

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Септический шок может развиваться при попадании в организм человека бактерий, грибов, вирусов, рикетсий и простейших. Патогенез гипотонии может включать в себя сердечную недостаточность, которая возникает либо при поражении сердца микроорганизмами, либо при поражении клапанного аппарата сердца. В противоположность этому, септический шок является драматическим клиническим синдромом, который возникает при наличии микроорганизмов или производимых ими вазоактивных веществ в крови. В случае, если септический шок связан с грам-отрицательными микроорганизмами, он возникает вследствие активации эндотоксинами тех патологических процессов, которые приводят к гипотензии и полиорганной недостаточности. Эти системные реакции органов уникальны тем, что очень часто они развиваются без предшествующей бактериемии. Механизмы патогенеза и танатогенеза были подробно освещены во множестве публикаций. Хотя в настоящее время нет единого мнения относительно патофизиологии и терапии сепсиса, в настоящей публикации мы представим общие вопросы терапии септического шока : антибактериальная терапия, интенсивная терапия и лечение полиорганной недостаточности.

Прогностические факторы при септическом шоке

Септический шок - это критическое состояние, требующее безотлагательного лечения. Как и другие состояния, сопровождающиеся гипотонией, при септическом шоке снижается перфузия жизненно важных органов, что может привести к полиорганной недостаточности и гибели больного. Однако, септический шок уникален тем, что наличие гипотензии относительно менее важно в танатогенезе, чем то состояние, которое привело данного больного к развитию этого критического осложнения. Исследования показали, что большую роль в этом играет источник бактериемии. Например, если это инфекция органов дыхания или брюшной полости, то такой септический шок почти всегда заканчивается смертью. Другими прогностическими факторами в данном случае являются степень гипотензии, наличие грам-отрицательной флоры, высокая или низкая температура тела, старческий или детский возраст и наличие сопутствующих заболеваний. Самыми серьезными сопутствующими заболеваниями в данном случае является цирроз, опухоли кроветворной системы, опухоли и проведение

иммуносупрессивной терапии и/или многочисленных сопутствующих заболеваний (например, почечная недостаточность, инсулинозависимый сахарный диабет, недавно проведенное хирургическое вмешательство). Во многих публикациях доказано, что смертность, связанная с бактериемией, в значительной мере может быть уменьшена при применении адекватной антибактериальной терапии.

Антимикробная терапия

Антимикробные средства должны использоваться в максимальных дозах, однако не нужно забывать об оценке функции печени и почек больного перед их назначением. Для терапии септического шока нужно выбирать такие антибиотики, которые бы перекрывали весь спектр грам- отрицательных микроорганизмов . Однако сейчас ведутся достаточно серьезные споры относительно того, нужно ли использовать при лечении грамотрицательного сепсиса препараты - синергисты. Этот спор вспыхнул с новой силой в последние годы, когда появились новые антибиотики из класса бета-лактамов с очень широким антибактериальным спектром. Исследования показали, что при использовании синергистов (аминогликозидов и бета-лактамов со столь широким спектром действия) повышается выживаемость даже у тех больных, которые имеют серьезную сопутствующую патологию. Наиболее рациональной в данном случае является комбинация цефтазидима и импинема, которые эффективны даже в отношении синегнойной палочки. Исследования относительно комбинирования различных антибиотиков продолжаются.

Использование дополнительных препаратов или препаратов резерва не имеет смысла до тех пор, пока не будет обнаружен резистентный к обычным препаратам возбудитель. Такая ситуация может возникнуть при инфекциях желудочно-кишечного тракта или при инфекции после общехирургических или гинекологических вмешательств. Такие препараты, как клиндамицин, метронидазол, тикарциллин или имипинем должны рассматриваться, как препараты выбора при обнаружении резистентного возбудителя, особенно бактероидов. У больных, подвергшихся трансплантации костного мозга, или тех, которых лечили препаратами, могущими вызвать гранулоцитопению или цитотоксичными препаратами, добавление ванкомицина к обычной терапии может оказаться эффективным в присутствии коринебактерий. В общем, в план антибактериальной терапии нет необходимости включать

специфические антистафиликокковые препараты. Однако, если из крови высеяны стафилококки, нужно обязательно начинать лечение препаратами группы пенициллина.

Патофизиология септического шока

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых антибиотиков, смертность при сепсисе, а особенно при септическом шоке остается очень высокой. Поэтому были начаты интенсивные исследования патофизиологии септического шока с расчетом на то, что результаты данных исследований могут дать возможность продумать новые методы лечения. Основное количество публикаций, посвященных патофизиологии септического шока оценивали действие грамотрицательного септического шока на людей и экспериментальное действие липополисахарида А (эндотоксина грамотрицательных бактерий) на животных. Патологическое действие этого вещества заключается в активации вазоактивных веществ и развитии тяжелой гипотонии, причем в данном случае септический шок развивается относительно быстро как в клинике, так и в эксперименте.

