

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

СЕПСИС: ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ АНТИМИКРОБНОЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616.94-07-08(075.8)

ББК 55.14я73

С31

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 21.06.2019 г., протокол № 10

Авторы: д-р мед. наук, проф. И. А. Карпов; канд. мед. наук, доц. Ю. Л. Горбич; канд. мед. наук, доц. А. Е. Кулагин; канд. мед. наук, доц. Н. В. Соловей; канд. мед. наук, доц. О. А. Горбич

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. В. Климович; канд. мед. наук, зам. гл. врача по мед. части Городской клинической инфекционной больницы г. Минска С. О. Вельгин

Сепсис : диагностика, принципы антимикробной и поддерживающей терапии :
С31 учебно-методическое пособие / И. А. Карпов [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 28 с.

ISBN 978-985-21-0419-7.

Описываются особенности этиологии, патогенез, современная классификация, диагностика, лечение и профилактика сепсиса. Рассматриваются основные принципы антимикробной и патогенетической терапии внебольничного сепсиса и сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи. Разработано в соответствии с программой по дисциплине «Инфекционные болезни».

Предназначено для студентов 4–6-го курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов, а также может быть использовано врачами всех специальностей, оказывающих помощь пациентам с сепсисом.

УДК 616.94-07-08(075.8)

ББК 55.14я73

Учебное издание

Карпов Игорь Александрович
Горбич Юрий Леонидович
Кулагин Алексей Евгениевич и др.

СЕПСИС: ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ АНТИМИКРОБНОЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. А. Карпов

Редактор А. В. Лесив

Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 04.10.19. Формат 60´84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 40 экз. Заказ 596.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,

распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0419-7

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2019

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 6 академических часов.

Одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения продолжает оставаться летальность от инфекционной патологии, основную долю в которой играют смертельные исходы, связанные с развитием у пациентов тяжелых пневмоний и сепсиса. С целью улучшения диагностики, лечения и профилактики сепсиса в 2017 г. ВОЗ отнесла сепсис к приоритетным проблемам здравоохранения в мировом масштабе. По расчетным данным, основанным на эпидемиологических исследованиях, сепсис развивается у 19 млн человек ежегодно, причем наибольшее его количество приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В странах с высоким уровнем дохода сепсис и септический шок также являются значимой проблемой. В США ежегодно сепсис развивается более чем у 750 тыс. пациентов, а смертность от сепсиса составляет от одной трети до половины всех летальных исходов в больничных организациях здравоохранения. В Великобритании с сепсисом связаны до 27 % всех госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Необходимо отметить, что частота септических состояний в течение последнего десятилетия имеет выраженную тенденцию к росту как в связи с увеличением продолжительности жизни населения, удельного веса пациентов с иммунодефицитными состояниями и числа инвазивных вмешательств, так и в связи с ростом резистентности ключевых микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Кроме того, резистентность к антибиотикам является одной из ведущих причин летальности при сепсисе, обуславливая более 700 тыс. летальных исходов в год с потенциальной возможностью увеличения данного числа до 10 млн в год к 2050 г. при сохранении имеющихся тенденций нарастания устойчивости на фоне медленной разработки новых антимикробных лекарственных средств.

Ориентировочное количество летальных исходов у пациентов с сепсисом и септическим шоком составляет более 5 млн случаев в год, при этом до 2,8 млн приходится на страны с высоким уровнем дохода на душу населения. По данным большинства исследований, летальность от сепсиса варьирует от 20 до 40 % в зависимости от страны, типа стационара и особенностей пациентов, включенных в исследование, достигая 60–80 % у пациентов с развитием септического шока. В связи с развитием системы оказания помощи пациентам с сепсисом и септическим шоком, оптимизацией диагностики и высокой настороженностью врачей в отношении септических состояний в некоторых странах наблюдается тенденция к снижению летальности при данных состояниях. В частности, в Австралии и Новой Зеландии с 2000 по 2012 гг. летальность в больничных организациях здравоохранения среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с сепсисом и септическим шоком снизилась с 35 до 28 %. Однако по мнению большинства исследователей реальная летальность, обусловленная данной нозологией, гораздо выше, т. к. имеющийся в различных странах статистический учет заболе-

ваемости не учитывает сепсис, развивающийся как осложнение других инфекций, а также возникающий у лиц с терминальными заболеваниями (онкогематологические заболевания, терминальная стадия хронической болезни почек, цирроз печени и т. д.).

Цель занятия: усвоить теоретические и практические основы диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с внебольничным сепсисом и сепсисом, связанным с оказанием медицинской помощи.

Задачи занятия:

1. Изучить:

– этиологию внебольничного сепсиса и сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, социально-экономическую значимость септических состояний;

– современную классификацию и патогенез сепсиса;

– особенности клинических проявлений различных вариантов сепсиса;

– принципы диагностики сепсиса;

– принципы антимикробной и патогенетической терапии сепсиса;

– профилактические мероприятия при сепсисе.

2. Ознакомиться с инструктивно-методическими документами, регламентирующими оказание медицинской помощи пациентам с сепсисом.

3. Научиться:

– определять возможную этиологию сепсиса, исходя из места его возникновения и локализации первичного очага;

– устанавливать клинический диагноз пациенту с сепсисом на основании современной классификации;

– определять показания к назначению диагностических методов, применяемых при диагностике сепсиса, и оценивать их результаты;

– следовать алгоритму антимикробной терапии у пациентов с сепсисом.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

– из микробиологии, вирусологии и иммунологии: морфологию и свойства ключевых возбудителей сепсиса, микробиологические методы диагностики, антиинфекционный приобретенный иммунитет;

– патологической физиологии: принципы формирования воспалительной реакции организма;

– эпидемиологии: принципы дезинфекции, стерилизации, инфекционный контроль.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Сформулируйте принципы развития иммунного ответа на внедрение инфекционного агента.

2. Охарактеризуйте микробиологические особенности *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *MSSA*.

3. Охарактеризуйте микробиологические особенности *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcus spp.*, *MRSA*.

4. Изложите принципы бактериологического метода исследования.
5. Укажите основные принципы инфекционного контроля в больничной организации здравоохранения.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Назовите ключевых возбудителей внебольничного сепсиса.
2. Назовите основных возбудителей сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи.
3. Охарактеризуйте основные клинические проявления различных вариантов сепсиса.
4. Изложите современную классификацию сепсиса.
5. Укажите показания и принципы выполнения бактериологического исследования крови при сепсисе.
6. Охарактеризуйте диагностическую значимость бактериологического исследования крови при сепсисе.
7. Укажите дополнительные методы диагностики сепсиса.
8. Изложите основные принципы терапии сепсиса.
9. Назовите и охарактеризуйте основные подходы к антимикробной терапии сепсиса.
10. Назовите и охарактеризуйте основные принципы патогенетической терапии сепсиса.
11. Укажите основные подходы к инфузионной терапии и использованию вазоактивных лекарственных средств при сепсисе.
12. Укажите профилактические мероприятия, проведение которых целесообразно для предотвращения развития сепсиса.

