

СЕПСИС И СЕПТИЧЕН ШОК - ЛЕЧЕНИЕ И НОВИ ПОДХОДИ

Фани Младенова, Несрин Аптула, Стела Йорданова, Емилия Георгиева

УНС „Медицински лаборант“, Медицински колеж, МУ-Варна

SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: CURRENT TREATMENT STRATEGIES AND NEW APPROACHES

Fani Mladenova, Nesrin Aptula, Stela Yordanova, Emiliq Georgieva

TRS Medical Laboratory Assistant, Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Сепсисът е сложно състояние, характеризиращо се с едновременното активиране на възпалението и коагулацията в отговор на микробиална инфекция. Тези състояния се проявяват като системен синдром на възпалителна реакция и освобождаване на проинфламаторни цитокини, прокоагуланти и адхезионни молекули от имунни клетки и/или увреден ендотелиум. Днес сепсисът е тежка мултисистемна болест с трудни лечения и висока смъртност. През последните две десетилетия са проведени много проучвания за сепсис, които причиняват шок, мултиорганна дисфункция и органна недостатъчност, особено водещи до хемодинамични промени. При сепсиса повишаването на антибиотичната резистентност и лекарствените резистентни хемодинамични промени са довели до по-нататъшно проучване на нови начини на лечение в допълнение към класическите лечения. През последното десетилетие септичната физиопатология е изяснена. Различни терапевтични средства са използвани в допълнение към антибиотичната терапия, но не са получени задоволителни резултати. Статията обобщава патофизиологията на сепсиса, настоящите методи за лечение и новите подходи.

Ключови думи: критична грижа, сепсис, септичен шок

ABSTRACT

Sepsis is a complex condition characterized by the simultaneous activation of inflammation and coagulation in response to microbial infection. These events manifest as systemic inflammatory response syndrome or sepsis symptoms through the release of proinflammatory cytokines, procoagulants, and adhesion molecules from immune cells and/or damaged endothelium. Today, sepsis is a severe multisystem disease with difficult treatments for its manifestations and high mortality rates. In the last two decades in particular, many studies have been conducted on sepsis causing shock, multiorgan dysfunction, and organ failure, especially leading to hemodynamic changes. In sepsis, increasing antibiotic resistance and medicine-resistant hemodynamic changes have resulted in further research on new treatment modalities in addition to classical treatments. In the last decade, the sepsis pathophysiology has been elucidated. Various therapeutic agents have been used in addition to antibiotherapy, but no satisfactory results have been obtained. This review summarizes the sepsis pathophysiology, current treatment protocols, and new approaches.

Keywords: critical care, sepsis, septic shock

ВЪВЕДЕНИЕ

Сепсисът представлява синдром на системен възпалителен отговор (ССВО/SIRS) с достатъчно убедителни клинични и/или микробиологични данни за инфекция. Сепсисът е много важен, тъй като се наблюдава при 10 от 1 000 хоспитализирани пациенти и при 30% от тези пациенти се развива синдром на множествена органна дисфункция (MODS); смъртността се наблюдава при 20% от пациентите със сепсис и при 60-80% от пациентите със септичен шок. Ранната диагноза и лечението са необходими поради високата смъртност (1).

Развитието в областта на молекулярната биология е помогнало да се разберат повечето патологични събития, които се появяват при сепсис. Повишаването на осведомеността за патогенезата на сепсиса е много важно от гледна точка на новостите в диагнозата, последващите действия и фазите на лечение. Септичната триада е системно възпаление, коагулация и нарушена фибринолиза. Според различни литературни източници в резултат на инфекция в тъканите и травматично увреждане, хуморалната система се активира и се освобождават няколко цитокини. Резултатът е системният възпалителен отговор, хемостатичните промени и увреждането на органите (2).

През последните години са публикувани проучвания, които описват лечението на пациенти със сепсис. Повечето от тези подходи са насочени към прекъсване на септичната физиопатология и намаляване на смъртността при тежък сепсис. Освен подходите за фармакологично лечение, ранното и подходящо лечение с антибиотици и сърдечно-съдовата подкрепа имат голямо значение при лечение на сепсис (3).

