

# ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДГ – антидиуретический гормон

ЗПТ – заместительная почечная терапия

КЩС – кислотно-щелочное состояние

мм рт.ст. – миллиметры ртутного столба

мм вод.ст. – миллиметры водного столба

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОПeН – острая печеночная недостаточность

ОПН - острая почечная недостаточность

ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность

ПДКВ – положительное давление конца выдоха

РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых

СВ – сердечный выброс

СЗП – свежзамороженная плазма

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ССС – сердечно-сосудистая система

СШ – септический шок

ЦВД – центральное венозное давление

### Актуальность проблемы и эволюция взглядов на проблему сепсиса.

В наше время, несмотря на огромные успехи современной медицины в лечении тяжелых заболеваний, сепсис по-прежнему остаётся одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности. Сепсис, синдром физиологических, патологических и биохимических нарушений, вызванный инфекцией, является большой проблемой для здравоохранения, так как затраты на его лечение в 2011 году только в США достигли цифры в \$ 20 млрд., что составило 5,2% от всех затрат госпиталей [10]. Регистрация случаев заболевания сепсисом неуклонно растёт, что вероятно связано со старением населения, с большим количеством сопутствующей патологии и лучшим распознаванием сепсиса [5]. И хотя истинная частота возникновения случаев сепсиса остаётся неизвестной, самые консервативные оценки показывают на то, что во всём мире сепсис является лидирующей причиной летальности у пациентов в критическом состоянии [10]. Согласно результатам большого европейского исследования SOAP, охватившего 3147 пациентов из 198 европейских центров, сепсис развился в 37,4% случаев, а госпитальная летальность от него колебалась от 14% случаев в Швейцарии до 41% в Португалии, в среднем составив 24,1% [15]. Проанализировав результаты 12 881 больного тяжелым сепсисом в 37 странах в ходе исследования PROGRESS, R. Beale и соавт. отмечают, что госпитальная летальность в среднем составила 49,6% [16]. По данным L.J. Moore и соавт., 30-дневная летальность у пациентов с сепсисом составила 5,4%, а у пациентов с септическим шоком - 33,7%, причем отмечается более высокая распространенность септического шока как осложнения, развившегося в периоперационном периоде [17]. В США тяжелый сепсис занимает одно из ведущих мест в структуре причин летальных исходов у больных в

критическом состоянии а заболеваемость сепсисом составляет около 300 случаев на 10 тыс. человек, более чем у 750 тыс. человек ежегодно. Затраты на лечение сепсиса составляют почти 17 млрд долл. США в год [18]. По данным Японской ассоциации JAAMSR, 28-дневная летальность среди больных сепсисом составила 23,1%, а общая госпитальная летальность - 29,5% [19]. В Новой Зеландии и Австралии летальность при тяжелом сепсисе за 12 лет снизилась с 35 до 18,4% [20]. Таким образом, считается, что летальность при сепсисе в среднем составляет около 30%, а при септическом шоке доходит до 50%, и ее снижение является одной из важнейших задач современной медицины [19].

Об эпидемиологии сепсиса в России можно судить лишь по многоцентровому двухэтапному однодневному исследованию В.С. Руднова и соавт., в котором приняли участие 62 центра, расположенные в 29 городах Российской Федерации. Распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 34,1%. Из этой группы у 20,2% больных развился септический шок. Средний уровень летальности составил 12,7%, причем у пациентов с инфекцией он был значительно выше - 30,4% [3].

В целом, приходится констатировать, что мировые специалисты пока далеки от серьезного прорыва в уменьшении заболеваемости сепсисом и смерти в результате септического шока. К тому же, мы всё больше начинаем понимать, что пациенты, пережившие сепсис, часто имеют длительную нетрудоспособность, связанную с нарушениями физического состояния, психологическими и когнитивными нарушениями и это требует дополнительных и значительных затрат на реабилитацию и социальную адаптацию [4].

Эволюция взглядов на его природу в ходе истории медицины во многом являлась отражением развития фундаментальных

общебиологических представлений реакции организма на повреждение. По мере расшифровки механизмов антиинфекционной защиты и накопления новых данных о взаимодействии инфекционного агента и макроорганизма, происходила постепенная трансформация понимания сути этого патологического процесса: от ведущей и единственной роли инфекционного начала к признанию определяющего значения реактивности организма человека. Современный уровень развития генетики и молекулярной биологии позволил подчеркнуть и важную роль генетической детерминации в развитии сепсиса.

В 1991 году согласительная конференция [10] разработала исходные определения, которые фокусировались на преобладающим на тот момент мнением, что сепсис развивается в результате системного воспалительного ответа хозяина на инфекцию (Systemic inflammatory response syndrome или SIRS) или ССВО (Синдром системного воспалительного ответа).

Таблица 1. Критерии ССВО

Критерии SIRS (Systemic Inflammatory Responce Syndrom) ССВО (Синдром системного воспалительного ответа)
Два или более
Температура > 38°C или < 36°C
ЧСС > 90/мин
ЧДД > 20/мин или PaCO <sub>2</sub> < 32 мм Hg
Лейкоцитоз > 12x10 <sup>9</sup> /л или < 4x10 <sup>9</sup> /л или > 10% незрелых форм

Сепсис, течение которого осложнилось развитием органной дисфункции, был определён, как «Тяжёлый сепсис», который, в свою очередь, мог прогрессировать до «Септического шока». Септический шок

был определён, как «вызванная сепсисом гипотензия, рефрактерная к адекватной инфузионной терапии». В 2001 году рабочая группа, признавая ограничения данных определений, расширила лист диагностических критериев, но не предложила альтернативы из-за отсутствия подтверждающих документов [10]. В результате определения «Сепсис», «Септический шок» и «Органная дисфункция» в течение двух десятилетий оставались без изменений.

Руководствуясь необходимостью изменения текущих определений [7], Европейское общество медицины критических состояний и Общество медицины критических состояний (European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine) в январе 2014 собрали рабочую группу из 19 человек, которые являлись специалистами в инфекционных болезнях, хирургии и пульмонологии.

Основной задачей этой группы было дифференцировать сепсис от неосложнённой инфекции и обновить определения сепсиса и септического шока для более глубокого понимания патобиологии процесса. Определение есть описание концепции заболевания и, таким образом, определение сепсиса смогло бы описать, что же такое сепсис. Выбранный таким образом подход позволил обсуждать биологические концепции, которые в настоящее время всё ещё не до конца поняты, а именно влияние генетики и клеточных аномалий. Концепция сепсиса, как болезни, основывается на факте, что именно инфекция является пусковым механизмом, но в то же время признаёт существование проблем при микробиологической идентификации инфекции. В задачи рабочей группы не входило рассмотрение определений инфекции.

Рабочая группа признала, что сепсис есть синдром без приемлемых в настоящее время критериев для проведения стандартного диагностического теста и что нет никакого процесса, позволяющего измерять некие переменные определений сепсиса и септического шока, что есть ключевой

недостаток существующих определений и именно это и ведёт к большому количеству вариаций при регистрации заболеваемости сепсисом и смертности от сепсиса. Группа также решила, что существует насущная необходимость иметь те функции, которые можно идентифицировать и измерить у отдельных пациентов и стремилась предложить критерии, обеспечивающие некую однородность или единообразие. В идеале, такие критерии могли бы идентифицировать все элементы сепсиса (инфекцию, ответ хозяина, органную дисфункцию), быть достаточно простыми и незамедлительно доступными для применения, с разумной стоимостью и не быть обременительными для клиники. В тоже время, должна быть обеспечена возможность проспективно проверять правильность этих критериев с имеющимися крупными клиническими наборами данных. К тому же, клинические критерии должны быть возможны к применению вне госпиталя, в приёмном отделении, в палатах ЛПУ с возможностью наилучшей идентификации пациента с подозрением на инфекционный процесс и с оценкой вероятности прогрессирования этого процесса до состояния, угрожающего жизни пациента. Такое раннее обнаружение чрезвычайно важно, так как быстрый менеджмент септического пациента может улучшать исходы [7]. В дополнение, для предоставления более последовательной и воспроизводимой картины случаев возникновения сепсиса и его исходов, рабочая группа стремилась объединить биологическую и клиническую идентификацию сепсиса с его эпидемиологией и кодированием.

Сепсис не является специфическим заболеванием, это больше синдром, включающий в себя всё ещё не до конца понятую патобиологию процесса. В настоящее время это может быть идентифицировано «созвездием» клинических признаков и симптомов у пациента с подозрением на инфекцию. И так как не существует диагностического теста наличия сепсиса уровня «золотого стандарта», рабочая группа добилась определений

и вспомогательных клинических критериев, которые были бы понятны и выполнимы, в полной мере полезны и применимы.

### Прогресс в понимании патофизиологии сепсиса.

Сепсис является многогранным ответом хозяина на инфекционный патоген, и этот ответ может быть существенно усилен влиянием эндогенных факторов [10]. Концепция сепсиса, как инфекции с не менее, чем 2 из 4-х критериев SIRS избыточно фокусируется исключительно на воспалительном ответе. Но применимость SIRS для описания патофизиологии сепсиса было поставлено под сомнение. Сейчас **сепсис – это вовлечение в процесс ранней активации как про-, так и анти- воспалительного ответа** [10], наряду с большими изменениями в неиммунологических путях, таких как кардиоваскулярный, нейронный, вегетативный, гормональный, биоэнергетический, метаболический и антикоагуляционный, все из которых имеют определённое прогностическое значение. Даже тяжёлая органная дисфункция не связана с существенной гибелью клеток. Также, особое значение имеет существенная биологическая и клиническая гетерогенность в популяции пациентов, страдающих от сепсиса [12]. Здесь и возраст, и наличие сопутствующих заболеваний, и конкурентные повреждения (включая хирургию), и медикаментозная терапия, и источник инфекции – всё это усложняет понимание патофизиологии процесса развития сепсиса [10]. При этом, такое разнообразие влияющих факторов не позволяет надлежащим образом повторить патофизиологию сепсиса ни на животных моделях, ни при использовании компьютерных симуляторов. В будущем, изучение многоканальных молекулярных механизмов, таких как транскриптомика или изучение РНК, молекулярных механизмов метаболизма и идентификации протеинов, вероятно смогут привести к созданию лучших, чем сегодня, характеристик подвидов в популяции пациентов, страдающих от сепсиса. Открытие подобных механизмов позволит провести дифференциацию сепсиса от неинфекционных повреждений, таких как травма или панкреатит,

при которых похожие биологический и клинический ответы также запускаются эндогенными факторами [12].

Основные концепции сепсиса, описывающие их изменчивую натуру, указаны во Вкладке 1.

#### Вкладка 1. Ключевые концепции сепсиса

*Сепсис является ведущей причиной смерти от инфекции, особенно в при отсутствии своевременного распознавания и лечения. Диагностика сепсиса требует пристального внимания.*

*Сепсис является синдромом, формирующимся под влиянием патогенных факторов и факторов, присущих хозяину (возраст, пол, раса и другие генетические факторы, возраст, сопутствующая патология, окружающая среда) с особенностями, развивающимися с течением времени. Отличие сепсиса от инфекции заключается в отклоняющимся от нормы или нарушенным ответом хозяина в сочетании с органной дисфункцией.*

*Вызванная сепсисом органная дисфункция может быть скрытой и необходимо рассматривать возможность наличия органной дисфункции у каждого пациента при наличии инфекционного процесса. И наоборот, нераспознанная инфекция может быть причиной развития новой органной дисфункции и причиной такого неожиданного появления органной дисфункции может служить инфекция.*

*Клинический и биологический фенотип сепсиса может видоизмениться под воздействием предшествующих: острых заболеваний, длительно существующих сопутствующих патологий, медикаментозного лечения и интервенционных вмешательств.*

*Специфические инфекции могут привести к развитию локальной органной дисфункции без формирования нарушенного системного ответа хозяина.*

#### Вариации определений

Более глубокое понимание основ патобиологии сепсиса привело к пониманию того, что одни из существующих на сегодня терминов – «сепсис» и «тяжёлый сепсис» – используются как взаимозаменяемые, в то время как



другие термины являются либо слишком широкими, как например «сепсис-синдром» или излишне узкими, как например «септицемия». Международная классификация болезней в 9-ой редакции (International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)) и 10-ой редакции, частично эту проблему решила.

### ***Сепсис***

Критерии SIRS/ССВО (два и более), применяемые по настоящее время для идентификации сепсиса, были рассмотрены рабочей группой и признаны бесполезными. Изменения в лейкоцитарной формуле, температура и частота сердечных сокращений отображают воспаление, ответ хозяина на угрозу в форме инфекции или других повреждений, но совсем не обязательно указывают на нарушения регуляции, приводящие к опасным для жизни реакциям. Критерии SIRS представлены в той или иной мере у всех госпитализированных пациентов, включая сюда даже тех, у кого нет инфекционного процесса и/или отсутствует возможность неблагоприятного исхода (дискриминация действительности) [7]. К примеру, у одного из восьми пациентов, госпитализированных в ОРИТ (данные исследования в Австралии и Новой Зеландии) с инфекцией и впервые выявленной органной дисфункцией, не было необходимого минимума в два критерия SIRS, удовлетворяющих определению сепсиса, что увеличивало время до начала необходимой терапии и существенно повлияло на диагностику сепсиса и летальность [12].

Это позволило сделать вывод, что критерии SIRS по двум пунктам работают неэффективно.

