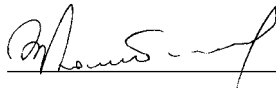


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра



В.В. Колбанов

30 сентября 2003 г.

Регистрационный № 111-0903

АНТИЦИТОКИНЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕПСИСА

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Белорусский государственный медицинский университет

Авторы: канд. мед. наук, доц. М.К. Кевра, д-р мед. наук, проф. Б.В. Дубовик, д-р мед. наук, проф. С.И. Леонович

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сепсиса была и остается чрезвычайно актуальной как в медицинском, так и в социальном аспектах, что обусловлено прежде всего значительной распространенностью указанной патологии, высокой стоимостью терапии и большой летальностью, а следовательно, значительным экономическим ущербом.

В 60-е гг. XX столетия в связи с внедрением в клиническую практику высокоактивных антибиотиков многим врачам казалось, что вопрос о лечении больных сепсисом вскоре перестанет быть актуальным, однако этого не произошло. По данным Центра по контролю за заболеваемостью США, в конце XX в. частота распространения сепсиса не только не уменьшилась, а значительно увеличилась: с 73,6 случаев на 100 тыс. пациентов в 1979 г. до 175,9 — в 1999 г. К сожалению, материалы эпидемиологических исследований о распространении сепсиса в Республике Беларусь и в странах СНГ отсутствуют, поэтому приходится ориентироваться на зарубежные данные.

За последние 50 лет летальность, обусловленная сепсисом, снизилась незначительно и к началу третьего тысячелетия регистрируется в пределах 30–85%. В США ежегодно выявляется более полу-миллиона случаев сепсиса, из них умирают 150–200 тыс. человек. В Германии от сепсиса в течение года умирают 75 тыс. пациентов. Аналогичная смертность зарегистрирована и от инфаркта миокарда.

Расходы на лечение больного сепсисом в период нахождения в отделении интенсивной терапии в 6 раз выше стоимости терапии больного с другими вариантами критических состояний и оцениваются в 50–80 тысяч долларов США.

Увеличение числа регистрируемых случаев сепсиса обусловлено не только совершенствованием диагностики заболевания, но и теми обстоятельствами, что под воздействием антибактериальной терапии (особенно нерациональных программ лечения) происходит постоянная смена видов инфекционных возбудителей и изменение их биологических свойств, а также существенными изменениями иммунологической реактивности организма пациентов.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА

На протяжении всего времени проведения микробиологического мониторинга врачи констатировали многократную смену лидерства среди возбудителей сепсиса: стрептококки (в доантибиотический период) → стафилококки → грамотрицательная гноеродная флора → неклостридиальные анаэробные микробы → грибы и вирусы.

В последние годы наблюдается рост сепсиса, вызванного представителями так называемой убиквитарной (условно-патогенной) флоры, составляющей часть нормальной микрофлоры организма человека, которая прошла селекцию в организме больного либо попала в него извне в ходе лечения (нозокомиальная или госпитальная инфекция). Ее представители обладают не только повышенной контагиозностью и вирулентностью, но и высокой устойчивостью к действию большинства противомикробных средств, которую они приобрели в результате пассажа через организм ослабленных больных в условиях неоправданно широкого назначения антибактериальной химиотерапии.

В настоящее время в качестве возбудителей сепсиса выступает как грамположительная (чаще всего стафилококки, золотистый и эпидермальный), так и грамотрицательная микробиота. При этом, наряду с распространенными возбудителями *Enterobacteriaceae sp.*, такими как эшерихии и псевдомонады, всё чаще выявляются и другие представители кишечной флоры, например, клебсиелла + энтеробактер + серации (КЭС-группа), протеи, а также бактериоиды. Относительно редко в качестве этиологического фактора регистрируют ацинетобактер, провиденция, моракселла и др. Сложность выявления этиологической причины сепсиса затрудняется тем, что бактериемии удается выявить менее чем у половины больных.

Следует иметь в виду, что увеличение числа больных сепсисом в последние годы нельзя однозначно сводить только к этиологическому фактору и объяснять его нарушениями правил санитарно-эпидемиологического режима в лечебно-профилактических учреждениях. Известно, что у большинства больных, находящихся на лечении в хирургическом стационаре, имеются клинические проявления воспаления, вызванного инфекцией, однако сепсис диагностируется только у отдельных лиц. Важное значение в развитии сеп-

сиса имеет снижение иммунологической реактивности организма пациентов вследствие ухудшения экологической обстановки, социальных факторов, длительных неразрешимых конфликтов (постоянные стрессы) и др. Рост количества септических осложнений и обусловленная ими летальность в определенной мере связана и с деятельностью врачей. Расширение показаний к оперативным вмешательствам, увеличение их продолжительности, широкое использование инвазивных методов в диагностике и лечении приводят к увеличению числа инфекционных осложнений, нередко заканчивающихся сепсисом. Кроме того, возрастающие возможности врачей поддерживать жизнь больных в критических состояниях также способствуют росту количества септических осложнений. Определенную лепту в развитие нозокомиальных инфекций вносят хронические заболевания пациентов, ослабляющие иммунологическую сопротивляемость организма, а также использование лекарственных препаратов, обладающих иммунодепрессивной активностью.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

За последние годы существующие ранее представления о сепсисе, претерпели значительные изменения. Термин «сепсис» (гниение, разложение — греч.) был введен Гиппократом, который полагал, что при этой патологии происходит гниение крови. После открытия микробов и выяснения их роли в развитии гнилостных процессов сепсис стали отождествлять с наличием микробов в крови («заражение» крови), которые вызывают «как субъективные, так и объективные симптомы заболевания». Однако сам механизм развития таких изменений оставался неясным. Только в последней четверти XX в. благодаря успехам биологической науки многие аспекты патогенеза сепсиса стали более понятными. В настоящее время сепсис рассматривают не как результат прямого действия живых микробов на организм пациента, а как системную ответную воспалительную реакцию макроорганизма на инфекцию.

