

Сепсис: современная парадигма

А.М. КАРСАНОВ^{1,2}, С.С. МАСКИН³, З.О. КАРСАНОВА²

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, ул. Пушкинская, д. 40, Владикавказ, 362019, Российская Федерация¹

Негосударственное учреждение здравоохранения «Узловая больница на ст. Владикавказ ОАО «РЖД», ул. Чкалова, д. 16, Владикавказ, 362002, Российская Федерация²

Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация³

В статье представлены современные рекомендации по диагностике и принципам лечения тяжелого сепсиса (ТС) и септического шока (СШ), отражающие междисциплинарный опыт экспертов более чем 30 ассоциаций, объединившихся в движение «Surviving Sepsis Campaign».

Для диагностики сепсиса рекомендовано ориентироваться на расширенные клинико-лабораторные критерии и не рекомендовано использовать повышенный уровень прокальцитонина, либо другого биомаркера в качестве диагностического инструмента для верификации ТС. Применительно к лечебной программе акцентированно выделяется инициальный и последующий этапы лечения. Целью инициального этапа является достижение целевых параметров гемодинамики и кислородного статуса, что реализуется посредством гемодинамической и респираторной поддержки, адекватным хирургическим контролем над очагом инфекции и выбором оптимального режима антибактериальной терапии.

Наивысший уровень надежности имеет ряд положений лечебной программы при ТС и СШ: кристаллоиды являются инфузионными растворами выбора; гидроксиэтилкрахмалы не должны использоваться для инфузионной терапии; норадреналин является вазопрессором выбора; добутамин рассматривается как препарат выбора для увеличения сердечного выброса; ограничительная стратегия в отношении использования кортикостероидов, препаратов крови и миорелаксантов; расширение рекомендаций по респираторной поддержке; необходимость гипо- и нормокалорического комбинированного с энтеральным режимом нутриционной поддержки; протоколизованный контроль гликемии должен начинаться при уровне глюкозы крови выше 180 мг/дл, для достижения целевого уровня ≤ 110 мг/дл; непрерывная заместительная почечная терапия и прерывистый гемодиализ эквивалентны у пациентов с острой почечной недостаточностью; обязательна ежедневная фармакопрофилактика венозных тромбозмболических осложнений с предпочтительным применением низкомолекулярных гепаринов и стрессовых язв желудка ингибиторами протонной помпы.

Ключевые слова Тяжелый сепсис, шок, ранняя целенаправленная терапия, антибактериальная терапия, хирургический контроль источника

Sepsis: Modern Paradigm

A.M. KARSANOV^{1,2}, S.S. MASKIN³, Z.O. KARSANOVA²

North-Ossetian State Medical Academy, 40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, 362019, Russian Federation¹

Non-state operated "Passenger Terminal Hospital at the Vladikavkaz Station of the JST "Russian Railways", 16 Chkalov Str., Vladikavkaz, 362002, Russian Federation²

Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation³

The article presents the current guidelines for the diagnosis and treatment guidelines for severe sepsis (SS) and septic shock (SSh), reflecting the interdisciplinary experience of experts in more than 30 associations, united in the movement «Surviving Sepsis Campaign».

For the diagnosis of sepsis is recommended to focus on advanced clinical and laboratory criteria and is not recommended to use a higher level of procalcitonin or other biomarkers as a diagnostic tool for the verification of the vehicle.

With regard to the treatment program accented allocated an initial and subsequent stages of treatment. The purpose of the initial phase is to achieve the target parameters of hemodynamics and oxygen status, which is implemented by hemodynamic and respiratory support, adequate surgical control of the focus of infection and the choice of the optimal mode of antibacterial therapy.

The highest level of reliability has a number of provisions of the treatment program at SS and SSh: crystalloid infusion solutions are the choice; hydroxyethyl starches should not be used for infusion therapy; norepinephrine is the vasopressor of choice; dobutamine is regarded as the drug of choice to increase cardiac output; restrictive strategy in relation to the use of corticosteroids, blood products, and muscle relaxants; expansion of recommendations for respiratory support; the need for hypo- and normocaloric combined with enteral nutritional support regime; glycemic control should start at the level of blood glucose above 180 mg / dL, in order to achieve the target level of ≤ 110 mg / dL; continuous renal replacement therapy and intermittent hemodialysis are equivalent in patients with acute renal failure; obligatory daily pharmacoprophylaxis venous thromboembolic complications with the preferred use of low molecular weight heparins and stress gastric ulcer proton pump inhibitors.