ЭТИОЛОГИЯ

Сепсис — клинико-патогенетическая форма любого инфекционного заболевания, при которой либо в связи с тяжелым преморбидным фоном, либо из-за высокой вирулентности, большого количества или неестественного пути проникновения микроба в организм резистентность последнего настолько сорвана, что микробные очаги воспаления из мест уничтожения, подавления и локализации микроба превращаются в места их бурного размножения и в источники повторной генерализации.

Основными источниками сепсиса являются инфекции нижних дыхательных путей, органов брюшной полости (кишечник, желчевыводящие пути и др.), мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Сепсис может быть вызван абсолютно любым инфекционным агентом, однако основными возбудителями сепсиса являются бактерии и грибы. Основными бактериальными возбудителями внебольничного сепсиса являются *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA), представители семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом *Escherichia coli* и *Klebsiella pneu-*

moniae), Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria spp., Yersinia enterocolitica. Среди потенциальных возбудителей сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, в настоящее время преобладают представители семейства Enterobacteriaceae (главным образом K. pneumoniae), Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus (преимущественно метициллин-резистентный Staphylococcus aureus (MRSA)), Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Clostridium spp. (C. perfringens, C. septicum).

Грибковый сепсис преимущественно связан с оказанием медицинской помощи и наиболее часто вызывается грибами родов Candida (C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis и др.) и Aspergillus (A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus).

Основными факторами риска развития грибкового сепсиса выступают:

- мультифокальная колонизация грибом;
- длительное использование антибактериальных препаратов;
- наличие центрального венозного катетера;
- обширные интраабдоминальные вмешательства;
- острый (особенно некротизирующий) панкреатит;
- полное парентеральное питание пациента;
- проведение почечно-заместительной терапии на фоне острой почечной недостаточности;
- нейтропения;
- наличие искусственных имплантатов;
- использование препаратов, угнетающих иммунитет (глюкокортикостероиды, цитостатики, иммуномодуляторы);
- наличие у пациента онкологической патологии (особенно заболеваний системы крови);
- возраст старше 75 лет.

Кроме того, возбудителями сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, в ряде случаев могут являться коагулаза-негативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) при условии исключения контаминации данными микроорганизмами, которые являются обитателями кожных покровов человека, при заборе крови для микробиологического исследования (см. раздел «Диагностика»).

Считается возможным развитие сепсиса, вызванного вирусами у пациентов на фоне выраженной иммуносупрессии. Основными этиологическими агентами вирусного сепсиса у данной группы пациентов выступают цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус *Varicella-zoster* и вирус Эпштейна–Барр.

Спектр вероятных возбудителей нозокомиальных инфекций, как правило, определяется особенностями конкретного медицинского учреждения, локализация очага инфекции позволяет определить спектр наиболее вероятных возбудителей (табл. 1).

Этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага инфекции

Первичный очаг	Основные возбудители
<i>Внебольничный сепсис</i>	
Неизвестный источник ¹	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.
Верхние дыхательные пути	<i>Streptococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp. ² , <i>Bacteroides</i> spp. ²
Нижние дыхательные пути	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp.
Одонтогенный сепсис	<i>Fusobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.
Почки, мочевыводящие пути	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.
Инфекции кожи и мягких тканей	<i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>S. pyogenes</i> , анаэробы (реже)
Инфекции органов малого таза	<i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.
<i>Сепсис, связанный с оказанием медицинской помощи</i>	
Неизвестный источник	<i>S. aureus</i> (в том числе MRSA), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (в том числе БЛРС+), анаэробы
Катетер-ассоциированная инфекция кровотока	<i>S. aureus</i> , CNS, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (<i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp.), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.
Ранняя вентилятор-ассоциированная пневмония	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , MSSA
Поздняя вентилятор-ассоциированная пневмония	MRSA, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (БЛРС+)
Интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза	<i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>B. fragilis</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., MRSA
Инфекции мочевыводящих путей (в том числе ассоциированные с использованием мочевого катетера)	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (<i>Enterobacter</i> spp., <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Proteus</i> spp.), <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов	<i>S. aureus</i> (чаще MRSA), <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., анаэробы
Инфекции ЦНС (гнойный менингит, абсцесс мозга и т. д.) после нейрохирургических вмешательств	<i>Acinetobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> (чаще MRSA)

Первичный очаг	Основные возбудители
Нозокомиальная инфекция у пациента с нейтропенией или иммунодефицитом другого генеза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
Новорожденные дети	Стрептококки группы В, <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>L. monocytogenes</i>

¹Источник сепсиса считается неизвестным, если при обследовании пациента не был обнаружен первичный очаг.

²Являются возбудителями при развитии сепсиса на фоне затяжных и хронических синуситов, отитов, острого и хронического мастоидита.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе современной концепции патогенеза сепсиса лежат механизмы ответа иммунной системы человека на внедрение патогенных микроорганизмов. Врожденная иммунная система способна обнаруживать внедрение патогенов путем ограниченного числа паттерн-распознающих рецепторов (PRRs — pattern-recognition receptors). Данные рецепторы распознают консервативные последовательности, экспрессируемые микроорганизмами, которые известны как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs — pathogen-associated molecular patterns). Примерами таких последовательностей являются липополисахарид, продуцируемый всеми патогенными грамотрицательными бактериями, пептидогликан, липопептиды, липотейхоевая кислота (компонент клеточной стенки грамположительных бактерий), флагеллин (белок, задействованный в органеллах движения бактерий) и бактериальная ДНК. Кроме того, PRRs также способны детектировать эндогенные медиаторы, высвобождаемые при повреждении, сигнализируя макроорганизму о надвигающейся опасности — алармины, или молекулярные паттерны, связанные с опасностью (DAMPs — danger-associated molecular patterns). Наиболее распространенные алармины — белок теплового шока, фибриноген, гиалуроновая кислота и HMGB-1.

Ключевую роль в инициации клеточного врожденного иммунитета играет специфическое семейство PRRs, получивших название толл-лайк рецепторы (TLRs — toll-like receptors). TLRs передают сигнал клеткам иммунной системы через ряд промежуточных белков (MyD88, TIRAP, TRIF и TRAM), которые являются протеинкиназами, участвующими в распознавании и ответе на молекулы микробов. В распознавании бактерий и индукции врожденного иммунитета задействованы и другие рецепторы, например, цитоплазматические PRRs семейства NOD (NLRs — NOD-like receptors), однако их роль в патогенезе сепсиса менее изучена по сравнению с TLRs. Триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках (TREM-1) в свою очередь усиливают иммунный ответ, опосредованный TLRs и NLRs.

