

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ СЕПСИСЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В данном литературном обзоре представлен анализ и стратегия антибактериальной терапии пациентов с сепсисом различной этиологии. Авторами приводятся схемы антибиотикопрофилактики перед хирургическими вмешательствами в соответствии с общепризнанными рекомендациями. В зависимости от этиологии и клинического течения септического процесса авторы приводят схемы антибактериальной терапии пациента. По данным литературных источников, рассматривается целесообразность назначения антибактериальных препаратов для лечения ранней и поздней нозокомиальной инфекции с учетом критериев эффективности лечения и выживания пациентов. Также анализируется химиотерапия грибковой инфекции.

Ключевые слова: сепсис, возбудители сепсиса, интенсивная терапия, антибактериальная терапия, антибиотикопрофилактика.

ANTIBACTERIAL INTENSIVE CARE FOR SURGICAL SEPSIS

This literature review presents the analysis and strategy of antibiotic therapy for the patients with sepsis of various etiologies. The author gives schemes antibiotic prophylaxis before surgery, in accordance with generally accepted guidelines. Depending on the etiology and clinical course of sepsis authors present schemes of antibacterial therapy of the patient. According to the literature, the expediency of appointment of antibacterial drugs for the treatment of early and late nosocomial infections according to the criteria of efficiency of treatment and survival of patients. The chemotherapy of the fungal infection is also analyzed.

Key words: *sepsis, agents of sepsis, intensive care, antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis.*

Ежегодно в мире регистрируется 1,5 млн пациентов с сепсисом; в США ежегодно более 700 000 случаев в год или 2000 ежедневно. Наблюдается увеличение частоты сепсиса с 82,7 до 240,4 на 100 тыс. жителей. В 20–30% клинических случаях источник не выявлялся. В ОАИТР сепсис встречается с частотой 2–18%. В 50% случаев развивается септический шок [16].

В то же время в мире за год погибает 500 тыс. пациентов, в США – около 250 тыс. Летальность около 40%, при септическом шоке – 40–80%. Сепсис занимает 13-е место среди всех причин смерти, в США – 10 место и 2-е в ОАИТР [7, 8]. Нет единого подхода к терапии сепсиса. Обсуждается около 80 схем лечения; применяется около 100 препаратов, из них около 50 используется только в СНГ [4, 5, 16].

Затраты на лечение одного пациента с сепсисом в стационаре составляют 40–81 тыс. USD, реабилитации – 150 тыс. USD. Стоимость лечения сепсиса в странах Европейского Союза превышает 7,6 млрд в год. Стоимость лечения в 6 раз выше, чем любого другого критического состояния. Существенную часть указанных расходов занимают расходы и на антибактериальную терапию, разработку и внедрение новых химиотерапевтических средств против возбудителей инфекции, а значит и сепсиса [9, 10, 15].

Общие принципы лечения инфекции включают раннюю (до 12 ч с момента постановки диагноза) **санацию очага инфекции** (подчеркивается диагностическая роль УЗИ, КТ, рентгенографии, других методов). Отсроченное вмешательство при панкреонекрозе (после демаркации жизнеспособных и некротизированных тканей) [2, 3]. Обязательна предшествующая стабилизация гемодинамики и газообмена.

К первоочередным мерам интенсивной терапии сепсиса относят [2, 6, 15]:

1. Оксигенотерапию (или ИВЛ по показаниям).
2. Обязательную коррекцию гемодинамики.
3. Контроль метаболизма.
4. Лечение инфекции.
5. Общую терапию (искусственное питание, антикоагулянты, профилактика острого язвообразования, кинетическая терапия, почечно-заместительная терапия).

Лечение инфекции основано на результатах бактериологических посевов. Сначала назначается империческая антибактериальная терапия, затем осуществляется хирургическая санация очага, после чего окончательно устанавливается источник инфекции с последующим изменением лечебной тактики [2, 6].