Keywords Severe sepsis, shock, early goal-directed therapy, antibiotic therapy, surgical source control

Сепсис был и продолжает оставаться глобальной и потенциально смертельной проблемой общественного здравоохранения [3, 13]. Несмотря на значительный объем научной литературы, посвященной как изучению биологической концепции системного воспаления в целом, так и отдельных составляющих сложной и многогранной проблемы своевременной диагностики, оптимального лечения и прогнозирования его осложнений, похвастаться существенными успехами в лечении сепсиса медицинская общественность пока не может [3, 9, 12, 18]. Ко всему прочему в России практически отсутствуют доказательные исследования по диагностике и лечению сепсиса, тяжелого сепсиса (ТС) и септического шока (СШ).

За последние 50 лет частота сепсиса в большинстве стран мира возросла более чем в 10 раз и согласно прогнозам, заболеваемость сепсисом будет ежегодно увеличиваться примерно на 1,5%, достигнув к 2020 году более 1 110 000 случаев в год, с преимущественным ростом частоты ТС у лиц пожилого возраста [13]. Среди причин этого роста заболеваемости можно назвать широкое распространение новых медицинских технологий, цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантологии и протезирования, а также пандемию ВИЧ-инфекции и проблему возрастающей устойчивости к противомикробным препаратам.

ТС и СШ лидируют среди причин развития полиорганной недостаточности (ПОН) и смертности в некардиологических отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Каждую минуту в мире от сепсиса погибает 14 человек, а ежегодная летальность из-за развития сепсиса больше, чем от рака предстательной железы, молочной железы и ВИЧ-инфекции вместе взятых [17].

Неприятным результатом последних лет является то, что полученные экспериментально на лабораторных животных обнадеживающие результаты по применению новых методов лечения, как например, антицитокиновая терапия, не обеспечили в клинической практике снижение летальности от СШ. Не следует забывать, что среди переживших сепсис пациентов у многих доказано значительное снижение качества жизни.

Разработка протоколов и формуляров для учета и лечения больных с сепсисом была невозможной без унификации терминологии, классификации, принципов диагностики. В этой связи положительные результаты в лечении были достигнуты только после Согласительной конференции Американских обществ пульмонологов и специалистов критической медицины (реаниматологов) “Consensus Conference of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine” — АССР/СССМ в 1991 году [2], где были приняты согласованные определения сепсиса, ТС и СШ. Это позволило различным исследователям говорить на одном языке, используя одни и те же понятия и термины. Вторым важнейшим фактором стало

внедрение принципов доказательной медицины в клиническую практику.

Всеобщие согласованные дефиниции генерализованной инфекции и принципы доказательной медицины позволили впервые разработать научно обоснованные рекомендации по лечению сепсиса под эгидой созданной международной программы, известной как «Движение за эффективное лечение сепсиса» (Surviving Sepsis Campaign), отражающие междисциплинарный опыт экспертов более чем 30 ассоциаций. На современном этапе своего развития клиническая сепсисология базируется на основных положениях “Третьей редакции международных рекомендаций по лечению ТС и СШ” (The third edition of “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sever Sepsis and Septic Shock: 2012” appear in the February 2013), далее в тексте именуемой “SSC-2012”) [3].

В редакцию SSC-2012 были внесены принципиально новые терапевтические подходы: предотвращение нозокомиального инфицирования, вазопрессорная терапия, отказ от внутривенного применения иммуноглобулинов, отказ от применения активированного протеина С, отказ от использования препаратов селена, показания к бикарбонатной терапии.

Рекомендации SSC-2012 содержат 23 основных направления в диагностике и лечении ТС и СШ (на 6 больше, чем в SSC-2008). Если предлагаемый подход не был поддержан большинством привлеченных экспертов, то конкретное положение признано относящимся к неопределенному уровню (НУ) доказательности. Из 23 направлений интенсивной терапии ТС, положения НУ присутствуют в 7.

Использованные в SSC-2012 степени рекомендаций следует понимать как: А – высокую, В – умеренную, С – низкую, D – очень низкую. Дополнительно определено весовое значение рекомендаций: как сильная рекомендация, т.е. рекомендованная к применению (1) и слабая, т.е. возможная для использования рекомендация (2).

Диагностика сепсиса

Современная диагностика сепсиса основывается на критериях системной воспалительной реакции (СВР) и наличии инфекционного процесса [2]. При выявлении сепсиса рекомендуется рутинное обследование пациентов с органной недостаточностью на наличие инфекции с целью раннего выявления ТС и реализации соответствующей ранней терапии (1С).

В процессе диагностики, в особенности при установленном инфекционном очаге, эксперты SSC-2012 рекомендуют ориентироваться на расширенные клинико-лабораторные критерии сепсиса (табл. 1).

