

УДК 616.94-001.36-036.17-08

ФОМИН А., ЗУЛЬКАРНАЕВ А., ЯКОВЛЕВ В.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ НА ОСНОВЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Резюме. Клинические рекомендации *Surviving Sepsis Campaign* при тяжелом сепсисе и септическом шоке представляют собой аргументированную концепцию ведения больных этой тяжелой категорией и вполне выполнимы в большинстве лечебных учреждений, что, безусловно, поможет снизить летальность.

Ключевые слова: тяжелый сепсис, септический шок.

Прошло более 7 лет после выхода в свет российских методических рекомендаций «Сепсис в начале XX века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение», обсужденных и принятых на Калужской согласительной конференции Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) в июне 2004 г. под председательством акад. В. Савельева. Утвержденные положения этих рекомендаций определяют современные подходы к ведению и лечению больных сепсисом.

В настоящее время сепсис рассматривают как патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую). Критериями диагностики сепсиса являются наличие очага инфекции, а также 2 и более признака синдрома системного воспалительного ответа [1]. Тяжелый сепсис характеризуется органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии, в частности повышением концентрации лактата, олигурией, острым нарушением сознания. Септический шок диагностируют у больных сепсисом с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняемой с помощью инфузионной терапии и требующей применения катехоламинов [1].

За время, прошедшее после проведенной Калужской согласительной конференции РАСХИ, накоплен дополнительный опыт по лечению больных сепсисом, который отражен в отечественных и зарубежных публикациях, материалах конференций и съездов. Международные клинические рекомендации по ведению больных тяжелым сепсисом и септическим шоком были представлены «Движением за выживание при сепсисе» (*Surviving Sepsis Campaign — SSC*) в журнале *Intensive Care Medicine* в 2008 г.

SSC — это междисциплинарное сообщество, объединяющее более 15 крупнейших междуна-

родных обществ и ассоциаций Европы, Северной Америки и Японии. Рекомендации SSC основаны на принципах доказательной медицины Evidence-based medicine. В соответствии с системой GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, Evaluation) все клинические рекомендации были разделены на 2 большие группы: 1-я — рекомендуются для применения (клиницисты должны их использовать в большинстве ситуаций, не менее 70 % экспертов высказались за их применение); 2-я — следует рассмотреть возможность использования в конкретной ситуации. Это деление подразумевает клиническую важность самих рекомендаций, а не уровень доказательности.

По степени качества доказательств система GRADE разделяет клинические рекомендации на 4 уровня: А — высокий, В — умеренный, С — низкий, D — очень низкий. Уровень А устанавливают по результатам рандомизированных контролируемых исследований; уровень В — по результатам групповых исследований; уровень С — по результатам нерандомизированных, с параллельными или ретроспективными группами исследований методом «случай — контроль», исследований чувствительности и специфичности диагностических тестов, описательных исследований; уровень D — по результатам единичных исследований отдельных авторов, описания серии случаев или заболеваний.

В октябре 2011 г. в Берлине прошел конгресс Европейского общества интенсивной терапии, на котором SSC были представлены обновленные рекомендации по ведению больных тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Впервые клинические рекомендации по ведению больных начинаются с рекомендаций по скрининговому обследованию пациентов с полиорган-

© Фомин А., Зулкарнаев А., Яковлев В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

ной дисфункцией неинфекционной этиологии для раннего выявления и лечения тяжелого сепсиса (уровень доказательств 1С). Кроме того, сформулировано положение, согласно которому повышение эффективности лечения при тяжелом сепсисе должно улучшить результаты лечения пациентов (уровень доказательств 1С). Подходы к диагностике и терапии сепсиса можно разделить на 2 этапа.

I этап — начальная интенсивная терапия

Рекомендуется начальная интенсивная терапия пациентов с септическим шоком согласно приведенному протоколу.

Шок определяется как тканевая гипоперфузия (гипотензия, не купируемая волемиической нагрузкой, или повышение уровня лактата в крови > 4 ммоль/л).

Лечение начинают сразу после выявления гипоперфузии, не дожидаясь поступления пациента в палату интенсивной терапии. В течение первых 6 ч интенсивной терапии должны быть достигнуты следующие целевые показатели, которые составляют одну из частей лечебного протокола: центральное венозное давление (ЦВД) — 8–12 мм вод.ст.; среднее АД (АДср.) ≥ 65 мм рт.ст., диурез $> 0,5$ мл/кг/ч, центральная венозная сатурация (из верхней полой вены) ≥ 70 или сатурация смешанной венозной крови ≥ 65 (уровень доказательности 1С).

Впервые сделан акцент на повышение у больных сепсисом уровня лактата в крови как маркер тканевой гипоперфузии и предложено начинать у них интенсивную терапию, чтобы как можно быстрее нормализовать содержание лактата (уровень доказательности 2С).

Повысился уровень доказательности с 2С до 1С для следующей рекомендации: если за 6 ч начальной реанимации центральная венозная сатурация или сатурация смешанной венозной крови не достигла соответственно 70 или 65 % при достижении целевого ЦВД, то следует произвести трансфузию эритроцитов для достижения гематокрита (Ht) ≥ 30 % и/или назначить добутамин в возрастающей дозировке, максимально — до 20 мкг/кг/мин (уровень доказательности 1С).

Диагностика. Рекомендации по срокам проведения бактериологических исследований не изменились. Рекомендуется брать пробы для микробиологических исследований до начала антибактериальной терапии, если получение этих проб не обуславливает значительную задержку в назначении антибиотиков.