Сепсис предполагает в большинстве случаев местный процесс, откуда он берет начало (септический очаг). Ведущая роль в патогенезе сепсиса принадлежит медиаторам воспаления, которые обра-

зуются в организме в ответ на воздействие токсигенных факторов, продуцируемых микроорганизмами (рис. 1). Под токсигенными факторами понимают биогенные вещества, которые выделяются в процессе жизнедеятельности (экзотоксины) или гибели (эндотоксины) возбудителей. У грамотрицательных бактерий «пусковым» агентом развития сепсиса является эндотоксин или липополисахарид (ЛПС) (оба названия используются как синонимы), а у грамположительных — комплекс пептидогликан-тейхоевая кислота.

Под действием эндотоксина (или комплекса пептидогликан-тейхоевая кислота) происходит активация макрофагов и нейтрофилов, которые продуцируют цитокины и другие медиаторы воспаления: белки каскада комплемента, метаболиты арахидоновой кислоты, оксид азота, эндорфины, факторы коагуляции, кислородные метаболиты, гистамин, серотонин, лизоцим и др. Наибольшее значение в патогенезе сепсиса придают цитокинам, белкам каскада комплемента, факторам коагуляции и метаболитам арахидоновой кислоты.

Цитокины представляют собой тканевые гормоны, способные модулировать регуляторные и эффекторные функции клеток. Выделяют две группы эндотоксининдуцированных цитокинов: провоспалительные — альфа-фактор некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), γ -интерферон и противовоспалительные — ИЛ-4, ИЛ-10.

В здоровом организме существует баланс между цитокинами с провоспалительной и противовоспалительной активностью. В обычных условиях цитокины проявляют свое защитное действие преимущественно в пределах той ткани или органа, в которых они продуцируются. Установлено, что в ответ на инфекцию в тканях происходит локальная продукция цитокинов, которые вызывают ограниченную воспалительную реакцию и способствуют ликвидации повреждений. Следует подчеркнуть, что именно нормально функционирующая иммунная система препятствует бесконтрольному выделению медиаторов воспаления и обеспечивает адекватную реакцию организма на инвазию микроорганизмов. При массивной бактериальной агрессии избыточное поступление антигенов в первую очередь выводит из строя системы неспецифической защиты организма, и возникает несоответствие возможностей фагоцитарной системы большой величине микробной нагрузки, возбудитель

попадает в кровоток. Происходит гиперактивация цитокинпродуцирующих клеток, приводящая к высвобождению огромного количества медиаторов воспаления, которые вызывают дезорганизацию функции иммунной системы, проявляющуюся в нарушении ее способности поддерживать гомеостаз, возникает дисбаланс в продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Повреждающее действие медиаторов воспаления начинает преобладать над защитным, они оказывают деструктивное действие на клетки не только в очаге повреждения, но и в других тканях, развивается системный воспалительный ответ организма на инфекцию.

Считают, что ведущую роль в развитии сепсиса играет ФНО- α , который является первым цитокином, образуемых макрофагами, активированными под действием бактериального эндотоксина. Именно ФНО- α выполняет триггерную роль и индуцирует биосинтез провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, которые в свою очередь запускают продукцию других медиаторов воспаления («цитокиновый каскад»). ФНО- α активирует лейкоциты, стимулирует их хемотаксис и экспрессию молекул адгезии, индуцирует образование активных форм кислорода и протеаз, обладающих повреждающим действием. Попавший в сосудистое русло ФНО- α взаимодействует с эндотелиоцитами и индуцирует синтез оксида азота — мощнейшего вазодилататора, основного вторичного медиатора гипотензии, рефрактерной к вазопрессорным аминам.

Одновременно происходит активация системы комплемента и гемостаза, индуцируется метаболизм арахидоновой кислоты: образуются лейкотриены, простагландины и тромбоксан A_2 . По мере прогрессирования процесса увеличивается также концентрация фактора агрегации тромбоцитов, который активирует адгезию тромбоцитов на базальной мембране эндотелия и выпадение фибрина. Каждый из этих факторов вносит свой вклад в патогенез сепсиса. Результатом их комплексного взаимодействия является появление классических симптомов сепсиса — синдром повышенной проницаемости капилляров, гипотония, а следовательно и гипоперфузия органов (олигурия, нарушение сознания), гипертермия, гиперлейкоцитоз (реже лейкопения как результат адгезии нейтрофилов к эндотелию микрососудов), повышенная работа сердца, лактатацидоз, ДВС-синдром.

