зі стандартними клініко-лабораторними критеріями використали ряд спеціальних показників: визначення в плазмі крові рівня пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), показники актив-

ності вільнорадикального окиснення – малонового діальдегід (МДА), активність каталази (КТ), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і оксид азоту (NO).

Стандартні лабораторні дослідження: загальний аналіз крові й сечі, глюкоза крові, біохімічні дослідження функцій печінки та нирок, згортальна та антизгортальна системи крові, загальний білок і його фракції виконували відповідно до загальноприйнятих класичних методів, викладених в “Уніфікованих програмах...”.

Для визначення рівня ПСММ використали скринінговий метод, запропонований Н. І. Габрієлом та ін. (1981 р.). Дослідження проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 254 нм.

ЛІІ обчислювали за відомою формулою Я. Я. Кальфа-Каліфа (1941 р.).

Процеси перекисного окиснення ліпідів досліджували шляхом вивчення вторинних продуктів пероксидації. Концентрацію МДА визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою за утворенням пофарбованого тримексинового комплексу з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм і молярним коефіцієнтом $1,56 \times 10^5 \text{ нм}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Отримані дані розраховували на 1 мл сироватки (Я. І. Андресеєва та ін., 1985).

Активність ферментного антиоксиданту каталази визначали методом М. А. Королюка та ін. (1988), що оснований на здатності перекису водню утворювати із солями молібдену пофарбований комплекс, вимір оптичної щільності якого проводили на спектрофотометрі.

Рівень ЦІК визначали за методикою, викладеною у методичних рекомендаціях “Уніфіковані імунологічні методи обстеження хворих на стаціонарному й амбулаторному етапах лікування” (1988).

Оксид азоту – методом L. C. Green et al. (1982), під час якого використовується визначення нітрит-аніону (NO₂) і нітрату-аніону (NO₃) у реакції з реактивом Грісса. Оцінювання результатів проводили на фотоелектроколориметрі при довжині хвилі 540 нм за допомогою калібрувальної кривої.

Рівень прокальцитоніну – за допомогою реактивів компанії Брайт-Біо.

Вираження синдрому ендогенної інтоксикації оцінювали відповідно до стандартної класифікації (А. М. Торбінський, 1993), що виділяє три ступені тяжкості його проявів: I ступінь – компенсації, II ступінь – субкомпенсації, III ступінь – декомпенсації.

Метод дискретного плазмаферезу (ПФ) найчастіше використовували клініки для екстракорпоральної детоксикації. Антикоагулянт був гепарин (70 од/кг маси тіла), обсяг видаленої плазми

складав до 1 л. Для плазмозаміщення використовували 0,9 % розчин хлориду натрію, рефортан, свіжозаморожену плазму, а при низькому показнику рівня білка – альбумін.

Опрацювання отриманих у цифровому зображенні матеріалів виконували на персональному комп'ютері "Pentium" із програмним забезпеченням фірми Microsoft за допомогою стандартних пакетів "Stadia 4.0", "Statistica for Windows 5.0".

Результати досліджень та їх обговорення.

Проаналізувавши клінічні прояви сепсису з урахуванням вираження кожного симптому, а також використовуючи розроблену схему диференційної діагностики форм (стадій) сепсису, шкали SOFA, MODS і модифіковану бальну систему APACHE-II, в середині кожної групи проведено розподіл хворих із виділенням груп сепсису – 42,0 % (270 пацієнтів), тяжкого сепсису – 58,0 % (373 хворих), а серед останнього – ускладнених форм: септичного шоку – 14,5 % (54 хворих) і синдрому гострої поліорганної недостатності – 12,3 % (46 пацієнтів).

На наш погляд, як обов'язкове доповнення до формулювання діагнозу "тяжкий сепсис" повинна бути описана структура органної дисфункції, тому що характер і кількість органно-системних ушкоджень відображає найважливіший показник – тяжкість стану, а також визначає сам прогноз перебігу хвороби.

Аналізуючи структуру хірургічного сепсису, слід зазначити, що він, як правило, виникає у пацієнтів із запальними захворюваннями м'яких тканин. Розміщення таких хворих у різних лікувальних установах, що мають хірургічні стаціонари, загрожує зміною структури штабів госпітальних збудників.

Отже, алгоритм лікування хворих на сепсис повинен починатися з організації профільних стаціонарів, оснащених не тільки відділенням реанімації та інтенсивної терапії, але й спеціалізованими палатами інтенсивної терапії в структурі відділення (центру) з індивідуальним місцем. Крім того, хірурги профільного стаціонару повинні мати досвід роботи і володіти всіма видами оперативних втручань із приводу гнійних захворювань.

