

УДК 616.94-078/-079

## СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ И МЕТОДОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА

Н.В. Кабанова, Е.А. Чебакина, Г.В. Головина, А.А. Христуленко

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

**Реферат.** Сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем медицинского, демографического и экономического значения в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности. Цель исследования – оптимизация лечения сепсиса на основании изучения особенностей его диагностики и течения. Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 54 пациента отделения инфекционной реанимации с сепсисом. Летальность составила 29%. Комплексную оценку эндогенной интоксикации (ЭИ) осуществляли по клиническим проявлениям, а также по динамике лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Исследование показателей центральной гемодинамики осуществляли методом тетраполярной реографии по М.И. Тищенко. Выполняли общий анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы в окрашенных мазках крови, индексов соотношения лейкоцитов. Систему гемостаза оценивали по показателям биохимической коагулограммы. Всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови и мочи с определением концентрации натрия, мочевины, креатинина с последующим расчетом парциальных почечных функций. С целью оптимизации диагностики стадии и интенсивной терапии острой почечной недостаточности (ОПН) у пациентов применяли классификацию RIFLE. Осуществляли микробиологическую диагностику клинического материала. Для статистической обработки полученных результатов применяли IBM PC 384/387 и статистический пакет «Stadia». Результаты и их обсуждение. Исследование позволило сформулировать особенности диагностики сепсиса, констатировать иммунную несостоятельность, на фоне которой условно-патогенная флора становится агрессивной. Выводы. Наиболее значимыми возбудителями сепсиса у пациентов в отделении инфекционной реанимации являлись условнопатогенные грамположительные бактерии. 2. Антибиотики и химиопрепараты, традиционно применяемые для этиотропной терапии у пациентов с сепсисом, в достаточной мере не оказывают выраженного клинического эффекта. Тревожным фактором явилось повышение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов. 3. Наряду с применением четких протоколов антибактериальной терапии, внимание врача должно быть направлено на поиск и применение препаратов, регулирующих защитно-приспособительные механизмы пациента при сепсисе.

**Ключевые слова:** сепсис, диагностика, иммунитет, грамположительная флора.

руго около 700000 пациентов с сепсисом (3,5 на 10000 населения), во Франции его частота составляет 6 на 1000 пациентов в обычных отделениях и 119–в отделениях реанимации и интенсивной терапии.[7]. Несмотря на богатый выбор антибактериальных препаратов, летальность от сепсиса за последние 50 лет снизилась всего на 20%, составляя к началу XXI века около 40% [8]. По данным ВОЗ от септицемии умирает больше людей, чем от брюшного тифа, дизентерии, полиомиелита, дифтерии, скарлатины, коклюша и менингококковой инфекции вместе взятых. Сепсис среди причин смерти находится на 13 месте. Ежедневно в Западной Европе от него погибает более 1400 человек. [9].

#### Цель исследования

Оптимизация лечения сепсиса на основании изучения особенностей его диагностики.

#### Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 54 пациента отделения инфекционной реанимации с сепсисом. Летальность составила 29%. Комплексную оценку эндогенной интоксикации (ЭИ) осуществляли по клиническим проявлениям, а также по динамике лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Исследование показателей центральной гемодинамики осуществляли методом тетраполярной реографии по М.И. Тищенко. Выполняли общий анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы в окрашенных мазках крови, индексов соотношения лейкоцитов. Систему гемостаза оценивали по показателям биохимической коагулограммы. Всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови и мочи с определением концентрации натрия, мочевины, креатинина с последующим расчетом парциальных почечных функций. С целью оптимизации диагностики стадии и интенсивной терапии острой почечной недостаточности (ОПН) у пациентов применяли классификацию RIFLE [10]. Осуществляли микробиологическую диагностику клинического материала. Для статистической обработки полученных результатов применяли IBM PC 384/387 и статистический пакет «Stadia».

#### Результаты и обсуждение

Под нашим наблюдением находились паци-

В начале XXI столетия сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем медицинского, демографического и экономического значения в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности, которую демонстрируют самые авторитетные отечественные и зарубежные клиники [5,6]. В США ежегодно регистри-