В рамках рекомендаций SSC-2012 декларировано, что все пробы на микробиологические исследования должны быть взяты сразу при поступлении больного, если это не сопряжено со значительной задержкой на-

чала антибактериальной терапии (АБТ) (>45 мин) (1С). Предпочтительно осуществить двух-, трехразовый забор крови с интервалом в 30–60 мин.

На исследование должны быть взяты, по крайней мере, две пробы крови до начала АБТ, при этом одна – чрескожным методом, другая – из сосудистого катетера, установленного менее 48 ч назад (1С), из каждой материал должен быть помещен в контейнер с аэробной и анаэробной средой.

Низкая специфичность критериев ССВР послужила причиной разработки дополнительных подходов к дифференциальной диагностике синдрома инфекционного и неинфекционного генеза. В связи с решаемыми задачами любые биологические маркеры могут быть классифицированы как диагностические, прогностические, либо мониторинговые [12].

Потенциальная роль биомаркеров для диагностики инфекции у пациентов с ТС остается неопределенной. В рамках SSC-2012 международная группа ученых, ввиду недостаточной доказательной базы, не нашла возможным рекомендовать какой либо из био-

маркеров в качестве диагностического при сепсисе [15]. Более конкретно это сформулировано в отношении прокальцитонина (ПКТ) - "...международным консенсусом не рекомендуется использовать уровень ПКТ в качестве диагностического инструмента для верификации ТС".

Рекомендуется ориентироваться на низкий уровень ПКТ или других биомаркеров для прекращения эмпирической АБТ терапии, при отсутствии очагов инфекции (2С), но не в качестве доказательства наличия инфекции. Поскольку следует иметь в виду возможность повышения ПКТ при аутоиммунных заболеваниях и после тяжелых травматических операций.

В течение последних нескольких лет возрос интерес к изучению конкурента ПКТ в диагностике сепсиса – пресепсина (ПС), однако оценка его роли в решении диагностических задач при сепсисе является целью недалекого будущего [5].

Для дифференциальной диагностики и мониторинга системных воспалений и сепсиса наиболее целесообразным видится сочетанное измерение уровней

Таблица 1

Расширенные клинико-лабораторные критерии сепсиса

Инфекция, предполагаемая или подтвержденная, в сочетании с несколькими из следующих критериев	
Общие критерии	Гипертермия (температура > 38,3 °С); Гипотермия (температура < 36 °С); ЧСС > 90/мин, или > 2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона); Тахипноэ; Нарушение сознания; Необходимость инфузионной поддержки (> 20 мл/кг за 24 ч); Гипергликемия (> 7,7 ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета
Критерии воспаления	Лейкоцитоз > 12 x 10 ⁹ /л; Лейкопения < 4 x 10 ⁹ /л; Сдвиг в сторону незрелых форм (> 10%) при нормальном содержании лейкоцитов; Содержание С-реактивного белка в плазме крови > 2 стандартных отклонений от нормы; Содержание прокальцитонина в плазме крови > 2 стандартных отклонений от нормы
Гемодинамические критерии	Артериальная гипотензия: АД сист. < 90 мм рт. ст., САД < 70 мм рт. ст., или снижение АД сист. более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых), или снижение АД сист. как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы; Сатурация SvO ₂ < 70%; Сердечный индекс > 3,5 л/мин/м ²
Критерии органной дисфункции	Артериальная гипоксемия PaO ₂ /FiO ₂ < 300; Острая олигурия < 0,5 мл/кг/ч; Повышение креатинина в плазме крови более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%); Нарушения коагуляции: АЧТВ > 60 сек или МНО > 1,5; Тромбоцитопения < 100 x 10 ⁹ /л; Гипербилирубинемия > 70 ммоль/л; Парез кишечника (отсутствие кишечных шумов)
Показатели тканевой гипоперфузии	Гиперлактатемия > 1 ммоль/л; Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность кожи конечностей

АД сист. - систолическое артериальное давление; САД - среднее артериальное давление; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; МНО - международное нормализованное отношение.

С-реактивного белка, ПКТ, ПС, что, конечно, невыполнимо в подавляющем большинстве российских клиник, в силу материальных причин. При этом наибольшее клиническое значение имеет динамика указанных маркеров, а не их абсолютные значения.