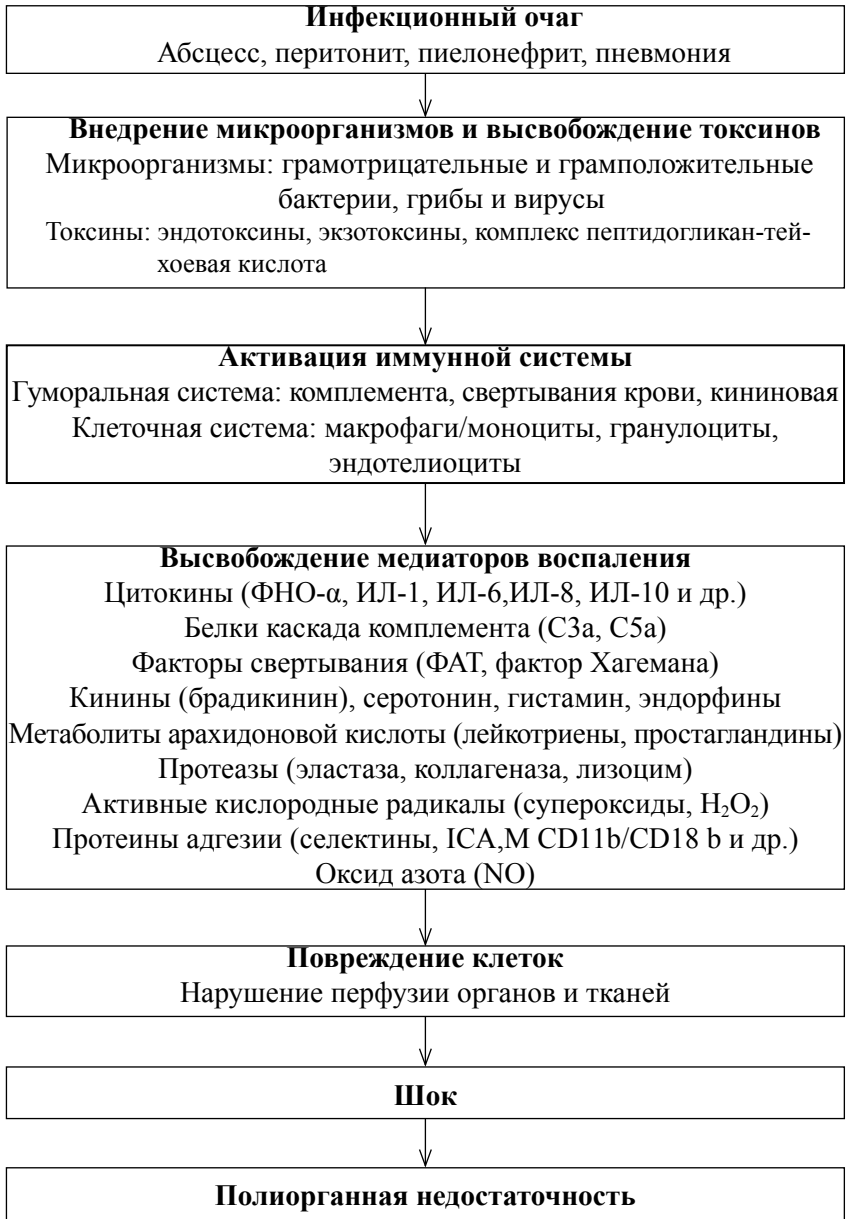


Рис 1. Схема патогенеза сепсиса

Характерно, что введение ФНО- α экспериментальным животным приводит к развитию состояния, похожего на сепсис, с артериальной гипотензией, нейтропенией, повышенной проницаемостью капилляров, развитием ДВС-синдрома, лактатацидозом и др.

Следовательно, сепсис принципиально отличается от любого специфического инфекционного заболевания тем, что он запускается и поддерживается не только и не столько живыми микроорганизмами, сколько их неживыми фрагментами (компонентами клеточных стенок — ЛПС или комплексом пептидогликан-тейхоевая кислота).

По образному выражению Thomas L. (1977) на сегодняшний день сепсис — это не столько проблема инфекционного заболевания, сколько мощного неконтролируемого воспалительного ответа макроорганизма, который становится более опасным для самого себя, чем внедрившийся патоген.

В странах СНГ сепсис регистрируют значительно реже, чем в Западной Европе, Америке и Японии. Это объясняется не только дефектами учета, но и неоднозначным пониманием сущности этого процесса из-за многовариантности терминологических определений. В клинической практике термин «сепсис» определяют как генерализацию инфекционного процесса. Используемая в повседневной врачебной практике терминология по проблеме сепсиса формировалась параллельно с развитием теоретической и клинической медицины.

При разработке многочисленных определений сепсиса разные исследователи использовали различные критерии: характер течения (молниеносный, острый, подострый, хронический, рецидивирующий), локализация и наличие возбудителя на месте ворот (первичный, вторичный, криптогенный), характеристика входных ворот (раневой, гнойно-воспалительный, ожоговый), локализация первичного очага (акушерско-гинекологический, пупочный, ангиогенный, катетерассоциированный, плевроролечной, перитонеальный, билиарный, уросепсис), этиологические признаки (грамнегативный, грампозитивный, стафилококковый, стрептококковый, колибациллярный, псевдомонадный, вирусный, грибковый) и др.

Возникла потребность в уточнении терминологии сепсиса, которая обусловлена, прежде всего, необходимостью ранней диагнос-

тики его, способствующей своевременному началу лечения. Известно, что если диагноз сепсиса ставится при развитии выраженных нарушений функции внутренних органов (полиорганная недостаточность — ПОН), то летальность больных остается крайне высокой вне зависимости от проводимой терапии.

Только при стандартизации диагностических критериев сепсиса возможно проведение эпидемиологических исследований и сравнительного изучения эффективности различных лекарственных препаратов и протоколов лечения.

Унификация представлений о сепсисе была достигнута на согласительной Чикагской конференции Американской коллегии торакальных врачей и Общества интенсивной медицины (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference — ACCP/SCCMCC), которая состоялась в августе 1991 г. (Bone R. et al., 1992). На конференции было сформулировано понятие о синдроме системного воспалительного ответа на инфекцию (ССВО) (System inflammatory response syndrome — SIRS), который определяется на основании клинико-лабораторных критериев, характеризующих реакцию основных систем жизнеобеспечения организма больного на инвазию микроорганизмов. Консенсусной конференцией было рекомендовано использовать в клинической практике следующие термины и понятия:

Бактериемия — наличие живых бактерий в крови.