Результатом стимуляции вышеуказанных рецепторов является активация продукции в цитозоле клеток иммунной системы ядерного фактора каппа-би (NF- κ B), который проникает в ядро, связывается с участками инициации транскрипции и вызывает транскрипцию медиаторов воспаления (простагландины, лейкотриены, ФНО- α , ИЛ-1b, хемокины и т. д.).

В благоприятных случаях воспалительный ответ контролируется путем внутриклеточной сигнализации, продукции антагонистов, нейтрализующих провоспалительные цитокины, продукции противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-10) и подавления экспрессии провоспалительных генов. В то же время при сепсисе по окончательно не выясненным пока причинам нормальный полезный для макроорганизма воспалительный ответ, сражающийся с инфекцией, трансформируется в системный воспалительный ответ (SIRS — синдром системного воспалительного ответа) вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов и дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами с преобладанием первых. Данное явление получило название *цитокиновый шторм*. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов приводит к гиперпродукции радикалов кислорода, супероксид анионов и нитрата азота, способствуя повреждению тканей и дальнейшему усилению воспалительных реакций.

Одновременно с продукцией провоспалительных цитокинов нарастает компенсаторный синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, антагонист рецепторов ИЛ-1, трансформирующий фактор роста b, растворимые рецепторы к ФНО- α и ИЛ-1, глюкокортикостероиды), которые уменьшают явления воспаления, но вызывают длительное состояние иммуносупрессии (*иммунный паралич*). Данное явление получило название синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) и также является, по сути, дисфункцией иммунной системы, но уже в другую сторону, предрасполагает к неконтролируемому иммунной системой развитию инфекционного процесса и дополнительному повреждению органов и тканей за счет жизнедеятельности микроорганизмов.

Результатом вышеприведенных изменений является нарушение гомеостаза, проявляющегося в неконтролируемом каскаде патологических реакций в системах коагуляции, фибринолиза и воспаления. Данные патологические реакции происходят одновременно, потенцируя друг друга, вызывая в дальнейшем повреждение эндотелия сосудов, нарушения микроциркуляции, ДВС-синдром, ишемию и, как следствие — нарушение адекватного снабжения органов и тканей кислородом и питательными веществами, что в свою очередь приводит к развитию полиорганной недостаточности. В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые, дистальные по отношению к цитокинам факторы повреждающего воздействия: промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высокой концентрации (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической систем, перекисное окисление липидов,

нейромедиаторы), продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), токсины кишечного происхождения (индол, скатол, путресцин).

Таким образом, развитие органно-системных повреждений при сепсисе связано прежде всего с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и иных клеток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода. Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной, трудноуловимой. Однако и этот «проскок» способен запускать у предрасположенных лиц выброс провоспалительных цитокинов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Впервые консенсусный подход к постановке диагноза сепсиса, в основу которого было положено понятие синдрома системного воспалительного ответа, был выработан в 1991 г. на совместной конференции Американского общества специалистов по заболеваниям грудной клетки и Международного общества реаниматологов (АССР/SCCM). Принятые определения сепсиса и сопутствующих состояний претерпели ряд существенных изменений, и согласно действующей в настоящее время классификации SEPSIS-3 выделяют сепсис и септический шок.

Сепсис — жизнеугрожающее нарушение функции органа или органов, развивающееся вследствие патологического ответа макроорганизма на инфекцию.

Нарушение функции органа (органов) в данном случае определяется как резкое изменение оценки состояния пациента по *шкале SOFA* (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment — Оценка вторичной (сепсис-ассоциированной) недостаточности органов) ≥ 2 пункта обусловленное инфекцией (табл. 2).

При этом следует учитывать, что в случае отсутствия на более раннем этапе оказания медицинской помощи предыдущее значение оценки состояния пациента по шкале SOFA принимается за ноль.

Шкала SOFA

Орган (система органов)/критерий	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхательная система					
PaO ₂ /FiO ₂ ¹ , мм рт. ст. (кПа)	≥ 400 (≥ 53,3)	< 400 (< 53,3)	< 300 (< 40)	< 200 (< 26,7) с респираторной поддержкой	< 100 (< 13,3) с респираторной поддержкой
Коагуляция					
Количество тромбоцитов, · 10 ⁹ /л	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень					
Общий билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система ²	АД _{ср} ≥ 70 мм рт. ст. ³	АД _{ср} < 70 мм рт. ст.	Допамин < 5 или добутамин (любая доза)	Допамин 5,1–15 или адреналин ≤ 0,1 или норадреналин ≤ 0,1	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1
Центральная нервная система					
Значение по шкале оценки комы Глазго (Glasgow Coma Scale score)	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки					
Креатинин, мкмоль/л	< 110	110–170	171–299	300–440	> 440
Диурез, мл/день	–	–	–	< 500	< 200

¹PaO₂ — парциальное давление кислорода, FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе.

²Дозы катехоламинов даны из расчета мкг/кг/мин как минимум в течение 1 ч.

³АД_{ср} — среднее артериальное давление.

Шкала SOFA предназначена преимущественно для использования в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где оказывается медицинская помощь подавляющему большинству пациентов с сепсисом. Ее использование в других отделениях, особенно в приемных отделениях и на этапе оказания амбулаторной или скорой медицинской помощи, является затруд-

нительным. С другой стороны, диагноз сепсиса должен иметь возможность установить врач любой специальности, обладающий минимальным оснащением, т. к. задержка с постановкой данного диагноза, а соответственно и задержка с назначением антимикробной терапии, значительно повышают летальность у пациентов с сепсисом. В связи с этим за пределами отделений реанимации и интенсивной терапии, а также для экстренной примерной оценки нарушения функции органа (органов) у тяжелых пациентов или пациентов, состояние которых быстро ухудшается, возможно использовать **быстрый вариант шкалы SOFA** (quick SOFA — qSOFA):

- частота дыхания ≥ 22 /мин;
- нарушение сознания;
- систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.

При этом, как и в шкале SOFA, значимым считается появление 2 и более признаков, указанных в шкале qSOFA.

Резкое изменение оценки состояния пациента по шкале qSOFA на более чем 2 балла, обусловленное инфекцией, позволяет поставить предположительный диагноз сепсиса и требует госпитализации пациента с дальнейшей оценкой его состояния по полной шкале SOFA.