К другим наиболее перспективным биомаркерам бактериального сепсиса у взрослых следует отнести sTREM-1 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1) – растворимую форму триггерного рецептора, экспрессируемого на моноцитах, suPAR (soluble urokinase-type Plasminogen Receptor) – растворимый урокиназного типа рецептор плазминогена и ProADM – проадреномедуллин [6, 7]. Помимо этого сохраняются надежды на то, что методы некультуральной диагностики, такие как полимеразная цепная реакция и масс-спектропия будут полезными в диагностике сепсиса в будущем [10, 16].

Лечение сепсиса

Применительно к лечебной концепции при ТС и СШ в SSC–2012 акцентировано выделяется два этапа: инициальный (первые 6 ч), укладываемый в рамки стратегии ранней целенаправленной терапии (РЦТ) и последующий, в том числе адьювантная терапия.

Существует достаточно доказательств, что стратегия РЦТ в ОРИТ снижает госпитальную леталь-

ность пациентов с ТС и СШ [18]. Адекватность инициального этапа определяется достижением целевых параметров гемодинамики и кислородного статуса, хирургическим контролем над очагом инфекции и выбором оптимального режима АБТ.

В качестве инициальной ресусцитации декларируется необходимость количественного возмещения жидкости (30 мл/кг) в первые 6 ч с момента поступления пациента с сепсис-индуцированной гипотензией или шоком (1С).

У пациентов с ТС и СШ имеется выраженная гипоперфузия тканей. Дефицит тканевой перфузии может привести к тканевой гипоксии и к повышению уровня сывороточного лактата ≥ 4 ммоль/л [9].

При ТС инфузионная терапия должна начинаться сразу после постановки диагноза, не дожидаясь поступления в ОРИТ, для достижения уже в первые 6 часов интенсивной терапии следующих целевых значений параметров (1С) [8]:

- центральное венозное давление (ЦВД) 8-12 мм рт. ст.;
- среднее артериальное давление (САД) ≥ 65 мм рт. ст.;
- количество выделяемой мочи $\geq 0,5$ мл/кг/ч;
- сатурация венозной (ScvO₂) и смешанной венозной крови (SvO₂) 70% и 65% соответственно (1С);

Table 1

Advanced clinical and laboratory criteria for sepsis

Infection, alleged or confirmed, in conjunction with several of the following criteria	
General Criteria	Hyperthermia (temperature $> 38,3$ ° C); Hypothermia (temperature < 36 ° C); Heart rate > 90 / min or > 2 standard deviations from the normal age range); Tachypnea; Disturbance of consciousness; The need to infusion support (> 20 mL / kg per 24 hours); Hyperglycemia (> 7.7 mmol / l) in the absence of diabetes mellitus
Criteria for inflammation	Leukocytosis $> 12 \times 10^9$ / l; Leukopenia $< 4 \times 10^9$ / l; A shift toward an immature form ($> 10\%$) with normal leukocytes; C-reactive protein in blood plasma > 2 standard deviations from the norm; Contents procalcitonin plasma levels > 2 standard deviations from the norm
Hemodynamic criteria	Hypotension: BP syst. < 90 mm Hg. Art., SBP < 70 mm Hg. Art., or a decrease in BP syst. more than 40 mm Hg. Art. (adults) or a reduction in BP syst. at least 2 standard deviations below the age norm; Saturation SvO ₂ $< 70\%$; Cardiac index > 3.5 L / min / m ²
Criteria for organ dysfunction	Arterial hypoxemia PaO ₂ / FiO ₂ < 300 ; Acute oliguria < 0.5 ml / kg / h; Increased plasma levels of creatinine more than 44 mol / L (0.5 mg %); Disorders of coagulation: aPTT > 60 seconds, or INR > 1.5 ; Thrombocytopenia $< 100 \times 10^9$ / l; Hyperbilirubinemia > 70 mmol / l; Enteroparesis (lack of intestine sounds)
Indicators of tissue hypoperfusion	Hyperglycemia > 1 mmol / L; Symptoms of delayed capillary filling, marbling of the skin of limbs

BP syst. - Systolic blood pressure; MAP - mean arterial pressure; APTT - activated partial thromboplastin time; INR - international normalized ratio.

- нормализация уровня лактата крови (2С).

Целевые значения ЦВД должны быть повышены до 12-15 мм рт. ст. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, а также у лиц с исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка [1] и обязательно при абдоминальном компартмент-синдроме [11].

Стратегии РЦТ основана на независимых исследованиях, в результате которых коллективам авторов удалось добиться сокращения 28-дневной смертности при ТС и СШ на 17,7% [4], при условии достижения положительных целевых значений указанных критериев в первые 6 часов интенсивной терапии.

Антимикробная терапия сепсиса

Воспринимая рекомендации SSC-2012, следует исходить из общепринятой на данный момент концепции, что АБТ в режиме монотерапии является предпочтительной в большинстве случаев, по сравнению с комбинированной терапией несколькими антибактериальными препаратами (АБП).

