

УДК 616.986.7-036-07 (477.87)

ЕТИОЛОГІЧНА СТРУКТУРА СЕПСИСУ В ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ УЖГОРОДА ТА ОСОБЛИВОСТІ ЕМПІРИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ПОЧАТКОВОМУ ПЕРІОДІ

Туряниця С.М., Тимкович М.А., Коваль Г.М., Калабіга І.Е., Тиндик Л.М., Турлик А.М.

Ужгородський національний університет, медичний факультет, м. Ужгород; Ужгородська центральна міська клінічна лікарня, м. Ужгород, Обласна клінічна лікарня, м. Ужгород; Обласна санітарно-епідеміологічна станція, м. Ужгород

РЕЗЮМЕ: проведено аналіз етіологічної структури сепсису в лікувальних закладах міста Ужгород, виявлено домінуючі етіологічні чинники та встановлено деякі особливості емпіричної терапії в початковому періоді перебігу за-хворювання.

Ключові слова: сепсис, етіологія, емпірична терапія, антибіотикотерапія

Вступ. Сепсис у наш час є однією з найбільш актуальних загальномедичних проблем, яка визначена збільшенням кількості хворих, високою летальністю і значними матеріальними витратами на його діагностику та лікування. Ґрунтовні й багаточентрові дослідження, які проведені в 49 лікарнях США протягом 7 років (березень 1995 р.– вересень 2002 р.) із вивченням 24179 випадків сепсису вказують, що однією з перших причин летальних наслідків у реанімаційних відділеннях є сепсис [5, 6, 7].

Висновки Центру контролю захворюваності і її профілактики (США) вказують на підйом частоти випадків сепсису на 139% за проміжок часу 1979-1987рр. В останні роки дослідження вказують на 750 тис. випадків сепсису протягом року, з яких 250 тис. хворих померло. Якщо впродовж 1960-

1970 рр. у хворих на сепсис домінуючою була гра-мнегативна мікрофлора, то за останні 20 років стала переважати грампозитивна флора з антибіотикорезистентністю і домінуванням стафілококів та стрептококів [1, 2, 3].

Існують дві конкуруючі концепції визначення сепсису. Згідно з однією, сепсис – це інфекційне захворювання, згідно з другою – це синдром, а не нозологічна одиниця і поки не отримано результатів лабораторних бактеріологічних досліджень, діагноз „Сепсис” залишається діагнозом „біля ліжка хворого”. Проведені дослідження в багатьох клініках (матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 29-30 березня 2006 року, м.Харків) вказують, що від своєчасно розпочатої емпіричної терапії залежить прогноз захворювання. Ефективність в лікуванні сепсису неможли-

ва без динамічного контролю етіологічної структури захворювання і визначення антибіотикорезистентності мікробної флори [3].

Метою наших досліджень було провести аналіз клінічного перебігу та етіології гострих випадків сепсису з середньою тяжкістю перебігу, ефективність емпіричної антибіотикотерапії у хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в лікувальних закладах міста Ужгород.

Матеріали та методи. Нами здійснено аналіз спектра мікробної флори у 81 хворих на сепсис, які знаходилися на лікуванні в клініках міста Ужгород, проаналізована 81 історія хвороби хворих з діагнозом „гострий сепсис”. Серед обстежених за статтю домінували чоловіки (55%), жінки склали 45%. Вік хворих коливався від 19 до 68 років. Більшість хворих було госпіталізовано в кінці першого тижня з моменту початку захворювання. В реанімаційному відділенні лікувалося 15 хворих, в хірургічному – 23 хворих, в опіковому – 7 хворих, в гінекологічному – 7, в гематологічному – 8, в пульмонологічному – 8, в ревматологічному – 7, в нефрологічному відділенні – 6 хворих.

Клінічний діагноз встановлювався на підставі типової клініки: гарячка з синдромом інтоксикації, наявність септичного вогнища, лейкоцитоз або лейкопенія з паличкоядерним зсувом. По локалізації септичного вогнища переважав сепсис, який ускладнював ураження м'яких тканин кінцівок, бешиху, пневмонію, парапроктити, травми, опіки, абсцеси і флегмони, тромбофлебіти, аднексити-сальпінгіти, піелонефрити.