В педиатрической практике, особенно у детей первых лет жизни, использование шкалы SOFA практически невозможно из-за ряда физиологических особенностей на различных этапах развития ребенка. В настоящее время для педиатрической практики разработана так называемая **педиатрическая шкала SOFA**, которая приведена ниже (табл. 3).

Таблица 3

Педиатрическая шкала SOFA

Орган (система органов)/критерий	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхательная система					
PaO ₂ /FiO ₂ ¹ , мм рт. ст./%	≥ 400	< 300–399	200–299	100–199 с респираторной поддержкой	< 100 с респираторной поддержкой
или SpO ₂ /FiO ₂ ²	≥ 292	264–291	221–264	148–220 с респираторной поддержкой	< 148 с респираторной поддержкой
Коагуляция					
Количество тромбоцитов, · 10 ⁹ /л	≥ 150	100–149	50–99	20–49	< 20
Печень					
Общий билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204

Орган (система орга- нов)/критерий	Баллы				
	0	1	2	3	4
Сердечно-сосудистая система (среднее АД в рамках возрастной группы или инфузия вазопрессоров, мм рт. ст. или мкг/кг/мин ³)					
< 1 месяца	≥ 46	< 46	Допамин ≤ 5 или добутамин (любая доза)	Допамин 5,1–15 или адреналин ≤ 0,1 или норадрена- лин ≤ 0,1	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадрена- лин > 0,1
1–11 месяцев	≥ 55	< 55			
12–23 месяца	≥ 60	< 60			
24–59 месяцев	≥ 62	< 62			
60–143 месяца	≥ 65	< 65			
144–216 месяцев	≥ 67	< 67			
> 216 месяцев	≥ 70	< 70			
Центральная нервная система					
Значение по шкале оценки комы Глазго ⁴ (Glasgow Coma Scale score)	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки (креатинин в рамках возрастной группы, мкмоль/л)					
< 1 месяца	< 71	71–87	88–105	106–140	≥ 141
1–11 месяцев	< 26	26–43	44–70	71–105	≥ 106
12–23 месяца	< 35	35–52	53–96	97–131	≥ 132
24–59 месяцев	< 53	53–78	79–140	141–202	≥ 203
60–143 месяца	< 62	62–96	97–158	159–229	≥ 230
144–216 месяцев	< 88	88–149	150–255	256–370	≥ 371
> 216 месяцев	< 106	106–176	177–308	309–441	≥ 442

¹PaO₂ — парциальное давление кислорода; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе.

²SpO₂ — периферическая сатурация. Значения SpO₂ ≤ 97 % включаются в расчет.

³Дозы катехоламинов даны из расчета мкг/кг/мин как минимум в течение 1 ч.

⁴Используется педиатрическая модификация шкалы ком Глазго.

Вне зависимости от модификации шкалы SOFA (для взрослых пациентов, для пациентов детского возраста) ее значение должно рассчитываться за период в 1 сут (24 ч). В течение 24-часового промежутка для оценки пациента по шкале SOFA используется наихудшее значение каждого из показателей, включенных в шкалу и отражающих состояние 6 систем организма. В случае если за 24 ч значение показателя не определялось (не было зафиксировано), его значение считается нормальным и в оценке пациента по шкале SOFA для характеристики соответствующей системы указывается 0 (ноль).

Септический шок — сепсис, характеризующийся продолжительной гипотензией, требующей назначения вазопрессоров для поддержания АД_{ср} > 65 мм рт. ст., и уровнем лактата в сыворотке крови > 2 ммоль/л несмотря на адекватную инфузионную терапию.

Кроме вышеприведенной международной классификации сепсиса существует еще несколько классификаций, используемых в клинической практике.

Классификация сепсиса:

- 1) в зависимости от **места возникновения**:
 - внебольничный;
 - сепсис, связанный с оказанием медицинской помощи (нозокомиальный).
- 2) в зависимости от **этиологического агента**:
 - бактериальный;
 - грибковый;
 - вирусный;
 - смешанный.
- 3) в зависимости от **места локализации первичного инфекционного очага**:
 - пневмогенный;
 - одонтогенный;
 - уросепсис;
 - интраабдоминальный;
 - катетер-ассоциированный;
 - ...
 - криптогенный (сепсис, когда местонахождение первичного инфекционного очага не установлено по результатам обследования пациента).
- 4) в зависимости от **клинического течения**:
 - острейший (фульминантный, молниеносный) — сепсис, при котором клиническая картина заболевания разовьется в первые часы или по крайней мере сутки;
 - острый — сепсис, протекающий в сроки до 3 месяцев от начала заболевания;
 - подострый (затяжной) — сепсис, протекающий в сроки от 3 до 6 месяцев.

ДИАГНОСТИКА

Постановка (или предположение) диагноза сепсиса входит в функциональные обязанности врача любой специальности вне зависимости от стажа и места работы.

В настоящее время международным экспертным сообществом настоятельно рекомендуется ежедневный скрининг тяжелых пациентов, имеющих риск инфицирования, особенно пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, для своевременного выявления как минимум клинических признаков сепсиса и как можно более раннего начала адекватной антимикробной и патогенетической терапии.

Микробиологическое исследование крови. Золотым стандартом в диагностике сепсиса является бактериологическое исследование периферической крови (гемокультура).

Клиническая значимость регистрации бактериемии:

- подтверждение диагноза и определение этиологии инфекционного процесса;
- доказательства механизма развития (например, катетер-ассоциированный сепсис);
- для некоторых ситуаций аргументация тяжести течения патологического процесса (например, инфекционный эндокардит);
- обоснование выбора или смены режима антибиотикотерапии;
- оценка эффективности терапии.

Отсутствие бактериемии не должно исключать возможность диагноза при наличии критериев сепсиса!

При соблюдении строгих требований к правильному забору материала и использовании современных микробиологических методик положительная гемокультура при сепсисе наблюдается более чем в 50 % случаев. При выделении типичных патогенов (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, грибы) для постановки диагноза, как правило, достаточно одного положительного результата. Однако при выделении микроорганизмов, являющихся кожными сапрофитами и способных контаминировать образец (*S. epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуются как минимум две положительные гемокультуры.

Для проведения адекватного микробиологического исследования крови следует строго соблюдать следующие правила:

1. Кровь для исследования необходимо брать до назначения антибиотиков. Если пациент уже получает антибактериальную терапию, то кровь следует брать непосредственно перед очередным введением препарата.

2. Стандартом исследования крови на стерильность является забор материала из двух периферических вен с интервалом до 30 мин, при этом из каждой вены кровь необходимо отбирать в два флакона (со средами для выделения аэробов и анаэробов).

Забор крови на самом пике лихорадки не повышает чувствительности метода.

