

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ РЕАНИМАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ**Медетбекова Амина Аблайхановна**

студент, Карагандинский Государственный Медицинский Университет, Республика Казахстан, г. Караганда

Васильев Дмитрий Владимирович

научный руководитель, доц. кафедры офтальмологии, оториноларингологии и реаниматологии, Карагандинский Государственный Медицинский Университет, Республика Казахстан, г. Караганда

При наличии множества достижений в области клинической медицины, фармацевтической деятельности и современных инструментально-диагностических методов, гнойно-септические состояния сохраняют тенденцию к росту и сопровождаются высокой летальностью.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, сепсис – это синдром системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию» [6;2].

Частота развития сепсиса достигает 150 новых случаев на 100000 населения в год, где летальность составляет от 15 до 50% больных.

В 1991 году на конференции в Чикаго было решено использовать такое понятие, как синдром системного воспалительного ответа (ССВО), вследствие чего под пристальное внимание клиницистов попало непосредственно, как индивидуальность рода «раздражителя», так и состоятельность иммунной системы, органная функциональность и наличие сопутствующей патологии каждого пациента [1].

В 1904 году выдающийся канадский врач Уильям Ослер отмечал: «За исключением некоторых случаев пациент умирает скорее от ответа организма на инфекцию, чем от самой инфекции» [6].

В группу риска включены все пациенты хирургического, реанимационного, акушерско-гинекологического отделений, т.е. больные, подвергшиеся к наиболее инвазивным методам [2]. Этиологическим звеном нередко служит условно-патогенная флора: *Staphylococcus aureus*, со множеством ферментов агрессии (сфингомиелиназа, имеющей возможность лизирования эритроцитов) и токсинов (эксфолиатины типа А и В-токсин синдрома токсического шока TSST-1, энтеротоксины типа В и С, также приводящие к истинному токсическому шоку) и действующие, как эндогенная оппортунистическая инфекция. В 13% случаев *Staphylococcus epidermidis*, не имея вирулентности, как у *Staphylococcus aureus*, является возбудителем более 60% нозокомиальных катетер-ассоциированных инфекций и сепсиса, а *Escherichia coli*, условно-патогенная флора, вызывает парентеральный эшерихиоз, протекающий в виде сепсиса и обусловленный гемолитической активностью за счет наличия *Hly*-плазмиды. *Klebsiella subsp. pneumoniae*, занимающая ведущее место среди внутрибольничной инфекции, обладает фактором множественной лекарственной устойчивости, что может проявляться в виде атипичной пневмонии. *Enterobacter spp.* транцитотизирует в эпителии тонкой кишки через М-клетки с инфицированием пейеровых бляшек и последующим размножением в макрофагах. *Haemophilus influenzae* типа b персистирует преимущественно в детском возрасте и при отсутствии адекватной терапии летальность от вызванных ею осложнений составляет 90%. Грибы рода *Candida* могут

вызывать, как висцеральный кандидоз различных органов, так и диссеминированный кандидасепсис [3].

Основные принципы лечения сепсиса на сегодняшний день включают в себя инфузионно-трансфузионную терапию (кристаллоиды, сбалансированные электролитные растворы, альбумин, синтетические коллоиды), симпатомиметики, инотропные препараты, кортикостероиды, компоненты крови, медикаменты для коррекции гипергликемии и антибактериальные средства [4;5].

В ходе развития истории борьбы с сепсисом выяснилось, что важнейшим компонентом комплексной терапии, является адекватная эмпирическая антибактериальная терапия. По заключениям проведенных ранее ретроспективных исследований доказано, что своевременно начатый курс антимикробных препаратов увеличивает шанс выживания пациентов, а неадекватный стартовый режим препаратов, в последующем не поддается коррекции, что приводит к высокой летальности пациентов. Доказано, что с каждым часом задержки назначения антибактериальной терапии после развития гипотензии летальность увеличивается на 7,6%.

Обоснование режимов эмпирической антимикробной терапии сепсиса базируется на следующих данных: спектр возможных возбудителей в зависимости от локализации первичного очага, уровень резистентности нозокомиальных возбудителей в данном регионе, условия возникновения сепсиса (внебольничный или нозокомиальный), при нозокомиальном сепсисе – факторы наличия полирезистентных возбудителей, тяжесть инфекции по наличию признаков органной недостаточности или согласно APACHE II [4;5].