Недавно была опубликована целая серия исследований, касающихся развития сепсиса в клинике и в эксперименте при инфекции грам-положительными микроорганизмами. Их клиническое течение и развитие заметно отличается от такового при грам-отрицательных инфекциях или при токсическом шоковом синдроме. При грам-положительных инфекциях частота развития септического шока и смертность коррелируют с количеством микроорганизмов в миллилитре крови, а не с уровнем эндотоксинов и гуморальных медиаторов гипотонии. Более того, при септическом шоке, развивающемся при инфекции золотистым стафилококком, часто развивается только на терминальной стадии процесса. Таким образом, можно утверждать, что патофизиология септического шока при грам-положительной и грам-отрицательной инфекции значительно отличаются и имеют разные гемодинамические характеристики. Таким образом, мы считаем нужным предостеречь исследователей от экстраполяции результатов, полученных при изучении грам-отрицательного септического шока на течение грам-положительного септического шока и наоборот. Грам-отрицательный сепсис. При грам-отрицательном сепсисе неважно, есть ли бактерия в крови, или там присутствует только ее токсин. Активация фагоцитов приводит к выбросу интерлейкина-1, который стимулирует

передние отделы гипоталамуса и изменяет терморегуляцию. Быстро развивается гипервентиляция, возможно, в связи с прямыми воздействиями на дыхательный центр, а также вследствие лейкоагглютинации в легких. Часто наблюдаются неврологические расстройства, которые являются показателями изменения метаболизма и/или гипоперфузии мозга вследствие нестабильности гемодинамики. При этом наблюдается лихорадка (или гипотермия, как парадоксальная реакция), озноб, гипервентиляция, изменения сознания и нестабильность гемодинамики - в этом случае есть все основания заподозрить грам - отрицательный сепсис. Изменения гемодинамики при грам-отрицательном сепсисе представляют собой комплексный процесс, который начинается в периферических сосудах и запускается эндотоксином, а затем вовлекаются компенсаторные механизмы со стороны центральной гемодинамики и ЦНС. Таким образом, было выделено два гемодинамических варианта - "теплый" и "холодный шок". Теплый шок характеризуется значительным понижением ОПСС, увеличением сердечного выброса (по сравнению с нормальной функцией левого желудочка) и увеличением ударного объема. Это гипердинамическое состояние гемодинамики связано с тем, что эндотоксин способен активировать фактор Хагемана. Это приводит к активации комплемента, системы свертывания, фибринолізу и брадикининовой системы. Активация комплемента приводит к развитию анафилактической реакции и активации комплементарных белков, которые повышают сосудистую проницаемость, обеспечивают лейкотаксис и лейкоагглютинацию и потенцируют воспалительные реакции. Активация каскадов коагуляции и фибринолиза могут вызвать ДВС-синдром, увеличивается потребление тромбоцитов и факторов свертывания, возникает вторичная ишемия тканей вследствие микротромбозов, микроангиопатии и гемолиза. Самым опасным свойством эндотоксина, однако является его способность активировать фактор Хагемана и потенцировать образование брадикинина. Брадикинин - это пептид, который вызывает вазодилатацию и повышает сосудистую проницаемость, что и является основными характеристиками грам-отрицательного сепсиса. Это приводит к активации лимфоцитов и потенцирует развитие локального воспаления и приводит к развитию пропотевания жидкости через капиллярные стенки и увеличивает растяжимость сосудов. Эти феномены приводят к гипотензии и формированию порочного круга гипоперфузии жизненно важных органов.

В сыворотке крови больных с септическим шоком было обнаружено большое количество вазоактивных медиаторов: гистамин, серотонин, лизосомальные ферменты, тромбоксаны, простагландины, катехоламины и эндорфины. Точная роль данных медиаторов в патогенезе септического шока до сих пор неясна. Однако считается, что эндотоксины могут прямо влиять на выброс

эндорфинов или метаболитов арахидоновой кислоты, которые еще более усугубляют вазодилатацию у больных с септическим шоком. Совместные эффекты анафилотоксинов, брадикининов, эндорфинов и простаглицлинов заключаются в значительном уменьшении ОПСС и приводят к тяжелой гипотонии. Компенсаторное увеличение ЧСС, сердечного выброса и ударного объема являются характеристикой "теплого шока". Несмотря на то, что в эту фазу шока артериальное давление еще поддерживается, перфузия жизненно важных органов часто стоит на грани риска, поскольку в крови быстро нарастает лактатный ацидоз.