### ***Дисфункция или повреждение органов***

Тяжесть органной дисфункции может быть измерена с помощью различных шкал оценки, включающих в себя клинические симптомы, данные лабораторных методов исследования, терапевтические вмешательства.

Различия между этими системами оценки также ведёт к противоречиям в отчётах. Преобладающей в применении в настоящее время является шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Высокие цифры оценки степени органной дисфункции по SOFA ассоциируются с высоким риском летальности [12]. Шкала SOFA оценивает степень отклонения функционирования систем органов от нормы и учитывает терапевтические вмешательства. Однако, для расчёта необходимы лабораторные показатели, а именно: PaO<sub>2</sub>, количество тромбоцитов, уровни креатинина и билирубина. Выбор показателей и точек отсечения был разработан на основе консенсуса, но шкала SOFA практически не применяется за пределами сообщества специалистов интенсивной терапии. Существуют и другие шкалы для оценки степени органной дисфункции, некоторые из которых включают в себя статистические модели, но они не пользуются такой популярностью, как SOFA.

### *Септический шок*

В настоящий момент времени для септического шока также применяется множество определений. Систематический обзор практического применения текущих определений септического шока ярко показывает существенную гетерогенность в статистических данных о смертности. Такая гетерогенность является результатом различия в выбранных клинических показателях (вариации точек отсечки систолического или среднего артериального давления ± разные уровни гиперлактатемии ± применение вазопрессоров ± приобретённая органная дисфункция ± определение целей/объёмов инфузионной терапии), в источниках данных, методах кодирования, времени включения в отчёты.

### **Потребность в определениях сепсиса для общественности и врачей**

Несмотря на общемировое значение, осведомлённость общественности о сепсисе крайне низка. Более того, разнообразие

клинических проявлений сепсиса затрудняет своевременную диагностику сепсиса даже для опытных клиницистов. Отсюда следует, что и общественность нуждается в ясном и понятном определении сепсиса, и практикующим врачам требуются более совершенные клинические и диагностические подходы, обеспечивающие как можно более раннюю идентификацию сепсиса и классификацию тяжести его течения.

Сепсис определяется, как опасная для жизни органная дисфункция в результате нарушения регуляции ответа хозяина на инфекцию (Вкладка 2). Такое новое определение делает основной акцент на первенство негомеостатического ответа хозяина на инфекцию, потенциальная летальность при котором значительно превышает летальность при обычной инфекции, и что, в свою очередь, приводит к необходимости немедленного распознавания сепсиса. Как будет показано позже, даже умеренная органная дисфункция при наличии инфекции ассоциируется с увеличением госпитальной смертности более чем на 10%. Таким образом, распознавание такого состояния заслуживает быстрой и адекватной реакции.

Неспецифические критерии SIRS, а именно лихорадка и нейтрофилия, продолжают помогать при диагностике инфекции. Они дополняют данные о специфике инфекции, такие как сыпь, уплотнение (опеченение) лёгочной ткани, дизурия, перитонит и фокусируют внимание на вероятном анатомическом источнике инфекции и о природе инфекционного организма. Критерии SIRS могут достаточно просто отображать соответствующий и, часто адаптивный, ответ хозяина. Сепсис же вызывает органную дисфункцию, показывая более сложный и комплексный патобиологический процесс, чем при простой инфекции, сопровождаемой только провоспалительным ответом. Рабочая группа делает акцент именно на угрожающей жизни органной дисфункции, что согласуется с видением клеточных дефектов, лежащих в основе физиологических и биологических нарушений определённых органов и систем органов. И при таком подходе

термин «тяжёлый сепсис» становится излишним. При сепсисе требуются более высокие уровни мониторинга и интервенций, что может быть обеспечено только в ОРИТ.

### Клинические критерии для идентификации пациентов с сепсисом

На сегодняшний день ни один из применяемых критериев не отображает концепцию «нарушения регуляции ответа хозяина». Однако ещё в 2001 году рабочая группа отметила, что достаточно большое количество данных, полученных при обследовании как у кровати пациента, так и при рутинном лабораторном контроле, могут указывать на воспаление или наличие органной дисфункции [12]. Исходя из этого, было определено, какие из имеющихся критериев наилучшим образом подходят для идентификации пациентов с инфекцией на наличие у них сепсиса. Поставленная цель была достигнута путём изучения большого количества данных о госпитализированных пациентах с подозрением на инфекцию, оценивая с помощью существующих шкал воспаление (SIRS/CCBO) [9] или степень органной дисфункции (SOFA [10], Logistic Organ Dysfunction System (LODS) [7]) и описывая их корреляции с последующими результатами. Кроме того, была использована мультивариантная регрессия для изучения эффективности 21 критерия, «прикроватных» и лабораторных, предложенных рабочей группой 2011 года [12].

Были изучены 1,3 миллиона случаев, описанных в электронных историях болезни 12 обществ и академических госпиталей, хранящихся в Pittsburgh Medical Center health system (США). Общее количество пациентов с подозрением на инфекцию составило 148 907 человек. Идентификация проводилась на основании указания в истории болезни на взятие какого либо биоматериала на посев и назначение антибиотиков. Для оценки достоверности прогноза изучались два результата: госпитальная летальность и летальность; длительность пребывания пациента в ОРИТ 3 и более суток;

или оба этих результата. Результаты (или исходы) изучались как в целом, так и по децилям исходного риска, определённого по возрасту, полу и сопутствующей патологии. Для пациентов с инфекцией как в ОРИТ, так и вне ОРИТ, достоверность прогноза была установлена с 2-мя измерениями для каждого критерия: площадь под полученными кривыми операционных характеристик (AUC/ROC) и изменение результатов при сравнении пациентов с использованием различных шкал оценок [12].

В связи с тем, что шкала SOFA более известна и легче в применении чем шкала LODS, рабочая группа рекомендует применение двух и более баллов от базовой линии SOFA для представления органной дисфункции. Базовый уровень SOFA следует полагать равным нулю кроме случаев, когда известно, что у пациента перед развитием инфекции уже существовала острая или хроническая органная дисфункция. Пациенты с двумя и больше баллами по шкале SOFA в общем и целом имели больший риск летального исхода (в среднем 10%), из общей госпитальной популяции с подозрением на инфекцию [10]. Если сравнивать с пациентами, у которых количество баллов по шкале SOFA было меньше 2-х, то у пациентов с количеством баллов 2 и более по шкале SOFA риск наступления летального исхода увеличивается в 2 – 25 раз [12].

Как будет описано дальше, шкала SOFA не предназначена для применения как инструмент менеджмента всех пациентов, а только как инструмент оценки пациентов с сепсисом. Компоненты шкалы SOFA, такие как уровни билирубина и креатинина, требуют наличия лаборатории и поэтому не могут быстро определить наличие дисфункции отдельной органной системы. Другие компоненты шкалы SOFA, такие как оценка сердечно-сосудистой системы, могут быть затронуты ятрогенными воздействиями. Но нельзя не сказать о том, что шкала SOFA широко известна в сообществе интенсивной терапии как надёжный и проверенный инструмент оценки риска летальности. К другим достоинствам шкалы SOFA

можно отнести возможность ретроспективного анализа как в ручном, так и в автоматическом режиме, наличие клинических и лабораторных тестов, определяемых в рутинной практике, как часть менеджмента пациента. Рабочая группа отмечает, что уже есть достаточное количество биомаркёров, могущих помочь в идентификации почечной или печёночной дисфункций и риска развития коагулопатии намного раньше, чем при подсчёте баллов по шкале SOFA, но применение этих биомаркёров всё ещё требует подтверждения до момента внедрения их в клиническую практику как критериев, описывающих сепсис. Возможно в будущем, новые определения сепсиса найдут свои отражения в обновлённой шкале SOFA в виде более оптимального выбора показателей, их пороговых значений, либо в виде новой бальной системы, превосходящей по своим возможностям шкалу SOFA.

## **Вкладка 2. Новые термины и определения**

*Сепсис определён как угрожающая жизни органная дисфункция в результате нарушения ответа хозяина на инфекцию;*  
*Органная дисфункция может быть определена как острое изменение в общем количестве баллов по шкале SOFA  $\geq 2$  вследствие инфекции;*  
*Базовая линия шкалы SOFA может быть приравнена к нулю у пациентов при отсутствии информации о ранее имевшейся у них органной дисфункции;*  
*Два и более баллов по шкале SOFA отражают повышение риска общей летальности на 10% в общей госпитальной популяции с подозрением на инфекцию;*  
*Даже если у пациентов проявления дисфункции скудные, в дальнейшем их состояние может ухудшиться и это подчёркивает всю важность подобного состояния и необходимость скорейшего начала соответствующего вмешательства;*  
*В простых терминах сепсис есть угрожающее жизни состояние, которое возникает тогда, когда ответ организма на инфекцию повреждает его же собственные органы и ткани;*  
*Пациенты с подозрением на инфекцию, которые будут, вероятно, долгое время находиться в ОРИТ или умрут в больнице, могут быть достаточно быстро идентифицированы в общей палате с помощью шкалы qSOFA – изменения сознания, снижение систолического давления до 100 и ниже мм*

*рт.ст. или повышение частоты дыхания до 22/мин и выше.*

***Септический шок** является подвидом сепсиса, в основе которого лежат нарушения циркуляции, а патологические изменения в клетках и метаболизме достаточно глубоки, чтобы в значительной степени увеличить летальность.*

*Идентификация пациентов с септическим шоком производится на основании клинической концепции сепсиса на фоне сохраняющейся гипотензии, требующей введения вазопросессоров для поддержания АДср  $\geq$  65 мм рт.ст., уровня лактата  $> 2$  ммоль/л, и всё это на фоне адекватной инфузионной терапии. Такое сочетание критериев приводит к летальности свыше 40%.*

*Аббревиатуры: АДср – среднее артериальное давление; qSOFA – quick (быстрая) SOFA; SOFA – шкала оценки.*

## Скрининг пациентов с подозрением на сепсис

Более «экономная» клиническая модель, разработанная с помощью многофакторной логической регрессии, показала, что любые из 2-х или 3-х клинических признаков – 13 баллов и менее по шкале Глазго, систолическое артериальное давление 100 мм рт.ст. и менее, ЧДД = 22 в мин и более – предлагает прогностическую достоверность у пациентов вне ОРИТ (AUC/ROC = 0.81; 95% CI, 0.80-0.82) на уровне, соответствующим оценке по всей шкале SOFA [12]. Данная модель показала свою устойчивость при применении на догоспитальном этапе, в приёмном покое и палатах отделений (неОРИТ).

У пациентов, находящихся в ОРИТ, оценка по шкале SOFA показала большую прогностическую достоверность (AUC/ROC = 0.74; 95% CI, 0.73-0.76), чем “экономная” модель (AUC/ROC = 0.66; 95%CI, 0.64-0.68) и это, вероятнее всего, можно объяснить отражением эффектов от вмешательств, применяемых в ОРИТ (ИВЛ, вазпроессоры, седативные препараты). Дополнительное измерение уровня лактата значительно не улучшает

прогностическую достоверность, но может помочь идентифицировать пациентов с промежуточным риском.

Эта новая шкала была названа qSOFA (quick/быстрая SOFA) и включила в себя следующие критерии: а) изменённое сознание; б) снижение систолического АД до 100 мм рт.ст. и ниже и в) ЧДД = 22 в мин. и выше, что обеспечивает клиницистов простыми, т.н. «прикроватными» критериями для идентификации пациента с подозрением на сепсис и с вероятностью плохого исхода (Вкладка 3). Поскольку прогностическая достоверность не изменена ( $P = .55$ ), рабочая группа акцентирует внимание клиницистов на симптоме «изменения сознания», который достаточно просто измеряется шкалой Глазго и который может помочь снизить вероятность ошибки при применении qSOFA.

### **Вкладка 3. qSOFA – быстрая шкала оценки SOFA**

Частота дыхания  $> 22$ /мин

Нарушения сознания

Систолическое артериальное давление  $\leq 100$  мм рт.ст.

Хотя шкала qSOFA при применении в ОРИТ менее надёжна, чем шкала SOFA со своими двумя и более баллами, к достоинствам qSOFA следует отнести: а) отсутствие необходимости в проведении лабораторных тестов; б) простоту применения и в) повторяемость (возможность оценки состояния при динамическом наблюдении). Рабочая группа полагает, что применение критериев qSOFA подскажет клиницистам о необходимости дальнейшего исследования с целью поиска органной дисфункции, а также инициирует проведение необходимой терапии, дополнительного мониторинга, перевод пациента в ОРИТ. Рабочая группа также считает, что



положительные критерии qSOFA смогут намного быстрее инициировать обсуждение наличия инфекции у пациента, у которого ранее инфекция не предполагалась.

Очевидно, что ни SOFA, ни quickSOFA не могут быть единственными определяющими критериями для сепсиса, так как они не обладают 100% специфичностью, однако использование данных шкал поможет избежать задержки лечения.

### Лабораторная диагностика сепсиса

В качестве потенциальных биомаркеров сепсиса было предложено более 200 [12] различных соединений, в том числе маркеры острой воспалительной реакции - СРБ и провоспалительные цитокины, маркеры врожденного иммунного ответа, к которым относятся растворимый рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (sTREM-1), рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), CD14, CD64 и человеческий лейкоцитарный антиген (HLA), растворимый рецептор мембранного белка макрофагов sCD-14 (пресепсин), а также предшественники гормонов - прокальцитонин и проадренomedуллин

Прокальцитонин и пресепсин являются чувствительными биомаркерами развития септических осложнений в послеоперационном периоде и способствуют быстрому получению информации [12].