3. Дополнительно рекомендуется произвести забор крови из каждого сосудистого катетера, если он был установлен за 48 ч или более до исследования.

4. Кровь для исследования необходимо брать из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии.

5. Брать кровь из периферической вены следует, тщательно соблюдая правила асептики. Кожу в месте венепункции дважды обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии

в течение 1 мин. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70%-ным спиртом. Каждую пробу (около 10 мл крови или в объеме, рекомендованном инструкцией производителя флаконов) забирают в отдельный шприц.

6. При наличии установленного (предполагаемого) инфекционного очага следует проводить микробиологическое исследование субстрата (мочи, ликвора, мокроты и т. д.) из вероятного очага инфекции и периферической крови. Если из предполагаемого очага инфекции и периферической крови выделяется один и тот же микроорганизм, его этиологическую роль в развитии сепсиса следует считать доказанной.

7. При наличии факторов риска грибковой этиологии сепсиса дополнительно следует выполнять посев крови на специальные селективные среды (среда Сабуро).

Биологические лабораторные маркеры сепсиса. Одним из наиболее значимых ограничений использования бактериологического исследования крови для подтверждения диагноза является продолжительное время, необходимое для выполнения данного исследования (не менее 72 ч). Кроме того, гемокультура может быть ложноотрицательной у пациентов, заболевание которых вызвано медленно растущими микроорганизмами, микроорганизмами, требующими особых условий культивирования или присутствующими в малых концентрациях, а также у пациентов, получающих на момент взятия крови для исследования антимикробную терапию. Вследствие этого в настоящее время наблюдается интенсивное развитие методик, основанных на определении различных биологических лабораторных маркеров (биомаркеров). Существующие в настоящее время биомаркеры сепсиса позволяют более эффективно исключать наличие инфекции, чем подтверждать ее присутствие, т. е. обладают в основном отрицательной предикативной ценностью. Биомаркеры также потенциально могут использоваться для прогнозирования развития органной дисфункции, для определения режима эмпирической антибактериальной терапии, а также контроля за эффективностью проводимого лечения.

Из всего многообразия разработанных биомаркеров сепсиса только некоторые имеют доказательную базу, основанную на крупных международных рандомизированных исследованиях, и широко внедрены в клиническую практику: С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) — преимущественно для идентификации бактериальной этиологии, маннан/антиманнан и 1,3-β-D-глюкан — для грибковой этиологии сепсиса. Однако стоит отметить, что даже эти маркеры не являются строго специфичными для подтверждения наличия инфекции и, соответственно, наличия сепсиса.

Уровень **СРБ**, как острофазового белка, повышается практически при любом состоянии, сопровождающемся развитием воспалительной реакции и разрушением клеток, в том числе при ревматоидном артрите. Кроме того, его повышение происходит через 12–24 ч от начала инфекционного процесса, что резко снижает его диагностическую ценность в начальном периоде сепсиса, когда эффект от начатой антимикробной терапии максимален. Учи-

тывая неспецифичность СРБ, изменения его уровня в динамике обладают большей диагностической ценностью, чем однократное определение.

ПКТ представляет собой предшественника гормона кальцитонина и присутствует в сыворотке крови здоровых людей в очень низких концентрациях (0,033 нг/мл). Однако при развитии инфекционного процесса в течение 2–4 ч его уровень повышается более чем в 1000 раз, достигая пика через 6–8 ч. Пороговым значением, указывающим на необходимость назначения антибактериальной терапии при наличии клинической симптоматики, служит повышение уровня ПКТ свыше 0,25 мкг/л. При получении ПКТ ниже 0,25 мкг/л, но сохраняющемся подозрении на наличие бактериальной инфекции, рекомендуется повторно определить уровень ПКТ через 6–24 ч. При отсутствии роста уровня ПКТ в динамике вероятность наличия бактериальной инфекции не превышает 5 %.

Рекомендуется динамическое определение уровня ПКТ (1 раз в 2–3 дня) у пациентов, находящихся на антибактериальной терапии для контроля за эффективностью проводимой терапии и определения времени ее отмены. Снижение ПКТ на 25–35 % в течение 3 дней указывает на эффективность проводимой антибактериальной терапии. Снижение ПКТ на 80–90 % от максимального уровня, зафиксированного у данного пациента, может служить основанием для отмены антибактериальной терапии.

Определение ПКТ особенно актуально для дифференциальной диагностики бактериального сепсиса, однако необходимо учитывать, что его уровень может быть ниже порогового значения (0,25 мкг/л) у пациентов с дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточностью, а также у пациентов с тяжелыми множественными сопутствующими заболеваниями, что связано с более медленным ростом уровня ПКТ у данной категории пациентов. Кроме того, ложноотрицательные низкие уровни ПКТ могут наблюдаться на ранних этапах инфекционного процесса (в первые 6 ч), у пациентов с подострым эндокардитом, а также при локализованных инфекциях. Высокие ложноположительные уровни ПКТ могут наблюдаться:

- в первые 72 ч после тяжелой травмы, обширного хирургического вмешательства, обширных ожогов, применения иммуноглобулинов и прочих лекарственных средств, стимулирующих выделение провоспалительных цитокинов;

- у пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями;
- у пациентов с малярией, вызванной *Pl. falciparum*;
- у пациентов с продолжительным или тяжелым кардиогенным шоком, продолжительным нарушением кровоснабжения органов;
- у пациентов с мелкоклеточным раком легкого или с С-клеточной карциномой щитовидной железы;
- у пациентов с острым панкреатитом;
- у пациентов с инфарктом миокарда;
- у реципиентов после пересадки почки;
- у новорожденных детей в первые 48 ч после рождения.

В вышеперечисленных случаях как ложноотрицательных, так и ложноположительных значений ПКТ при наличии подозрения на бактериальный сепсис также рекомендуется повторить определение уровня ПКТ через 6–24 ч. При отсутствии динамики уровня ПКТ назначение/продолжение антибактериальной терапии не показано.

Ввиду длительного времени, необходимого для выполнения микологического исследования крови (не менее 5 сут), а также его чувствительности, не превышающей 50–75 %, при подозрении на грибковую этиологию сепсиса и наличии возможности, одновременно с посевом крови на специальную питательную среду необходимо выполнить определение уровня *1,3-β-D-глюкана* или *маннана/антиманнана* в сыворотке крови ввиду высокой отрицательной предикативной ценности обоих методов в отношении наиболее частых возбудителей грибковых инфекций в общесоматических стационарах *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*

Кроме вышеперечисленных биомаркеров достаточно широко обсуждается возможность использования в диагностике сепсиса *пресепсина (ПСП) (sCD14-ST)*. Данный маркер является чрезвычайно перспективным с позиций патофизиологии сепсиса, т. к. представляет собой продукт превращений мембранного белка (рецептора) моноцитов/макрофагов (mCD14) под воздействием эндотоксинов бактериальной клетки, уровень которого повышается только при воспалительных процессах, сопровождающихся фагоцитозом, и коррелирует с их выраженностью и тяжестью течения. Однако в настоящее время данный биомаркер не рекомендован для рутинного использования в клинической практике вследствие недостаточной стандартизации.