У всіх хворих діагноз був підтверджений виділенням збудника сепсису з крові. Слід відзначити,

що тільки в 35% випадків діагноз направляючого закладу збігався з висновками клінічного та лабораторного діагнозу.

Велику складність в диференціальній діагностиці сепсису склали гострі інфекційні захворювання (лептоспіроз, черевний тиф, вірусні гепатити, ієрсиніози, бореліоз, малярія, геморагічні лихоманки), в клініці яких має місце тривала лихоманка, зміни гемограми та синдром поліорганної недостатності. Причиною затримки постановки діагнозу гострого сепсису є не тільки відсутність комплексного підходу до оцінки клінічних проявів захворювання зі схожими ознаками, але і необхідність тривалого спостереження за хворими і довшого періоду очікування результатів специфічного бактеріологічного лабораторного обстеження.

Результати дослідження та їх обговорення. Для подальшого визначення ефективної емпіричної терапії у обстежених хворих вивчено мікробний спектр виділених із крові культур та їх чутливість до антибіотиків. Кров для дослідження брали з двох вен із подальшим порівнянням одержаних культур для виключення випадкової контамінації лабораторних матеріалів.

Мікробний спектр збудників, виділених із крові, був представлений таким чином:

- Staphilococcus epidermidis виділено у 50 хворих;
- Staphilococcus aureus – у 17 хворих;
- Streptococcus pyogenes – у 6 хворих;
- Escherichia coli – у 4 хворих;
- Pseudomonas aeruginosa – у 3 хворих;
- Candida albicans – у 1 хворого.

Чутливість виділених мікроорганізмів за результатами антибіотикограм представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Антибіотикограма досліджуваних мікробних культур

Назва антибіотика	Коагулазо-негативний стафілокок, 50 штамів			St. aureus, 17 штамів			Str.pyogenes, 6 штамів			E. coli, 4 штами			Ps.aeruginosa, 3 штами		
	Ч	М/ч	С	Ч	М/ч	С	Ч	М/ч	С	Ч	М/ч	С	Ч	М/ч	С
Цефалоспорины															
Цефазолін	27	18	5	3	11	3	6	--	--	--	--	4	--	--	3
Цефалексин	26	17	7	4	11	2	6	--	--	--	--	4	--	--	3
Цефуросим	25	19	6	2	10	5	6	--	--	--	--	4	--	--	3
Цефанандол	28	15	7	2	9	6	6	--	--	--	--	4	--	--	3
Цефотоксин	29	17	4	10	7	--	6	--	--	--	--	4	--	--	3
Цефтриаксон	39	10	1	15	1	1	6	--	--	4	--	-	--	--	3
Цефтазидин	29	19	2	10	2	5	6	--	--	4	--	-	--	--	3
Цефоперазон	31	17	2	15	1	1	6	--	--	4	--	-	--	--	3
Цефетен	39	10	1	15	1	1	6	--	--	4	--	-	--	--	3
Фторхинолони															
Неледикс.к-та	29	18	3	3	4	10	6	--	--	--	4	-	--	--	3
Ципрофлоксацин	41	8	1	7	10	--	6	--	--	--	4	-	--	--	3
Норфлоксацин	32	16	2	7	9	1	6	--	--	--	4	-	--	3	--
Офлоксацин	35	13	2	6	10	1	6	--	--	--	4	-	--	3	--

Макроліди															
Еритроміцин	21	18	11	2	7	8	6	--	--	--	--	4	--	--	3
Олеандоміцин	26	16	8	1	9	7	6	--	--	--	--	4	--	--	3
Рокситроміцин	27	15	8	1	8	8	6	--	--	--	--	4	--	--	3
Н/синет. пеніциліни															
Отациклін	21	18	11	1	3	13	6	--	--	--	--	-	--	--	3
Емпіциклін	23	17	10	--	2	15	6	--	--	--	--	-	--	--	3
Доксициклін	24	16	10	1	2	14	6	--	--	--	--	-	--	--	3
Тетрациклін	21	18	11	1	3	13	6	--	--	--	--	-	--	--	3

