

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная дезрегулирующим ответом организма хозяина на инфекцию.

Отклонения температуры тела от нормального значения, включая гипотермию, часто встречаются у больных с сепсисом. Наличие гипотермии на фоне сепсиса может ассоциироваться с иммуносупрессией, гиподинамическим шоком и рядом осложнений.

Сепсис представляет собой важную проблему для здравоохранения и интенсивной терапии во всем мире. Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов, лежащих в основе сепсиса, смертность при сепсисе даже в наши дни остается высокой, а сам сепсис является основной причиной неблагоприятных исходов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В связи с этим актуальным направлением изучения сепсиса является поиск прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания. Температура тела — это обязательная физиологическая константа, и поддержание ее в определенном диапазоне является необходимым условием правильного функционирования органов и систем человека. Даже небольшие отклонения температуры тела могут привести к существенным изменениям метаболизма. Нарушения температурного баланса являются характерным проявлением у пациентов с системным воспалением и часто сопровождают сепсис и септический шок. Гипертермия (повышение центральной температуры тела выше 38 °С) обусловлена воздействием пирогенов и является общепризнанным проявлением инфекционного заболевания. Однако по данным обсервационных исследований, в 35% случаев у пациентов с сепсисом выявляется гипотермия (снижение температуры тела ниже 36 °С). Известно, что непреднамеренная гипотермия может осложняться развитием органной дисфункции со стороны сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, системы свертывания крови и других систем. Наличие гипотермии у пациентов с сепсисом может ассоциироваться с иммуносупрессией, гиподинамическим шоком и рядом других проявлений. Тем не менее влияние нарушений температурного баланса на течение и исход сепсиса остается предметом дискуссий.

Изучение цитокинов, которые являются основными медиаторами гипертермии, показало, что угнетение при сепсисе провоспалительной реакции далеко не всегда сопровождается снижением температуры тела. Следует отметить, что определенную роль в развитии гипотермии на фоне сепсиса может играть повреждение эндотелиального гликокаликса, которое способствует снижению сосудистого тонуса и приводит к потере тепла, препятствуя способности организма адекватно регулировать центральную температуру.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА

Клинической интерпретацией взгляда на патогенез сепсиса явились критерии диагностики и классификация, предложенные согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM.

<i>Патологическая анатомия</i>	<i>Клинико-лабораторные признаки</i>
<i>Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.).</i>	<i>Характеризуется двумя или более из следующих признаков: -температура > 38С или < 36 С -ЧСС > 90/мин -ЧД > 20/ мин или гипервентиляция (Ра СО < 32 мм. рт. ст.) -Лейкоциты крови > 12 x 10⁹/мл или < 4 x 10⁹ / мл, или незрелых форм >10%</i>
<i>Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов.</i>	<i>Наличие очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа.</i>
<i>Тяжёлый сепсис.</i>	<i>Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. Проявлением последнего, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания.</i>
<i>Септический шок.</i>	<i>Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.</i>
<i>Дополнительные определения.</i>	
<i>Синдром полиорганной дисфункции.</i>	<i>Дисфункция по двум и более системам органов.</i>
<i>Рефрактерный септический шок.</i>	<i>Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки.</i>

Исходя из определения и патогенеза, для скрининга сепсиса предложена шкала qSOFA, критериями которой являются: 1. Системное артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст. 2. Частота дыхания ≥ 22 в минуту 3. Любое нарушение сознания (< 14 баллов по Шкале комы Глазго). При наличии ≥ 2 баллов, а также признаков наличия инфекции необходимо оценить вероятность сепсиса по развернутой системе SOFA.