ЧЕСТОТА И ПРИЧИНИ

Докато напоследък се наблюдава относителен спад в разпространението на сепсис в популацията, нараства броят на пациентите със сепсис в болнична среда. Сепсисът може да се дължи на бактерии, вируси, гъбички или паразити, или може да се развие при неинфекциозни интраабдоминални инциденти като тежка травма, пневмония, панкреатит и инфекция на пикочната система (4).

Честотата на микроорганизмите, която води до сепсис, показва, че шансовете за сепсис се развиват в болнична или извънболнична среда. Най-често срещаните активни микроорганизми при пациенти със сепсис са *Escherichia coli*,

Streptococcus pneumoniae и *Staphylococcus aureus* (5). Микроорганизмите, които водят до развитие на сепсис в болница, са показали някои вариации през годините. През 50-те години на миналия век, преди да се използват антибиотици, грам-положителните бактерии са били едни от най-честите причинители. Въпреки това, при употребата на антибиотици, заболяванията, причинени от грам-положителни бактерии, стават лечими и след това нараства честотата на сепсис причинен от грам-отрицателни бактериални изолати (при повече от 50% от пациентите) през 60-те, 1970-те и 1980 години (6).

В различни изследвания се съобщава, че изолираните при сепсис 20-64% са грам-отрицателните бактерии, а грам-положителните бактерии са 27-74%. Най-честите грам-отрицателни причинители изолирани при сепсис са *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* и други редки грам-отрицателни бактерии. От друга страна, най-често срещаните грам-положителни причинители на бактериален сепсис са: коагулаза-отрицателен стафилокок, *S. aureus* и *Enterococcus*. Тежки вирусни, гъбични или някои паразитни инфекции могат да генерират също проява със сепсис (7,8).

КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Наличието на клинични прояви е коварно. Те могат да се появят под формата на треска, временна хипотония, намаляващо количество на урина или необяснима тромбоцитопения (9). Ако не се предприемат действия или ако сепсисът не се лекува, може да се развие респираторна и бъбречна недостатъчност, нарушения на кръвосъсирването и непоправима хипотония (10).

ИЗХОД

Степента на смъртност е висока (между 20% и 80%) въпреки новите развития в сепсизма (11). Различните проценти на смъртност, съобщени в тези проучвания, зависят от факта, че изследваните групи са хетерогенни. Степента на смъртност е 45-50% при грам-отрицателен бактериален сепсис, 20-30% при грам-положителен бактериален сепсис и 15-30% при анаеробен сепсис, между 70% и 90%, когато се развива шок, разпространена интраваскуларна коагулация (DIC), други усложнения при органна недостатъчност. Най-високата смъртност се съобщава при сепсис причинен от *Pseudomonas aeruginosa* (4).

Гостоприемник

Сепсисът се определя като отведен отговор на гостоприемника срещу съществуваща инфекция. В продължение на много години се смятало, че инвазията от патогени е причина за щетите, наблюдавани при сепсис. Днес обаче е очевидно, че щетите са причинени в голяма степен от прекомерно неконтролирано реагиране на гостоприемника. Установено е, че пациента не е пасивен при сепсис (9).

Най-важният фактор при формирането на сепсис произтича от недостатъчността на неадаптивните фактори на гостоприемника. Влошаването на защитните механизми, предпазващи гостоприемника от инфекция, проправя пътя за локални или системни инфекции. Механизмите за защита на гостоприемника включват анатомични бариери, клетъчен имунитет (фагоцитни клетки или лимфоцити) и специфични и неспецифични хуморални защити (13,14).

Коагулационни аномалии

Функцията на коагулацията при инфекция е да заобиколи инфекцията и да запази възпалителния отговор локално. Прекомерното му активиране обаче води до негативни ефекти. Повечето цитокини, освободени от клетките при сепсис, стимулират образуването на тромбин. Първо, външният път и след това вътрешната коагулационна система се активират с активирането на фактор XII (17). Фибриновите тромби допринасят за органна недостатъчност. Консумирането на коагулационни протеини води до кървене и това се наблюдава както при кръвозагуба, така и при развитие на тромби при пациентите. От друга страна, фибринът се фрагментира от плазмина, което води до фибринолиза. При нормални условия коагулацията се предотвратява от някои естествени антикоагуланти, като антитромбин (АТ III), тромбомодулин, протеин С, протеин S и инхибитор на тъканния фактор (TFPI) (16). Освен образуването на тромбин, дължащо се на увреждане на ендотелиума при сепсис, тромбомодулинът и рецепторните функции на ендотелните белтъци С са нарушени и антикоагулантната система е засегната. По този начин, докато коагулацията се активира, фибринолизата се инхибира. Нивата на протеини С и АТ III намаляват поради увеличаването на консумацията и намаляването на образуването им. По този начин, прокоагулантният и антикоагулантният баланс се разрушава и прокоагулантната активност се проявява.