Инфекция — воспалительный ответ макроорганизма на инвазию микроорганизмов.

ССВО (SIRS) — синдром системного воспалительного ответа макроорганизма на одну из причин (инфекция, повреждение тканей, ишемия, панкреатит, введение ФНО- α). Он манифестирует в виде двух и более признаков: температура тела выше 38° С или ниже 36° С; тахикардия (ЧСС > 90 в 1 мин); тахипноэ (ЧД > 20 в 1 мин или pаCO_2 < 32 мм рт. ст.); лейкоциты > 12 000 в 1 мкл или < 4 000 в 1 мкл либо наличие >10% незрелых форм.

Сепсис — системный ответ организма на инфекцию (инфекция + ССВО).

Тяжелый сепсис — сепсис, связанный с дисфункцией органов, нарушением перфузии (лактатацидоз, олигоурия, изменение мен-

тального статуса) или гипотонией (САД < 90 мм рт. ст. или ДАД < 40 мм рт. ст.).

Септический шок — сепсис с гипотонией, резистентной к возмещению объема циркулирующей крови и действию прессорных веществ.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) — такие нарушения функции двух и более органов и систем, при которых организм не может самостоятельно, без внешней коррекции, стабилизировать гомеостаз.

Особенно важным для клинической практики стало введение такого понятия как ССВО, являющегося сигналом об опасности развития у пациентов серьезных осложнений. ССВО представляет собой стереотипный ответ организма на повреждение любой природы (инфекция, повреждение тканей, ишемия, панкреатит, введение ФНО- α) и в определенных границах, до повреждения иммунной системы, он по своей сущности выполняет защитную функцию. Он становится опасным для жизни пациента в тех случаях, когда происходит избыточная продукция цитокинов и других медиаторов воспаления, которые повреждают контролирующую функцию иммунной системы. В этих условиях ССВО может осложниться развитием сепсиса, септического шока, ПОН.

Статистические материалы показывают, что ССВО имеется у большинства пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии. Однако ССВО не всегда переходит в сепсис. ССВО может регистрироваться всего несколько дней при благоприятном течении болезни, но может существовать и в течение более длительного времени. Вследствие низкой специфичности критериев, характеризующих ССВО, без дополнительных клинических и лабораторных данных трудно предсказать возможность развития сепсиса и септического шока. По данным S. Wade и соавт. (1998), в университетской клинике Франкфурта-на-Майне только у 19,4% больных ССВО была выделена микробная культура и диагностирован сепсис. Кооперативное исследование, охватывающее несколько медицинских центров в США, показало, что из общего числа больных с ССВО только у 26% развился сепсис и у 4% — септический шок.

В резолюции консенсусной конференции внимание врачей акцентируется на стадийности развития сепсиса, т.е. трансформации одного этапа в другой и невозможности самого организма остановить патологический процесс, придать ему обратное течение. Для врача чрезвычайно важно знать, что при отсутствии адекватной терапии ССВО может перерасти в сепсис, септический шок, ПОН. При своевременном и адекватном лечении симптомы ССВО могут постепенно идти на убыль; в этом случае риск развития осложнений резко уменьшается и в ближайшие дни можно рассчитывать на выздоровление пациента.

Решения конференции АССР/SCCMCC позволяет объективно оценить степень тяжести состояния больных сепсисом в зависимости от количества выявляемых признаков ССВО у конкретного пациента. При наличии двух критериев состояние больного оценивается как *умеренной (легкой) степени*; трех — *средней степени тяжести*, четырех — *тяжелой степени*.

Несомненно, что критерии степени тяжести выраженности системной воспалительной реакции более объективны, чем субъективное суждение о состоянии пациента, обычно определяемое как «удовлетворительное», «средней тяжести», «тяжелое» или «очень тяжелое», поскольку каждый врач вкладывает в эти понятия свои, нередко недостаточно взвешенные представления о характере патологического процесса у больного.

Немаловажным является и то обстоятельство, что диагностика ССВО и определение степени его выраженности у больных доступны практически каждому медицинскому учреждению.

При диагностике сепсиса следует иметь в виду, что бактериемия является факультативным, а не облигатным критерием сепсиса, и у большинства (более 50%) септических больных она не выявляется. Бактериальная этиология заболевания, несмотря на отрицательные результаты исследования гемокультуры, может быть установлена по микрофлоре экссудата, характерным изменениям лабораторных показателей, положительным тестам на наличие полисахаридных антигенов.

Для установления диагноза сепсиса достаточно, помимо наличия очага инфекции в организме, выявления двух критериев ССВО, на-

пример, тахикардии и тахипноэ. Такая трактовка сепсиса позволяет диагностировать его даже при минимальных общих проявлениях инфекции, что не соответствует традиционным для нашей страны представлениям о сепсисе как о редком тяжелом заболевании.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

Успешное лечение больных сепсисом зависит от своевременной и комплексной реализации трех стратегических направлений — устранения очага и блокады дальнейшей генерализации инфекции, воздействия на воспалительные каскадные реакции и интенсивной комплексной фармакокоррекции нарушенных функций органов-мишеней (рис. 2).

Санирование очага

Своевременное и полноценное хирургическое лечение гнойного очага с радикальной хирургической обработкой является фундаментом эффективной терапии сепсиса. Важным моментом лечения является адекватное дренирование и промывание ран. За последние десятилетия в клиническую практику внедрены новые подходы и методики хирургического лечения тяжелой инфекции брюшной и грудной полостей, позволяющие эффективно и быстро санировать инфекционный очаг.