енты, которые поступали в отделение инфекционной реанимации с подозрением на различную инфекционную патологию. Сепсис у них развивался как генерализованный процесс, осложнивший течение соматических заболеваний с локализацией патологического очага в разных органах. В связи с этим сепсис мы не считали отдельной нозологической единицей, а расценивали эту патологию как вариант осложненного клинического течения болезней. Патологический процесс, инициированный инфекционным очагом в силу неадекватности защитных сил организма (прежде всего систем естественной (неспецифической) резистентности), проявлялся генерализованной диссеминацией инфекционного начала в виде системной реакции на инфекционный очаг. При этом, бактериемия – выделение микроорганизмов из крови – являлась, по нашим наблюдениям, одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Отсутствие бактериемии у пациентов не исключало диагноз при наличии критериев сепсиса. Даже при самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий, даже у самых тяжелых пациентов частота выявления бактериемии, как правило, не превышала 45%. Однако микробиологические исследования, в том числе крови, при строгом соблюдении техники ее забора являлись обязательным компонентом нашего диагностического поиска даже при подозрении о возможности сепсиса. Стойкая гипертермия, озноб, гипотермия, лейкоцитоз, признаки полиорганной дисфункции были категорическими показаниями для микробиологического исследования крови как можно раньше от начала лихорадки, 2–3 раза с интервалом в 30–60 минут. Клиническую значимость регистрации бактериемии видим в подтверждении диагноза, определении этиологии инфекционного процесса, доказательстве механизма развития сепсиса (например, катетерассоциированная инфекция), аргументации тяжести течения (синегнойная и клебсиеллезная инфекция), обосновании выбора или смены режима антибиотикотерапии.

Что касается этиологии, то частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса оказалась приблизительно равной. Это произошло, очевидно, в результате увеличения роли в патологии таких грамположительных бактерий как *Staphylococcus*, в том числе, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, выявленных у 75% пациентов. Таким образом, инвазивность лечения и усиление действия неблагоприятных факторов, подав-

ляющих системы противоинфекционной защиты организма, увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. В популяции различных видов стафилококка – возбудителей сепсиса – наблюдали неуклонное увеличение метициллин (оксациллин)-резистентных штаммов. Исчезновение доминирующей роли грамотрицательных микроорганизмов, сопровождалось изменениями этиологической структуры внутри этой группы. Так, выросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa*), а также *Klebsiella spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Cryptococcus neoformans*. Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций, очевидно, было связано с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), цефалоспоринов III поколения, гентамицина, новых препаратов ультраширокого спектра действия, популярностью схем комбинированной антибиотикотерапии, догоспитальным самолечением.

Отсутствие действенного иммунитета к условно-патогенным возбудителям при развитии таких тяжелых инфекционных осложнений, как сепсис, у пациентов отделения инфекционной реанимации подтверждалось самим фактом генерализации инфекции. Не будет преувеличением утверждение, что по своей патогенетической сути сепсис является, прежде всего, иммунной несостоятельностью, при которой условно-патогенная флора становилась агрессивной и способной вызвать генерализованную форму инфекции (сепсис).

Клинические проявления сепсиса варьировали в достаточно широких пределах: от мало-значительных симптомов до крайне тяжелого и критического состояний, при которых проведение адекватной интенсивной терапии становилось вопросом сохранения жизни пациента. Ранняя клиническая диагностика требовала тщательного сбора анамнеза, целенаправленного обследования: визуального, объективного – физикального и лабораторного с учетом особенностей лихорадки, геморрагической сыпи, симптомов интоксикации, изменений картины крови, размеров печени и селезенки, определением возможных ворот инфекции. Прогрессирующее распространение вторичных метастатических очагов, выраженность органной патологии с манифестацией полиорганной дисфункции в виде сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной, иммунной недостаточности свидетельствовали о тяжелом сепсисе. При развитии септического шока и синдрома диссеминированного внутрисосудистого

свертывания крови (ДВСС) риск летального исхода резко возростал.

У большинства пациентов сепсис даже в начале своего развития протекал с повышением температуры, которая достигала гиперпиректических значений ( $>40^{\circ}\text{C}$ ), значительными суточными колебаниями. Характерными были ознобы разной интенсивности. Критическое снижение температуры сопровождалось проливным потом. При сепсисе, протекающем с гектической лихорадкой, регистрировали феномен опережающей тахикардии, при котором сердечные сокращения учащались в большей степени, чем повышалась температура. Высокой лихорадке соответствовала выраженная интоксикация.

Характерными изменениями крови были лейкоцитоз разной степени выраженности (у некоторых пациентов в периферической крови количество лейкоцитов составляло  $20 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилез со сдвигом в сторону незрелых клеточных форм, токсическая зернистость нейтрофилов. лимфопения  $<1,2 \times 10^9/\text{л}$ . При динамическом обследовании периферической крови количество лейкоцитов не увеличивалось, а даже снижалось до  $<4 \times 10^9/\text{л}$ , сопровождаемая нейтропенией, лимфопенией, прогрессирующей тромбоцитопенией. ЛИИ был увеличен в 3-3,5 раза. Тенденция к тромбоцитопении выявлялась уже в ранние сроки развития сепсиса, для более поздних сроков была характерна тенденция к анемии.