Внутривенная АБТ препаратами широкого спектра действия должна быть начата в течение первого часа после постановки диагноза СШ (1В) и ТС без септического шока (1С) – как цель терапии.

Начальная эмпирическая АБТ в моно- или комбинированном варианте должна быть с применением АБП, потенциально активных против всех вероятных возбудителей (бактерий, грибов, вирусов), обладающих высоким потенциалом проникновения в ткани вероятного источника сепсиса (1В). Режим АБТ подлежит ежедневной переоценке в течение всего периода дэскалации (1В).

Выбор АБП должен быть основан на данных обследования больного с оценкой вероятного возбудителя и с учётом данных локального мониторинга микрофлоры стационара (отделения). Низкий уровень ПКТ или аналогичных биомаркеров, является основанием для прекращения эмпирической АБТ у пациентов, первоначально оцененных как септические, но без последующего наличия признаков, либо подтверждения источника инфекции (2С).

Комбинированной эмпирической АБТ следует отдавать предпочтение только в случаях:

а) лечения пациентов с ТС и нейтропенией (2В), а также в случаях лечения сепсиса, с высокой степенью вероятности вызванного лекарственно-устойчивыми бактериальными патогенами, такими как *Acinetobacter* и *Pseudomonas* spp. (2В);

б) лечения пациентов с тяжелыми инфекциями, ассоциированными с дыхательной недостаточностью и СШ, когда оправдано применение терапии, включающей комбинацию бета-лактамов антибиотиков широкого спектра с аминогликозидами либо фторхинолонами, активными против *P. Aeruginosa* (2В), а сочетание бета-лактамов и макролидов для лечения пациентов с СШ, вследствие бактериемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae* (2В).

Эмпирическую комбинированную АБТ не следует назначать более 3-5 дней. Режим де-эскалации должен быть заменен на целенаправленную терапию сразу же после верификации основного патогена и его чувствительности к АБП (2В). Обычно для этого достаточно 48-72 ч.

Длительность терапии должна составлять обычно 7-10 дней; более длительные курсы могут быть целесообразными у пациентов, которые имеют подтвержденный медленный клинический ответ на лечение, наличие множественных недренированных очагов инфекции, с бактериемией *S.aureus*, с некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями или иммунологической недостаточностью, в том числе с нейтропенией (2С).

Контроль источника инфекционного процесса

Каждый пациент с признаками ТС должен быть тщательно обследован для обнаружения источника инфекционного процесса и проведения соответствующих мероприятий по контролю за источником сепсиса (Source Control), который должен включать:

Применение специальных (лучевых, инструментальных и др.) методов топической верификации источника инфекции и его раннего (до 12 часов после установления), малоинвазивного устранения (санации, дренирования, некрэктомии, секвестрэктомии, лапаротомии, лапаро- и торакокопии) (1С).

В случаях, когда потенциальным источником сепсиса признан инфицированный панкреонекроз и парапанкреатит, окончательное вмешательство предпочтительнее отложить до момента лучшей демаркации жизнеспособных и девитализированных тканей (2В).

С целью контроля источника инфекции у пациентов с ТС и скомпрометированными физиологическими функциями организма, должны быть использованы малоинвазивные (например - чрескожные) способы дренирования абсцесса (НУ).

Если внутрисосудистое устройство доступа (катетер) является возможным источником ТС или СШ, оно должно быть удалено сразу же после обеспечения другого сосудистого доступа (НУ).

Принципиальные положения интенсивной терапии сепсиса

Основная цель интенсивной терапии (ИТ) – оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для ТС и СШ. Это направление лечения реализуется посредством гемодинамической и респираторной поддержки. Эффективная ИТ сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной АБТ (1А).

В рамках ИТ, согласно SSC-2012, выделяется несколько принципиально важных пунктов, в том числе кардинально новый - отказ от использования активированного протеина С.

Основные направления ИТ ТС и СШ:

- алгоритм инфузионной терапии;
- применение вазопрессоров;
- алгоритм инотропной терапии;
- нутритивная поддержка;
- использование малых доз стероидов;
- алгоритм трансфузионной терапии;
- алгоритм ИВЛ при респираторном дистресс-синдроме взрослых;
- протокол седации и анальгезии у больных с ТС;
- протокол контроля гликемии;
- протокол лечения острой почечной недостаточности;
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозомболических осложнений;
- профилактика стресс-язв ЖКТ и возникновения желудочно-кишечных кровотечений.