Уровни прокальцитонина и пресепсина коррелируют с тяжестью состояния больных в послеоперационном периоде. Уровень пресепсина отражает наличие и выраженность полиорганной дисфункции, но из-за низкой специфичности пресепсин не может быть эффективно использован для диагностики развития сепсиса в послеоперационном периоде. Наш опыт позволяет считать, что количественное определение прокальцитонина более приемлемо для выявления септических осложнений у пациентов в

послеоперационном периоде, учитывая его высокую чувствительность и специфичность. Однако результаты оценки пресепсина должны интерпретироваться с осторожностью в связи с его менее значимой диагностической ценностью и только в комплексе с гематологическими и биохимическими показателями.

Ввиду сложности патогенеза сепсиса маловероятно, что единственный подходящий биомаркер будет когда-то найден [12]. Из-за схожести формирования ответа на рецепторы ассоциированных клеток ни один маркер не сможет со 100%-ной специфичностью и чувствительностью отличить неспецифическое повреждение клеток от инфекционного процесса [20]. Возможно, вместо одного маркера стоит использовать панель определенных биомаркеров, но для этого необходимо определить, какие конкретно маркеры должны быть в нее включены.

### Определение септического шока

Септический шок определён как подвид сепсиса, в основе которого лежат нарушения циркуляции и клеточного метаболизма, достаточные для значительного увеличения летальности (Вкладка 2). Определение септического шока рабочей группой 2001 года звучало, как «септический шок есть острое повреждение циркуляции» [12]. Рабочая группа оказывает предпочтение более широкому видению септического шока и не только, как изолированной дисфункции **сердечно-сосудистой системы, но и как нарушение функции клеток** (Вкладка 2). В рабочей группе было единодушное согласие в том, что септический шок должен отражать более тяжёлое состояние, с большей вероятностью смерти по сравнению с просто сепсисом.

### Клинические критерии идентификации септического шока

В статье Shankar-Hari et al. [13], являющейся систематическим обзором, проведена оценка текущих определений. Статья поставила в известность, что Delphi-анализ, проведённый среди членов рабочей группы, установил новое определение септического шока и его клинические критерии. Данный процесс был повторяющимся и информация для него была получена из баз данных, итоги его показаны ниже.

В ходе Delphi-анализа оценивалось согласованность в описании терминов: “гипотензия”, “необходимость в вазопрессорах”, “подъём уровня лактата”, “адекватная инфузионная терапия” для включения их в новые клинические критерии. Большинство ( $n = 14/17$ ; 82,4%) из членов рабочей группы проголосовало за то, что бы термин «гипотензия» применялся в случае, когда среднее артериальное давление было меньше 65 мм рт.ст., и это прагматическое решение основывалось на том, что в большинстве записей, полученных о пациентах с сепсисом, был указан именно такой уровень АДср. Применение уровня систолического АД, как критерия в шкале qSOFA, было обусловлено тем, что именно эта цифра была наиболее широко отражена в базах данных электронных историй болезни.

Большинство (11/17; 64,7%) членов рабочей группы согласились и двое (11,8%) были против того, что подъём уровня лактата является ответом на клеточную дисфункцию при сепсисе, хотя и признавая, что достаточно много факторов – недостаточная доставка кислорода в ткани, нарушение аэробного дыхания, ускоренный аэробный гликолиз, снижение функции печени, также могут вносить свой вклад в гиперлактатемию [10]. В тоже время, гиперлактатемия является допустимым маркёром тяжести заболевания и высокий уровень лактата прогнозирует высокую летальность. Критерии для «адекватной инфузионной терапии» и «необходимости терапии вазопрессорами» не могут быть специфичными, поскольку они очень зависимы от клиницистов, основываются на данных мониторинга, которые, в свою очередь, вариабельны и зависят от методов мониторинга и

возможностей, а также от гемодинамических целей проводимой терапии [7]. Потенциально влиять на гипотензию и назначение вазопрессоров могут и другие аспекты менеджмента пациента в ОРИТ, такие как седация и оценка волемического статуса.

С помощью консенсусного Delphi-анализа были определены три показателя (гипотензия, подъём уровня лактата и потребность в вазопрессорной терапии) для проведения их тестирования в когортных исследованиях, в которых изучались альтернативные комбинации и различные пороговые значения лактата. Первая изученная база данных – международный мультицентровый регистр Surviving Sepsis Campaign, содержащий информацию о 28150 пациентах с инфекцией с не менее чем двумя критериями SIRS/CCBO и признаками не менее, чем одной, органной дисфункции. Гипотензия была определена, как среднее артериальное давление менее, чем 65 мм рт.ст. В итоге было идентифицировано 18840 пациентов с терапией вазопрессорами, гипотензией или лактатемией ( $> 2$  ммоль/л) после восстановления объёма. Пациенты с резистентной к инфузионной терапии гипотензией и гиперлактатемией были использованы как референтная группа для проведения сравнения между групповыми различиями в шансах на риск летальности. Анализ риска был представлен с обобщённым оценочным уравнением усреднённой по популяции логистической усреднённой модели с изменяемой структурой корреляции.

Установленный риск госпитальной смертности был значительно выше ( $P < 0.001$  сравненный с референтной группой) у пациентов с резистентной к инфузионной терапии гипотензии, требующей введения вазопрессоров и гиперлактатемией (42,3% и 49,7% при пороговых значениях уровня лактата  $> 2$  ммоль/л или  $> 4$  ммоль/л, соответственно) как при сравнении с группой, где повышался только уровень лактата (25.7% летальность с уровнем лактата и  $> 2$  ммоль/л и 29.9% летальность с уровнем лактата  $> 4$  ммоль/л) так и при сравнении с группой с гипотензией, резистентной к инфузионной терапии и

требующей введения вазопрессоров и с уровнем лактата 2 ммоль/л и менее (30.1%).

С помощью тех же самых 3-х показателей и подобной категоризации была изучена смертность пациентов с инфекцией в 2-х несвязанных между собой баз данных электронных историй болезней, одна из University of Pittsburgh Medical Center (12 госпиталей, 2010-2012 гг., n=5984) и другая из Kaiser Permanente Northern California (20 госпиталей, 2009-2013; n=54135) где были показаны воспроизводимые результаты. Комбинация из гипотензии, применения вазопрессоров и уровня лактата выше 2 ммоль/л идентифицировало пациентов с уровнем летальности в 54% (University of Pittsburgh Medical Center; n = 315) и 35% (Kaiser Permanente Northern California; n = 8051). Такой уровень летальности был выше, чем у пациентов только с гипотензией (25.2%; n=147 и 18.8%; n = 3094), или только с подъёмом лактата свыше 2 ммоль/л (17.9%; n = 1978 и 6.8%; n = 30 209) или с сепсисом (20%; n = 5984 и 8%; n = 54 135).

Рабочая группа SSC признает, что измерение лактата общепринято, но не является универсальным и доступным, особенно в развивающихся странах. Но в тоже время, клинические критерии септического шока были разработаны с учётом комбинации гипотензии и гиперлактатемии, что является более информативными, чем оба этих критерия по одному, так как именно эта комбинация указывает на наличие клеточной и кардиоваскулярной дисфункций, что ассоциируется с существенным возрастанием риска летальности. Это положение было одобрено большинством членов рабочей группы (13/18; 72.2%) [11], но возможен пересмотр в будущем.

#### **Возражения и ограничения**

Надо признать, что существуют определённые сложности с определениями сепсиса и септического шока. И в первую очередь это связано с тем, что термин сепсис применяется к процессу, так ещё до конца и не совсем понятно. Все ещё нет простых и ясных для понимания клинических критериев или биологических, лабораторных характеристик, включая процессы визуализации, что позволило бы однозначно идентифицировать пациента с сепсисом. Рабочая группа признала невозможность достижения тотального консенсуса по всем пунктам. Но было необходимо достигнуть некоего прагматического компромисса и поэтому основной акцент был сделан на возможность распространения результатов анализа ограниченного числа случаев/признаков на большее количество случаев/признаков и применения легко измеряемых идентификаторов, что может наилучшим образом помочь выработать концепцию основных механизмов развития сепсиса. Детальное, основанное на данных, в течение 18-ти месяцев, тщательное обсуждение рабочей группой и коллегиальные независимые обзоры подвели к необходимости выделения нескольких областей для обсуждения. Это необходимо для выявления проблем и последующих обоснований для одобрения окончательных положений.

Новые определения сепсиса отражают обновлённый взгляд на патобиологию, в особенности в отношении выделения сепсиса из неосложнённой инфекции. Рабочая группа также предлагает клинические критерии, которые легко поддаются измерению и фиксируют сущность сепсиса и, к тому же, могут быть объективны как в интерпретации, так и регистрации.

И хотя эти критерии не могут быть всеобъемлющими, они просты в использовании и предлагают логичность в терминологии как для практикующих клиницистов, так и для исследователей, администраторов и финансистов. Биохимические и лабораторные тесты, необходимые для оценки состояния пациента по шкале SOFA, как правило, применяются в

рутинной практике, а данные могут быть оценены при проведении ретроспективного анализа.

Первоначальный ретроспективный анализ показал, что критерии qSOFA могут быть полезным клиническим инструментом для быстрой идентификации пациента с сепсисом, особенно для клиницистов, не являющимися специалистами в интенсивной терапии, включая сюда даже тех, кто работает вне госпиталей и может полагаться только на данные внешнего клинического обследования. Но в тоже время рабочая группа обращает внимание на то, что практически все данные были получены из электронных баз госпиталей США и поощряет дальнейшее подтверждение достоверности предлагаемых критериев как в госпиталях США, так и в госпиталях других стран и систем здравоохранения, для дальнейшей оценки их эффективности в применении. Простые критерии qSOFA могут пригодиться там, где недостаточно ресурсов или там, где невозможно провести лабораторные тесты и даже там, где нет никакой информации по эпидемиологии сепсиса.

Следует отметить, что и шкала qSOFA, ни шкала SOFA не предназначены быть изолированным определением сепсиса. Ключевым здесь является то, что при определении повреждения, соответствующего двум и более критериям шкал qSOFA и SOFA, не должны вести к отсрочке обследования или лечения инфекции или к задержке других аспектов терапии, не связанных с терапией сепсиса но необходимых, по мнению лечащего врача, для данного пациента.

С помощью шкалы qSOFA прямо у постели, без проведения лабораторных тестов, можно быстро провести оценку пациента в надежде на то, что это поспособствует скорейшей идентификации инфекции, являющееся большой угрозой для жизни. Если соответствующие лабораторные тесты всё ещё не были проведены, то критерии qSOFA могут

побудить быстрее лабораторное тестирование для определения органной дисфункции. Эти данные помогут в менеджменте пациента и могут применяться, как подсегмент шкалы SOFA. Рабочая группа хотела бы подчеркнуть, что критерии SIRS/CCBO могут оставаться полезными для идентификации инфекции.

Есть убеждение, что следует проводить измерение уровня лактата, как важного биохимического показателя сепсиса у инфекционных пациентов. Но из-за того, что измерение лактата не показало значимых изменений в прогностической достоверности за пределами 2 или более критериев шкалы qSOFA при идентификации пациента с подозрением на сепсис, рабочая группа не находит оснований для применения этого метода из-за сложности его и стоимости, вместе с более простыми критериями qSOFA. Но в тоже время, рекомендации рабочей группы не ограничивают и не сдерживают мониторинга лактата, как показателя терапевтического ответа на лечение или как индикатора тяжести состояния пациента.

Различные подходы к гиперлактаемии при септическом шоке также породили противоречащие друг другу мнения. Одни члены рабочей группы говорили о том, что подъём уровня лактата представляет собой маркёр «скрытого шока» при отсутствии гипотензии. Другие выражали озабоченность о специфичности измерения лактата, а также то, что в условиях ограниченных ресурсов при отсутствии возможности измерения лактата, будет исключаться диагноз септического шока. Не было найдено решения, которые бы удовлетворяло всех. Уровень лактата является чувствительным, но не специфичным, автономным индикатором клеточного или метаболического стресса гораздо больше, чем «шок» [12]. Однако, сочетание гиперлактаемии с гипотензией, резистентной к инфузионной терапии, идентифицирует группу, в которой особенно высока летальность, и именно такое сочетание критериев даёт надёжный идентификатор физиологической и эпидемиологической концепции септического шока, чем



каждый критерий по отдельности. Идентификация септического шока, как отдельного элемента, является более важным с эпидемиологической точки зрения, чем с клинической. И хотя гиперлактатемия и гипотензия клинически являются отдельными элементами, предложенные критерии несколько отличаются от ранних формулировок и на выбор лечения они не влияют. Большая точность анализа данных улучшит отчётность как по септическому шоку, так и по летальности, которые при текущем состоянии дел отличаются в четыре раза [5]. Критерии могут помочь в понимании патофизиологии сепсиса и септического шока. В условиях, при которых нет возможности измерения лактата, постановка рабочего диагноза септического шока при наличии гипотензии и других критериев, указывающих на тканевую гипоперфузию, может оказаться необходимым.

Рабочая группа была ориентирована на взрослых пациентов, но видна необходимость развивать подобные определения и для педиатрии с применением клинических критериев, принимающих во внимание возраст-зависимые вариации как в нормальных физиологических пределах, так и в патофизиологических реакциях.