Дренирование очага целесообразно при наличии у пациента интраабдоминального абсцесса, эмпиемы плевры, септического артрита, пиелонефрита, холангита [17]. В случае наличия некротизирующего фасциита, панкреонекроза, медиастинита показана санация раневой полости. Инфицированные сосудистые и мочевые катетеры, а также эндотрахеальные трубки подлежат удалению или же замене, как инфицированные инородные тела и источники инфекции [2, 3].

Прежде чем говорить об антибактериальной терапии, целесообразно упомянуть о периоперационной антибиотикопрофилактике. Известно, что она является стандартом оказания медицинской помощи при многих хирургических вмешательствах. Это «очень короткий курс» введения антибиотиков, который начинается непосредственно перед операцией и продолжается не более 24 часов после операции. В то же время, антибиотикопрофилактика не является попыткой «стерилизовать» ткани. Цель – снижение микробной контаминации тканей во время операции до уровня, который не позволит бактериям преодолеть защитные механизмы макроорганизма. По правилам антибиотик должен быть введен до первого хирургического разреза, чтобы обеспечить присутствие препарата в оптимальной концентрации в тех тканях, где произведен этот разрез. Что, в свою очередь, не отменяет показаний для антибактериальной терапии фоновых хирургических инфекций, на устранение которых направлены оперативные вмешательства. Антибиотикопрофилактика проводится в целях предупреждения послеоперационных инфекций и смерти от них, а также уменьшения продолжительности и стоимости пребывания пациента в стационаре [14, 17].

Известно, что в США летальные исходы у хирургических пациентов с госпитальными инфекциями в 77% случаев обусловлены наличием инфекции в области хирургического вмешательства. В зависимости от вероятности развития хирургической инфекции выделяют следующие показания к антибиотикопрофилактике [14, 15]:

Вероятность послеоперационных инфекций – 1,0–5,4%:

■ Большие ортопедические операции (протезирование крупных суставов, спондилодез и пр.).

■ Реконструктивные операции на костях с использованием металлоконструкций (штифтов, пластин и др.).

Вероятность послеоперационных инфекций – 10,0–12,0%:

■ Повторные операционные разрезы через «чистую» рану в течение 7 дн.

■ Операционные раны после ургентных и неотложных операций, по другим критериям, входящие в группу «чистых».

Вероятность послеоперационных инфекций – 20,0–22,0%:

■ Серьезные нарушения правил асептики в ходе операции (например, открытый массаж сердца).

■ Травматические повреждения и проникающие ранения, обработанные в течение первых 4 часов.

Вероятность послеоперационных инфекций – 25–40%:

Выявленные признаки гнойного воспаления.

■ Травматические раны с нежизнеспособными тканями и проникающие ранения (время до обработки > 4 часов).

■ Раны после некоторых внеполостных операций (флебэктомия у пациентов с трофическими язвами).

■ Присутствие в области хирургического вмешательства этиологически значимых микроорганизмов уже до операции.

Принципы антибактериальной терапии [6, 15, 18]:

■ Максимально ранняя антибиотикотерапия. При септическом шоке задержка на 1 час с момента гипотензии или назначения неадекватного антибиотика увеличивает летальность на 7,6%.

■ Бактериологические посевы: посевы берут перед введением антибиотика. При повышении температуры посевы крови объемом 20–30 мл производят трижды в сутки.

■ Эмпирическая антибиотикотерапия. Антибактериальные препараты не назначаются при наличии у пациента ССВО неинфекционного генеза! Необоснованная антибиотикотерапия приводит к росту резистентности микроорганизмов. В то же время, рост резистентности возбудителей инфекции приводит к неэффективности стартовой терапии, повышению смертности и увеличению расходов на госпитализацию [6, 12, 13]. Назначаются антибиотики широкого спектра, учитывая эпидемиологические данные. Необходимо перекрыть спектр Гр «+», Гр «–» бактерий, иногда грибки (таблица 1).

Общеизвестна популярность карбапенемов для терапии сепсиса. В то же время следует помнить, что препараты группы эртапенема неактивны в отношении *Pseudomonas* и *Acinetobacter*. Их назначение целесообразно в случае **осложнённых внебольничных и ранних нозокомиальных** инфекций. Препараты группы имипенема, меропенема и дорипенема активны в отношении вышеназванных возбудителей. Они будут эффективны при **поздних нозокомиальных инфекциях** [17, 20, 25].