Аміноглікозиди															
Стрептоміцин	24	13	13	3	2	12	6	--	--	--	4	-	--	--	3
Канаміцин	28	12	10	2	3	12	6	--	--	--	4	-	--	--	3
Гентаміцин	32	13	5	3	3	11	6	--	--	--	4	-	--	--	3
Седоміцин	29	14	7	2	2	13	6	--	--	--	4	-	--	--	3
Тобраміцин	32	7	11	2	3	12	6	--	--	--	4	-	--	--	3
Амікацин	22	16	12	1	2	14	6	--	--	--	4	-	3	--	--

Примітка:

Ч. – штами виділених збудників чутливі до АБ;

М/ч. – штами виділених збудників малочутливі до АБ;

С. – штами виділених збудників стійкі до АБ.

Слід окремо відзначити, що при дослідженні на стафілокок всі підозрілі колонії підлягали вивченню та подальшій ідентифікації. У першу чергу, колонії стафілококів, які утворювали райдужний віночок (лецитовителлазна активність) і пігментовані. При подальшій ідентифікації за ознаками: плазмокоагулююча активність, лецитовителлазна активність, наявність гемолізу, аеробна ферментація маніту, манози, тригалози, типові за морфологією – 17 культур віднесено до виду *St. aureus*. Коагулозонегативні культури (50 штамів) типові за морфологією для стафілококів, диференціювали за допомогою додаткових тестів: вивчали фосфатазну активність, наявність гемолізіну, чутливість до новобіоцину, аеробну ферментацію маніту, манози та тригалози. Із них віднесено до виду *S. haemolyticus* – 31, *S. epidermidis* – 10, *S. warneri* – 2 та *S. hominis* – 7.

Рациональну антибіотикотерапію визначав той фактор, що у 75% хворих бактеріологічні дослідження ізолювали з крові *Staphilococcus epidermidis* та *Staphilococcus aureus*. На вибір схеми антибіотикотерапії впливали такі критерії: необхідність застосування антибіотиків з широким спектром дії (парентерально при тяжкому перебігу сепсису); місце виникнення сепсису та можлива етіологія збудника; віророгідна антибіотикорезистентність при виникненні сепсису як внутрішньо-лікарняного; імунний статус хворого; тривалість гормонотерапії; наявність медикаментозної хвороби та ін.

Проведений моніторинг бакфлори на нашому рівні, в межах можливостей наших лікувальних закладів, вказує, що за останні три роки спостерігалася тенденція до збереження достатньо високої чутливості мікрофлори до цефалоспоринів і фторхінолонів, значно знизилася чутливість до пеніцилінів та макролідів, є тенденція до підвищення

чутливості бакфлори до аміноглікозидів. *Streptococcus pyogenes* були чутливими до цефалоспоринів і фторхінолонів у 100% випадків, до макролідів та напівсинтетичних пеніцилінів у 30% випадків. Це підтверджує думку про те, що в останні роки є зниження чутливості бакфлори до макролідів та напівсинтетичних пеніцилінів.

Враховуючи приведені результати досліджень з визначенням чутливості виділеної флори до антибіотиків, стартовою емпіричною терапією може бути призначення цефалоспоринів III-го покоління (найбільш популярним був і є цефтриаксон – Роцефін) в сполученні з фторхінолонами (найширше використовується – ципрофлоксацин), з подальшою корекцією в залежності від результатів бактеріологічних обстежень.

В сучасних літературних джерелах рекомендовано широкий спектр нових антибіотиків та антибактеріальних засобів для лікування сепсису і „тяжких інфекцій” [4,8]. Як правило, введення їх є парентеральним, а клінічний ефект досить тривалим. Приводимо приклади найбільш сучасних протимікробних препаратів:

Карбепенеми – Imipenem, Cilastatin (мав побічний нейротоксичний ефект і на його зміну запропоновано Meropenem). Позитивним є відсутність розвитку дисбактеріозу при застосуванні протягом 7 днів.