#### Ожидаемые последствия

Рабочая группа сформировала новые определения, в которых объединила современные данные о биологии сепсиса, включая органную дисфункцию (Вкладка 2). Однако, отсутствие стандартных критериев, подобное ситуации и при других синдромах, исключает возможность достоверной оценки и требует приблизительных оценок эффективности через признание обоснованности в различных областях, как уже было сказано выше. Были разработаны и утверждены простые клинические критерии qSOFA, помогающие клиницистам, работающим вне ОРИТ, в

идентификации пациентов с инфекцией, у которых плохой прогноз более чем вероятен.

Такой подход имеет важные эпидемиологические и исследовательские последствия. Предложенные критерии должны помочь в первичной диагностической классификации, инициировать оценку и немедленное начало лечения. Критерии qSOFA и SOFA могут служить также и как критерии включения при клинических исследованиях. Здесь есть потенциальный конфликт с распространёнными на сегодня шкалами оценки органной дисфункции, шкалами раннего предупреждения и идущими в настоящий момент времени исследованиями. Многие из этих шкал были утверждены на основе консенсуса, в то время как важным аспектом данной работы является сбор данных, хоть и ретроспективно, но из огромной популяции пациентов. Рабочая группа настаивает на том, что стандартизация определений и клинических критериев является ключевым фактором в обеспечении коммуникации и более точной оценки масштабов такой проблемы, как сепсис. Дополнительные сложности вызваны тем, что очень редко инфекция подтверждается микробиологическим анализом до начала лечения. Даже когда микробиологические тесты завершены, сепсис с положительной культурой наблюдается только в 30-40% случаев. И сейчас, когда эпидемиология сепсиса оценивается и создаётся отчёт, в процесс вовлекаются такие косвенные показатели, как начало действия антибиотиков или клинические признаки вероятности инфекции. В будущих эпидемиологических исследованиях следует рассмотреть вопрос и предоставлении отчётности с указанием доли сепсиса с положительной микробиологической культурой.

Большая прозрачность и последовательность будет содействовать проведению исследований и более точному кодированию. Изменения в кодировании МКБ и введение их в действие могут занять несколько лет,

однако, с определенным допуском, новые определения могут быть применены в рамках существующей МКБ.

Обновлённые определения и новые клинические критерии смогут внести ясность в уже давно применяемые формулировки и поспособствуют ранней диагностике и своевременному лечению пациентов с сепсисом или с высоким риском развития сепсиса. Но этот процесс всё же остаётся незавершённым и непрерывным. Подобно тому, как это делается с обновлениями программного обеспечения, рабочая группа рекомендует называть новые определения как Сепсис-3, а определения 1991 и 2001 годов признать как Сепсис-1 и Сепсис-2 соответственно.

### **Принципиальные положения интенсивной терапии**

Эффективная интенсивная терапия (ИТ) сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной антимикробной терапии. Неадекватная стартовая антимикробная терапия – независимый фактор риска летального исхода у больных с сепсисом. Вместе с тем, поддержание жизни больного, предотвращение и устранение органной дисфункции невозможны без проведения целенаправленной ИТ [3].

Основная цель этой терапии – оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для тяжелого сепсиса и септического шока. Это направление лечения реализуется посредством гемодинамической и респираторной поддержки. Важную роль занимают другие аспекты ИТ: нутритивная поддержка, иммунозаместительная терапия, коррекция нарушений гемокоагуляции и профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболических осложнений, профилактика стресс-язв и возникновения желудочно-кишечных кровотечений у больных сепсисом.

## **Гемодинамическая поддержка**

Кровообращение на уровне микрососудов регулируется через сложное взаимодействие нейроэндокринных, паракринных и механосенсорных механизмов. Главной задачей такой комплексной регуляции является достижение баланса между локальным уровнем транспорта кислорода и метаболическими потребностями тканей.

В силу специфических особенностей СВР микроциркуляторное русло – главная мишень и доминирующий локус повреждения при сепсисе. При развитии СШ микроциркуляторные нарушения особенно выражены. Даже при значительно увеличенном СВ и транспорте кислорода к тканям имеет место уменьшение артерио – венозной разницы по кислороду и повышение содержания лактата, в том числе, и из-за снижения его периферической экстракции.

Одной из причин низкой экстракции служит снижение числа функционирующих капилляров. В свою очередь неспособность капилляров к выполнению их главного предназначения – интеграции кровотока и метаболизма через доставку кислорода связана с рядом событий характерных для сепсиса: повреждением механизмов ауторегуляции кровотока, деформацией эритроцитов и их повышенной адгезией к эндотелию, внешней компрессией отёчной жидкостью, образованием микротромбов и, наконец, запуском артериовенозного шунтирования.

Другой важной причиной низкого потребления кислорода считают повреждение ферментных систем митохондрий – «митохондриальный дистресс-синдром».

Отмеченные изменения касаются не только самих капилляров, но и приносящих артериол и посткапиллярных венул. В итоге, микроциркуляторная дисфункция в остром периоде шока является ведущей причиной полиорганной недостаточности (ПОН). Повышение капиллярной проницаемости и её следствие – «синдром утечки» могут создавать

существенные трудности в обеспечении приемлемого уровня минутного объёма сердца.

Следует также иметь в виду, что микроциркуляторные расстройства возникают ещё до появления гипотензии, а величина системного артериального давления при СШ не отражает величину тканевой перфузии и не совпадает с числом функционирующих капилляров. Важно отметить, что описанные изменения, по степени выраженности в различных органах и тканях, как правило, носят неравномерный характер, что формирует специфическую клиническую картину органно-системной дисфункции [3].

Инфузионная терапия принадлежит к первоначальным мероприятиям поддержания гемодинамики и, прежде всего, сердечного выброса (*категория доказательств В и С*). Основными задачами инфузионной терапии у больных сепсисом являются: восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализация клеточного метаболизма, коррекции расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов (*категория доказательств С и D*).

Кристаллоиды являются инфузионным раствором выбора для целенаправленной интенсивной терапии пациентов с СШ (1В).

В рамках стратегии РЦТ начальный объем инфузии у пациентов с сепсисом, осложненным гиповолемией с подтвержденной гипоперфузией тканей, должен составлять как минимум 30 мл/кг кристаллоидов. Более интенсивный режим инфузии и большее количество жидкости могут быть необходимы некоторым пациентам (1С).

Инфузионная терапия должна продолжаться до нормализации клинических (объективных) и инструментальных гемодинамических показателей.

Ранее считалось, что при септическом шоке необходимо стремиться к быстрому достижению (первые 6 часов после поступления) целевых значений следующих параметров: ЦВД 8-12 мм рт.ст., АД<sub>ср</sub> более 65 мм

рт.ст., диурез 0,5мл/кг/ч, гематокрит более 30%, сатурация крови в верхней полой вене или правом предсердии не менее 70%.

Использование данного алгоритма повышала выживаемость при септическом шоке (*категория доказательств В*).

В настоящее время значимость ЦВД как ориентира для оценки эффективности инфузионной терапии оспаривается многими экспертами.

Так Р. Marik (2014) [14] и М. Legrand (2013) отмечают, что «агрессивная» инфузионная терапия, в том числе сопровождающаяся повышением ЦВД выше 8 мм рт.ст., сопровождается повышением риска летального исхода, риска острого повреждения почек и полиорганной дисфункции. Более того, при ЦВД выше 12 мм рт.ст., отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции в печени и спланхническом регионе. Авторы также отмечают, что ни ЦВД, ни его изменения не позволяют прогнозировать ответ на инфузионную терапию [14].

Мониторинг гемодинамики с помощью катетера Swan-Ganz расширяет возможности контроля и оценки эффективности гемодинамической терапии, однако доказательств снижения летальности при его использовании не получено.

В силу значительной вариабельности степени повреждения эндотелия и состояния лимфодренажа в легких, диастолической функции желудочков, а также влияния изменений внутригрудного давления, однозначно определить величину оптимальной преднагрузки затруднительно, она должна подбираться индивидуально. Объем инфузионной терапии следует поддерживать так, чтобы давление заклинивания в легочных капиллярах не превышало коллоидно-онкотического (КОД) давления плазмы – во избежание отека легких и сопровождалось повышением сердечного выброса (*категория доказательств С*). Следует принимать во внимание параметры, характеризующие газообменную функцию легких -  $PaO_2$  и  $PaO_2/FiO_2$ , динамику рентгенологической картины (*категория доказательств D*).

Все инфузионные среды имеют как свои достоинства, так и недостатки. Принимая во внимание имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований, на сегодняшний день, нет оснований, отдавать предпочтение какой-то из инфузионных сред.

Однако следует иметь в виду, что для адекватной коррекции венозного возврата и уровня преднагрузки требуется значительно большие объемы (в 2-4 раза) инфузии кристаллоидов, чем коллоидов, что связано с особенностями распределения растворов между различными секторами. Кроме того инфузия кристаллоидов сопряжена с более высоким риском отека тканей, а их гемодинамический эффект менее продолжителен, чем коллоидов. В то же время кристаллоиды более дешевы, не влияют на коагуляционный потенциал и не провоцируют анафилактикоидных реакций. В этой связи качественный состав инфузионной программы должен определяться особенностями пациента: степенью гиповолемии, фазой синдрома ДВС, наличием периферических отеков и уровнем альбумина крови, тяжестью острого легочного повреждения (*категория доказательств C и D*).

До недавнего времени считалось, что плазмозаменители (декстраны, растворы желатины, гидроксиэтилкрахмалы) показаны при выраженном дефиците ОЦК.

Последние рекомендации SSC постулируют, что гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) не должны использоваться для инфузионной терапии СШ (*категория доказательств 1B*)! Последнее положение о недопустимости применения ГЭК при сепсисе кардинально отличается от предыдущей редакции рекомендаций SSC-2008, в связи с чем очевидна необходимость обоснования данного постулата. В течение последнего десятилетия инфузии жидкостей, содержащих ГЭК, были чрезвычайно распространены. Их использовали, несмотря на опасения, что молекулы ГЭК могут накапливаться в почках, сосудах и способствовать снижению свертываемости крови. В связи с этими опасениями в последние годы был

проведен ряд рандомизированных исследований, посвященных влиянию использования 6%-ных ГЭК 130/0,4 на летальность пациентов с СШ.

Так, по результатам скандинавского исследования 6S была получена достоверно большая летальность при применении в инфузионной программе 6%-ных ГЭК 130/0,4 по сравнению с раствором Рингера-ацетата (51 против 43%,  $p = 0,03$ ) [2]. По данным мета-анализа Р. Perel и I. Roberts (2011) с включением 56 рандомизированных исследований, не было выявлено различий в смертности критических пациентов между когортами с использованием для начальной инфузионной терапии кристаллоидов и искусственных коллоидов (модифицированные желатины, ГЭК, декстран).

Результаты реализованного в странах Океании исследования CHEST, проведенного на гетерогенной популяции в 7000 критических пациентов, поступивших в ОРИТ (ГЭК против изотонического солевого раствора), не выявили различий в 90-дневной смертности между группами (18 против 17% соответственно;  $p=0,26$ ). Однако потребность в заместительной почечной терапии была выше в группе ГЭК (7,0 против 5,8%; относительный риск [OR]=1,21;  $p=0,04$ ) [11]. Последние отрицательные результаты были подтверждены в ряде новых рандомизированных исследований, не продемонстрировавших улучшения выживаемости с использованием гета-, гекса- или пентакрахмалов по сравнению с другими жидкостями, однако подтвердивших высокий риск развития острой почечной недостаточности при использовании ГЭК (OR=1,60) [9].

В ответ на такие веские аргументы FDA (Food and Drug Administration) опубликовало предупреждение, а Европейское агентство по лекарственным средствам EMA (European Medicines Agency) приостановило действие разрешения на продажу ГЭК [5]. В Российской Федерации Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) письмом № 164-746/13 от 10.07.2013 рекомендовано не использовать препараты ГЭК в отношении пациентов с сепсисом. Тем не менее



клиническое значение потенциального вреда от применения гидроксиптилкрахмалов при сепсисе до сих пор остается неясным.

Использование альбумина в инфузионной терапии СШ показано только в случае необходимости инфузии значительных объемов кристаллоидов (2С) и при снижении уровня альбумина менее 25 г/л. Согласно результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования SAFE, посвященного влиянию двух разных режимов инфузионной терапии (с включением 4%-ного альбумина либо только физиологического раствора) на 28-дневную летальность, общую продолжительность интенсивного лечения и характер его компонентов на основе обследования гетерогенной популяции из 6997 пациентов в ОРИТ, было продемонстрировано равное значение обоих режимов инфузионной терапии [9].

Применение альбумина при критических состояниях может способствовать повышению летальности (*категория доказательств В*). Увеличение КОД при инфузии альбумина носит транзиторный характер, а затем в условиях синдрома “капиллярной протечки” происходит дальнейшая экстравазация альбумина (rebound syndrome). В связи с этим, переливание альбумина, возможно, будет полезным только при снижении уровня альбумина менее 20 г/л и отсутствии признаков его «утечки» в интерстиций (*категория доказательств D*).

Применение свежемороженой плазмы показано при коагулопатии потребления и снижении коагуляционного потенциала крови (*категория доказательств С и D*). По мнению большинства экспертов минимальная концентрация гемоглобина для больных с тяжелым сепсисом должна быть в пределах 90 -100 г/л (*категория доказательств С*). Более широкое использование донорской эритроцитной массы необходимо ограничивать, в виду высокого риска развития различных осложнений.

Низкое перфузионное давление требует немедленного включения препаратов, повышающих сосудистый тонус и/или инотропную функцию сердца. Допамин и/или норадреналин являются препаратами первоочередного выбора коррекции гипотензии у больных с септическим шоком (категория доказательств С).