Спленомегалию определяли при перкуссии органов брюшной полости и ультразвуковом исследовании уже в ранних стадиях развития сепсиса, существенно чаще и раньше, чем увеличение печени, расценивая как ранний объективный критерий увеличения степени тяжести пациента. Холестатическая желтуха, часто предшествуя другим симптомам сепсиса, сопровождалась увеличением уровня прямого билирубина на фоне высокой активности щелочной фосфатазы.

На долю сепсис-ассоциированной ОПН приходилось 23 % всех пациентов с ОПН. Причинами преренальной ОПН у пациентов с сепсисом была системная артериальная гипотония, обусловленная относительной гиповолемией, снижением общего периферического сосудистого сопротивления (сепсис, септический шок). Традиционно считали, что нарушение гемодинамики при сепсисе и септическом шоке приводит к ишемическому повреждению канальцевого эпителия и в дальнейшем к канальцевому некрозу. Однако у большинства пациентов отмечали нормальную гистологическую картину или слабые неспецифические

изменения. Острый канальцевый некроз морфологически подтвердился у 7,8% пациентов с септическим повреждением почек. Это послужило основанием подтвердить гипотезу о септической ОПН как особой форме нефропатии связанной с вазодилатацией приносящей и особенно выносящей артериол, то есть вопреки современным представлениям главенствующая роль отдана почечным клубочкам, а не канальцам.

У двух третей пациентов с сепсисом в ранние сроки развития заболевания, чаще на передней поверхности грудной клетки, животе и руках выявляли высыпания (от точечных экхимозов до сливных эритем и крупных геморрагически-некротических элементов) без зуда и без изменения кожи вокруг элементов сыпи. По характеру сыпи иногда можно было предположить этиологию сепсиса. Так, геморрагическая сыпь обычно появлялась при менингококковом и пневмококковом сепсисе, гангренозная эктима – при нейтропении на фоне сепсиса, вызванного синегнойной палочкой. Сливная эритема с шелушением наблюдалась при шоке, обусловленном *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*. Причинами геморрагических высыпаний были также расстройства микроциркуляции на фоне распространенного васкулита с формированием множественных микротромбозов сосудов. Следовательно, можно считать, что сыпь при сепсисе патогномична.

### **Выводы**

1. Наиболее значимыми возбудителями сепсиса у пациентов в отделении инфекционной реанимации являются условнопатогенные грамположительные бактерии.

2. Антибиотики и химиопрепараты, традиционно применяемые для этиотропной терапии у пациентов с сепсисом, в достаточной мере не оказывают выраженного клинического эффекта. Тревожным фактором является повышение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов.

3. Наряду с применением четких протоколов антибактериальной терапии, внимание врача должно быть направлено на поиск и применение препаратов, регулирующих защитно-приспособительные механизмы пациента при сепсисе.

### **СУЧАСНІ КРИТЕРІЇ І МЕТОДОЛОГІЯ ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСУ**

*Н.В. Кабанова, О.А. Чебаліна, Г.В. Головіна, А.О. Хрістуленко*

**Реферат.** Сепсис як і раніше залишається однією з найактуальніших проблем медичного, демографі-

чного і економічного значення через неухильну тенденцію до зростання захворюваності і стабільно високій летальності. Мета дослідження-оптимізація лікування сепсису на підставі вивчення особливостей його діагностики і перебігу. Матеріал і методи. Під нашим спостереженням знаходилися 54 пацієнти відділення інфекційної реанімації з сепсисом. Летальність склала 29%. Комплексну оцінку ендогенної інтоксикації (ЕІ) здійснювали по клінічних проявах, а також по динаміці лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ). Дослідження показників центральної гемодинаміки здійснювали методом тетраполярної реографії по М.І. Тіщенко. Виконували загальний аналіз крові з оцінкою лейкоцитарної формули в забарвлених мазаннях крові, індексів співвідношення лейкоцитів. Системному гемостазу оцінювали за показниками біохімічної коагулограми. Всім пацієнтам виконували клінічний і біохімічний аналізи крові і сечі з визначенням концентрації натрію, сечовини, креатиніну з подальшим розрахунком парціальних ниркових функцій. З метою оптимізації діагностики стадії і об'єму інтенсивної терапії гострої ниркової недостатності (ГНН) у пацієнтів застосовували класифікацію RIFLE. Здійснювали мікробіологічну діагностику клінічного матеріалу. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали застосуванням IBM PC 384/387 і статистичного пакету «Stadia». Результати і їх обговорення. Дослідження дозволило сформулювати особливості діагностики сепсису, констатувати імунну неспроможність, на тлі якої умовно-патогенна флора ставала агресивною. Виводи. Найбільш значимими збудниками сепсису у пацієнтів у відділенні інфекційної реанімації були условнопатогенні грампозитивні бактерії. 2. Антибіотики і хіміопрепарати, які традиційно вживають для етіотропної терапії у пацієнтів з сепсисом, в достатній мірі не надають вираженого клінічного ефекту. Тривожним чинником з'явилося підвищення антибіотикостійких штамів мікроорганізмів. 3. Наряду із застосуванням чітких протоколів антибактеріальної терапії, увага лікаря має бути направлена на пошук і вживання препаратів, які регулюють захисно-приспосовні механізми пацієнта із сепсисом.