■ Доза антибиотиков – максимальная, потому что при сепсисе проникновение в ткани снижается вследствие обширной инфузии, введения катехоламинов, увеличения почечного кровотока (деэскалационная схема назначения антибактериальных препаратов). Использование только бактерицидных антибактериальных средств.

■ Основной способ введения антибиотиков – внутривенный (100% абсорбция). Формы введения: разовые дозы, постоянная инфузия или продолжительное введение (в основном около 3 час.) с дозой насыщения. *Не должны использоваться* – введение антибиотиков в брюшную или плевральную полости, эндолимфатиче-

Таблица 1. Пример стартовой терапии сепсиса

Предполагаемый источник сепсиса	Препарат
Неизвестный	Цефалоспорины III–IV + метронидазол, карбапенемы, фторхинолоны + метронидазол или клиндамицин, моксифлоксацин
Нозокомиальные у пациентов без нейтропении	Цефалоспорины III–IV + метронидазол, защищенные пенициллины + аминогликозиды II–III, сульбактам, меропинем
Нозокомиальные у пациентов с нейтропенией	Тикарциллин, аминогликозиды II–III, меропинем + аминогликозиды II–III, цефепим, аминогликозиды II–III
У пациентов с в/в катетерами и имплантированными протезами	Ванкомицин + рифампицин, линезолид, все перечисленные + флуконазол

ское введение, внутриартериальное введение, введение в дренажные трубки.

■ Деэскалационная терапия – раннее эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра корректируется сменой на препараты более узкого спектра на основании результатов бактериологического исследования (таблица 2).

Таблица 2. Ориентировочные дозы антибактериальных препаратов и кратность их введения [15, 18, 19]

Препарат	Доза и кратность введения
Оксациллин	Внутривенно по 2,0 каждые 4 ч
Амоксициллин	Внутривенно по 1,2 каждые 6–8 ч
Ампициллин/сульбактам	Внутривенно 12 г/сут. в 3–4 введения
Цефотаксим	Внутривенно по 2,0 через 4–6 ч
Меропинем	Внутривенно, капельно в течение 30 мин., в 100 мл 0,9% NaCl 2,0, 3 р/с
Ципрофлоксацин	Внутривенно, 0,6 2 р/с, медленная инфузия
Линезолид	Внутривенно 0,6 г/с., в 2 приема
Метронидазол	Внутривенно 0,5 3 р/с, медленная инфузия (30–60 мин)

Новые подходы к дозированию антибиотиков: увеличение дозы препарата, увеличение длительности применения не менее 10–14 дней, отмена через 4–7 дней после нормализации температуры тела и устранения очага инфекции, пролонгированная инфузия, постоянная инфузия.

Так при наличии у пациента внегоспитальной пневмонии длительность антибактериальной терапии 8 суток, ИВЛ-ассоциированной на фоне иммуносупрессии – 14, деструктивная пневмония потребует лечения около 28–30 суток. Послеоперационный перитонит нуждается в антибактериальной терапии не менее 14 суток.

Клиническими признаками эффективности антибактериальной терапии будут являться (оценка не менее чем через 72 часа): улучшение общего самочувствия, снижение температуры тела, уменьшение тахикардии и одышки, а при нахождении пациента на ИВЛ – переход на более мягкие и адаптивные режимы. Уход или снижение доз кардиотоников, уменьшение уровня прокальцитонина, мочевины, креатинина, трансаминаз,

□ **Обзоры и лекции**

снижение лейкоцитоза и уменьшение процента незрелых форм нейтрофилов [1].

При отсутствии клинико-лабораторных признаков улучшения состояния больного через 3–4 суток адекватной антибактериальной терапии следует прежде всего думать не о смене режима антибиотикотерапии, а о неадекватной хирургической санации или формировании альтернативных очагов инфекции (нозокомиальная пневмония, ангиогенная инфекция и т. п.).