Допамин повышает АД, прежде всего, за счет увеличения сердечного выброса с минимальным действием на системное сосудистое сопротивление (в дозах до 10 мкг/кг/мин). В дозе выше 10 мкг/кг/мин преобладает  $\alpha$ -адренергический эффект допамина, что приводит к артериальной вазоконстрикции, а в дозе менее 5 мкг/кг/мин допамин стимулирует дофаминергические рецепторы в почечном, мезентериальном и коронарном сосудистом русле, что приводит к вазодилатации, увеличению гломерулярной фильтрации и экскреции натрия.

Норадреналин повышает среднее артериальное давление и увеличивает гломерулярную фильтрацию. Оптимизация системной гемодинамики под действием норадреналина ведет к улучшению функции почек без применения низких доз допамина. Работы последних лет показали, что применение норадреналина в сравнении с комбинацией допамин в высоких дозировках  $\pm$  норадреналин, ведет к статистически значимому снижению летальности (категория доказательств С).

Адреналин – адренергический препарат с наиболее выраженными побочными гемодинамическими эффектами. Адреналин обладает дозозависимым действием на ЧСС, среднее АД, сердечный выброс, работу левого желудочка, доставку и потребление кислорода. Однако это действие адреналина сопровождается тахикардиями, ухудшением спланхнического кровотока, гиперлактатемией. Поэтому применение адреналина должно быть ограничено случаями полной рефрактерности к другим катехоламинам.

Добутамин должен рассматриваться как препарат выбора для увеличения сердечного выброса и доставки и потребления кислорода при нормальном или повышенном уровне преднагрузки. Благодаря

преимущественному действию на  $\beta_1$ -рецепторы, добутамин в большей степени, чем допамин способствует повышению данных показателей.

В экспериментальных исследованиях доказано, что катехоламины помимо поддержки кровообращения могут вмешиваться в течение системного воспаления, влияя на синтез ключевых медиаторов, обладающих дистантным эффектом. Под действием адреналина, допамина, норадреналина и добутамина снижался синтез и секреция TNF - альфа, активированными макрофагами.

Левосимендан – сравнительно новый инотропный некатехоламиновый препарат, который относят к группе сенситизаторов кальция и в последние годы внимание ряда исследователей было привлечено к оценке возможности использования этой группы препаратов для повышения инотропной функции сердца при критических состояниях.

Однако, при сравнении с добутамином, левосимендан не имел преимуществ по влиянию на сердечный индекс, но статистически значимо повышал индекс периферического кровотока. По данному показателю левосимендан в дозе 0,2 мкг/кг/мин превосходил добутамин инфузируемый со скоростью 5 мкг/кг/мин. Показаны и ещё некоторые полезные для тяжёлого сепсиса позитивные эффекты препарата, которые заключаются в ограничении воспаления и апоптоза. В то же время отсутствие доказанных клинических преимуществ не позволяет позиционировать левосимендан для терапии СШ.

Также вызывает интерес применение вазопрессина для терапии СШ. В нейрогипофизе синтезируется 2 гормона обладающих схожей структурой : вазопрессин (ВП) и окситоцин. У человека ВП присутствует в форме октапептида, называемого аргинин-вазопрессин и секретируется клетками гипоталамуса в ответ на артериальную гипотонию, гипоксию, гиперкапнию, гиперосмолярность, ацидоз, гипертермию, боль и инфекцию.

Физиологические эффекты ВП также дозозависимы: при высоких концентрациях гормона в крови наблюдается вазоконстрикторное действие,

способствующее восстановлению сосудистого тонуса при критических состояниях. Механизм повышения сосудистого тонуса отличается от действия КА и связан с активацией V1-рецепторов гладких мышц сосудов. V2 – рецепторы располагаются на собирательных канальцах и регулируют задержку воды, а V3 – в клетках ЦНС их функция состоит в модуляции секреции кортикотропина. Возможность применения вазопрессина в педиатрической практике обсуждается. Единственная клиническая ситуация в которой возможно применения вазопрессина у детей – это тяжелый «теплый» шок сопровождающийся гипотензией устойчивой к введению норадреналина.

Применение глюкокортикостероидов.

Несмотря на серьезное патофизиологическое обоснование, существующие доказательства клинической пользы применения ГКС в низких дозах при септическом шоке принимаются не всеми специалистами. Неоднозначность выводов исследователей скорее связана с многовариантностью и динамичностью возникающего дисбаланса в системе контроля воспаления, а также трудностями его интерпретации в конкретной клинической ситуации.

В этой связи общепринятые показания к ГКС не определены. Возможными показаниями для их назначения могут быть следующие: длительность шока менее суток, рефрактерный шок или необходимость использования норадреналина в дозах превышающих 0,5 мкг/кг/мин. В качестве препарата выбора может рассматриваться только гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сутки. С позиций фармакокинетики гидрокортизона наиболее обоснованным выглядит инфузионный путь введения со скоростью 10 мг/час после нагрузочной дозы в 100 мг. Однако, преимущества данного варианта режима дозирования не доказаны. Через 2-е суток от начала введения необходимо оценить эффект от включения в схему терапии ГКС, но в любом случае длительность их назначения не должна превышать 7 дней.

Также как и во взрослой практике нет четких рекомендаций по использованию системных ГКС у детей. Однако существуют исследования говорящие о необходимости резервирования гидрокортизона для использования у детей с резистентностью к введению катехоламинов, а также с подозреваемой или доказанной надпочечниковой недостаточностью. В группу риска входят дети, которые ранее получали ГКС для лечения хронических заболеваний, а также дети с нарушением функции гипофиза и/или надпочечников. Было проведено два рандомизированных контролируемых исследования по использованию ударных доз гидрокортизона, но к сожалению результаты данных исследований оказались противоречивыми [3].

Некоторые авторы рекомендуют использование гидрокортизона в дозе 1–2 мг/кг при условии наличия клинических данных за наличие надпочечниковой недостаточности или 50 мг/кг/сутки в виде постоянной инфузии для эмпирической терапии септического шока [1].

Резюме по инфузионной терапии сепсиса

Современные авторы рекомендуют придерживаться ограничительных стратегий при назначении инфузионной терапии при сепсисе и септическом шоке, в связи с тем, что гипергидратация ассоциируется с более высокой летальностью [5,8].

В целом алгоритм современной гемодинамической поддержки при септическом шоке может быть сведён к следующим положениям:

1. Препаратом выбора из катехоламинов является норадреналин, введение которого начинают параллельно с инфузионной терапией кристаллоидами, с последующим возможным добавлением коллоидов.

2. Целевые значения параметров центральной гемодинамики: СрАД – 65–75 мм рт ст.; ЦВД – 8 мм рт ст., диурез – более 50 мл/час; SvcO<sub>2</sub> > 70%, однако решение в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуально.

3. Скорость введения норадреналина подбирают по достижению целевого уровня СрАД, начиная с 0,01 до 3–4,5 мкг/кг/мин;

4. Гидрокортизон 200–300 мг/сутки добавляют к схеме терапии при необходимости использования НА в дозе более 0,5 мкг/кг/мин в первые сутки от развития шока, с переоценкой ответа через 48 часов. При снижении дозы НА более, чем 50% от исходного введение гидрокортизона продолжают ещё 3–5 дней. В случае отсутствия снижения дозы НА, гидрокортизон отменяют;

5. Использование добутамина в дозах 2,5–20 мкг/кг/мин оправдано при наличии доказательств низкого сердечного выброса.

6. Целесообразность применения вазопрессина или его синтетического аналога рассматривается при наличии рефрактерного шока;

7. Поддержание уровня лактата не более 2 ммоль/л.

8. При продолжении инфузионной терапии шока после восстановления адекватного венозного возврата следует стремиться к поддержанию нулевого или слабоотрицательного гидробаланса

### Респираторная терапия

Легкие очень рано становятся одним из первых органов-мишеней, вовлекаемых в патологический процесс при сепсисе. Острая дыхательная недостаточность – один из ведущих компонентов полиорганной дисфункции. Клинико-лабораторные проявления ОДН при сепсисе соответствуют синдрому острого повреждения легких (ОПЛ), а при прогрессировании патологического процесса – острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Показания к проведению ИВЛ при тяжелом сепсисе определяются развитием паренхиматозной дыхательной недостаточностью (ОПЛ или ОРДС): при снижении респираторного индекса ниже 200 показаны интубация трахеи и начала респираторной поддержки. При респираторном индексе выше 200 показания определяются в индивидуальном порядке.

Наличие адекватного сознания, отсутствие высоких затрат на работу дыхания, выраженной тахикардии (ЧСС до 120 в минуту), нормализация венозного возврата крови и  $SpO_2 > 90\%$  на фоне кислородной поддержки спонтанного дыхания вполне позволяет воздержаться от перевода на ИВЛ, но не от строгого контроля за динамикой состояния больного. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом ( $\sim 90\%$ ) можно поддерживать с помощью различных методов кислородотерапии (лицевые маски, носовые катетеры) при использовании нетоксичной концентрации кислорода ( $FiO_2 < 0,6$ ). Больным, которым показано проведение искусственной вентиляции лёгких, применение неинвазивной респираторной поддержки противопоказано (*категория доказательств В*).

Учитывая результаты исследований доказывающих возможность усиления секреции цитокинов лёгкими и увеличение тяжести синдрома ПОН на фоне высокообъёмной ИВЛ ( $DO=12\text{мл/кг}$ ), следует избегать подобных режимов при подборе параметров респираторной поддержки. Необходимо придерживаться концепции безопасной ИВЛ (категория доказательств А), в соответствии с которой ИВЛ малоагрессивна при соблюдении следующих условий: пиковое давление в дыхательных путях ниже 35 см вод.ст., инспираторная фракция кислорода ниже 60%,  $DO$  меньше 6 мл/кг, неинвертированное соотношение вдоха к выдоху. Подбор параметров дыхательного цикла осуществляется до достижения критериев адекватности ИВЛ:  $p_aO_2$  больше 60 мм рт.ст.,  $SaO_2$  больше 93%,  $p_vO_2$  35-45 мм рт.ст.,  $S_vO_2$  больше 55%.

Одним из эффективных методов оптимизации газообмена является проведение ИВЛ в положении на животе (Prone Positioning). Прон-позиция может иметь эффект у наиболее тяжелых пациентов (стратифицированных по балльным шкалам оценки тяжести состояния), хотя снижение летальности в отдаленном периоде статистически незначимо (*категория доказательств В*).

### *Оптимизация газообмена*

Обеспечение альвеолярной вентиляции (т.е. артериального  $p\text{CO}_2$  и  $p\text{H}$ ). Осуществляется подбором величины минутной вентиляции легких до достижения нормокапнии (нормовентиляции), т.е.  $\text{PaCO}_2$  35-45 мм рт.ст. В случае крайне тяжелого течения дистресс-синдрома при невозможности поддержания оксигенации другими способами (неэффективности ПДКВ, маневров рекрутирования альвеол, вентиляции легких в положении лежа на животе), при отсутствии неврологических противопоказаний (острый период черепно-мозговой травмы, повышенное внутричерепное давление, опухоль головного мозга, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг и т.д.) возможно применение умеренной («допустимой») гиперкапнии до величин  $\text{paCO}_2$  100 мм рт.ст., однако показания к применению этой методики должны быть строго ограничены, по возможности необходимо уменьшать сроки гиперкапнии, необходимо осуществлять тщательное мониторирование неврологического статуса и проводить глубокую медикаментозную седацию. У пациентов с предсуществующей хронической дыхательной недостаточностью (например, при ХОБЛ) величина  $\text{PaCO}_2$  определяется в индивидуальном порядке. Нарастание величины  $\text{PaCO}_2$  в динамике у больных с респираторным дистресс-синдромом коррелирует с вероятностью неблагоприятного исхода. Допускается применение гипокапнии (гипервентиляции) при повышенном внутричерепном давлении в соответствии с протоколами лечения соответствующих заболеваний.

### *Обеспечение артериальной оксигенации (т.е. артериального $p\text{O}_2$ )*

Осуществляется подбором параметров респираторной поддержки с целью максимального вовлечения в газообмен нефункционирующих альвеол различными способами (оптимальное ПДКВ, оптимальное инспираторное



давление и время, маневр «рекрутирования» альвеол, вентиляция легких в положении лежа на животе, высокочастотная вентиляция легких, инверсное соотношение вдоха к выдоху) и поддержания функциональной остаточной емкости легких большей объема закрытия легких, предотвращения отрицательных эффектов на гемодинамику и легочное кровообращение, предотвращения вентилятор-индуцированного повреждения легких. При оценке оксигенирующей функции легких используется респираторный индекс ( $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ ), величина которого (при условии, что потребление кислорода, сердечный индекс, концентрация гемоглобина в крови и постоянны и отсутствия сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина), прямо пропорциональна количеству функционирующих альвеол. Минимально достаточным следует считать  $P_{aO_2}$  60 мм рт.ст. и  $SaO_2$  93%. Не имеет смысла поддержание  $P_{aO_2}$  выше физиологических величин (100 мм рт.ст), так как повышения доставки кислорода к органам не происходит, а применение высоких инспираторных фракций кислорода оказывает токсичное влияние на легкие. При подборе параметров респираторной поддержки для оценки функционального состояния альвеол необходимо ориентироваться на следующие параметры:

1) респираторный индекс, повышение которого указывает на вовлечение в газообмен ранее нефункционирующих альвеол, то есть раскрытие альвеол и поддержание их открытыми («рекрутирование», «мобилизация» альвеол).