Этиотропная терапия

Основу лечения сепсиса составляет адекватная своевременная этиотропная терапия. Перед ее началом врач обязан произвести забор крови и других биологических жидкостей для микробиологического исследования. Поскольку для идентификации возбудителя и определения его чувствительности к противомикробным препаратам требуется определенное время, то чаще всего этиотропные лекарственные препараты назначаются эмпирически.

Особенно важно раннее назначение антибиотиков больным с глубокими нарушениями функции иммунной системы (выраженная лейкопения), при которых задержка с началом этиотропной терапии может привести к летальному исходу. Для эмпирической терапии используются противомикробный препарат, эффективный в отношении предполагаемого возбудителя либо комбинации пре-

паратов, позволяющих контролировать неизвестных возбудителей. При выборе препаратов важное значение могут иметь материалы об этиологической структуре возбудителей заболеваний в данном регионе, их резистентности к противомикробным средствам, особенностях нозокомиальной флоры в конкретном стационаре.

Алгоритм выбора антибиотика для определенного пациента основывается на следующих критериях: вероятный возбудитель и его чувствительность к противомикробным средствам, клиническое состояние пациента, фармакологические свойства препарата, фармакоэкономическая характеристика.

Чаще всего при лечении сепсиса применяют комбинированную противомикробную терапию, включающую бактерицидные препараты с широким спектром противомикробной активности. Это позволяет не только воздействовать на неидентифицированных возбудителей сепсиса, но и снизить риск развития антибиотикорезистентности.

Следует отметить, что, несмотря на широкий выбор антимикробных средств, в литературе имеются публикации о сравнительно небольшом количестве контролируемых клинических исследований, в которых приведены доказательные данные эффективности конкретных препаратов при строго определенных режимах дозирования. Достоверно установлена эффективность комбинации цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) с аминогликозидами (гентамицин, амикацин) при лечении сепсиса без нейтропении.

Весьма важно строгое соблюдение рекомендованных режимов дозирования антибиотиков. Врач должен знать, что применение повышенных доз далеко не всегда является благом для пациента, поскольку избыточная концентрация антибиотиков может вызывать блокаду рецепторов полиморфноядерных лейкоцитов и подавлять их функциональную активность.

При нозокомиальной инфекции, вызванной синегнойной палочкой, у пациентов с нейтропенией эффективными оказались комбинации полусинтетических пенициллинов, обладающих антипсевдомонадной активностью (карбенициллин, тикарциллин, азлоциллин, мезлоциллин) с аминогликозидами.



Рис. 2. Принципы лечебной стратегии при сепсисе

В последнее десятилетие для лечения сепсиса широко используют монотерапию карбапенемами — тиенамом (имипенем/циластатин) и меронемом, которые обладают широким спектром противомикробной активности, в том числе и в отношении возбудителей с полиантибиотикорезистентностью. Сходной фармакологической характеристикой обладают и цефалоспорины 4-го поколения, в частности, цефепим и цефпиром, а также новые фторхинолоны — левофлоксацин.

Следует отметить, что с появлением новых высокоактивных препаратов популярный относительно недавно тройной режим

противомикробной терапии при гнойном перитоните, включающий использование ампициллина, аминогликозида и метронидазола или клиндамицина, стал применяться значительно реже.

В тех случаях, когда удалось идентифицировать возбудителя и определить антибиотикограмму, выбор эффективной антибактериальной терапии значительно облегчается. Так при лечении сепсиса, вызванного грамположительными возбудителями (например, метициллинрезистентный стафилококк) эффективна монотерапия ванкомицином. Однако в отношении грамотрицательной инфекции врачи предпочитают использовать комбинированную антибиотикотерапию, карбапенемы или цефалоспорины 4-го поколения.

Продолжительность проведения антибиотикотерапии определяется характеристикой патологического процесса и тяжестью состояния пациента. В настоящее время медицинская доктрина в отношении эффективности применения длительной комбинированной антибиотикотерапии ударными дозами препаратов заменилась на новый постулат: чем меньше препаратов и короче курс их применения, тем лучше. Классическим правилом для отмены проводимой антибиотикотерапии является стойкая нормализация температуры, отсутствие симптомов ССВО плюс три дня.

Инфузионная и антитоксическая терапия

Важнейшим компонентом комплексного лечения сепсиса является коррекция волевических нарушений путем внутривенного вливания плазмозаменителей. В 60-е годы прошлого века для лечения сепсиса начали широко использоваться дезинтоксикационные кровезаменители с целью связывания и выведения микробных токсинов. В настоящее время подходы к применению дезинтоксикационных кровезаменителей существенно изменились и в условиях многокомпонентной медикаментозной терапии их назначают с осторожностью. Показано, что в таких ситуациях синтетические коллоиды способны более легко образовывать комплексные соединения с применяемыми лекарственными средствами, например, с антибиотиками, а не с факторами эндогенной интоксикации. Это приводит к уменьшению бактерицидной концентрации препаратов в крови и разрушает надежду врачей на достижение желаемого лечебного эффекта.

Установлено, что при длительном внутривенном введении дезинтоксикационных синтетических коллоидов крупные молекулы этих соединений постепенно «загружают» резидентные макрофаги, формируя состояние приобретенного тезауризма. Поскольку основная масса (90%) оседлых макрофагов локализована в печени, то их блокада открывает дорогу микробной интервенции, поступающей через порталную систему в системный кровоток (бактериальная транслокация). Поэтому такие инфузионные средства оправдано применять для дезинтоксикации лишь на очень коротком временном интервале.