Принципы диагностики инфекции:

Посевы и определение резистентности микрофлоры к антибиотикам. Как правило, инфекция подтверждается результатами посевов лишь в 55–70% случаев [2, 3, 6, 17].

Правила забора крови для микробиологического исследования: проводить до антибиотикотерапии, непосредственно перед введением АБ, использование периферической вены, дважды обработка поля йодом (1 мин) или 70% спиртом, отдельный шприц, дополнительно забор крови из сосудистых катетеров (48 ч). Если микроорганизм из крови и инфекционного очага один и тот же – этиология доказана [21–23].

Полимеразная цепная реакция, позволяющая идентифицировать микроорганизмы путем анализа ДНК.

Не решенную проблему составляет **нозокомиальная (внутрибольничная) инфекция** – 9% госпитализированных больных. Спектр возбудителей разнообразен [21, 22, 26].

Грам (–): *Acinetobacter baumannii* – раневая инфекция, вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), *Pseudomonas aeruginosa* – ВАП, уроинфекция, раневая инфекция, бактериемия, *Enterobacteriaceae*, продуцирующая β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) – бактериемия.

Грамм (+): Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) – ВАП, бактериемия, раневая инфекция, ванкомицин-резистентный *Enterococcus faecium*.

Грибы (*Candida*, *Aspergillus* и др.) – причина сепсиса в 1–18% случаев (гематология, иммуносупрессия, контаминация воздуха, воды, продуктов). Симптомами кандидемии являются: лихорадка на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, папулезная сыпь – 10–15%, боли в мышцах в покое, может быть поражение любого органа: эндофтальмит – исследование глазного дна, кандидоз легких.

Противогрибковая терапия

Терапия профилактическая – проводится больным с большим риском без признаков кандидоза с целью снижения инфицирования (иммуносупрессия – стероиды в течение 3-х дней до ОРИТ или иммуносупрессоры в течение 7 дней до ОРИТ, операции, реоперации с нарушением целостности ЖКТ).

Следует помнить о спектре действия противомикозных препаратов. Так вориконазол и амфотерицин В (хотя и крайне токсичен!) активны в отношении грибов рода *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium* и *Scedosporium*. Капсифунгин активен в отношении первых двух названных родов. А известный и применяемый часто флуконазол – только в отношении рода *Candida* [15].

Терапия эмпирическая у пациентов с возможным инвазивным микозом (лихорадка не реагирует на лече-

ние антибиотиками), с целью уменьшения возможности заражения. Это стратегия дорогостоящая и несовершенная.

Эмпирическое назначение противогрибковой терапии показано лишь при нозокомиальном перитоните (несостоятельность кишечных анастомозов, повторная перфорация кишечника), инфицированном панкреонефрозе, в онкогематологии, трансплантологии. У гемодинамически стабильных пациентов без полиорганной дисфункции при эмпирической терапии назначают флуконазол. При системном кандидозе первая доза 800–1200 мг/сут., далее 400 мг/сут. При нестабильной гемодинамике и большой вероятности резистентности штаммов к флуконазолу рекомендуется назначение эхинокандинов – микафунгин, одноразовая доза 100 мг.

Профилактика инфекции и сепсиса заключается в [11, 24]:

- Рациональном использовании антибиотиков.
- Ограничении использования препаратов, повышающих риск инфицирования.
- Обучении персонала.
- Эпидемиологическом контроле – прерывании механизмов передачи инфекции с больными и медперсоналом.
- Использовании одноразовых расходных материалов и стерильных наборов.
- Прерывании механизмов передачи инфекции с больными и медперсоналом.

Таким образом, анализ результатов лечения сепсиса позволяет сделать вывод о том, что терапия этой тяжелой патологии должна быть комплексной. Очевидно, что принципиальное значение имеет ликвидация первичного очага инфекции и антибактериальная терапия с использованием антибактериальных и противогрибковых препаратов различных химических групп и адекватного спектра действия.