В критерии SOFA входит определение функций:

1. Дыхания: отношения PaO_2/FiO_2 .
2. Коагуляции: уровень тромбоцитов.
3. Печени: уровень билирубина.
4. Сердечно-сосудистой системы: уровень артериального давления и инотропной поддержки.
5. ЦНС: определение уровня сознания по Шкале комы Глазго.
6. Почек: уровень креатинина и диурез

КРИТЕРИИ SOFA		Баллы				
		0	1	2	3	4
Дыхательная система	отношение PaO_2/FiO_2 , мм рт. ст. (кПа)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) с респират. поддержкой	< 100 (13,3) с респират. поддержкой
Коагуляция	уровень тромбоцитов, 10^9 клеток/мкл	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень	уровень билирубина, мг/дл (ммоль/л)	$< 1,2$ (20)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	$> 12,0$ (204)
Сердечно-сосудистая система	АД ≥ 70 мм рт. ст.	АД ≥ 70 мм рт. ст.	АД < 70 мм рт. ст.	допамин < 5 или добутамин (любая доза), мкг/кг/мин	допамин 5,1–15 или адреналин $\leq 0,1$ или норэдреналин $\leq 0,1$	допамин > 15 или адреналин $> 0,1$ или норэдреналин $> 0,1$
ЦНС	шкала комы Глазго	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки	уровень креатинина, мг/дл (ммоль/л) диурез, мл/сут	$< 1,2$ (110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440) < 500	$> 5,0$ (440) < 200

При наличии ≥ 2 баллов по развернутой шкале SOFA правомочно выставление сепсиса. Далее определяется среднее артериальное давление и уровень лактата. Среднее артериальное давление рассчитывается по формуле: $СрАД = САД - ДАД + 1/3 ДАД$. При необходимости применения вазопрессоров для поддержания адекватного СрАД (≥ 65 мм рт. ст.) и при высоком уровне лактата (> 2 ммоль/л) выставляется диагноз септического шока. Бактериемия и сепсис Бактериемия – выделение микроорганизмов из крови – является одним из возможных, но необязательных проявлений сепсиса. Отсутствие бактериемии не должно исключать возможность диагноза при наличии обозначенных выше критериев сепсиса. Даже при адекватном соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий частота выявления бактериемии не превышает 45%. Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления может расцениваться как транзиторная бактериемия и не быть обусловлено патологическим процессом. Однако микробиологические исследования являются неотъемлемой частью диагностического поиска при подозрении на наличие у пациента сепсиса. Стойкая гипертермия, озноб, гипотермия, лейкоцитоз, полиорганная дисфункция являются абсолютными показаниями для микробиологического исследования крови. Пробы крови необходимо забирать на пике лихорадки 2-3 раза с интервалом в 30-60 минут.

Клиническая значимость регистрации бактериемии заключается в следующем:

1. Подтверждение диагноза и определение этиологии инфекционного процесса.
2. Доказательство механизмов развития сепсиса (например, катетерассоциированная инфекция).
3. Для некоторых клинических ситуаций аргументация тяжести течения патологического процесса (септический эндокардит, синегнойная и клебсиеллезная инфекция).
4. Обоснование выбора или смена режима антибактериальной терапии.
5. Оценка эффективности терапии.

ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА

Дополнением диагностической концепции сепсиса, предложенной И.В. Давыдовским, в настоящий момент является система PIRO (ПИРО), которая характеризует предрасположенность к инфекции (P), описывает особенности этиологии и локализацию первичного очага (I), системную реакцию организма (R), и наличие органной дисфункции (O).

Predisposition (предрасположенность)	Возраст, генетические факторы, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия и др.
Infection (инфекция)	Локализация очага инфекции, возбудитель инфекции
Response (реакция)	Клинические проявления инфекционного процесса (температура тела, ЧСС, лейкоцитоз, уровень прокальцитонина, С-реактивного белка и др.)
Organ dysfunction (органная дисфункция)	Для оценки степени органной дисфункции используется шкала SOFA

У больных с сепсисом наличие гипотермии при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии может быть предиктором осложненного течения заболевания и неблагоприятного исхода, особенно у больных терапевтического профиля. Гипотермия на фоне сепсиса сопровождается более выраженными проявлениями шока и

ацидоза, а также эндотелиопатией и коагулопатией. Необходимы дальнейшие исследования функциональной роли эндотелиального гликокаликса в развитии гипотермии при сепсисе.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Эмпирическая терапия – это применение АБП до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к антибиотикам.

Рекомендации по выбору эмпирического режима терапии сепсиса должны базироваться на основе следующих основных факторов:

1. Спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага.
2. Условия возникновения сепсиса –внебольничный или нозокомиальный.
3. Уровень резистентности нозокомиальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга.
4. Тяжесть инфекции, оцененная по наличию полиорганной недостаточности.