Многолетний опыт показывает, что первичный очаг инфекции служит «подсказкой» для определения этиотропного лечения [5]. За всю историю борьбы с сепсисом изучено и применено в клинической практике множество методик.

На основании вышеизложенного целью данной работы явилась оценка эффективности антибактериальной терапии у пациентов с гнойно-септическими осложнениями при различных заболеваниях.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 42 историй болезней у пациентов (мужчин 26, женщин 16, средний возраст $48,6 \pm 4,8$ лет) с септическим шоком и сепсисом, развившихся в результате наличия очага инфекта в легких ($n=13$), брюшной полости ($n=18$), кожном покрове и мягких тканях ($n=4$), органах малого таза ($n=2$). У 5 пациентов причиной септических осложнений явился неуточненный очаг инфекции. По характеру клинических и инструментально-лабораторных проявлений гнойно-септических осложнений больные разделились следующим образом: манифестация инфекционно-токсического (септического) шока на момент госпитализации верифицирована у 32 пациентов. Десять больных ($n=10$) госпитализированы в тяжелом состоянии с признаками синдрома системного воспалительного ответа тяжелой степени и проявлениями сепсиса. Диагноз сепсиса и септического шока выносили по диагностическим критериям (шкале) американского колледжа пульмонологов (American College of Chest Physicians, ACCP, 2016 г.) и общества специалистов критической медицины (Society of Critical Care Medicine, SCCM, 2016 г.).

Результаты оценки полиорганной недостаточности по шкале Sepsis-related Organ Failure (SOFA, 2015) при септических осложнениях у госпитализированных пациентов представлены на следующем рисунке 1:

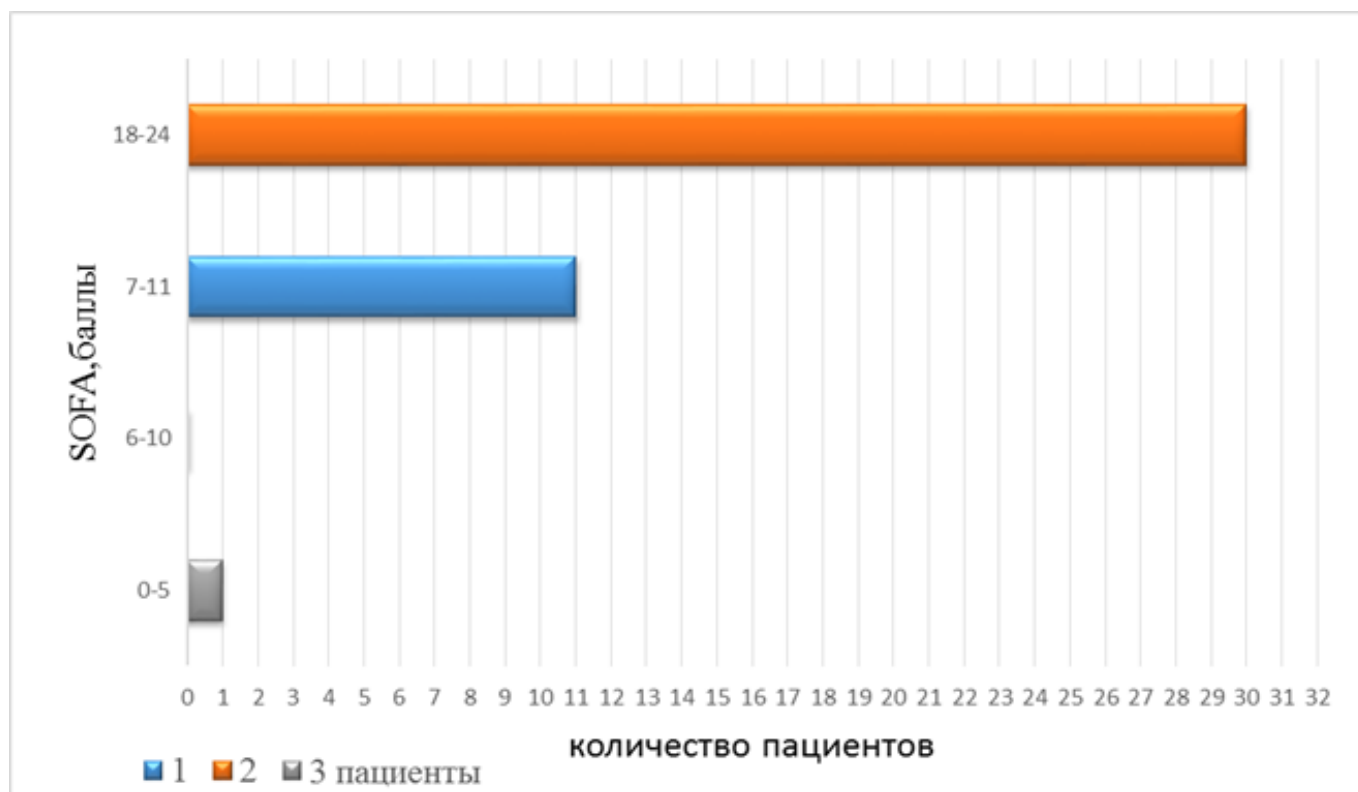


Рисунок 1. Распределение пациентов с септическими осложнениями по шкале SOFA в первый день госпитализации

Представленный материал отражает наличие преобладающего количества пациентов с выраженной полиорганной дисфункцией ($19,3 \pm 0,9$ балла) в первый день госпитализации. Меньшее количество пациентов имело средний балл $5,5 \pm 1,6$ по шкале SOFA. По всей видимости, указанное распределение пациентов по степени тяжести было обусловлено поздним обращением за медицинской помощью и госпитализацией в период выраженного развития системной воспалительной реакции организма.

При оценке эффективности антимикробной терапии, как предельно целенаправленного и в тоже время крайне значимого аспекта комплексной терапии, во внимание принималась комбинация групп антимикробных препаратов в зависимости от очага локализации инфекции, длительность терапии, частота высеваемости микроорганизмов при контрольном анализе среды организма и частота летальных случаев в результате септического процесса. Данные критерии эффективности оценивались на протяжении всего времени проведения интенсивной терапии составившего в среднем $4,2 \pm 1,2$ суток в условиях отделения интенсивной терапии.

Результаты и обсуждение. Результаты инструментально-лабораторного обследования у 22 больных позволили установить циркуляцию в крови возбудителя в различных комбинациях в виде *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* *Bacterides* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Candida albicans*. По данным обследования локализация инфекционного очага при этом верифицирована в лёгких и плевральной полости ($n=9$), брюшной полости и малом тазу ($n=13$).

Назначение в данных случаях антимикробных препаратов в виде комбинации цефалоспоринов, карбапенемов и фторхинолонов в сочетании с метронидазолом ($n=19$) и препаратов пенициллинового ряда совместно с метронидазолом ($n=3$) позволило стабилизировать состояния пациентов и добиться регрессирования септического процесса у 8 пациентов. Эффективность терапии обеспечил также комплекс лечебных мероприятий, включавший, помимо антибактериальной терапии, волемическую нагрузку в среднем объеме $3280,0 \pm 305,5$ мл/сут посредством коллоидных и кристаллоидных растворов, применение инотропной поддержки (β -_{1,2} симпатомиметики – дофамин), респираторное протезирование

(ИВЛ), медикаментозной поддержки – преднизолон 120–180 мг/сут. Обоснованность назначения глюкокортикоидов основывалась на подтверждении диагноза септического шока и сепсиса, в то время, как их применение при наличии очага инфекции без септических осложнений может спровоцировать развитие последних.

Микст-инфекция в виде *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, подтверждённая бактериологический, у пациентов с очагом инфекции в мягких тканях, потребовала назначения группы пенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов в отдельности при сочетании с метронидазолом.