Вазопрессорная и инотропная терапия

В тех случаях, когда назначением инфузионной терапии не удастся полностью устранить волевические нарушения, применяют прессорные амины. Препаратом выбора в таких ситуациях является допамин, который, в зависимости от дозы, обладает положительным инотропным эффектом (бета-адреномиметический эффект), повышает тонус периферических сосудов (альфа-адреномиметический эффект) и путем активации дофаминовых рецепторов улучшает кровоснабжение почек и других паренхиматозных органов. Применение адреналина может потребоваться только в случае неэффективности высоких доз допамина у пациентов с выраженной тахикардией либо в условиях тяжелого метаболического ацидоза.

Современная концепция терапии сепсиса предусматривает воздействие на основные звенья его патогенеза. Концептуальная смена патофизиологического понимания сепсиса нашло свое отражение в изменении терапевтического подхода к его лечению, который теперь, помимо противомикробных мер, коррекции волевических нарушений, использования прессорных аминов и средств инотропной поддержки, включает нейтрализацию эффектов бактериальных токсинов и потенциально повреждающих провоспалительных медиаторов, что позволяет блокировать развитие патологического процесса или, по крайней мере, уменьшить степень его выраженности.

Иммунотропная терапия

Вопрос о применении иммунотропных средств в лечении больных сепсисом далек от окончательного решения. На ран-

них этапах развития сепсиса у больных выявляется активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В этот период больному не показано введение препаратов, которые могут вызывать дальнейшую активацию иммунитета. Однако обосновано назначение средств заместительной терапии — человеческих иммуноглобулинов (Ig). Показано, что иммуноглобулины связывают микробные антигены и усиливают опсонизацию, т.е. образуется большой комплекс «антиген-антитело», который легче распознается фагоцитами, поглощается из крови и элиминируется. Имеются данные о синергизме Ig с беталактамными антибиотиками, способности их модулировать процесс генерализованного воспаления посредством подавления агрессивных фрагментов комплемента, а также стимуляции продукции и освобождения противовоспалительных субстанции (в частности, растворимых рецепторов ФНО- α).

Установлено, что IgG, а особенно IgM обладают способностью связываться с боковыми цепочками эндотоксина и инактивировать его; IgM более активен в этом плане, поэтому он получил название «ловушки для эндотоксина». Известно, что у септических больных уровень всех иммуноглобулинов существенно снижен (на 30% и более). Поэтому им показано назначение комплексных препаратов, содержащих иммуноглобулины различных классов. Одним из таких препаратов является пентаглобин, содержащий 75% IgG, 12% IgM, 12% IgA и незначительные количества других Ig. Показано, что раннее введение пентаглобина в дозе 5 мл/кг/сут 3 дня подряд уменьшало летальность больных сепсисом. При этом отчетливый положительный результат от назначения иммуноглобулинов получен только у больных со средней степенью тяжести. При септической ПОН применение человеческих сывороточных иммуноглобулинов не влияло на смертность больных. При лечении иммуноглобулинами следует иметь в виду их высокую стоимость и поэтому весьма важно определить ту категорию больных сепсисом, у которых их введение наиболее оправдано.

Согласно концепции R. Vone (1994) вслед за начальным избыточным высвобождением провоспалительных медиаторов в организме больного сепсисом индуцируется противовоспалительная реакция, названная им синдромом компенсаторного воспалительного отве-

та — КПВО (compensatory anti-inflammatory response syndrome — CARS). Эта реакция направлена на модуляцию эффектов провоспалительных медиаторов и восстановление адекватного ответа на микробную нагрузку. Однако чрезвычайная выраженность синдрома КПВО может индуцировать развитие избыточной иммунодепрессии, что приводит к неспособности организма больного противостоять бактериальной агрессии и иногда обозначается как состояние «иммунопаралича». Свидетельством полной несостоятельности иммунной защиты является хронизация раневой инфекции, смена патогенной флоры с развитием нозокомиальной или микст-инфекции, нарушением процессов репарации в гнойной ране. Поэтому при несбалансированном или пролонгированном течении синдрома КПВО обосновано применение препаратов с провоспалительной активностью.

Антицитокиновая терапия

На начальных этапах развития сепсиса, когда в кровь попадает много эндотоксина и появляется избыток цитокинов, целесообразно применять средства, нивелирующие их эффекты, а на стадии иммунодефицита следует использовать иммуностимулирующую терапию. Для нивелирования биологических эффектов эндотоксина в клинических экспериментах были испытаны поликлональные и моноклональные антиэндотоксиновые антитела. Установлено, что они заметно не влияют на исход развившегося сепсиса, однако профилактическое применение их у больных с тяжелой политравмой предупреждает развитие ССВО и СПОН.

Более обнадеживающие результаты в лечении сепсиса получены при изучении эффективности антицитокиновой терапии с помощью моноклональных антицитокиновых антител, растворимых рецепторов цитокинов или их рекомбинантных антагонистов. В международном исследовании, проведенном в 40 медицинских центрах на 1 117 пациентах, установлено, что при раннем профилактическом введении моноклональных антител к ФНО- α у больных сепсисом наступало более быстрое излечение и реже развивалась ПОН.

Однако применение моноклональных противоцитокиновых антител, растворимых рецепторов цитокинов и их антагонистов еще не вышло за пределы экспериментальных исследований, поскольку

технология их получения высокочувствительна, а для организации широкого промышленного производства в ближайшие годы нет достаточных обоснований.