Для реализации основных направлений ИТ в рамках рекомендаций SSC-2012 выделены следующие наиболее убедительные положения.

Инфузионная терапия

Кристаллоиды являются инфузионными растворами выбора для целенаправленной интенсивной терапии пациентов с ТС и СШ (1B).

Гидроксиэтилкрахмалы не должны использоваться для инфузионной терапии ТС и СШ (1B)!

Использование альбумина в инфузионной терапии ТС и СШ показано только в случае необходимости инфузии значительных объемов кристаллоидов (2C) и при снижении уровня альбумина менее 25 г/л.

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 у некоторых пациентов (1C).

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

Применение вазопрессоров

Низкое перфузионное давление требует немедленного включения препаратов, повышающих сосудистый тонус, и/или инотропную функцию сердца. Начальная терапия вазопрессорами проводится для достижения САД ≥ 65 мм рт. ст. (1C). Норадреналин является вазопрессором выбора в интенсивной терапии СШ (1B).

Адреналин (в комбинации, либо реже вместо норадреналина), может быть также применен в качестве дополнительного препарата для поддержания адекватного артериального давления (2B).

Фенилэфрин (Мезатон) не рекомендуется при лечении СШ, за исключением случаев:

- а) когда применение норадреналина связано с тяжелой аритмией;
- б) при высоком сердечном выбросе и нестабильно низком АД;

с) как вынужденная мера при безуспешной вазопрессивной и инотропной терапии, в том числе с применением низких доз вазопрессина, когда не удается достичь целевого уровня САД (1C).

Терапия низкими дозами допамина не должна использоваться для почечной защиты (1A).

Инотропная терапия

Добутамин рассматривается как препарат выбора для увеличения сердечного выброса и доставки и потребления кислорода при нормальном или повышенном уровне преднагрузки. Рекомендовано не использовать стратегию по обязательному увеличению сердечного индекса до сверхнормального уровня (1B).

Использование кортикостероидов

У взрослых пациентов с СШ не следует использовать в/в кортикостероиды, если инфузионная терапия и вазопрессоры эффективны. При рефрактерном шоке рекомендуется в/в гидрокортизон 200 мг/сут в виде непрерывной суточной инфузии (2C).

Не следует использовать тест стимуляции адренотропного гормона для идентификации необходимости в гидрокортизоне у взрослых пациентов с СШ (2B).

Кортикостероидная терапия должна быть ступенчато отменена при отсутствии необходимости в вазопрессорах (2D). Кортикостероиды не вводят для лечения сепсиса в отсутствии шока (1D). Кортикостероиды вводятся только посредством микроструйного введения (2D).

Использование препаратов крови

При тканевой гипоперфузии рекомендуется ограничительная стратегия в отношении применения препаратов крови: при отсутствии ишемии миокарда, тяжелой гипоксемии, острого кровотечения или ишемической болезни сердца препараты эритроцитов используют при уровне гемоглобина 70 г/л (целевые точки у взрослых 70–90 г/л) (1B).

Не рекомендуется использовать эритропоэтин в качестве специфического лечения анемии, связанной с ТС (1B).

Тромбоциты с профилактической целью назначаются больным ТС при их содержании в крови ≤ 10000 мм³ (10×10^9 /л) и в отсутствии кровотечения. При значительном риске кровотечения они показаны при содержании менее 20000 мм³ (20×10^9 /л). При предстоящих операциях с массивной кровопотерей должен быть обеспечен уровень тромбоцитов крови ≥ 50000 мм³ (50×10^9 /л) (2D).

Респираторная поддержка

Рекомендуемый целевой объем вдоха составляет 6 мл/кг должноствующей массы тела у пациентов с сепсис-индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) (1A против 12 мл / кг). Плато давления у больных с ОРДС должно быть ≤ 30 см вод. ст. (1B). Положительное конечное экспираторное давление/положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) применяется, чтобы избежать альвеолярно-

го коллапса (ателектазирования) (1B). Используется стратегия, базируемая на предпочтении повышения ПДКВ, а не на его понижении, для пациентов с умеренным или тяжелым ОРДС (2C).

Рекрутмент-маневр может применяться при рефрактерной гипоксемии (2C). Прон-позиция показана, если есть опыт ее применения ранее (2B). При ИВЛ головной конец кровати повышается на 35–40% для предупреждения аспирации и вентилятор-ассоциированной пневмонии (1B). При неинвазивной масочной вентиляции необходимо в каждом конкретном случае взвешивать соотношение риск/польза (2B).

Авторы рекомендаций выступают против рутинного использования катетеризации легочной артерии при сепсис-индуцированным ОРДС (1A).