По-специални проинфламаторни цитокини като IL-1 и IL-6 силно предизвикват коагулация.

IL-10 инхибира освобождаването на тъканен фактор от моноцитите и регулира коагулацията. Други фактори, предизвикващи коагулация при сепсис, са намаляването на антикоагулантите, които естествено съществуват в организма, като антитромбин, протеин С и тъканен фактор. Освен потискане на коагулацията, тези естествени антикоагуланти също привличат вниманието с техните противовъзпалителни свойства (15).

Противовъзпалителни механизми и имunosупресия

Възпалителния отговор среща се при сепсис трябва да бъде балансиран и регулиран от молекулите, медиатори, и цитокини, показващи обратен ефект. Това състояние на потискане на имунната система се определя като SARS. Разтворими TNF рецептори и IL-1 рецепторни антагонисти могат да бъдат дадени като примери за контравъзпалителни цитокини. IL-10 е прототип на противовъзпалителни цитокини. Лимфоцитна апоптоза е важна причина за потискане на имунитета на септични пациенти (18). Интересното е, че увеличаването на апоптозата на лимфоцитите се наблюдава и при несептични пациенти в интензивно лечение. Септичните пациенти обикновено са лимфопени. Освен това, при тези пациенти се наблюдава намаление в подгрупите на В и CD4 лимфоцитите (20).

Намаляването на отговора на Т-клетките и енергията, наблюдавани при повечето септични пациенти, е прекомерно противодействие, за да се балансира провъзпалителният отговор, който се появява в началото. Това може да доведе до развитие на органна недостатъчност, която може да възникне по-късно. Различни изследователи твърдят, че предотвратяването на имunosупресията може да има роля при лечението на сепсиса. В малко проучване, при което се използва лечение с интерферон гама, се постига по-добра преживяемост при септични пациенти (9, 19).

Дисфункция на органи

Обикновено се проявяват множество нарушения на органите при пациенти със сепсис и пациентите умират. Докато при пациентите се развива първоначално единична органна недостатъчност, освен ако не се елиминира произходът на сепсиса, в последващата фаза се развива множествена органна недостатъчност. Рискът от смърт се увеличава с 15-20% за всяка органна недостатъчност. Ако са засегнати четири и повече органи, смъртността надвишава 90% (17,18).

Въпреки че патогенезата на множествената органна недостатъчност не е точно изяснена, основните фактори за неговото възникване са ми-

кровоаскуларната оклузия, причинена от акумулиране на фибрин, активиращ тромбоцитите фактор, разрушаване на микровоаскуларната хомеостаза от вазоактивни вещества като хистамин и простагноиди и допълнително разрушаване на оксигениране с тъканния ексудат. Лизозомните ензими, освободени от неутрофилите и реактивните кислородни типове директно увреждат тъканта. Прекомерното увеличаване на количеството на NO води до васкуларна нестабилност и миокардна депресия. Оксигенацията на тъканите е свързана със смъртността при сепсис и оцеляването се увеличава, когато се увеличи сатурацията. При някои пациенти митохондриите не са способни да използват кислород, следователно и клетките, дори ако оксигенацията е нормална (21).

Най-високото увреждане на органите при сепсис се наблюдава в белите дробове, черния дроб, бъбреците, сърцето и червата. Това са патологични промени, които се развиват в резултат на бактериална инвазия, бактериални токсини и директния ефект на ензимите. Хистопатологичните промени се характеризират с лезии, включващи задръствания, оток, фибринови тромби, кръвоизлив и некроза (22).