Ефективність інтенсивної терапії залежить від якості оперативної санації первинного осередку інфекції. Хірургічна обробка первинного осередку передбачає його радикальне висічення, причому конгломерат, який видаляють, повинен включати не тільки явно нежиттєздатні, але й парабіотично-змінені тканини.

Не применшуючи важливості застосування для обробки рани сучасних розчинів антисептиків і керованого абактеріального середовища, слід зазна-

чити, що в цей час з'явилася можливість ефективного та недорогого патогенетично обґрунтованого місцевого лікування з використанням лікарських препаратів на гідрофільній основі, розроблених в Україні.

Вибір препарату для місцевого лікування залежить від виду ранової мікрофлори. У зв'язку зі складністю й багатокомпонентністю патогенезу сепсису, крім етіотропної терапії, потрібне застосування різноманітних методів лікування.

Найважливішу роль у лікуванні відіграє антибактеріальна терапія (АБТ). Вибір схеми АБТ (до отримання результатів бактеріологічного дослідження) здійснюється залежно від локалізації вогнища інфекції на підставі відомих варіантів переважання мікроорганізмів і їх чутливості до антибіотиків, тяжкості стану й імунного статусу хворого, фармакокінетики препарату та його вартості. Доцільне впровадження експрес-методу визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, запропонованого С. Д. Шаповалом. Використання цього методу в клініці дозволило отримати результати вже через 4 год, що дало змогу мінімально скоротити тривалість емпіричної АБТ і проводити спрямовану АБТ, використати монотерапію або препарати з вузьким спектром дії та менш дорогі. Не менш ефективним є визначення мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів за допомогою апарата "Weitek-2".

"Центральний" шлях введення антибактеріальних засобів обов'язковий у хворих на сепсис. Ми, як правило, віддавали перевагу катетеризації підключичної або яремної вени за Сельдингером.

Інфузійна терапія у хворих на сепсис спрямована на відновлення адекватної тканинної перфузії, корекцію порушень гомеостазу, зниження концентрації токсичних субстанцій та медіаторів септичного каскаду (низькомолекулярні декстрини, плазмозамінювачі, пентоксифілін, низькомолекулярні антикоагулянти, добутамін або допамін та ін.).

Важливим компонентом лікування є нутритивна підтримка. При цьому не менше 80 % енергетичної цінності компенсується за рахунок речовин, введених ентеральним шляхом, виходячи з її оптимальних величин (167–209 кДж/кг на добу).

Інтотоксикаційний синдром (ІС) того або іншого ступеня тяжкості виникає у всіх хворих на сепсис. Тому проведення детоксикаційних заходів є обов'язковим компонентом комплексної інтенсивної терапії. Незважаючи на певну ефективність сеансів ПФ (якщо судити про позитивну динаміку об'єктивних маркерів ендотоксикозу та інших показників гомеостазу), кінцеві результати лікування хворих на сепсис далеко не найкращі. Ми проаналізували ви-

живання у репрезентативній групі хворих ($n=83$), у яких в системі комплексного лікування ПФ не проводили. З позиції доказової медицини, точкою відліку була 28-ма доба післяопераційного періоду. На 25–30 добу перебування в стаціонарі померли 8 хворих, у яких використали ПФ 2–3 рази, ще 8 пацієнтів із процедурами ПФ 2–4 рази померли в строки понад 30 діб. Летальність при септичному шоці склала 72,2 % (померли 39 із 54 хворих), при синдромі ПОН – 80,4 % (37 із 46). Але летальність в останній групі залежала від числа органних порушень.

Отже, дискретний ПФ сприяє елімінації токсичних метаболітів і якнайшвидшому відновленню гомеостазу у хворих, які вижили, але на кінцеві результати лікування хворих на сепсис впливу не чинить.

Корекція імунних порушень у хворих на сепсис повинна бути спрямована на компенсування відсутньої ланки імунного захисту і проводиться тільки після одержання даних імунограми. Варто завжди пам'ятати про можливість виникнення аутоімунних реакцій, коли в організмі хворого втрачається здатність розрізняти антигени “свій-чужий”.