2)  $P_{aCO_2}$ , уменьшение которого также свидетельствует об увеличении объема вентилируемых альвеол, т.е. уменьшении шунта,

3) давление плато (при вентиляции с управляемым объемом), которое обратно пропорционально податливости и прямо пропорционально эластичности респираторной системы,

4) дыхательный объем (при вентиляции с управляемым давлением), который прямо пропорционален податливости и обратно пропорционален эластичности респираторной системы,

5) расчетные показатели податливости респираторной системы и петлю «давление –объем».

Оксигенация артериальной крови при ИВЛ зависит от среднего давления в альвеолах, измерение которого в клинической практике невозможно, поэтому используется аналог – среднее давление в дыхательных путях. Подбор параметров дыхательного цикла позволяет управлять средним давлением в дыхательных путях. Необходимо поддерживать оптимальное среднее давление в дыхательных путях и уменьшать пиковое давление и давление плато, то есть разница между средним давлением и давлением плато и средним давлением и пиковым давлением должна быть минимальна.

Уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами. Цель - уменьшение повышенной вследствие сниженной податливости легочной ткани или повышенного сопротивления дыхательных путей работы дыхания, при которой значительно возрастает потребление кислорода дыхательными мышцами и кислородная задолженность.

*Предотвращение динамического перераздувания альвеол – волюмотравмы*

Использование при респираторной поддержке высоких дыхательных объемов приводит к перераздуванию альвеол, повреждению паренхимы легких, увеличению проницаемости легочных капилляров, повреждению эндотелия капилляров легких и активации медиаторов воспаления, приводя к развитию легочной и прогрессированию системной воспалительной реакции, сдавлению легочных капилляров с нарушением микроциркуляции легких, нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений и формированием легочной гипертензии и повышению нагрузки на правый желудочек сердца.

При этом большее внимание при подборе параметров респираторной поддержки следует уделять не величине дыхательного объема, а давлению плато - производному показателю, величина которого при респираторной поддержке напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода. Необходим такой подбор параметров респираторной поддержки, чтобы давление плато не превышало 30 см вод.ст. При остром повреждении легких (респираторном дистресс-синдроме) рекомендуется использование дыхательных объемов 6 мл/кг идеальной массы тела (методология малых дыхательных объемов), при этом необходимая минутная вентиляция поддерживается увеличением частоты дыхания. При использовании таких дыхательных объемов в большинстве случаев давление плато не превышает 30 см вод.ст. Распознавание перераздувания альвеол возможно по петле «давление –объем», на которой при появлении перераздувания альвеол появляется верхняя точка перегиба («крыло птицы»). При отсутствии верхней точки перегиба на петле «давление-объем» и давлении плато меньшем 30 см вод.ст. возможно применение более высоких дыхательных объемов с учетом биомеханических свойств респираторной системы и физиологических потребностей пациента, не превышающих 10 мл/кг массы тела. При уменьшении дыхательного объема для поддержания  $P_aCO_2$  на прежнем уровне необходимо увеличить частоту дыхания, принимая во внимание возникающее при этом ауто-ПДКВ.

*Предотвращение коллабироваия альвеол и мелких дыхательных путей на выдохе – ателектатической травмы*

Ателектатическая травма возникает при циклическом открытии альвеол и мелких дыхательных путей на вдохе и коллабироваием их на выдохе вследствие истощения запасов сурфактанта и увеличении вследствие этого сил поверхностного натяжения и объема закрытия легких. Ателектотравма приводит к дополнительному повреждению альвеол, эндотелия капилляров, увеличению проницаемости капилляров легких и

выдавливанию сурфактанта из альвеол в дыхательные пути с усилением коллабирования альвеол (ателектазирование). Цель предотвращения ателектатической травмы в увеличении функциональной остаточной емкости легких (больше объема закрытия легких) и перемещения точки начала вдоха по петле «давление-объем» выше нижней точки перегиба. Для увеличения ФОЕ используется оптимальное положительное давление конца выдоха (ПДКВ), тщательный подбор которого по петле «давление-объем», кривой квазистатической податливости и газам артериальной крови позволяет уменьшить проявления ателектатической травмы и восстанавливать функциональность альвеол. ПДКВ приводит к повышению среднего давления в дыхательных путях, тем самым увеличивая среднее альвеолярное давление, от которого зависит оксигенация артериальной крови, при этом повышение пикового давления и давления плато незначительно, поэтому вклад ПДКВ в вентилятор-индуцированное повреждение легких минимален. Таким образом, дыхательный объем при вентиляции легких должен колебаться в некоторых очень небольших пределах между нижней и верхней точками перегиба петли «давление-объем», что патофизиологически обосновывает использование малых дыхательных объемов. Такая методология, получившая название протективной вентиляции легких, уменьшает проявления легочной воспалительной реакции и предотвращает прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции при тяжелом сепсисе.

#### *Предотвращение баротравмы*

Баротравма приводит к развитию пневмотораксов, пневмомедиастинума, формированию микрокист в интерстиции легких (интерстициальная эмфизема) с развитием системной газовой эмболии, пневмоперитонеума, подкожной эмфиземы. Баротравме подвержены в основном интактные (вентилируемые) участки легочной ткани, где при проведении респираторной поддержки при остром повреждении легких и

ОРДС пиковое давление достигает 140 см вод.ст., в то время как в соседних участках давление может не превышать 5-10 см вод.ст. При этом повреждающими факторами считаются пиковое давление в дыхательных путях и давление плато. Пиковое давление в дыхательных путях отражает податливость легочной ткани и сопротивление дыхательных путей, при этом с ростом сопротивления в дыхательных путях отмечается преимущественный рост пикового давления, в то время как при снижении податливости легочной ткани происходит преимущественный рост давления плато. При повышенном сопротивлении в дыхательных путях и высоком пиковом давлении прирост давления в альвеолах небольшой, поэтому вероятность баротравмы возрастает незначительно, а при росте давления плато (то есть снижении податливости легочной ткани) прирост давления в альвеолах значителен, соответственно резко возрастает вероятность баротравмы. Величина давления плато напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода. Поэтому при проведении респираторной поддержки при ОПЛ и ОРДС необходимо в первую очередь избегать превышения давления плато.

*Предотвращение прогрессирования органной легочной и системной воспалительных реакций – биотравмы*

Предотвращение биотравмы базируется на предотвращении ее компонентов: баротравмы, волюмотравмы, ателектатической травмы, каждый из которых ведет к локальному высвобождению медиаторов воспаления (ФНО, интерлейкинов, лейкотриенов, вазоактивных веществ, прокоагулянтов, гамма-интерферона и т.д.) и выделению их в системный кровоток с формированием полиорганной дисфункции при тяжелом сепсисе. Применение протективной вентиляции легких позволяет предотвратить прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции при тяжелом сепсисе и уменьшить летальность, т.е. избежать вентилятор-индуцированного повреждения легких, вентилятор-индуцированной полиорганной недостаточности и «вентилятор-индуцированной смерти» [4].

## Нутритивная поддержка

Развитие синдрома ПОН при сепсисе, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма. В этой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур (аутоканнибализм), что усугубляет имеющуюся органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. Поэтому проведение искусственной питательной поддержки является крайне важным компонентом лечения и входит в комплекс обязательных лечебных мероприятий.

Нутритивная поддержка рассматривается в качестве метода, предотвращающего развитие тяжелого истощения (белково-энергетической недостаточности) на фоне выраженного гиперкатаболизма и гиперметаболизма, являющихся наиболее характерными метаболическими характеристиками генерализованной воспалительной реакции инфекционного происхождения. Включение энтерального питания в комплекс интенсивной терапии предупреждает транслокацию микрофлоры из кишечника, развитие дисбактериоза, повышает функциональную активность энтероцита и защитные свойства слизистой оболочки, снижая степень эндотоксикоза и риск возникновения вторичных инфекционных осложнений.

Основные рекомендации SSC-2012 сводятся к следующим позициям:

1. Назначение орального или энтерального (при необходимости) питания при нормальной его переносимости более предпочтительно, чем полное голодание или внутривенное введение глюкозы в течение первых 48 часов с момента постановки диагноза тяжелого сепсиса или септического шока (2С).

2. Следует избегать обязательного введения полной дозы питания в первую неделю. Следует начинать с низкодозового кормления (до 500 ккал/день), расширяя объём только при нормальной переносимости (2B).
3. Использование внутривенного введения глюкозы совместно с энтеральным питанием (ЭП) более предпочтительно, чем полное парентеральное питание или сочетание энтерального и парентерального питания в первые 7 дней с момента диагностики тяжелого сепсиса/септического шока (2B).
4. Использование питания без иммуномодулирующих добавок более предпочтительно, чем питание с иммуномодулирующими добавками у пациентов с тяжёлым сепсисом

Рекомендации по избеганию обязательного введения полной расчетной дозы в первую неделю основаны, по-видимому, на результатах нескольких исследований, в частности EPaNIC (Casaer M.R. et al., 2011) и EDEN (Rice T.W. et al., 2012). Результаты этих исследований, в свою очередь, явились основанием для рекомендаций ASPEN, согласно которым, исходно (до критического состояния) практически здоровым пациентам с отсутствием данных за белково-калорийную недостаточность использование парентерального питания следует отложить и начать его только через 7 суток (при невозможности ЭП).

Рекомендации Европейских специалистов по нутритивной поддержке (ESPEN) более сдержаны и выглядят следующим образом:

- Всем пациентам, у которых не ожидается наладить нормальное питание в течение трех суток, следует назначить парентеральное питание в течение 24 – 48 часов, если ЭП противопоказано или больные не могут его переносить.

- Для больных, получающих ЭП менее целевого показателя через двое суток следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении парентерального питания.

Несомненно, что ограничения по раннему добавлению парентерального питания основаны на его «нефизиологичности», а также созданию дополнительных условий для инфекционных и тромбоемболических осложнений.

К недостаткам тотального (полного) парентерального питания многие авторы относят следующие:

- Атрофия стенки кишечника (лимфоидной ткани кишечника и слизистой оболочки).
- Метаболические нарушения (гипергликемия).
- Несбалансированность (аминокислот, жиров).
- Иммуносупрессия и увеличение числа инфекционных осложнений нутритивной поддержки
- Увеличение риска венозного тромбоемболизма

При проведении нутритивной поддержки целесообразно ориентироваться на следующие рекомендации (*категория доказательств С*):

- Энергетическая ценность - 25 – 35 ккал/кг/24 час – острая фаза
- 35 – 50 ккал/кг/24 час – фаза стабильного гиперметаболизма;
- Глюкоза - < 6 г/кг/24 час;
- Липиды - 0,5 - 1 г/кг/24 час;
- Белки - 1,2 – 2,0 г/кг/24 час (0,20 – 0,35 г азота/кг/24 час), тщательный контроль за азотистым балансом;
- Витамины - стандартный суточный набор + вит К (10 мг/24 час) + вит В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> (100 мг/24 час) + вит А,С,Е.
- Микроэлементы - стандартный суточный набор + Zn (15-20 мг/24час + 10 мг/л при наличии жидкого стула);



- Электролиты -  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  соответственно балансным расчетам и концентрации в плазме +  $\text{P}^{2-}$  ( $> 16$  ммоль/24 час) +  $\text{Mg}^{2+}$  ( $>200$  мг/24 час)

Выбор метода нутритивной поддержки зависит от степени выраженности питательной недостаточности и состояния функций желудочно-кишечного тракта – пероральный прием энтеральных диет, энтеральное зондовое питание, парентеральное питание, парентеральное + энтеральное зондовое питание.

Пероральный прием энтеральных смесей (сиппинг, в виде напитка в сочетании с естественным питанием) применяют в тех ситуациях, когда больной может питаться самостоятельно через рот, но потребности в белковых и энергетических нутриентах высокие, либо больной не может усвоить весь объем лечебного рациона. В качестве смесей энтерального питания, по показаниям, могут быть использованы стандартные полимерные смеси высокой питательной плотности. Среднесуточный объем готовой смеси – 500 – 1000 мл (1 мл = 1 ккал). Доля энтерального питания в суточном рационе составляет от 25% до 75%. Адаптация больного к смесям проводится постепенно в течение 2 – 3 дней с увеличением суточной дозы на 50 – 100 мл.

В условиях, когда функции ЖКТ сохранены, но нарушены акт глотания и сознание, внутрижелудочное зондовое питание сбалансированными рационами, полностью обеспечивает энергетические и пластические потребности организма в условиях повышенных энергозатрат.

При структурных и функциональных нарушениях ЖКТ применяют внутрикишечное введение питательной смеси. В зависимости от степени кишечной недостаточности на первом этапе применяют полуэлементные (олигопептидные) смеси в возрастающей концентрации 10 – 15 – 20%, объемом до 2000 – 3000 мл. По мере восстановления основных функций ЖКТ переходят на энтеральное введение стандартной смеси в тех же объемах и концентрации

Для эффективного синтеза эндогенного белка важно соблюдение метаболического соотношения *небелковые калории/общий азот* в диапазоне 1гр азота к 110-130 килокалориям. Углеводы не должны вводиться в дозе более 6 г\кг\сутки, в связи с тем, что существует риск развития гипергликемия и активации процессов катаболизма в скелетных мышцах. При парентеральном введении жировых эмульсий рекомендуется режим круглосуточного введения. Необходимо отдавать предпочтение жировым эмульсиям 2-го поколения типа МСТ\ЛСТ, которые демонстрируют более высокую скорость утилизации из кровеносного русла и окисления у больных с тяжелым сепсисом (*категория доказательств С*).