У тех больных, у которых септический шок развивается дальше и переходит в фазу "холодного шока", развивается относительная сердечная недостаточность. Однако можно только предполагать, что является причиной этого: инфекционное первичное повреждение миокарда, ишемия миокарда, вторичное повреждение миокарда продуктами воспаления или кардиодепрессивными факторами или срывом клеточного метаболизма миокарда, можно только предполагать. Гемодинамические изменения в эту фазу шока включают в себя резкое падение сердечного выброса, высокое ОПСС, низкую артериовенозную разницу по кислороду и уменьшенное потребление кислорода.

Интенсивная терапия септического шока

Лечение гипотонии, связанной с септическим шоком заключается на первом этапе в обеспечении адекватного объема внутрисосудистой жидкости. Мониторинг гемодинамики должен быть инвазивным и обеспечивается внутрисосудистыми катетерами. Давление заполнения правого желудочка у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями должно поддерживаться на уровне, соотносимом с нормальным сердечным индексом. У больных с септическим шоком при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы давление заклинивания легочных капилляров должно поддерживаться на уровне не выше 20 мм рт. ст. Это позволит оптимизировать функцию сердца без существенного риска развития отека легких вследствие высокого гидростатического давления.

Споры относительно преимуществ использования кристаллоидных растворов (изотонический раствор хлорида натрия, Рингер-лактат) или коллоидов (альбумин, декстран, поливинилпирролидон) до сих пор не закончены. Преимущества коллоидов состоит в том, что при их

использовании быстрее достигаются необходимые значения давлений заполнения и эти значения долго остаются такими. Недостаток - нельзя так точно и быстро корригировать внутрисосудистый объем коллоидами так, как кристаллоидами. Коллоидные растворы также и очень дорогие. Недавние публикации сообщают о том, что при применении коллоидов чаще развивается почечная недостаточность вследствие экссудации гипертонической жидкости в интерстиций почек при сепсисе. Наконец, использование этих растворов некоторые исследователи связывают с более высокой частотой развития респираторного дистресс-синдрома взрослых (ARDS), чем при использовании кристаллоидов. Также некоторые исследователи напрямую связали развитие ARDS у некоторых больных с сепсисом, которым переливали эти гипертонические растворы. Таким образом, преимуществом кристаллоидов является их легкая титруемость. Однако для поддержания преднагрузки требуются большие объемы инфузий кристаллоидов. Это может привести к резкому повышению количества внесосудистой воды и интерстициальному отеку. Однако нужно заметить, что из соображений стоимости предпочтительнее кристаллоиды.

Больные, у которых сохраняется гипотония, несмотря на адекватную инфузионную терапию, нуждаются в лечении инотропами поддержки и/или вазоактивными препаратами. В течение гипердинамической фазы сепсиса допамин является препаратом выбора, поскольку он является кардиоселективным бета-адреномиметиком, альфа - адреномиметиком, при действии которого происходит сужение периферических сосудов и улучшается спланхничный и почечный кровоток. При ухудшении функции миокарда и увеличении ОПСС рекомендуется применять комбинированное использование добутамина и допамина в низких дозах. Добутамин является чистым бета-агонистом и не увеличивает постнагрузки у тех больных, у которых имеется вазоконстрикция. Низкие дозы допамина также не приводят к увеличению ОПСС, но эффективно улучшают перфузию внутренних органов. У больных с тяжелой гипотонией (среднее артериальное давление менее 60 мм рт ст.) для обеспечения перфузии жизненно важных органов добавляется метараминол. В некоторых случаях необходимо снижение постнагрузки. Если сердечный выброс ограничивается высоким ОПСС, то препаратом выбора в этой ситуации будет нитропруссид натрия - у него короткий период действия, что позволяет создавать управляемый эффект препарата. Роль сердечных гликозидов при сепсисе обычно ограничивается их применением при первичном инфекционном повреждении миокарда, например, при менингококцемии. При септическом шоке другой этиологии их роль пока неясна. По крайней мере, нужно иметь в виду, что сердечные гликозиды, которые плохо связываются с белками, можно применять у больных,

резистентных к терапии, влияющей на преднагрузку и постнагрузку. Если предполагается наличие вторичной ишемии миокарда вследствие коронарной гипоперфузии при тяжелой гипотонии, то можно воспользоваться интрааортальной контрапульсацией.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА.