ЛЕЧЕНИЕ

Успехът на лечението при сепсис зависи от ранната диагностика и незабавно започване на подходящо лечение с антибиотици. Защитата е най-важният начин за намаляване на заболеваемостта и смъртността. Повечето от атаките са нозокомиални. Лечението на сепсис следва бъде проведено в две основни направления: подходящо антимикубно лечение и всеобхватно поддържащо лечение. Всеки пациент в септичната таблица трябва да бъде окончателно оценен от гледна точка на ресурсите и ако е необходимо, трябва да се предприемат консултации в това отношение. Антибиотиците се дават предимно емпирично през времето до определянето на активния микроорганизъм. Първите шест часа са изключително важни по отношение на прогнозата след разкриване на септичните симптоми. Известно е, че честотата на шока се намалява наполовина с подходящо антибиотично лечение, независимо от това, кое е основното заболяване при сепсис, развиващ се от грам-отрицателни бактерии. Основната цел при лечение на септичен шок е регулирането на обема на кръвта и осигуряването на достатъчна тъканна перфузия. Кортикостероидите са друг важен агент, показан за намаляване на смъртния риск при лечение със сепсис (23).

В проучване на Rivers et al., се препоръчва да се извърши трансфузия на еритроцити и да се поддържа хемоглобин в количество между 7 и 9/dl, ако хемоглобиновото количество в кръвта е по-ниско от 7 g/dL. При пациенти със сепсис трябва да се осигури метаболитна подкрепа, за да се предотврати недохранването, да се възстанови метаболитното състояние, да се регулира възпалението и реакцията на острата фаза и да се намалят заболеваемостта и смъртността. За тази цел е необходимо да се осигури хранителна подкрепа, да се отговори на енергийните изисквания и да се осигури баланс на азот и електролити (24).

Търсене на нови терапии

Доказано е, че някои лекарства могат да променят метаболитния отговор на стрес. Цитокините антитела или инхибиторите на глюкокортикоидните рецептори блокират разграждането на мускулите, свързани със сепсиса в експериментални проучвания (1,6). Въпреки това, няма достатъчно данни за клиничната употреба. В дълбочени проучвания, проведени върху употребата на поликлонални имуноглобулини, не е установена значима разлика в степента на смъртност и септичен шок, основаваща се на сепсиса. Поради това употребата на поликлонален имуноглобулин не се препоръчва при пациенти със сепсис. Ролята на коагулационната система в патологията на сепсиса е известна и не се наблюдава положителен ефект върху оцеляването на сепсис и септичен шок при клинично проучване, проведено с антиромбин III и инхибитор на тъканния фактор. Въпреки това е установено, че активният протеин C (APC) е антикоагулант, намаляващ смъртността при пациенти със сепсис. APC се препоръчва в ранния период при тежко болни пациенти, тъй като най-важният страничен ефект на APC е силното кървене (25).

Загриженост в терапевтичното развитие

Основното заболяване и свързаните с него влошавания в защитните механизми на гостоприемника водят до по-честа инфекция от някои микроорганизми. Невъзможността да се започне подходящо антибиотично лечение за потенциален активен микроорганизъм или комбинираното им приложение може да причини повече вреда, отколкото полза. Понякога обаче прилагането на антибиотици при лечение на заболявания може да доведе до влошаване на механизмите за защита на гостоприемника, а не до самата болест (23).

НОВИ ПОДХОДИ

За лечение на сепсис са необходими по-специфични детерминанти, а определенията за сепсис трябва да бъдат преразгледани. През последните години са публикувани проучвания, които описват лечението му (21).

Няколко нови подхода за намаляване на смъртността при тежък сепсис са съобщени напоследък. Кортикостероидите не увеличават преживяемостта, когато се прилагат при високи дози при лечение на сепсис и е известно, че те водят до вторични инфекции, дължащи се на техните имunosупресивни ефекти и оказват неблагоприятно влияние върху клиничния напредък. Оказва се, че те намаляват смъртността, когато се прилагат в ниски и високи дози в дългосрочен план. LPS, които играят роля като ендотоксини по време на сепсис, се елиминират чрез свързване с LDL и HDL. Видно е, че интензивното прилагане на инсулин е довело до повишаване на нивата на LDL и HDL и се твърди, че това приложение може да бъде нов метод при лечение със сепсис. Клиничните проучвания продължават да се провеждат върху други антидепотоксинови лечения за сепсис. Показано е *in vivo*, че като производно на пирогроздена киселина, етил пирuvat инхибира протеина HMGB1 и неговите положителни ефекти са определени въз основа на оцеляването при експериментални миши модели (10,21).