В отсутствие доказательств тканевой гипоперфузии отдается предпочтение ограничительной, а не либеральной стратегии введения жидкости при сепсис-индуцированным ОРДС (1C). В отсутствие бронхоспазма не рекомендовано использовать β 2-агонисты при сепсис-индуцированным ОРДС (1B).

Нутритивная поддержка

Назначение перорального или зондового питания в первые 48 ч выявления ТС при хорошей его переносимости более предпочтительно, чем просто в/в введение глюкозы (2C).

В первую неделю стоит избегать гиперкалорической диеты, предпочтительно начинать с более низких доз (от 500 калорий в день), повышая дозу в случае толерантности к ней (2B).

В первую неделю диагностирования ТС/СШ предпочтительно использовать совместное применение энтерального питания с внутривенным введением глюкозы, а не только парентеральное питание (2B).

Необходимо использовать питание без специфических иммуномодулирующих добавок (2C).

Седация, анальгезия и миорелаксация

Независимо от способа введения седативных препаратов у больных на ИВЛ дозы препаратов должны определяться титрованием (1B).

Необходимо избегать миорелаксантов у больных сепсисом без ОРДС, в связи с риском длительной нервно-мышечной блокады (НМБ) после прекращения введения миорелаксанта. Если возникает потребность в длительной НМБ, либо в болюсном режиме введения миорелаксанта, должен использоваться мониторинг глубины блокады (1C).

Для пациентов с ранним сепсис-индуцированным ОРДС при $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст., использовать короткий 48-часовой курс миорелаксации (2C).

Контроль гликемии

У пациентов с ТС протоколизованный контроль гликемии необходимо начинать при получении двух последовательных анализов с превышением уровня глюкозы крови 180 мг/дл. Целью инсулинотерапии должен быть уровень глюкозы крови ≤ 110 мг/дл (1A).

При проведении инфузии раствора инсулина и нестабильном значении уровня глюкозы в крови необходимо проводить лабораторный контроль его каждые два часа, а после достижения стабильной скорости инфузии (т.е. стабильного уровня глюкозы) - каждые 4 часа (1C).

Анализы капиллярной крови должны интерпретироваться с осторожностью, так как они не точно отражают содержание глюкозы в артериальной крови и плазме (НУ).

Заместительная почечная терапия

Непрерывная заместительная почечная терапия и прерывистый гемодиализ эквивалентны у пациентов с ТС и острой почечной недостаточностью, потому при их проведении достигаются аналогичные показатели улучшения выживаемости (2B).

Заместительная почечная терапия облегчает контроль баланса жидкости у гемодинамически нестабильных больных сепсисом (2D).

Профилактика тромбоза глубоких вен

Пациентам с ТС должна проводиться ежедневная фармакопрофилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) (1B). Для этой цели рекомендовано применение ежедневных подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина (НМГ) (1B при сравнении с нефракционированным гепарином (НФГ) при двукратном введении его в сутки и 2C - при трехкратном). При клиренсе креатинина < 30 мл/мин рекомендовано использование Дальтепарина (1A) или другой формы НМГ, имеющего низкую степень почечного метаболизма (2C) или НФГ (1A).

У пациентов с ТС наиболее оправданным является сочетание фармакологической терапии и прерывистой пневматической компрессии (2C).

В случае наличия у септических пациентов противопоказаний к использованию гепарина (например тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, активное кровотечение, недавнее внутримозговое кровоизлияние), то фармакопрофилактика не рекомендована (1B). В этом случае они должны получать механическую профилактику ВТЭО, например компрессионный трикотаж, либо прерывистую пневматическую компрессию (2C), при отсутствии противопоказаний. Когда риск уменьшится, рекомендовано начать фармакопрофилактику (2C).

Профилактика стрессовых язв ЖКТ

Профилактика стрессовых язв осуществляется H₂-блокаторами или ингибиторами протонной помпы (ИПП) (1B) при наличии факторов риска.

ИПП более предпочтительны, чем антагонисты H₂-рецепторов (2B).

Если у пациента с сепсисом отсутствуют факторы риска развития стрессовых язв, нет необходимости в профилактике (2B).

Таким образом, сепсис – это особая область медицинских знаний и практики, не достигшая своей завершенности на современном этапе. Количество ме-

тодов, применявшихся для его лечения, огромно, что отчасти объяснимо гетерогенной природой септического процесса в связи с чем, даже рандомизированные когортные исследования не могут считаться безуслов-

ным доказательством истинности положительных результатов, однако они призваны предостеречь врача от применения у тяжелых больных с сепсисом методов с недоказанным, а тем более вредным действием.