Другие методы диагностики сепсиса. В диагностике сепсиса также возможно использовать методики, основанные на исследовании крови с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (SeptiFast[®], SeptiTest[®] и др.) или гибридизации *in situ* (например, PNA-FISH — Peptide nucleic acid fluorescent *in situ* hybridization), которые позволяют определить этиологию септического процесса в течение нескольких часов после забора материала от пациента, причем их чувствительность и специфичность достигает 94–99 и 98 % соответственно.

Однако в настоящее время данные методики можно применять лишь как дополнение к традиционному микробиологическому исследованию, т. к. они отлично идентифицируют микроорганизм, но неспособны дать детальную информацию о его чувствительности к антимикробным лекарственным средствам. Дополнительными негативными моментами являются: способность идентифицировать только заранее predetermined спектр микроорганизмов и относительно высокая вероятность ложноположительных результатов исследования в связи с контаминацией.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Эффективное лечение сепсиса возможно только при условии санации воспалительно-гнойного очага (хирургическая санация очага инфекции и/или адекватная антимикробная терапия) и проведения адекватной интенсивной терапии.

Терапия сепсиса включает:

1) контроль очага воспаления (персистирующий воспалительный очаг резко увеличивает тяжесть течения сепсиса и летальность):

- хирургическая санация;
- антимикробные препараты (не эффективны на фоне не санированного хирургического очага);

2) восстановление и поддержание транспорта кислорода:

- гемодинамическая поддержка;
- респираторная поддержка;

3) метаболическое обеспечение:

- энергетически пластическое обеспечение;
- контроль гликемии;
- профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта;
- иммунозаместительная терапия и детоксикация.

Санация очага сепсиса. При наличии установленного инфекционного очага его хирургическое санирование является первостепенным мероприятием в лечении сепсиса. Всегда, если это возможно, абсцессы должны быть вскрыты и дренированы, инфицированные чужеродные материалы, например сосудистые протезы или сердечные клапаны, удалены. Венозные катетеры представляют значительный риск развития инфекции и должны быть удалены, если место инъекции гиперемировано, содержит гнойный секрет, после обеспечения другого сосудистого доступа.

Хирургическое вмешательство имеет при этом временный приоритет: вскрытие абсцесса или его дренирование, перитонеальный лаваж и даже большие торакальные операции при эмпиеме плевры, медиастените или абсцессе легкого не терпят промедления и должны сопровождаться поддерживающими мероприятиями, направленными на стабилизацию гемодинамики (дифференцированная терапия катехоламинами, инфузионная терапия). Особый случай представляет собой некротический панкреатит, при котором тактика должна быть сначала консервативной. И только при условии формирования выраженной демаркационной линии между пораженной и непораженной тканью рекомендуется хирургическое вмешательство.

Антимикробная терапия при сепсисе. Важнейшими элементами антибактериальной терапии, влияющими на исход заболевания, являются ее адекватность и время назначения с момента установления диагноза.

При выборе антибиотика необходимо принимать во внимание следующие факторы:

- тяжесть состояния пациента;
- место возникновения (внебольничные условия или стационар);
- локализацию инфекции;
- состояние иммунного статуса;
- аллергоанамнез;
- функцию почек.

В эмпирическую терапию сепсиса должны входить препарат или препараты, активные в отношении всего спектра предполагаемых возбудителей и способные проникать и накапливаться в достаточной концентрации в органе или ткани, где расположен первичный септический очаг. Комбинированная антимикробная терапия однозначно рекомендуется при развитии тяжелого сепсиса у пациентов на фоне нейтропении, а также у пациентов с сепсисом, вызванным мультирезистентными микроорганизмами (например, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* или *A. baumannii*) (табл. 4).

Таблица 4

Стартовая антимикробная терапия сепсиса в зависимости от места возникновения при неизвестном первичном очаге

Место возникновения сепсиса	Варианты антимикробной терапии
Внебольничный сепсис	Цефепим или цефотаксим, или цефтриаксон ± метронидазол или клиндамицин; пиперациллин/тазобактам; левофлоксацин ± метронидазол или клиндамицин; моксифлоксацин; эртапенем
Связанный с оказанием медицинской помощи	Имипенем или меропенем, или дорипенем + линезолид или ванкомицин, или тейкопланин, или даптомицин ± колистин. Цефоперазон/сульбактам + линезолид или ванкомицин, или тейкопланин, или даптомицин ± колистин

В случае назначения в качестве эмпирической антимикробной терапии нескольких препаратов ее продолжительность не должна превышать 3–5 дней, т. к. после получения данных микробиологического исследования и установления этиологии сепсиса следует отменить препараты, не оказывающие воздействия на микроорганизм, вызвавший развитие септического процесса (деэскалационная терапия).

При сепсисе антимикробные препараты необходимо вводить только внутривенно (при невозможности — внутриартериально), подбирая максимальные дозы и режимы дозирования по уровню клиренса креатинина. Ограничением к применению препаратов для приема внутрь и внутримышечного введения является возможное нарушение абсорбции в желудочно-кишечном тракте и нарушение микроциркуляции и лимфооттока в мышцах.

Применение антибактериальной терапии не означает необходимости одновременного назначения противогрибковых препаратов с целью профи-

лактики инфекции, вызванной грибами. Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивных грибковых инфекций рекомендуется только для пациентов с высоким риском возникновения этого осложнения.

Длительность адекватной антибактериальной терапии обычно не должна превышать 5–10 дней. Как правило, более длительная антимикробная терапия требуется:

- 1) при сохранении некоторых клинических симптомов сепсиса на фоне общей положительной динамики заболевания;
- 2) наличии недренированных очагов инфекции;
- 3) стафилококковом (особенно вызванном MRSA) или грибковом сепсисе;
- 4) локализации септического очага в костях или эндокарде;
- 5) наличии у пациента иммунодефицита (в том числе нейтропении).

Необходимо добиться устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном инфекционном очаге, доказать исчезновение бактериемии и отсутствие новых инфекционных очагов, купировать реакцию системного воспаления. Для контроля эффективности, а также определения времени отмены антибактериальной терапии возможно использование биомаркеров сепсиса (см. раздел «Диагностика»).