Исключая антибиотики, инфузионную терапию, инотропные поддержки и вазопрессоры, все остальные средства лечения септического шока являются экспериментальными. Это верно даже для кортикостероидов, несмотря на интенсивное их использование в последние годы. Рациональность применения этих параметров при сепсисе заключается в том, что они стабилизируют мембраны клеток и лизосом, угнетают агрегацию гранулоцитов, улучшают работу сердца, возможно, вследствие того, что они угнетают свободно-радикальное окисление липидов и модулируют выброс эндогенных опиоидов, тем самым устраняя повреждения сердца и печени, снижая концентрацию арахидоновой кислоты и ее метаболитов, а также обеспечивают нормальный процесс диссоциации оксигемоглобина. Рациональность этих утверждений подтверждается исследованиями на животных, которым после развития экспериментального септического шока вводили кортикостероиды в больших дозах, при этом повышалась выживаемость. К сожалению, результаты таких исследований не всегда можно экстраполировать на клиническое течение сепсиса у человека. Однако до получения точных данных лучше не использовать кортикостероиды в лечении септического шока.

Большой интерес представляют исследования применения налоксона при септическом шоке. Налоксон является антагонистом опиатов и прерывает патологическую цепочку патогенеза септического шока. Эти опиаты вызывают развитие гипотонии путем воздействия на ЦНС. Взаимодействие налоксона и эндогенных опиатов приводит к выбросу в кровь прессорной субстанции и повышению артериального давления. Налоксон оказался полезным для лечения гипотонии, вызванной введением эндотоксинов экспериментальным животным. Однако, смертность при введении налоксона оставалась такой же, как и без него. Однако, недавнее клиническое исследование показало, что при септическом шоке он не повышает выживаемости и не оказывает практически никакого действия на сердечно-сосудистую систему.

При септическом шоке, возможно, окажутся полезными такие вещества, как ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты, предупреждающие образование лейкотриенов, тромбоксана и простагландинов. К сожалению, в настоящее время мы не располагаем информацией о клиническом опыте применения данных веществ. Однако, есть данные о проведенных обменных переливаниях крови у детей с гемолитической болезнью и одновременно при септицемии - как иммунотерапия, переливание крови спасало жизнь таким детям, которые умирали именно от септического шока, а не от гемолитической желтухи. Таким образом, при септическом шоке можно применить и пассивную иммунотерапию при наличии бактериемии.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Некоторые осложнения грам - отрицательного шока развиваются даже после его, казалось бы, успешного лечения. Нарушение функции почек часто наблюдается у таких больных, несмотря на самую активную терапию, поскольку происходит тяжелое первичное повреждение почек эндотоксинами и при изменении почечного кровотока. Известно, что эндотоксин стимулирует выработку ренина. Запускается весь ренин-ангиотензин-альдостероновый каскад, и происходит спазм сосудов почек. Однако при септическом шоке для улучшения функции почек нельзя использовать осмотические или петлевые диуретики, единственным спасением в данном случае является адекватная инфузионная терапия.

При грам - отрицательном сепсисе часто возникают расстройства свертывающей системы. В основном это гипопротромбинемия. Она возникает в отсутствие ДВС-синдрома и связана с дефицитом витамина К. Другая проблема - это тромбоцитопения. Она возникает вследствие неспецифического действия иммуноглобулина G на клетки крови. Наиболее опасной и драматической коагулопатией, развивающейся при сепсисе, является ДВС-синдром. Поэтому применение гепарина у больных с септическим шоком мы считаем оправданным, поскольку часто сепсис сочетается с флеботромбозом и тромбоэмболией различной локализации.

Прогрессирующая дыхательная недостаточность с последующим развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых встречается при септическом шоке очень часто. Патогенез этого нарушения складывается из активации эндогенных процессов и воспалительных изменений в легких, а также угнетения легочной гемодинамики. Все это приводит к экссудации жидкости

в альвеолы (синдром "потери"), снижению податливости легких, гипоксемии и легочной артериальной гипертензии. Этот синдром, его диагностика, терапия и патогенез будет обсужден в специальном приложении.

РЕЗЮМЕ

Необходимо отметить, что грам - отрицательный сепсис является уникальным заболеванием, который в первую очередь характеризуется массивным повреждением эндотелия. Часто повреждение развивается в отсутствие бактериемии. В результате возникает глубокая гипотония, коагулопатия и полиорганная недостаточность. Смертность таких больных зависит от очень многих причин - инфекционного начала, своевременного и правильного начала терапии и других. К сожалению, природа взаимодействия грам - отрицательного микроба в хозяином не разгадана и пока этого не произойдет, смертность от септического шока будет оставаться очень высокой.

Medical emergencies

vol 70, num. 4, 1993

Peter H. Karacusic MD