При эмпирическом подходе уже на первом этапе терапии назначают антибиотики с достаточно широким спектром активности, иногда в комбинации, учитывая обширный перечень потенциальных возбудителей с различной чувствительностью. При локализации первичного очага в брюшной полости следует также подразумевать участие в инфекционном процессе анаэробных микроорганизмов. Более определенное суждение об этиологии сепсиса возможно в случаях катетер-ассоциированной бактериемии.

Рациональный выбор режима АБТ сепсиса определяется не только локализацией первичного очага, но и условиями возникновения инфекции (внебольничная или нозокомиальная). Если есть основания предположить внебольничный характер инфекционного процесса, то риск полирезистентных возбудителей минимальный, и антибиотиками выбора могут быть цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолоны. Среди последних преимущество имеют препараты нового поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие более высокой активностью против грамположительных бактерий. Допустимо также использование защищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам). При высокой вероятности абдоминальных источников инфекции цефалоспорины и левофлоксацин целесообразно комбинировать с метронидазолом.

Наиболее оптимальным режимом эмпирической терапии нозокомиального сепсиса с ПОН являются карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с препаратами, активными в отношении MRSA (линезолид, ванкомицин, даптомицин, цефтаролин, телаванцин). В некоторых ситуациях достойной альтернативой карбапенемам являются ингибиторозащищенные антипсевдомонадные бета-лактамы (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам). В случае неэффективности указанных режимов терапии следует оценить целесообразность системных антифунгальных средств (флуконазол, вориконазол, амфотерицин В, каспофунгин).

В программах эмпирической АБТ препараты ранжированы на два уровня – средства 1 линии (оптимальные) и 2 линии (альтернативные).

Средства 1 линии – АБП, применение которых, по мнению экспертов и с позиций доказательной медицины, позволяет с наиболее высокой вероятностью достичь клинического эффекта.

Средства 2 линии – АБП, эффективность которых при данной патологии также установлена, но рекомендуются они во вторую очередь по различным причинам (стоимость, переносимость, уровень устойчивости) и назначаются при недоступности или непереносимости средств 1-й линии.

В случае ангиогенного и катетер-ассоциированного сепсиса, в этиологии которого преобладают стафилококки, наиболее надежными препаратами являются оксациллин, цефазолин, ванкомицин, даптомицин, цефтаролин и линезолид.

Целенаправленная (этиотропная) терапия сепсиса

При выделении из крови или первичного очага инфекции клинически значимого микроорганизма появляется возможность проведения целенаправленной антимикробной терапии с учетом чувствительности, что существенно повышает вероятность достижения успеха лечения.

Способы введения и дозирование АБП

При сепсисе предпочтительным является внутривенное введение антибактериальных средств. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции желудочно-кишечного тракта возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонами и линезолидом) – ступенчатая терапия.

Продолжительность АБТ при сепсисе

Антибактериальная терапия сепсиса проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. В связи с отсутствием патогномичных признаков бактериальной инфекции абсолютные критерии прекращения антибактериальной терапии установить сложно. Обычно вопрос о прекращении антимикробной терапии решается индивидуально на основании комплексной оценки динамики состояния пациента. В общем виде критерии достаточности АБТ сепсиса могут быть представлены следующим образом:

1. Стойкая нормализация температуры тела (максимальная температура < 37,8 °С).
2. Положительная динамика основных симптомов инфекции.
3. Отсутствие признаков ССВР.
4. Нормализация функции желудочно-кишечного тракта.
5. Стойкое снижение лейкоцитов в крови и улучшение лейкоцитарной формулы.
6. Отрицательная гемокультура.
7. Нормальные концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина.

Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз) не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бордаков В.Н. Хирургический сепсис: учеб.-метод. пособие / Бордаков В.Н. – Минск: БГМУ, 2014. – 16 с.
2. Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 408 с.
3. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. / Козлов В.К.– СПб.: Диалект, 2006.
4. Савельев В.С. 80 лекций по хирургии / Под ред. акад. РАН В.С. Савельева. – М.: Литтерра, 2008. – 912с.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Критерии диагностики и классификация сепсиса
3. Патогенез
4. Антибактериальная терапия
5. Список литературы