*Противопоказания к нутритивной поддержке:*

1. Рефрактерный шок (доза допамина более 15 мкг\кг\мин и сист. АД менее 90 мм рт ст)
2. Непереносимость сред для проведения нутритивной поддержки
3. Тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия
4. Некорригированная гиповолемия
5. Декомпенсированный метаболический ацидоз [4].

### Контроль гликемии

Важным аспектом комплексной ИТ тяжелого сепсиса является постоянный контроль уровня гликемии и инсулинотерапия. Высокий уровень гликемии и необходимость в инсулинотерапии – являются факторами неблагоприятного исхода у больных с диагностированным сепсисом (*категория доказательств С*). В это связи необходимо стремиться к поддержанию уровня гликемии в пределах 4,5 –6,1 ммоль\л. При уровне гликемии более 6,1 ммоль\л должна проводиться инфузия инсулина (в дозе 0,5-1 Ед/час) для поддержания нормогликемии (4,4-6,1 ммоль\л). Контроль концентрации глюкозы – каждые 1-4 часа, в

зависимости от клинической ситуации. При выполнении данного алгоритма регистрируется статистически значимое повышение выживаемости (*категория доказательств В*).

## Кортикостероиды

Главным итогом современных исследований является получение высокого уровня доказательств, которые можно суммировать следующим образом:

- использование ГКС в высоких дозах (метилпреднизолон 30-120мг\кг\сутки 1или 9дней; дексаметазон 2мг\кг\сутки 2дня; бетаметазон 1мг\кг\сутки 3 дня) в терапии септического шока нецелесообразно в связи с отсутствием эффекта на снижение летальности и увеличением риска госпитальных инфекций;

- добавление гидрокортизона в дозах 240 - 300 мг\сутки на протяжении 5-7 дней к комплексу терапии СШ позволяет ускорить момент стабилизации гемодинамики, отмены сосудистой поддержки и снизить летальность в популяции больных с сопутствующей относительной надпочечниковой недостаточностью (*Категория доказательств В*).

Необходимо отказаться от необоснованного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона. В отсутствии лабораторных доказательств о развитии относительной надпочечниковой недостаточности, к использованию гидрокортизона в дозе 300мг\сутки(на 3-6 введений) следует прибегать при рефрактерном СШ или при необходимости введения для поддержания эффективной гемодинамики высоких доз катехоламинов. Эффективность гидрокортизона при СШ главным образом может быть связана со следующими механизмами действия ГКС в условиях системного воспаления: активацией ингибитора ядерного фактора (IкВ-а) и коррекцией относительной надпочечниковой недостаточности. В свою очередь, торможение активности ядерного фактора (NF-kB) ведёт к снижению

синтеза индуцибельной NO – синтетазы (NO – наиболее мощный эндогенный вазодилататор), а также образования провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы и молекул адгезии.

### Иммунозаместительная терапия

В рекомендациях SSC-2012 однозначно отмечено, что применение внутривенных иммуноглобулинов у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком не рекомендуется. Однако существует ряд рандомизированных исследований и мета-анализов, в которых доказывается эффективность их применения.

Целесообразность включения внутривенных иммуноглобулинов (IgG и IgG+IgM) может быть связана с их возможностью ограничивать избыточное действие провоспалительных цитокинов, повышать клиренс эндотоксина и стафилококкового суперантигена, устранять анергию, усиливать эффект бета-лактамовых антибиотиков. Использование внутривенных иммуноглобулинов, в рамках иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и СШ, является в настоящее время единственным реально доказанным методом иммунокоррекции при сепсисе, повышающим выживаемость. Наилучший эффект зарегистрирован при использовании комбинации IgG и IgM “Пентаглобин” (категория доказательств А). Стандартный режим дозирования заключается во введении 3-5 мл\кг\сутки в течение 3-х дней подряд. Наиболее оптимальные результаты при использовании иммуноглобулинов получены в раннюю фазу шока («тёплый шок») и у пациентов с тяжёлым сепсисом и диапазоном индекса тяжести по APACHE-II –20-25 баллов (категория доказательств С) [4]. Решение о назначении иммуноглобулинов для терапии сепсиса и септического шока видимо должно приниматься индивидуально, возможно они будут наиболее показаны пациентам с положительным тестом на эндотоксин.

## Профилактика тромбоза глубоких вен

Имеющиеся данные в настоящее время подтверждают, что профилактика тромбоза глубоких вен существенно влияет на результаты лечения больных с сепсисом (*категория доказательств А*). С этой целью могут использоваться как нефракционированный гепарин, так и препараты низкомолекулярного гепарина. Главными преимуществами препаратами низкомолекулярного гепарина является меньшая частота геморрагических осложнений, менее выраженное влияние на функцию тромбоцитов, пролонгированное действие, т.е. возможность однократного введения в сутки [4]. .

## Профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта

Это направление играет существенную роль в благоприятном исходе при ведении больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, т.к. летальность у больных с кровотечениями из стресс-язв ЖКТ колеблется от 64 до 87%. Частота возникновения стресс-язв без применения их профилактики у больных в критическом состоянии может достигать 52,8%. Профилактическое применение блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторов протонной помпы в 2 и более раз снижают риск осложнений (*категория доказательств В*). Основное направление профилактики и лечения - поддержание рН выше 3,5 (до 6,0). При этом эффективность ингибиторов протонной выше, чем применение H<sub>2</sub>-блокаторов. Следует подчеркнуть, что помимо вышеуказанных препаратов, важную роль в профилактике образования стресс-язв играет энтеральное питание [4]. .

## Методы экстракорпоральной детоксикации

Различные биологически активные вещества и продукты метаболизма, участвующие в развитии генерализованного воспаления, являются мишенью для применения методов детоксикации, что становится

особенно актуальным при отсутствии естественного печеночно-почечного клиренса в условиях полиорганной недостаточности. Перспективными в этом отношении являются методы заместительной почечной терапии, которые способны воздействовать не только на уремические нарушения гомеостаза у больных, как с острой, так и хронической почечной недостаточностью, но и оказывать положительное влияние на другие нарушения гомеостаза и органные дисфункции, выявляемые у больных с сепсисом, шоком и полиорганной недостаточностью.

Гемодиализ, основанный на диффузии веществ, преимущественно малой молекулярной массы ( $5 \times 10^3$  Д) через полупроницаемую мембрану и удалении избыточного количества жидкости из организма по градиенту давления, широко применяется для лечения больных, как с хронической, так и острой почечной недостаточностью. Скорость диффузии находится в экспоненциальной зависимости от величины молекулярной массы веществ. По мере увеличения молекулярной массы веществ до  $5 \times 10^3$  Д скорость диффузии уменьшается до предельно низкого уровня и не соответствует скорости генерации потенциально токсичных субстанций, таких как олигопептиды. Для удаления веществ с молекулярной массой от  $5 \times 10^3$  Д до  $5 \times 10^4$  Д гемодиализ мало эффективен, и в этом случае гемофильтрация, основанная на конвекционном способе массопереноса, является единственным методом элиминации большой группы биологически активных веществ и метаболитов. Помимо адекватной коррекции азотемии, в процессе гемофильтрации хорошо элиминируются анафилатоксины С3а, С5а, провоспалительные цитокины (TNF-а, IL-1b, IL-6, IL-8), b2-микроглобулин, миоглобин, паратгормон, лизоцим (м.м. 6000 Д), а-амилаза (м.м. 36000-51000 Д), креатинфосфакиназа, щелочная фосфатаза, трансаминазы, и др. Действие гемофильтрации распространяется также на плазменные белки, включая иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, аминокислоты. Наиболее мощным способом очищения крови

является гемодиализация, сочетающая в себе 2 способа массопереноса – диффузия+ конвекция, которая охватывает весь спектр веществ, которые удаляются при гемодиализе и гемофильтрации. Дополнительный вклад в процесс детоксикации вносит сорбционный компонент патологических веществ на мембране гемодиализера.

Плазмаобмен (плазмаферез, плазмафильтрация) также рассматривается в контексте возможности коррекции генерализованного воспаления у больных с сепсисом и септическим шоком. Оптимальным считается применение плазмаобмена в постоянном режиме с титрованным удалением в среднем 3-5 объемов плазмы с одновременным замещением ее свежзамороженной плазмой, альбумином, коллоидными и кристаллоидными растворами. При коэффициенте просеивания равным 1, в процессе плазмафильтрации хорошо элиминируются С-реактивный протеин, гаптоглобин, С3 фрагмент комплемента, 1-антитрипсин, а также IL-6, тромбоксан В2, гранулоцит-стимулирующий фактор, TNF. Использование сорбентов для очистки плазмы самого пациента от патогенных субстратов способствует уменьшению риска контаминации, связанного с применением чужеродных белков в процессе процедур, и снижению стоимости затрат на проведение процедуры.

В настоящее время отсутствуют контролируемые исследования, подтверждающие необходимость применения методов экстракорпорального очищения крови как одного из основных направлений патогенетической терапии сепсиса и септического шока. Использование их оправдано в случае развития полиорганной недостаточности с доминированием почечной. Это подтверждается данными Acute Dialysis Quality Initiative (*ADQI*), где в 2003 г. были сформулированы первые согласительные критерии в отношении острой почечной недостаточности (*RIFLE*), основанные на оценке гломерулярной фильтрации и темпе мочеотделения. По уровню доказательности показания

для проведения методов заместительной почечной терапии распределены следующим образом:

- острая почечная недостаточность (категория доказательств С, D)
- острая почечная недостаточность с угрозой или развитием отека головного мозга (категория доказательств С)
- внепочечные показания (лекарственные интоксикации, сердечная недостаточность, ОРДС, сепсис, генерализованная реакция воспаления, детская кардиохирургия) (категория доказательств D, E).

Эти же положения касаются отбора пациентов реанимационного профиля для заместительной почечной терапии, начала и окончания процедур, выбора вида процедуры, длительности и режима лечения, расходных материалов (категория доказательств E).

Таким образом, основными направлениями интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока являются:

1. Гемодинамическая поддержка: ЦВД 8 мм рт.ст. (при возможности - индивидуальный мониторинг на основе трансэзофагеальной доплерометрии или вариабельности пульсовой волны), АДср более 65 мм рт.ст., диурез 0,5мл/кг/ч, гематокрит более 30%, сатурация смешанной венозной крови не менее 70%, мониторинг уровня лактата (уровень более 2 ммоль/л ассоциируется с более высокой летальностью).

2. Респираторная поддержка: пиковое давление в дыхательных путях ниже 35 см вод.ст., инспираторная фракция кислорода ниже 60%, дыхательный объем в среднем 6 мл/кг, неинвертированное соотношение вдоха к выдоху,

3. Кортикостероиды: “малые дозы” - 240-300 мг в сутки, преимущественные показания к назначению у гидрокортизона.



4. Иммунокоррекция: заместительная терапия иммуноглобулинами G, обогащенными IgM, решение принимается индивидуально.

5. Профилактика тромбоза глубоких вен

6. Профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта: применение блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторов протонной помпы

7. Заместительная почечная терапия при острой почечной недостаточности вследствие тяжелого сепсиса

8. Нутритивная поддержка: энергетическая ценность питания 25-30 ккал/кг массы тела в сутки; белок 1,3-2,0 г/кг/сутки; глюкоза: 30-70% небелковых калорий с поддержанием уровня гликемии ниже 6,1 ммоль/л; липиды: 15-20% небелковых калорий.

#### Антибактериальная терапия сепсиса.

В настоящее время рекомендации по антибактериальной терапии остаются актуальными весьма непродолжительное время из-за стремительно нарастающей резистентности микроорганизмов. Приведенные ниже взяты из рекомендаций SSC-2012 и возможно уже нуждаются в некоторой коррекции.

1. Эффективная внутривенная антибактериальная терапия должна быть начата в течение первого часа от постановки диагноза септического шока или тяжелого сепсиса, не сопровождающегося шоком.

2а. Первичная эмпирическая антимикробная терапия должна включать один или более препаратов, которые обладают активностью в отношении всех вероятных возбудителей (бактериальных и (или) грибковых или вирусных), и могут проникать в надлежащих концентрациях в ткани, являющиеся предполагаемым источником сепсиса.

2б. Схема антимикробной терапии должна ежедневно пересматриваться с целью перехода на антимикробные препараты более узкого спектра.

3. Рекомендуется определение содержания концентрации прокальцитонина или аналогичных биомаркеров, при принятии врачом решения об отмене эмпирических антибиотиков у пациентов, у которых первоначально были обнаружены признаки сепсиса, но впоследствии никаких доказательств инфекции получено не было.

4а. Для пациентов с тяжелым сепсисом на фоне нейтропении и для пациентов с лекарственной устойчивостью бактериальных возбудителей, трудно поддающихся лечению, таких как *Acinetobacter* и *Pseudomonas spp.*, рекомендуется комбинированная эмпирическая терапия. Для пациентов с тяжелыми инфекциями, связанными с дыхательной недостаточностью и септическим шоком - комбинированная терапия бета-лактамами и аминогликозидными антибиотиками широкого спектра, или фторхинолонами - при выявлении синегнойной бактериемии. Комбинированная терапия бета-лактамами и макролидами рекомендуется при инфекциях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, осложнённых развитием септического шока.