Проведенная комплексная терапия позволила нивелировать проявления септического процесса у 2 пациентов. В двух случаях имело место флегмона Фурнье, сопряженная с прогрессированием анаэробной инфекции, что повлекло усугубление состояния больных, усиление септического процесса и летальный исход. В подавляющем числе наблюдений (n=9) с поражением легочной паренхимы (внебольничная двусторонняя пневмония) и реактивным плевритом в пунктате обнаружены *Staphylococcus pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella sub. pneumoniae*; *E. coli*. в различной комбинации. В данных случаях сочетание карбапенемов, фторхинолонов и метронидазола в комплексе интенсивной терапии позволило уменьшить проявления ССВО у 4 больных – купировать гипертермию, ликвидировать метаболический ацидоз и водно-электролитные нарушения. Данного эффекта удавалось достичь на 3 сутки терапии. Однако, учитывая тяжесть состояния у части пациентов (n=5) с данной патологией и выраженность полиорганной недостаточности, антимикробная терапия оказалась неэффективной, что в свою очередь повлекло летальный исход при прогрессирующих признаках септического шока.

Стратегическим направлением при уросепсисе являлось сочетанное использование комбинации антибактериальных препаратов групп аминогликозидов, карбапенемов и метронидазола, а также противогрибковых препаратов при выявлении в моче *Candida albicans*. Данный подход в 1 случае из двух способствовал стабилизации состояния пациента и ликвидации проявлений септического процесса. Назначение аминогликозидов производилось только в случаях нормального (оптимального) значения креатинина и мочевины крови, т.е. при отсутствии признаков острой или хронической почечной недостаточности.

При повторном заборе сред на наличие культур микроорганизмов в подавляющем числе случаев (n=29) не подтверждалось их присутствие в очаге инфекции, независимо от клинической картины сепсиса или септического шока, что могло явиться дополнительным объяснением ведущей причины развития септического состояния в виде токсинов микроорганизмов, а не их наличием в организме.

В целом, анализ данных работы, по совокупности результатов клинико-инструментального и лабораторного обследования, а также, акцентируя внимание на тяжести состояния госпитализированных больных и реактивность их организма на проведенное лечение, позволил установить, что кумулятивная вероятность выживания после проведенной комплексной терапии составила 0.29 (выживаемость 29%, n=12). Следовательно, 71% (n=30) летального исхода имел прямую корреляцию с высоким баллом полиорганной дисфункции (СОФА) на момент поступления в стационар.

Данный факт отражал достаточно чёткую зависимость выживаемости пациентов при гнойно-септических осложнениях (сепсис, септический шок) от выраженности полиорганной дисфункции на момент госпитализации в стационар. Чем меньше балл полиорганной недостаточности на момент госпитализации, тем выше вероятность успешной терапии системной воспалительной реакции организма. В свою очередь, указанное сопоставление может являться важным прогностическим критерием при оценке эффективности комплексной интенсивной терапии пациентов данного профиля.

Выводы:

1. Применение эмпирически сбалансированной комбинации антимикробных препаратов при септическом шоке или сепсисе у пациентов хирургического, терапевтического и гинекологического профиля может оказаться неэффективной при наличии выраженных

проявлений полиорганной недостаточности на момент поступления, подтвержденной высокими результатами клинико-прогностической шкалы SOFA.

2. Оптимальной комбинацией антибактериальных препаратов при гнойно-септических осложнениях у пациентов данного профиля может считаться сочетание групп карбапенемов или цефалоспоринов с фторхинолонами и метронидазолом.

3. Эффективность интенсивной терапии септических состояний может быть предопределена, наряду с антимикробной терапией, комплексом лечебных мероприятий, устраняющих нарушения кислотно-щелочного состояния, водно-солевого обмена и вентиляционно-перфузионного соотношения.

Список литературы:

1. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология иммунология. – 2-е изд. М.: МИА, 2008. – С.328-441.
2. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. – 3-е изд. – М.: Медгиз, 1956. – Т.1 – С. 541-93.
3. Клинический протокол диагностики и лечения. «Сепсис». Протокол №10 от 30.09.15. МЗСР Республики Казахстан.
4. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – Киев, 2007. – С.20-23.
5. Морозов В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М., Долгих В.Т., Яковлева И.И. Сепсис. Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии. – Петрозаводск: «ИнтелТек», 2004. – С.26.
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. – 3-е изд. – М.: МИА, 2013. – С.70-74.