Литература

1. Белобородова, Н. В. Новые тенденции в антимикробной терапии тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний у детей и значение антибиотиков группы карбопенемов / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 2. – С. 56–60.
2. Грачев, С. С., Прасмыцкий О. Т. Интенсивная терапия сепсиса: анализ клинического случая / «Евразийский союз ученых». – 2015. – № 8 (17). – Ч. 2. – С. 9–11.
3. Еременко, Ю. Г., Дорохин К. М., Шапель И. А., Парфенов А. Н., Мельниченко Е. Н. // Диагностика и лечение сепсиса. «Здравоохранение». – 2000. – № 12. – С. 45–48.
4. Завада, Н. В. Хирургический сепсис / Н. В. Завада, Ю. М. Гаин, С. А. Алексеев. – Минск: ООО «Новое знание» 2003. – 8 с.
5. Макарова, Н. П. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе / Н. П. Макарова, И. Н. Коничева // Анестезиология и реаниматология. – М.: Медицина, – 1995. – № 6. – С. 4–8.
6. Прасмыцкий, О. Т., Грачев С. С. Интенсивная терапия сепсиса / «Медицинский журнал». – 2015. – № 4. – С. 27–36.
7. Савельев, В. С. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностические концепции и лечение. Патолого-анатомическая диагностика / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд. – М.: Литера, 2006. – 20 с.
8. Angus, D. C., Wax, R. S. Epidemiology of sepsis: an update. / Critical Care Medicine – 2001. – Vol. 29. – P. S109–S116.
9. Bone, R., Balk R., Cerra F. et al. // American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101 (6);1644–1655.

10. Bone, R., Balk R., Cerra F. et al.// American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992; 20(6); 864–874.

11. Brower, R. G., Ware L. B., Berthiaume Y. et al. / Treatment of ARDS. *Chest.* – 2001. – Vol. 120. – P. 1347–1367.

12. Colodner, R., W. Rock, B. Chazan, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 23. – P. 163–167.

13. Cosgrove, S. E., Kaye K. S., Eliopoulos G. M., Carmeli Y. 2002. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species / *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 185–190.

14. Dale, W. Bratzler, E. Patchen Dellinger, Keith M. Olsen et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery / *Am. J. Health-Syst Pharm.* – 2013. – Vol. 70. – P. 195–283.

15. Dellinger, R. Phillip, Levy Mitchell M., Rhodes Andrew B. S. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / *Critical Care Medicine.* – 2013. – Vol. 41. – P. 580–637.

16. Gaieski, D. F., Edwards J. M., Kallan M. J., Carr B. G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States / *Critical Care Medicine.* – 2013. – Vol. 41. – P. 167–1174.

17. Ibsen, M, Perner A. Perioperative treatment of patients with sepsis / *Current opinion in anaesthesiology.* – 2013. – Vol. 26:3. – P. 348–353.

18. Kopterides, P., Siempos I. I., Tsangaris I., Tsantes A., Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy

in the intensive care unit: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials / *Critical Care Medicine.* – 2010. – Vol. 38. – P. 2229–2241.

19. Levy, M. M., Dellinger R. P., Townsend S. R. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. / *Critical Care Medicine.* – 2010. – Vol. 38. – P. 367–374.

20. Mouton, J. W., Touzw D. J., Horrevorts A. M. et al. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications / *Clin. Pharmacokinet.* – 2000. – Vol. 39. – P. 185–201.

21. Opal, S. M., Cohen J. Clinical Gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from Gram-negative bacterial sepsis? / *Critical Care Medicine.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1608–1616.

22. Rivers, E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / *The New England Journal of Medicine.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1368–1377.

23. Rubulotta, F., Marshall J. C., Ramsay G., Nelson D., Levy M., Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis / *Critical Care Medicine.* – 2009. – Vol. 37. – P. 1329–1335.

24. Salgado, C. D., O'Grady N., Farr B. M. Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients / *Critical Care Medicine.* – 2005. – Vol. 33. – P. 2373–2382.

25. Shah, P. M, Isaacs R. D. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems / *J. Antimicrob Chemother.* – 2003. – Vol. 52. – P. 538–542.

26. Slama, T. G. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay / *Critical Care.* – 2008. – Vol. 12 (Suppl 4). – S4.