С целью уменьшения содержания провоспалительных цитокинов в кровеносном русле используют экстракорпоральное удаление их посредством пролонгированной гемо- и гемодиализации. Показана принципиальная возможность элиминации из организма некоторых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и компонентов системы комплемента (С-5а, С-3а), однако без снижения их концентрации в системном кровотоке. Достоверных доказательств об уменьшении летальности больных сепсисом после проведения эфферентной антицитокиновой терапии не получено. Кроме того, при гемофильтрации из-за неспецифической сорбции не происходит селективная элиминация избытка «вредных» цитокинов, а одновременно удаляются как медиаторы воспаления, так и их ингибиторы, что не позволяет дифференцированно влиять на разные этапы патогенеза сепсиса.

К настоящему времени накоплено много фактов, свидетельствующих об эффективности использования в лечении сепсиса ряда лекарственных препаратов, которые, наряду с широко известными фармакологическими свойствами, обладают способностью ингибировать продукцию цитокинов либо нивелировать их токсические эффекты. Такими свойствами обладает пентоксифиллин и глюкокортикостероиды (ГКС).

В экспериментальных работах установлено позитивное влияние пентоксифиллина на развитие и исход сепсиса у лабораторных животных. Введение пентоксифиллина больным сепсисом ограничивало эндотоксининдуцированную продукцию ФНО- α , уменьшало образование молекул адгезии и повреждение легочных капилляров. Уже в первые сутки после начала применения пентоксифиллина повышенный уровень ФНО- α в плазме больных сепсисом снижался более чем на 40%.

Пентоксифиллин давно и широко известен врачам как средство, улучшающее микроциркуляцию. На самом же деле он обладает значительно более широким спектром фармакологической активности. Многие фармакологические эффекты пентоксифиллина оказались востребованными при лечении сепсиса. Известно, что при

сепсисе наблюдаются существенные изменения гемореологии: повышение агрегационной способности эритроцитов при снижении их деформированности и в меньшей степени эритрофоретической стабильности, накопление патологических форм эритроцитов, в частности эхиноцитов.

Пентоксифиллин повышает эластичность клеточной мембраны эритроцитов, ингибирует их агрегацию и облегчает проникновение во внесосудистое русло, что способствует улучшению оксигенации тканей. Он понижает вязкость крови, блокирует агрегацию тромбоцитов, предупреждает развитие ДВС-синдрома.

В последние годы доказано, что лейкоциты являются одним из важнейших звеньев иммунного гомеостаза. Являясь вездесущими, они одними из первых распознают сигнал о нарушениях гомеостаза и отвечают на воздействие повреждающих факторов мобилизацией своих бактерицидных, цитотоксических и регуляторных функций, которые осуществляются путем активации хемотаксиса, адгезивности, поглощения, секреторной дегрануляции и интенсификации обменных процессов, получивших название метаболического (респираторного) взрыва, сопровождающегося образованием активных форм кислорода, которые обладают высокой повреждающей активностью.

Пентоксифиллин уменьшает адгезию и агрегацию лейкоцитов, блокирует их активацию, угнетает продукцию активных форм кислорода, а также высвобождение гидролитических лизосомальных ферментов и эластазы, обладающих повреждающим действием.

Необходимо отметить, что повреждения сосудистого эндотелия при сепсисе является краеугольным камнем развития полиорганной недостаточности. Попадание эндотоксина в кровоток приводит к активации макрофагов и нейтрофилов, процесса свертывания крови и системы комплемента, что сопровождается синтезом и выделением широкого спектра биологически активных веществ: цитокинов, ФАТ, КСФ, метаболитов цикла арахидоновых кислот, тромбоксана A_2 , простагландинов, лейкотриенов и др. Все эти факторы вызывают нарушение регуляции или прямое повреждение эндотелия. Клинической манифестацией всех этих процессов является ССВО.

Пентоксифиллин обладает эндотелийпротекторными свойствами. Он защищает эпителиальные клетки от повреждающего действия активированных нейтрофильных лейкоцитов и усиливает противовоспалительное действие аденозина, простаглицина и простаглицлинов путем синергетического воздействия на уровень цАМФ. В последние годы у пентоксифиллина выявлена выраженная антиоксидантная активность.

Таким образом, пентоксифиллин способен не только ингибировать продукцию ФНО- α — основного пускового цитокина сепсиса, но и нивелирует патологические сдвиги, развивающиеся в организме больных.

Ингибируют продукцию ФНО- α также и ГКС, обладающие мощным противовоспалительным эффектом. Первоначально их начали применять при лечении септического шока эмпирически, как традиционные противошоковые средства. В конце 80-х годов были проведены несколько крупных исследований по изучению эффективности применения ГКС в лечении сепсиса, при которых получены неоднозначные результаты. Так в двух мультицентровых контролируемых клинических испытаниях было установлено, что мегадозы (30 мг/кг) ГКС не уменьшали летальность больных с тяжелым сепсисом. Возможно, это объясняется тем, что ГКС в ряде случаев применяли поздних стадиях развития сепсиса (фаза иммунопаралича). В более поздних работах показано, что при дифференцированном назначении ГКС в более низких дозах летальность больных сепсисом снижается.

ГКС, подобно пентоксифиллину, обладают широким спектром фармакологической активности. Установлено, что они снижают токсичность эндотоксина, вызывают стабилизацию клеточных мембран, в том числе и лизосомальных, уменьшают продукцию простаглицлинов и NO, вызывающего гипотонию и кардиодепрессию, способствуют восстановлению нормальной проницаемости капилляров, ингибируют агрегацию полиморфноядерных лейкоцитов, блокируют беспорядочную активацию комплемента, потенцируют сосудистые эффекты прессорных аминов. ГКС стимулируют глюконеогенез и уменьшают дефицит энергообеспечения организма, препятствуют накоплению лактата, ингибируют апоптоз, а также тормозят развитие ДВС-синдрома за счет снижения поступления

тканевого тромбопластина и угнетения адгезии тромбоцитов. Все вышеуказанные эффекты ГКС, также как и пентоксифиллина, способны нивелировать развитие патологической симптоматики сепсиса. При обосновании применения ГКС следует иметь в виду, что при сепсисе из-за гиперпродукции ФНО- α , трансформирующего ростового фактора (ТРФ- β) и кортикостатинов уменьшается продукция эндогенных ГКС, а также снижается экспрессия глюкокортикоидных рецепторов на клетках.