Невиправдана будь-яка неспецифічна стимуляція імунітету: у початковому періоді захворювання імунна система надмірно активується чинниками синдрому системної запальної відповіді, а у фазі імунодепресії – виснажується вже сам “субстрат” стимуляції. На сьогодні дані доказової медицини свідчать, що використання стандартних імуноглобулінів не рекомендовано. Тільки призначення пентаглобуліну (збагачений IgM) забезпечує зниження летальності у хворих на сепсис з 50 до 28,8 %, а затримка його введення на кожні 24 год лінійно збільшує летальність на 2,5 %.

У зв'язку з активацією процесів вільнорадикального окиснення й пригнічення антиоксидант-

ного захисту у хворих на сепсис, особливо в поєднанні з респіраторним дистрес-синдромом дорослих, підвищення антиоксидантного потенціалу організму є невід'ємною частиною лікування. З цією метою призначають аскорбінову кислоту, токоферол, есенціале, тіотріазолін, а також інгібітори арахідонової кислоти в стандартних дозах.

Питання про залучення глюкокортикоїдів до лікарської програми обговорюється. У зв'язку з розкриттям механізмів контролю синтезу та секреції цитокінів з'явилися нові аргументи на користь їх застосування, однак у помірних дозах: 60–120 мг преднізолону або 200 мг гідрокортизону на добу.

Певний інтерес викликає використання групи препаратів, що представляють специфічні акцептори – інгібітори ендотоксину та прозапальні цитокіни (моноклональні антитіла). В основу опрацювання цих препаратів покладено сучасні ідеї контролю генералізованої запальної реакції. Однак, за даними сучасних багатоцентрових клінічних досліджень, не досягнуто основної мети – зниження летальності у хворих на сепсис. На сьогодні їх дослідження припинено.

Висновки. 1. Процеси, що лежать в основі генералізованого запалення, потребують поглибленого дослідження, що зумовлює актуальність проблеми лікування сепсису.

2. Запропонований алгоритм лікувальної програми у хворих на сепсис доцільно використовувати у профільних хірургічних стаціонарах.

3. Отримані дані не дозволяють залучити до протоколу лікування сепсису метод дискретного плазмаферезу з позиції доказової медицини.

4. Зусилля клініцистів повинні бути спрямовані на ранню діагностику сепсису, повноцінне опрацювання первинного осередку інфекції та проведення терапії, основаної на принципах доказової медицини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кузин М. И. Синдром системного ответа на воспаление / М. И. Кузин // Хирургия. – 2000. – № 2. – С 54–59.
2. Кулабухов В. В. Современные возможности преодоления антибактериальной резистентности у грамотрицательных микроорганизмов / В. В. Кулабухов, А. Г. Чижов, А. Н. Кудрявцев // Приложение Consilium medicum. – Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 21–26.
3. Лупальцов В. И. Современные взгляды на патогенетические механизмы развития сепсиса / В. И. Лупальцов, Н. А. Клименко // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 4. – С. 56–59.
4. Особенности антибактериальной терапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей / Н. Н. Хачатрян, И. М. Диденгоф, Г. Г. Смирнов [и др.] // Consilium medicum. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 20–27.
5. Оцінка важкості та летальності хворих на гострий хірургічний сепсис / В. О. Сипливий, С. В. Грінченко, О. В. Береснев [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 92–94.
6. Радзиховский А. П. Оценка тяжести больных с перитонитом с использованием модифицированной системы APACHE-II / А. П. Радзиховский, О. Е. Бобров, Н. А. Мендель // Клін. хірургія. – 1997. – № 9–10. – С. 20–22.
7. Хирургический сепсис. Критерии диагностики / С. Д. Шаповал, Б. М. Даценко, В. Б. Мартынюк [и др.] // Клін. хірургія. – 2007. – № 1. – С. 34–37.
8. Are small hospitals with small intensive care units able to treat patients with severe sepsis? / M. Reinikainen, S. Karisson, T. Varpula [et al.] // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 673–679.
9. Bone B. C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines

- for the use of inngtyive : therapies in sepsis / B. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra // Crit. Care Med. – 1992. – № 20 – P. 864–874.
10. Caladra T. The international sepsis forum consensus on infection in the intensive care unit / T. Caladra, I. Cohen // Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 33, № 7. – P. 1538–1548.
11. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis / M. T. Johnson, R. Reichey, J. Hoppe-Bauer [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, № 8. – P. 1859–1865.
12. Berlot G. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and outcome: a retrospective analysis / G. Berlot, M.C. Vassallo, N. Busetto // J. Crit. Care. – 2012. – № 27 (2). – P. 167–171.
13. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and sepsis shock: 2008 / R. P. Delinger, M. M. Levi, I. M. Carlet [et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 296–327.

Отримано 23.01.13