Цефалоспори́ни – Cefepime – IV покоління, використовується в дозах 1 г кожні 12 год. в/в при середньотяжкому перебігу сепсису та 2 г – кожні 12 год. в/в при тяжкому перебігу сепсису.

Флюороквіноло́ни – Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin – не рекомендовано призначати вагітним та дітям, часто після 7 днів використання виникають побічні ефекти: диспепсичні розлади, дисбактеріоз, подовження інтервалу PQ на ЕКГ. Дози: Levofloxacin – 250-500 мг на добу,

Мохифлоксацин – 400 мг на добу, Гатифлоксацин – 400 мг на добу протягом 7-14 днів.

Гліцилцикліни – Гудесуцилін – перший антибіотик з цієї групи, що пройшов клінічні дослідження, це антибіотик широкого спектру дії як на грампозитивну, так і на грамнегативну мікрофлору, діє на анаероби та атипичну флору. Дози: 25-50 мг в/в кожні 12 год. Побічна дія – диспепсичні розлади (блювота, нудота).

Ліпопептиди – Дартомусин – це циклічний ліпопептидний АБ, що використовується для лікування тяжких форм грампозитивних інфекцій, в тому числі, які викликані метицилінрезистентними *Staphylococcus aureus* та ванкоміцинрезистентними ентерококами. Рекомендована доза: 4-6 мг/кг/ добу протягом 7-14 діб. Побічна дія – диспепсичні розлади, слабкість, м'язевий біль.

Оксазолідинони – Лінезолід – чутливий до грампозитивної мікрофлори, в тому числі до метицилінрезистентних *Staphylococcus aureus*, пеніцилінрезистентних *Streptococcus pneumoniae* та ванкоміцинрезистентних ентерококів. Дози: 400-600 мг в/в кожні 12 год. протягом 28 діб. Побічні реакції: диспепсичні розлади, головний біль, дисбактеріоз.

Стрептограміни – Далфопрестин, Квініпрестин – це засоби з бактерицидною дією, що отримані з *Streptomyces pristinaespiralis*, з широким спектром дії, включаючи, резистентні *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*. Дози: 7,5 мг/кг в/в кожні 8-12 год. протягом 27 діб. Частою побічною дією є розвиток тромбоблеїту.

Досвід наших лікарів реанімаційних відділень підтвердив відому аксіомність, що якщо джерело сепсису походить із зони, розміщеної над діафрагмою, то найчастіше причиною сепсису буде грампозитивний мікроорганізм, а якщо джерело сепсису знаходиться під діафрагмою, то виділена мікрофлора, частіше за все, грамнегативна. В останньому випадку найбільш доцільною комбінацією емпіричної терапії буде: цефалоспорини III-го покоління в сполученні з аміноглікозидами та метронідазолом. Подальша цільова антибіотикотерапія, патогенетична та симптоматична корекції проводитимуться відразу після ідентифікації збудника хвороби.

Аналізуючи групу хворих, які при поступленні мали популярний діагноз „Лихоманка невизначеної етіології”, ми враховували лише позитивні результати бактеріологічного дослідження крові. У таких хворих мали місце типові клінічні ознаки сепсису, гарячка послаблюючого типу. В кінцевому результаті під таким діагнозом виявлялося системне захворювання сполучної тканини або онкозахворювання, а частіше за все – джерело загальної або вогнищевої інфекції.

Важливо відзначити, що результати досліджень випорожнень хворих на сепсис на предмет виявлення дисбактеріозу в 98,7% випадків дали позитивний результат порушень дисбіозу різного ступеня, який проявився відсутністю достатньої кіль-

кості повноцінної, у ферментативному відношенні, кишкової палички, біфідум- та лактобактерій і наявності у високих титрах умовно-патогенної мікрофлори (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*...).

Слід відзначити спостереження реаніматологів, які вказують, що пацієнти похилого віку (після 70 років) мають притуплену імунну відповідь на інфекцію, змішану гарячку, слабкість, анорексію, нетримання сечі, тахіпное та часте порушення психіки. Септична енцефалопатія або делірій досить часто проявляються у септичних хворих, що є поганою ознакою для прогнозування наслідків захворювання. Спостереження останнього часу вказують на високу летальність від сепсису в осіб похилого віку.