4б. Эмпирическая комбинированная терапия должна использоваться не более 3 -5 дней. После уточнения профиля чувствительности возбудителя следует как можно быстрее перевести пациента на монотерапию наиболее подходящим препаратом.

5. Продолжительность антибактериальной терапии, как правило, составляет 7 - 10 дней; её длительность может быть увеличена у пациентов с замедленной клинической ответной реакцией, недренируемым очагом инфекции, бактериемией, вызванной *S. aureus*; с некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями или иммунологическими нарушениями, в том числе нейтропенией.

6. У пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком вирусного происхождения как можно раньше должна быть начата противовирусная терапия.

7. Пациентам с тяжелым воспалительным заболеванием, не имеющим инфекционной этиологии, антимикробную терапию проводить не следует.

Учитывая данные об улучшении исходов заболевания при ранней адекватной антибактериальной терапии, антибиотики при сепсисе должны назначаться неотложно после уточнения нозологического диагноза и до получения результатов бактериологического исследования (эмпирическая терапия). После получения результатов бактериологического исследования

режим антибактериальной терапии может быть изменен с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности.

Резистентность госпитальной микрофлоры в последние годы неуклонно растет, в связи с чем эффективность стартовой эмпирической антибактериальной терапии снижается. Весьма важно иметь данные локальной резистентности микрофлоры для более успешной стартовой терапии.

Цель антибактериальной терапии – назначение эффективных антибиотиков внутривенно как можно раньше: в течение первого часа после диагностики септического шока (1B). Начальная эмпирическая антимикробная терапия включает один или несколько препаратов, которые активны в отношении всех наиболее вероятных возбудителей (бактерий и/или грибов или вирусов) и создают адекватные концентрации в тканях, предположительно являющихся источником сепсиса (1B). Режим антимикробной терапии должен пересматриваться ежедневно с целью возможной деэскалации (1B). Низкие уровни прокальцитонина или сходных биомаркеров могут быть использованы в помощь клиницисту для решения вопроса о прекращении эмпирической антимикробной терапии у пациентов, которые изначально трактовались как больные сепсисом, но в ходе обследования которых наличие инфекции не было подтверждено (2C). Комбинированная эмпирическая терапия показана пациентам с нейтропенией и тяжелым сепсисом (2B), а также при наличии мультирезистентных бактериальных возбудителей таких, как *Acinetobacter* и *Pseudomonas spp.* (2B). Особое внимание в настоящее время должно быть уделено пациентам, при выделении у них микроорганизмов с экстремальной резистентностью (XDR) и панрезистентных микроорганизмов (PDR).

Длительность эмпирической комбинированной терапии не должна быть более 3-5 дней. Замена на наиболее соответствующий чувствительности возбудителя инфекции препарат осуществляется при получении результатов

микробиологического исследования (2B). Длительность терапии не должна превышать 7-10 дней. Более длительные курсы возможны при слабом клиническом ответе, недренируемом очаге инфекции, бактериемии *Staphylococcus aureus*, некоторых вирусных и грибковых инфекциях и иммунодефиците, включающем в себя нейтропению (2C).

Подозрение на сепсис грибковой этиологии требует решения вопроса об антимикотической терапии.

### Будущее в терапии сепсиса

Последние десятилетия достаточно много клинических исследований тестировали возможности иммуномодулирующих веществ в восстановлении гомеостаза у пациентов с сепсисом [2]. Несмотря на эти попытки, потраченные миллионы долларов, ни один из этих новых препаратов так и не был внедрён в клиническую практику. И очевидно, что сообщества и клиницистов, и учёных, нуждаются в пересмотре подходов к терапии сепсиса. Новейшие стратегии лечения сепсиса требуют решения сложнейших задач на их пути к пациенту в ОИТ.

Первый вопрос, который нам следовало бы задать себе, когда мы встречаемся с множеством негативных попыток лечения сепсиса, является ли правильным и адекватным наше текущее понимание патофизиологии сепсиса? Традиционная концепция сепсиса, как синдрома, причиной которого является неконтролируемое всеповреждающее воспаление, было изменено на текущую модель многогранного ответа хозяина, определяющего не только избыточное и последовательно прогрессирующее воспаление, но и длительную иммунную супрессию [4,6]. Сейчас подтверждено, что экспериментальные модели сепсиса не охватывают пролонгированное течение процесса у пациентов с сепсисом, при котором развитие органной дисфункции приводит к смерти в течение 1 недели после перевода в ОРИТ. В

экспериментальные исследования новейших терапевтических воздействий необходимо интегрировать современные представления о течении сепсиса и его последствиях, за счёт объединения различных моделей сепсиса, например, пожилых животных на с сопутствующей патологией, которым применяли органно-протезирующую терапию, проводили реанимационные мероприятия и использовали антибиотики.

Второй вопрос вытекает из гетерогенности сепсиса и самих пациентов с сепсисом. Гетерогенность популяции пациентов с сепсисом связана не только с источником сепсиса и патогеном, но и с возрастом, генной структурой, сопутствующими заболеваниями, постоянным приёмом лекарственных средств, жизненным укладом. И как следствие этой гетерогенности, у пациентов с сепсисом наблюдается широкий диапазон изменчивости как в факторах риска смерти, так и в положительном результате от проводимого лечения. Принимая во внимание всю сложность ответа хозяина на сепсис, трудно представить себе, что лекарство, направленное на одно ключевое звено патогенеза сепсиса, сможет помочь всем пациентам с сепсисом.

Что должно быть сделано для того, чтобы открыть новейшие цели терапии и усовершенствовать дизайны исследований для исследования новых лечебных стратегий? Для адекватной идентификации мишеней лекарственной терапии следует использовать большие преклинические исследования, включающие в себя как исследования на клеточном уровне, так и комбинацию с животными моделями, соответствующими сепсису. И важно, чтобы вся достоверная информация, полученная при экспериментальных исследованиях сепсиса с положительными результатами, должна быть, со временем, детально проверена в клинических условиях у пациентов с сепсисом. Такой исследовательский подход может быть применён для развития представлений о биомаркерах сепсиса и их количественной оценке, что может помочь в более осмысленном подходе к

формулировке целей исследования, а так же может быть применён для включения пациентов в исследования с последующим мониторингом его эффективности. Всё это должно помочь справиться с двумя серьёзными проблемами, связанными с исследованиями сепсиса, проявившими себя в последнее десятилетие. Во-первых, включение пациентов в исследование на основании биомаркёров более вероятно поможет идентифицировать именно тех пациентов, которым целенаправленная терапия может помочь, в противоположность традиционной формулировке критериев включения. Во-вторых, такой подход повлияет на более адекватное дозирование новейших лекарственных средств, поскольку такой подход руководствуется измерениями специфических биологических эффектов, что предпочтительнее использования данных, полученных на животных моделях и/или относительно лимитированных фармакологических исследованиях на людях. Мы ожидаем, что прикладная биология будет способна определить наборы биомаркёров для их применения в практике и такой подход уже был обозначен как «персонализированная медицина». В этом отношении, совсем недавние публикации, описывающие два строго определённых типа ответа хозяина у пациентов с острой внебольничной пневмонией и базирующиеся на анализе транскриптома лейкоцитов крови, представляют огромный интерес. Один из таких типов ответа хозяина ассоциируется с явным иммуносупрессивным фенотипом и увеличением летальности [6]. Авторы сообщили о наличии сета (набора) из семи генов, которые определяют два типа ответа. Эти гены можно легко встроить в прикроватный тест полимеразной цепной реакции (ПЦР тест) с дальнейшей идентификацией пациентов, которым поможет или не поможет назначение иммуностимулирующей терапии. Очевидно, что эффективность лекарственного средства может быть определена типом ответа хозяина. В свою очередь, ответ хозяина был представлен в ре-анализе кардиологического исследования роли рекомбинантного антагониста рецептора человеческого интерлейкина-1 у пациентов с сепсисом, которое

показало, что выживаемость резко возрастает в подгруппе пациентов с признаками синдрома активации макрофагов [7].

Следующий пункт, на который следует обратить внимание, следует из вопроса, а как всё же оценить эффективность новой терапии? С одной стороны, летальность при сепсисе снизилась [10,11], а с другой - всё большее внимание привлекает заболеваемость сепсисом в долгосрочной перспективе [12]. Конечные точки за пределами традиционной 28 дневной летальности могут охватывать физические и когнитивные осложнения, что заставляет уделять особое внимание разработке лекарственных препаратов, направленных на быстрое и полное восстановление, уходя от попыток модификации ответа организма хозяина на инфекцию.

Очевидным становится то, что критические состояние неинфекционной природы могут быть связаны с похожими нарушениями при ответе хозяина при сепсисе, особенно при продолжительном нахождении в ОРИТ [11]. У некоторых пациентов в критических состояниях, но без инфекции, могут быть получены хорошие результаты при применении иммуномодулирующей терапии, аналогичной иммуномодулирующей терапии при сепсисе, но с исключением таких пациентов из исследований по сепсису. В теоретической перспективе будет очень важно оценить эффективность лекарственных препаратов, направленных на специфический ответ хозяина у пациентов в критических состояниях, у которых этот самый путь нарушен независимо от наличия инфекции, как пускового механизма.

Сейчас пришло время воплощать в жизнь новые знания и технологии в клинической оценке качества новых подходов в лечении сепсиса. Задача на ближайшие годы – транслировать понимание молекулярной патофизиологии сепсиса в новые лекарственные препараты и тестировать эти препараты только на тех пациентах с сепсисом (или с критическими состояниями неинфекционной природы), у которых специфический ответ хозяина

патологически изменён, проводя обязательный мониторинг эффектов от данных препаратов быстрыми и своевременными тестами. Технология производства прикроватных молекулярных тестов уже имеется в настоящее время и необходимо только лишь их интеллектуальное наполнение, с помощью которого эти тесты могут быть интерпретированы. Такой подход, по возможности в комбинации с альтернативными дизайнами исследований и/или конечными точками исследований, поможет сделать исследования сепсиса более достоверными и реализовать в клинике новые стратегии в лечении сепсиса, которых, надо признаться, и исследователи, и клиницисты уже порядком жаждали.

#### Список использованной литературы:

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практ. рук. / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М.: Литерра, 2006. — 168 с.
2. Диагностические и лечебные аспекты сепсиса в педиатрии с позиций Surviving Sepsis Campaign/ П.И. Миронов, А.У. Лекманов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013, Т.2. - С. 38–47.
3. Гемодинамическая поддержка при септическом шоке/ В.А. Руднов, Ф.Н. Брезгин: методическое пособие. - Екатеринбург, 2012. - 24 с.
4. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. - Москва, 2010. - 352 с.
5. A rational approach to fluid therapy in sepsis/ P. Marik, R. Belomo//Br. J. Anaesth. – 2015.-doi: 10.1093/bja/aev349
6. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit/ J-L Vincent, J. C. Marshall, S. A. Namendys-Silva, [et al.]// Lancet Respir Med.- 2014.-Vol. 2(5).- P. 380-3866.



7. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine/ M. Cecconi, D. De Backer, M. Antonelli [et al.]// *Intensive Care Med.* – 2014.- Vol. 40(12).- P. 1795-1815
8. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording/ S. Samoni [et al.]// *Critical Care.* – 2016.- 20:95 DOI: 10.1186/s13054-016-1269-6
9. Sepsis: current dogma and new perspectives/ C. S. Deutschman, K.J. Tracey// *Immunity.*- 2014.- Vol.40 (4).- P. 463-475
10. Sepsis definitions: time for change/ J-L Vincent, S. M. Opal, J. C. Marshall, K.J. Tracey// *Lancet.*- 2013.-Vol. 381(9868).- P.774-775
11. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012/ Dellinger R.P. , Levy M. M., Rhodes A. [et al.]// *Crit. Care Med.* 2013. – Vol.41(2).- p. 580-637.
12. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)/ M. Singer, C. S. Deutschman [et al.]// *JAMA.*- 2016.- Vol. 315(8).-P. 801-810
13. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock/M. Shankar-Hari [et al.]// *JAMA.*- 2016.- Vol. 315(8).- P. 775-787
14. Fluid responsiveness: An evolution of our understanding/ P.E. Marik, J. Lemson// *Br J Anaesth.*- 2014.- Vol. 112.- P. 620–622
15. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. P. 344-353.
16. Beale R., Reinhart K., Brunkhorst F.M., Levy M. et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry // *Infection.* 2009. Vol. 37. P. 222-232.
17. Moore L.J., Jones S.L., Turner K.L. et al. The 2005-2007 National Surgical Quality Improvement Program Perspective // *Arch. Surg.* 2010. Vol. 145, N 7. P. 695-700.
18. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. P. 840-851.

19. Ogura H., Gando S., Saitoh D. et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study // J. Infect. Chemother. 2014. Vol. 20, N 3. P. 157-162.

20. Kaukonen K., Bailey M., Suzuki S. et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012 // JAMA. 2014. Vol. 311, N 13. P. 1308-1316.

### *Учебное пособие*

Коллектив авторов:

**Мартынов Дмитрий Викторович** – доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО РостГМУ, кандидат медицинских наук

**Женило Владимир Михайлович** – заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО РостГМУ, доктор медицинских наук, профессор

**Бычков Алексей Анатольевич** - доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО РостГМУ, кандидат медицинских наук, доцент

**Малыгин Владимир Николаевич** – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО РостГМУ, кандидат медицинских наук

---

Подписано в печать  
Формат  
Тираж 100 экз. Зак.