Това вещество също привлича вниманието, тъй като е ефективно, когато се използва и в по-късния период. Третирането с хипербарен кислород (НВО) е друг метод, който се счита за полезен при сепсис. Фагоцитозните левкоцити са първата и най-важната защитна бариера срещу микроорганизмите, влизащи в тялото. Унищожителният капацитет на левкоцитите зависи в значителна степен от количеството кислород, което им се предоставя. НВО защитава гостоприемника при аеробна септицемия и очевидно увеличава степента на оцеляване на заразен гостоприемник чрез антибактериална активност. Показано е, че лечението с НВО повлиява продукцията на NO и NOS и eNOS експресиията. Освен това, предимството на НВО при лечение на сепсис не може да бъде обяснено добре. Фибратите се използват като редуциращи триглицеридите средства в клиниките и показват антиоксидантни и противовъзпалителни свойства чрез активиране на пероксизомен пролифератор-активиращ рецептор алфа. В експериментални проучвания, проведени върху сепсис, се

наблюдава, че лечението с фенофибрат намалява смъртността с 12,5% (27).

Преди това левосимендан, който е калций-сенсibiliзиращо лекарство с инотропни и други свойства, е съобщено, че подобрява резултатите при пациенти със сепсис. Въпреки това, Gordon et al. предполага, че добавянето на левосимендан към стандартно лечение при възрастни със сепсис не е свързано с по-лека дисфункция на органите или по-ниска смъртност. Освен това левосимендан е свързан с по-висок риск от суправентрикуларна тахиаритмия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучванията показват, че сепсисът е често срещана болест в световен мащаб. Последните проучвания, които се фокусираха върху неуточнените механизми, стоящи в основата на сепсиса, предоставиха нови методи на лечение за клиницистите. Няколко стратегии за лечение като балансирано използване на кортикостероиди, лечение с антидетоксин, вазоактивни агенти като левосимендан, лечение с НВО, фибрати и няколко антиоксидантни добавки са надеждни подходи за лечение на сепсис. Тъй като има много експериментални и клинични проучвания, съществува необходимост от по-нататъшни изследвания за разработване на нови методи за лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bone RC. Gram-negative sepsis. Background, clinical features, and intervention. *Chest*. 1991;100:802–8.
2. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. 1991;115:457–69.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;136:1644–55.
4. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112:235–43.
5. Besirbellioglu BA. EKMUD Bilimsel Platformu. Bilkent Otel ve Konferans Merkezi: Ankara; 2006. Hayatı tehdit eden enfeksiyonların tedavisi: Sepsis.
6. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a

- critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med.* 1995;23:1430–9.
7. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420:885–91.
 8. Cheng B, Hoefl AH, Book M, Shu Q, Pastores SM. Sepsis: pathogenesis, biomarkers, and treatment. *Biomed Res Int.* 2015;2015:846935.
 9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858–73.
 10. Hadley JS, Hinds CJ. Anabolic strategies in critical illness. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2:700–7.
 11. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138–50.
 12. Medzhitov R, Janeway C., Jr Innate immunity. *N Engl J Med.* 2000;343:338–44.
 13. Marx G, Schuerholz T, Reinhart K. New approaches to intensive care for sepsis. *Chirurg.* 2005;76:845–55.
 14. Mertens K. Applied Biology. University of Aberdeen.; 2014. Zinc in inflammation and sepsis.
 15. Mermutluoglu C, Deveci O, Dayan S, Aslan E, Bozkurt F, Tekin R. Antifungal susceptibility and risk factors in patients with candidemia. *Eurasian J Med.* 2016;48:199–203.
 16. Nguyen HB, Rivers FM, Abrahamian, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med.* 2006;48:28–54.
 17. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1068–78.
 18. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355:1699–713.
 19. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:776–87
 20. Sriskandan S, Cohen J. The pathogenesis of septic shock. *J Infect.* 1995;30:201–6.
 21. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008;83:536–45.
 22. Sahin S. Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009. Sepsiste Suprafizyolojik Doz Steroid Tedavisinin Yeri.
 23. Tas G. Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı. T.C. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi; 2010. Deneysel Rat Sepsis Modelinde Fenofibrat Tedavisinin Rolü
 24. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003;31:359–66.
 25. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* 1999;285:248–51

Адрес за кореспонденция:
Емилия Георгиева
e-mail: emi_georgieva33@abv.bg