Следует отметить, что оценку клинической эффективности проводимой эмпирической антибактериальной терапии необходимо проводить минимум через 48 ч после ее начала. При клинической эффективности антибактериальную терапию продолжают стартовыми препаратами с последующей деэскалацией (отмена ранее назначенных препаратов, которые не обладают активностью в отношении установленного возбудителя, при условии продолжения антимикробной терапии препаратами, активными в отношении возбудителя) после определения этиологии сепсиса. При отсутствии клинического эффекта антимикробные препараты необходимо заменить с учетом результатов микробиологического исследования или, если таковых не имеется, на препараты, перекрывающие «пробелы» в активности стартовых антибиотиков, принимая во внимание возможную резистентность возбудителей (рис.).

Патогенетическая терапия сепсиса и септического шока. Целями интенсивной терапии сепсиса (у взрослых) являются поддержание:

- центрального венозного давления ≥ 8 мм рт. ст. (12–15 мм рт. ст. для пациентов на ИВЛ);
- АД_{ср} ≥ 65 мм рт. ст. (чаще дают ≥ 60 мм рт. ст. в интервале 60–90 мм рт. ст., при АД_{ср} > 90 мм рт. ст. — вазодилататоры);
- сатурация венозной крови (SvO₂) ≥ 70 %;
- SaO₂ ≥ 93 %, PaO₂ > 60 мм рт. ст., PaCO₂ 35–45 мм рт. ст.;
- лактат плазмы $\leq 2,2$ ммоль/л.

В случае отсутствия возможности измерить сатурацию крови можно использовать уровень молочной кислоты (лактата) для контроля адекватности перфузии тканей. Снижение уровня лактата до нормальных значений

(при условии того, что он был изначально повышен) свидетельствует о нормализации перфузии тканей.



Рис. Алгоритм проведения антибактериальной терапии при сепсисе

Инфузионная терапия. Начальная инфузионная терапия при сепсисе проводится кристаллоидными растворами из расчета до 30 мл/кг за первые 3 ч (в отдельных случаях необходимы более высокая скорость и большие объемы вводимой жидкости). При большом объеме вводимых кристаллоидов часть от вводимого объема необходимо заменить на коллоиды (20%-ный альбумин) в соотношении 4–5 : 1.

Интенсивная инфузионная терапия проводится под тщательным контролем гемодинамических показателей (АД систолическое, диастолическое, пульсовое, среднее; центральное венозное давление; ЧСС; диурез). Количество вводимой жидкости должно быть уменьшено в значительной степени, если центральное венозное давление или давление заклинивания легочной артерии возрастают без сопутствующего улучшения гемодинамики.

Вазопрессоры. Назначение вазопрессоров оправдано при септическом шоке. В качестве препарата первой линии для коррекции гипотензии следует использовать норадреналин. Адреналин применяется при недостаточной коррекции артериальной гипотензии норадреналином в качестве второго препарата.

Вазопрессин (в дозе до 0,03 ЕД/мин) также может быть добавлен к норадреналину с целью достижения целевого артериального давления при недостаточном клиническом эффекте последнего или для снижения дозы норадреналина.

Допамин может быть использован в качестве альтернативы норадреналину (начальная доза — 5–10 мкг/кг в мин) только у особых категорий пациентов (пациенты с низким риском тахикардий, с абсолютной или относительной брадикардией). Также не рекомендуется использование низких доз допамина с целью «защиты» почек.

Фенилэфрин не рекомендуется использовать для терапии септического шока за исключением ряда клинических ситуаций:

1) применение норадреналина сопровождается развитием выраженных аритмий;

2) персистирующая артериальная гипотензия на фоне повышенного или нормального сердечного выброса;

3) в качестве терапии последней «линии», когда с помощью других препаратов и низких доз вазопрессина не удается достигнуть целевых значений АД_{ср}.

Инотропная поддержка. Применение добутамина (в качестве монотерапии или чаще в дополнение к вазопрессорам) в дозе до 10–20 мкг/кг/мин целесообразно с расчетом на его инотропный эффект при появлении признаков сердечной недостаточности — повышении центрального венозного давления (> 15 мм рт. ст.) и давления заклинивания легочной артерии, снижении сердечного выброса; сохранении признаков гипоперфузии органов и тканей несмотря на достижение целевого АД_{ср} и нормоволемии.

Применение глюкокортикостероидов. Применение глюкокортикостероидов показано взрослым пациентам и только при септическом шоке при условии, что стабильная гемодинамика не достигается при применении адекватной инфузионной терапии и вазопрессорных средств. В качестве препарата выбора следует использовать гидрокортизон как наиболее физиологичный из глюкокортикостероидов в дозе 200 мг внутривенно (предпочтительнее в виде продленной инфузии) при стартовой терапии септического шока и в дальнейшем в этой же дозе ежедневно до выведения пациента из состояния шока.

При отсутствии гидрокортизона и использовании для терапии глюкокортикостероида без выраженной минералокортикоидной активности рекомендуется добавление флюдрокортизона в дозе 50 мкг/сут per os (при условии сохраненной функции желудочно-кишечного тракта).

Глюкокортикостероиды не должны применяться для лечения сепсиса без септического шока, однако нет противопоказаний для продолжения ранее начатой стероидной терапии по поводу сопутствующего заболевания.

Переливание компонентов крови. При наличии гипоперфузии тканей и отсутствии таких сопутствующих состояний, как ишемия миокарда, стенокардия, выраженная гипоксемия, острое кровотечение, следует проводить трансфузию эритроцитарной массы только при уровне гемоглобина ниже 70 г/л.

Абсолютным показанием для трансфузии тромбоцитов у пациентов с сепсисом служит уровень тромбоцитов крови $\leq 10 \cdot 10^9/\text{л}$ и отсутствие кровотечения. При значительном риске кровотечения они показаны при содержании тромбоцитов $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$. При предстоящих операциях с массивной кровопотерей необходимо обеспечить уровень тромбоцитов крови $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$.

Контроль уровня глюкозы крови. У пациентов с развившимся сепсисом коррекцию гипергликемии следует начинать при уровне глюкозы выше 10 ммоль/л в двух последовательных исследованиях глюкозы крови. Целью проводимой терапии является поддержание уровня глюкозы *не выше* 10 ммоль/л .

Седация, аналгезия и применение миорелаксантов. У пациентов с сепсисом или септическим шоком как болюсный так и постоянный (инфузия) режимы седации должны быть, по возможности, сведены к минимуму с обязательным ежедневным «светлым промежутком» для оценки состояния пациента.

Профилактика тромбозов. Пациентам с тяжелым сепсисом профилактика тромбозов глубоких вен должна проводиться ежедневно путем подкожных инъекций низкомолекулярных гепаринов. При невозможности использовать низкомолекулярные гепарины возможно применение нефракционированного гепарина.