Також необхідно вказати, що поява сепсису внаслідок внутрішньолікарняного інфікування (форми сепсису, які в багатьох джерелах номінуються як ГСІ – гнійно-септичні інфекції) має інтервал між госпіталізацією та появою клінічних ознак для сепсису викликаного *Staphylococcus aureus* 14-15 діб, а для *Staphylococcus epidermidis* – 21-22 доби.

Є доцільним вказати на фактори ризику, які можуть, при певних обставинах викликати сепсис. Перше місце займають супутні захворювання пацієнта і часті медичні (в тому числі інструментальні) втручання, а також погане харчування, зниження імунітету, низька фізична активність. Логічно додати, що на частоту виникнення сепсису впливають скупченість в медичних закладах, що виникає в результаті скорочень ліжок (наприклад, в Ужгородській міській клінічній лікарні скорочено ліжок з 780 до 340, а в обласному онкодиспансері на 100 ліжок надається спеціалізована медична допомога 260 онкохворим).

Висновки. Резюмуючи все вищевказане та власні результати досліджень, можна дійти наступних висновків.

В лікувальних закладах міста Ужгорода в останні роки етіологічна структура сепсису представлена в основному стафілококами (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*), які чутливі до цефалоспоринів II – III покоління та фторхінолонів.

Стартова емпірична терапія повинна починатися з цефалоспоринів II – III покоління в комбінації з фторхінолонами.

Загальною рисою нозокоміальних збудників сепсису є полірезистентність до більшості АБ і тому схеми емпіричної терапії на сучасному етапі дещо розширилися. Сучасні рекомендації вказують на ефективність тих антибіотиків, які швидко і у високих концентраціях накоплюються в тканинах, і їх бактерицидна дія не посилює ендотоксемію. До таких сучасних антибіотиків відносять карбапенеми, фторхінолони (гатифлоксацин...), аміноглікозиди (амікацин...), глікопептиди (ванкоміцин...).

Використання напівсинтетичних пеніцилінів та аміноглікозидів I покоління поступово втрачає свою раціональність при терапії сепсису.

Динамічний моніторинг чутливості збудників сепсису до антибіотиків та їх географічне поширення набуває все більшої актуальності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белокуров Ю.Н. и соавт. Сепсис.- М., Медицина. – 1983. – 128 с.
2. Лыткин М.И., Костюченко А.Л. Септический шок.- Л., Медицина.- 1980.- 237с.
3. Малий В.П., Кратенко І.С. Сепсис. Проблеми діагностики, терапії та профілактики.- Матер.наук.-практ.конф. з міжнар. уч.- Харків, 2006.- 275с.
4. Volk Benjamin. Essentials of Medical Microbiology.- Philadelphia, 2000.-803р.
5. Mark H. Beers, Robert Bercow. The merch manual of diagnosis and therapy.- N.J.- P.1999.- 2831.
6. Reese and Betts. A practical approach to infections diseases, fifth edition. Sepsis.- N.J.- 2000.- P.19-96.
7. Sara E. Cosgrove. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, lenth of hospital stay, and healht care cost.- Clin.Inf.diseas.- 2006.- Vol.42, №2.- P.63-95.
8. Stuart B. Levy. Global antimicrobial resistance alert and implications.- Clin.Inf.diseas.- 2005.- Vol.41, №4.- P.219-288.

SUMMARY

ETHIOLOGIC STRUCTURE OF SEPSIS IN THE MEDICAL INSTITUTIONS OF UZHGOROD AND THE PECULIARITIES OF THE EMPIRIC THERAPY AT THE BEGINNING STADE.

Turianitsia S.M., Tymkovych M.A., Koval G.N., Kalabiga I.E., Tyndyk L.M., Turlyk A.M.

The analysis of sepsis ethiologic structure in the medical institutions of Uzhgorod, the dominating ethiologic causes were found out and some peculiarities of the empiric therapy at the beginning period of the disease course were set up.

Key words: sepsis, ethiologic, empiric therapy, antibiotictherapy