**Ключові слова:** сепсис, діагностика, імунітет, грампозитивна флора.

## MODERN CRITERIA AND METHODOLOGY OF DIAGNOSTICS OF SEPSIS

*N.V. Kabanova, E.A. Chebalina, G.V. Golovina, A.A. Khristulenko*

**Abstract.** The sepsis still remains to one of the most actual problems of medical, demographic and economic value owing to the steady tendency to growth of disease and stably high mortality. The purpose of research is optimisation of treatment of a sepsis on the basis of studying of features of its diagnostics and a current. A material and methods. We observed 54 patients of branch of infectious resuscitation with a sepsis were our supervision. Mortality has made 29%. Endogenic intoxication (EI) carried out a complex estimation on clinical displays, and also on dynamics leukocytic intoxication index (LII). Research of indicators of central haemodynamics carried out a method of tetrapolar reography on M.I. Tishchenko. Made the general analysis of blood with an estimation leukocytic formula in painted dabs of blood, indexes of a parity of leukocytes. Hemostasis system estimated on indicators biochemical coagulogram. To all patients carried out

clinical and biochemical analyses of blood and urine with definition of concentration of sodium, urea, creatinin with the subsequent calculation partial nephritic functions. For the purpose of optimisation of diagnostics of a stage and intensive therapy of acute kidney failure (ACF) at patients applied classification RIFLE. Is performed microbiological diagnostics of a clinical material. To statistical processing of the received results applied IBM PC 384/387 and a statistical package «Stadia». Results and their discussion. Research has allowed to formulate features of diagnostics of a sepsis, to ascertain an immune inconsistency against which the is conditional-pathogenic flora becomes aggressive. Conclusions. The most significant activators of a sepsis at patients in branch of infectious resuscitation were undercondition pathogenic grampositive bacteria. 2. Antibiotics and chemistry drugs, traditionally applied for etiotropic therapy antibioticstable at patients with a sepsis, in a sufficient measure do not render the expressed clinical effect. The disturbing factor was increase antibioticstables strains of microorganisms. 3. Along with application of accurate reports of antibacterial therapy, the attention of the doctor should be directed on search and application of the preparations regulating protectively-adaptive mechanisms of the patient at a sepsis.

**Key words:** sepsis, diagnostics, immunity, grampositive bacteria.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.Р., Руднов В. А., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б., Звягин А. А., Ярошецкий А. И., Романовский Ю. Я. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. // Инфекции в хирургии. - 2004. - Т.2, №2. - С.2-17.
2. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. - Смоленск, 2004. - 296с.
3. Мишнёв О.Д., Щёголев А.И., Трусов О.А. Патологоанатомическая диагностика сепсиса (методические рекомендации). - М., 2004. - 34с.
4. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему // Клиническая антимикробная химиотерапия. - 2000. - Т. 2, № 1. - С. 4-10.
5. Angus D.C, W.T. Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J. Pinsky, M.R.. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. // Crit. Care Med. - 2001. - V. 29, № 7. - P.1303-1310.
6. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med. 1996; 245:1125-1128. 6. Rangel-Fausto M, Pittet D, Gostigan M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). // JAMA. - 1995. - V.273. - P.117-123.
7. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. // Intensive Care Med. - 2004. - V.30. - P.580-588.
8. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettild V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, Kolho E, Rintala EM. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. // Intensive Care Med. - 2007. - V. 33. - P.435-443.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. // N Engl J Med. - 2003. - V.348. - P.1546-1554.
10. Ronco C., D'Intini V., Bellomo R., Ricci Z., Bonello M., Ratanarat R., Salvatori G., Bordoni V., Andrikos E., Brendolan A. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. // Анестезиология и реаниматология. - 2005. - №2. - С. 87-91.