Список литературы

1. Bendjelid K., Romand J.A. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med.*, 2003; 29(3): 352-360.
2. Bone R.C., Sibbald W.J., Sprung C.L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*, 1992; 101(6): 1481-1483.
3. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.*, 2013; 39(2): 165-228.
4. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2010; 6: 331-334.
5. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.*, 2012; 18(6): 891-897.
6. Gamez-Diaz L.Y., Enriquez L.E., Matute J.D. et al. Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department. *Acad. Emerg. Med.*, 2011; 18(8): 807-815.
7. Huttunen R., Syrjanen J., Vuento R. et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J. Intern. Med.*, 2011; 270(1): 32-40.
8. Kortgen A., Niederprüm P., Bauer M. Implementation of an evidencebased "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006; 34(4): 943-949.
9. Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R. et al. Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2010; 38(2): 367-374.
10. Liesenfeld O., Lehman L., Hunfeld K.P., Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*, 2014; 4(1): 1-25.
11. Malbrain M.L., Deeren D., De Potter T.J. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2005; 11(2): 156-171.
12. Marshall J.C., Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit. Care Med.*, 2009; 37(7): 2290-2298.
13. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2012; 10(6): 701-706.
14. Moore L.J., McRinley B.A., Turner K.L. et al. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J. Trauma*, 2011; 70(3): 672-680.
15. Tang B.M., Eslick G.D., Craig J.C. et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2007; 7: 210-217.

References

1. Bendjelid K., Romand J.A. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med.*, 2003; 29(3): 352-360.
2. Bone R.C., Sibbald W.J., Sprung C.L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*, 1992; 101(6): 1481-1483.
3. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.*, 2013; 39(2): 165-228.
4. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2010; 6: 331-334.
5. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.*, 2012; 18(6): 891-897.
6. Gamez-Diaz L.Y., Enriquez L.E., Matute J.D. et al. Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department. *Acad. Emerg. Med.*, 2011; 18(8): 807-815.
7. Huttunen R., Syrjanen J., Vuento R. et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J. Intern. Med.*, 2011; 270(1): 32-40.
8. Kortgen A., Niederprüm P., Bauer M. Implementation of an evidencebased "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006; 34(4): 943-949.
9. Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R. et al. Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2010; 38(2): 367-374.
10. Liesenfeld O., Lehman L., Hunfeld K.P., Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*, 2014; 4(1): 1-25.
11. Malbrain M.L., Deeren D., De Potter T.J. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2005; 11(2): 156-171.
12. Marshall J.C., Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit. Care Med.*, 2009; 37(7): 2290-2298.
13. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2012; 10(6): 701-706.
14. Moore L.J., McRinley B.A., Turner K.L. et al. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J. Trauma*, 2011; 70(3): 672-680.
15. Tang B.M., Eslick G.D., Craig J.C. et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2007; 7: 210-217.

16. Tenover F.C. Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: Infection control and beyond. *Clin. Infect. Dis.*, 2007; 44(3): 418–423.
17. Vincent J.L., Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006; 173(3): 256–263.
18. Whippy A., Skeath M., Crawford B. et al. Kaiser Permanente's performance improvement system, part 3: multisite improvements in care for patients with sepsis. *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.*, 2011; 37(11): 483–493.
- Received 15.04.2015

Поступила 15.04.2015

Информация об авторах

1. Карсанов А.М. - к.м.н., асс. кафедры хирургических болезней №3 Северо-Осетинская государственная медицинская академия; врач-онколог НУЗ “Узловая больница на ст. Владикавказ ОАО “РЖД”; e-mail: karsan@inbox.ru;
2. Маскин С.С. - д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии Волгоградского государственного медицинского университета, e-mail: maskins@bk.ru;
3. Карсанова З.О. - к.м.н., врач-хирург НУЗ “Узловая больница на ст. Владикавказ ОАО “РЖД”; e-mail: z.karsanova@mail.ru.

Information about the Authors

1. Karsanov A. – Ph.D., Assistant of the Department of the Surgical Diseases №3 NOSMA; Oncologist Non-state operated “Passenger Terminal Hospital at the Vladikavkaz Station of the JST “Russian Railways”; e-mail: karsan@inbox.ru;
2. Maskin S. – MD., Prof., Chief of the Department of the Hospital Surgery VSMU. E-mail: maskins@bk.ru;
3. Karsanova Z. – Ph.D., Surgeon Non-state operated “Passenger Terminal Hospital at the Vladikavkaz Station of the JST “Russian Railways”; e-mail: z.karsanova@mail.ru