Таким образом, экспериментальными исследованиями обоснована и клинической практикой подтверждена эффективность применения антицитокиновых средств при лечении больных сепсисом.

К сожалению, несмотря на огромное количество зарубежных публикаций, посвященных гашению «цитокинового пожара» при сепсисе, в отечественных разработках по терапии сепсиса воздействие лекарственных препаратов на цитокиновый компоненту патогенеза до сих пор отсутствует.

На основании литературных данных, а также результатов собственных экспериментальных исследований (Дубовик Б.В., Кевра М.К., 1995, 2001), установивших более выраженный лечебный эффект комбинации пентоксифиллина с метилпреднизолоном при интоксикации экзогенным ФНО- α , чем при их раздельном назначении, нами было предложено включить в комплексную терапию сепсиса сочетанное применение обоих препаратов.

Изучение эффективности применения сочетания пентоксифиллина с метилпреднизолоном (преднизолоном) проводилась на базе ряда лечебно-профилактических учреждений г. Минска и республики. Диагноз сепсиса выставлялся при клинически или лабораторно идентифицированной инфекции и наличии двух или более признаков ССВО. Тяжесть состояния больных оценивали по широко известной шкале бальной оценки SAPS, которая позволяет по объективным критериям рандомизировать пациентов, оценивать в динамике эффективность и прогнозировать длительность проведения интенсивной терапии. Лечение больных ингибиторами ФНО- α начинали сразу после установления диагноза.

Клиническое изучение показало несомненное преимущество нового способа терапии сепсиса перед традиционным, и позволило в более короткие сроки получить выраженный лечебный эффект.

Включение указанной комбинации препаратов в программу комплексного лечения больных сепсисом привело к снижению летальности на 24%.

У пациентов, получавших сочетанную антицитокиновую терапию, наблюдалось более быстрое (в течение 12–36 ч) ослабление проявлений ССВО (снижение температуры, нивелирование нарушений функции сердечно-сосудистой системы, дыхания, а также лабораторных показателей).

Результаты клинических испытаний дают основания рекомендовать использование комбинированной антицитокиновой терапии при лечении больных сепсисом по следующей методике:

1. Сразу же после установления диагноза «сепсис» больным вводят внутривенно медленно (на протяжении 1 ч) пентоксифиллин в дозе 200–300 мг на изотоническом растворе хлорида натрия. В дальнейшем пентоксифиллин следует назначать внутривенно капельно (50–60 капель в мин) 2 раза в сутки в дозе 5 мг/кг/сут. Опасения некоторых врачей о возможном развитии гипотензии при внутривенном введении пентоксифиллина необоснованны. Еще ранних этапах изучения фармакологических свойств препарата было установлено, что на уровень артериального давления пентоксифиллин существенного влияния не оказывает. Только при внутривенном болюсном введении его в дозе 10 мг/кг наблюдался кратковременный (около 1 мин) гипотензивный эффект.

2. Одновременно или сразу после инфузии пентоксифиллина пациентам вводят метилпреднизолон в дозе 300 мг (или преднизолон — 350 мг). При этом следует иметь в виду, что вся доза препарата должна вводиться быстро, микроболюсно, на протяжении 10–15 мин. Медленное введение препарата на протяжении 7–8 ч не только менее эффективно, но и существенно повышает опасность появления эрозий слизистой оболочки желудка. При отсутствии эффекта (снижение температуры, уменьшение частоты пульса, повышение артериального давления) следует повторить введение той же дозы препарата через 5–6 ч. После получения положительных результатов переходят на двухразовое внутривенное введение метилпреднизолона из расчета 4 мг/кг/сут (или преднизолона — 5 мг/кг/сут).

Об эффективности антицитокиновой терапии сепсиса судят по положительной динамике клинической картины заболевания и лабораторных показателей крови.

Продолжительность антицитокиновой терапии составляет в среднем 7–10 дней. Следует помнить, что ранее прекращение лечения может привести к рецидиву ССВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы сепсис из сугубо клинической проблемы превратился в общебиологическую, поскольку стало известно, что лежащие в его основе процессы имеют важное значение для понимания механизмов воспаления и регуляции гомеостаза. Прежние представления о сепсисе как обязательной бактериемии пересмотрены и сформулированы по-новому в решениях консенсусной конференции АССР/SCCM. В настоящее время сепсис интерпретируют как патологический процесс, в основе которого лежит ответная системная воспалительная реакция организма на инфекцию. Изменение взглядов на патогенез сепсиса способствовало совершенствованию подходов к его лечению, основными принципами которого является своевременность, комплексность, этиопатогенетическая обоснованность и фармакоэкономическая целесообразность.

Внедрение в клиническую практику стандартизированных критериев диагностики и этиопатогенетически обоснованных методов лечения сепсиса, включающих сочетанную антицитокиновую терапию, позволило повысить эффективность терапии и снизить летальность при этой тяжелой патологии на 24%.

Рекомендуемый метод лечения сепсиса с включением в комплексную терапию сочетания двух ингибиторов ФНО- α (пентоксифиллина и метилпреднизолон) легко выполним в клинических условиях, относительно безопасен, не требует закупки дополнительного оборудования и переподготовки специалистов.