При наличии противопоказаний к использованию гепаринов профилактику тромбообразования следует проводить с помощью механических мероприятий (компрессионные чулки, приспособления, обеспечивающие последовательную компрессию нижних конечностей и др.).

Профилактика стрессовых язв. Профилактика должна проводиться пациентам с сепсисом или септическим шоком и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (коагулопатии, ИВЛ ≥ 48 ч, артериальная гипотензия). Для этой цели могут быть использованы ингибиторы протонной помпы (более предпочтительно) или H_2 -блокаторы.

Заместительная терапия функции почек. Вено-венозную гемофильтрацию (при нестабильной гемодинамике) или периодический гемодиализ (при стабильной гемодинамике) можно использовать для экстракорпоральной детоксикации у пациентов с сепсисом при развитии острой почечной недостаточности.

Современные подходы к ИВЛ. Наличие сепсиса и шока у взрослых само по себе не требует перевода пациента на ИВЛ. Основным показанием для ИВЛ является снижение эффективности дыхания:

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ мм рт. ст. (острый респираторный дистресс-синдром);
- частота дыхания больше 30 в 1 мин на фоне значительной работы дыхательной мускулатуры;
- $\text{PaO}_2 \leq 60$ мм рт. ст. на фоне проводимой оксигенотерапии.

После восстановления у пациента адекватного дыхания от применения ИВЛ следует отказаться.

Искусственное питание. Сепсис ведет к выраженным метаболическим нарушениям, которые варьируют в зависимости от распространенности инфекционного процесса и чаще всего проявляются гиперметаболическим статусом. Кроме этого, дисфункция органов также влияет на энергетический баланс, поэтому у таких пациентов очень важным компонентом терапии является энергетически-пластическое обеспечение.

При решении вопроса о способе питания (энтеральный или парентеральный) должны быть учтены преимущества и недостатки для каждого конкретного пациента. У пациентов со стабильной гемодинамикой и сохраненной функцией желудочно-кишечного тракта предпочтительнее использовать энтеральное (как стартовое — зондовое) питание для улучшения кровотока в бассейне мезентериальной артерии и сохранения барьерной функции кишечника.

ПРОФИЛАКТИКА

Показана эффективность некоторых сравнительно простых профилактических мер в отношении развития сепсиса:

- предупреждение травмы слизистых оболочек;
- соблюдение санитарных требований с целью предупреждения контаминации кожи и слизистых оболочек эндогенной флорой;
- профилактика инфицирования ожоговой поверхности;
- адекватная периоперационная антибиотикопрофилактика хирургических пациентов;
- соблюдение правил постановки и ухода за катетерами (сосудистыми, мочевыми) с максимально ранним их удалением при исчезновении необходимости в их дальнейшем использовании;
- изоляция пациентов, колонизированных экстремально- и панрезистентными микроорганизмами, с выделением отдельного медицинского персонала для оказания им медицинской помощи;
- соблюдение принципов гигиены рук медицинскими работниками и посетителями;
- вакцинация пациентов высокого риска (например, пациентов с аспленией конъюгированной, а затем полисахаридной пневмококковой вакциной).

В настоящее время для профилактики сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, можно рекомендовать использование хлоргексидина глюконата для деконтаминации ротоглотки с целью снижения риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с тяжелым сепсисом, находящихся на ИВЛ.

Кроме того, возможно тестирование методик селективной деконтаминации полости рта и селективной деконтаминации кишечника с целью снижения количества случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии в конкретной организации здравоохранения.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите формы сепсиса в соответствии с международной классификацией SEPSIS-3:

- а) тяжелый сепсис;
- б) сепсис;
- в) септический цитокиновый шторм;
- г) септический шок;
- д) синдром системного воспалительного ответа.

2. Укажите возбудителей, характерных для внебольничного сепсиса:

- а) *Streptococcus pneumoniae*;
- б) *Streptococcus pyogenes*;
- в) *Acinetobacter baumannii*;
- г) *Pseudomonas aeruginosa*;
- д) MRSA.

3. Укажите критерии, которые включает в себя шкала qSOFA:

- а) лихорадка свыше 38°C ;
- б) лейкоцитоз свыше $25 \cdot 10^9/\text{л}$;
- в) систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст.;
- г) среднее артериальное давление > 65 мм рт. ст.;
- д) нарушение сознания.

4. Укажите биомаркеры, которые могут быть использованы для диагностики и контроля за течением сепсиса:

- а) интерферон-альфа;
- б) простоциклин;
- в) ПКТ;
- г) СРБ;
- д) 1,3- β -D-глюкан.

5. Укажите вазопрессор, являющийся лекарственным средством первого ряда при септическом шоке:

- а) адреналин;
- б) дофамин;
- в) вазопрессин;
- г) норадреналин;
- д) окситоцин.

Ответы: 1 — б, г; 2 — а, б; 3 — в, д; 4 — в, г, д; 5 — г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Инфекционные болезни* : учеб. для студентов мед. вузов / Е. П. Шувалова [и др.]. 7-е изд., испр. и доп. Санкт-Петербург : Спецлит, 2015. 727 с.
2. *Инфекционные болезни* : учеб. для студентов высших мед. учебных заведений IV уровня аккредитации / под ред. О. А. Голубовской. Киев : Медицина, 2014. 784 с.
3. *Карпов, И. А.* Электронный учебно-методический комплекс по дисциплине «Инфекционные болезни» для студентов, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечебное дело» и 1-79 01 02 «Педиатрия» / И. А. Карпов, Ю. Л. Горбич, Н. В. Соловей. Режим доступа : <http://www.bsmu.by>. Дата доступа : 28.05.2019 г.

Дополнительная

4. *Сепсис* : классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение : практ. руководство / под ред. Б. Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. Москва : МИА, 2017. 408 с.
5. *Сепсисология с основами инфекционной патологии* / В. Г. Бочоришвили [и др.] ; под ред. В. Г. Бочоришвили. Тбилиси : Мецниереба, 1988. 806 с.
6. *Страчунский, Л. С.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. Смоленск : МАКМАХ, 2007. 464 с.
7. *Шлоссберг, Д.* Дифференциальная диагностика инфекционных болезней : практ. руководство для врачей и студентов / Д. Шлоссберг, И. А. Шульман. Санкт-Петербург : Невский Диалект, 2000. 306 с.
8. *Handbook of sepsis* / ed. by W. J. Wiersinga, C. W. Seymour. Cham : Springer, 2018. 268 p.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Этиология.....	5
Патогенез.....	8
Классификация	10
Диагностика	14
Принципы терапии	19
Профилактика	25
Самоконтроль усвоения темы.....	26
Список использованной литературы	27