Для оптимизации идентификации возбудителя рекомендуется по крайней мере 2 посева, полученных до начала использования антибиотиков: один — пробы крови, взятой методом перкутанной пункции, другой — из сосудистых катетеров, кроме установленных < 48 ч назад (уровень доказательности 1С). Пробы других биологических жидкостей, которые потенциально могут содержать возбудитель, также должны быть получены до применения

антибиотиков, если это не связано со значительной задержкой назначения последних (уровень доказательности 1С).

Повысилась осторожность в отношении развития грибкового сепсиса. Так, предлагается использовать анализ на 1,3 β -D-гликан (2В) и анализы на антитела к грибковым антигенам для раннего диагноза инвазивного кандидоза (уровень доказательности 2С).

По-прежнему важная роль отводится срочному установлению источника развития сепсиса; для неотложного подтверждения потенциального источника инфекции рекомендуется использовать визуализирующие методы исследования.

Однако у некоторых пациентов вследствие нестабильности состояния отсутствует возможность безопасного выполнения инвазивных вмешательств или транспортировки за пределы отделения реанимации. В таких случаях рекомендуются исследования, выполняемые у постели больного, в том числе и УЗИ (уровень доказательности 1С).

Антибактериальная терапия. Рекомендуемые сроки начала антибактериальной терапии существенно не изменились. Для тяжелого сепсиса уровень доказательности повысился с 1D до 1С. Так, рекомендуется начинать внутривенное введение антибиотиков как можно раньше, а в случае распознанного септического шока (уровень доказательности 1В) или тяжелого сепсиса без септического шока (1С) — в течение 1-го часа. Рекомендуется начальная эмпирическая антибактериальная терапия с использованием одного или более препаратов, активных в отношении всех потенциальных патогенов (бактерии и/или грибы, вирусы) и создающих адекватную концентрацию в предполагаемых источниках сепсиса (1В).

Рекомендуется пересматривать режим антибактериальной терапии ежедневно с целью оптимизации ее активности, предотвращения развития резистентности, уменьшения токсичности и снижения стоимости (1С). В помощь врачу появилась рекомендация использовать низкие уровни прокальцитонина для прекращения эмпирической антибактериальной терапии, когда нет обоснованных доказательств инфекции (2С).

Комбинированная эмпирическая антибактериальная терапия по-прежнему рекомендуется для пациентов с нейтропенией и тяжелым сепсисом (2В), а также и с мультирезистентными бактериальными патогенами, такими как *Acinetobacter* и *Pseudomonas* spp. (2В).

Для отдельных пациентов с тяжелой инфекцией, ассоциированной с дыхательной недостаточностью и септическим шоком, рекомендуется комбинированная терапия с расширенным спектром β -лактамов и аминогликозидов или фторхинолонами при бактериемии *P.aeruginosa* (1В). Также рекомендуется комбинация β -лактамов и макролидов для пациентов с септическим шоком, стрептококковой пневмонией (1В).

В типичных случаях длительность антибактериальной терапии составляет 7–10 дней. Более

длительный курс оправдан у пациентов со слабым клиническим ответом, несанированным очагом инфекции, некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями или иммунодефицитом, включая нейтропению (уровень доказательности повысился с 2D до 2C).

В связи с учащением случаев тяжелых вирусных инфекций впервые даны рекомендации по **противовирусной терапии**.

Предлагается начинать ее по возможности раньше у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком вирусного происхождения, а также при тяжелой гриппозной инфекции (уровень доказательности 2C). Соответствующие исследования вирусных культур и ПЦР-диагностика в реальном времени (которая более чувствительна и специфична) необходимы, однако они не должны задерживать назначение противовирусной терапии (2C).

Контроль источника инфекции. Рекомендуется наиболее ранняя диагностика или исключение диагнозов, требующих немедленного оперативного лечения (например, некротизирующая инфекция мягких тканей, воспаление желчных путей, инфаркт кишечника). В случае необходимости хирургическое дренирование должно быть проведено для контроля источника инфекции в течение 12 ч после установления диагноза, если это возможно. В предыдущих рекомендациях на хирургическое вмешательство отводилось до 6 ч; уровень доказательности повысился с 1D до 1C.

При установлении острого инфицированного панкреонекроза как потенциального источника инфекции предлагается отложить экстренное хирургическое вмешательство, пока не установлены границы жизнеспособных и нежизнеспособных тканей (2B). С этими предложениями можно не согласиться; по нашему мнению, нужно руководствоваться опытом отечественных хирургов и принятой в клинике эффективной хирургической тактикой.

Инфузионная терапия. В рекомендации по инфузионной терапии внесены изменения. Для первичной инфузионной интенсивной терапии рекомендуется использовать кристаллоиды; уровень доказательности повысился с 1B до 1A. Кроме того, из первичной инфузионной терапии исключены рекомендации по применению синтетических коллоидов. Использовать альбумин при первичной инфузионной терапии в случае сепсиса и септического шока предлагается, если уровень альбумина сыворотки понижен или ожидается, что он будет низким (2B). Авторы не рекомендуют использовать гидроксипроксиэтилкрахмалы с молекулярной массой больше 200 Da и/или степенью замещения больше 0,4 (1B). Эти рекомендации основаны преимущественно на законченном исследовании FEAST по проведению инфузионной терапии у африканских детей при тяжелой инфекции [4].

Введение жидкостей при первичной инфузионной терапии у пациентов с сепсисиндуцированной гипоперфузией с подозрением на гиповолемию рекомендуется начинать с объема кристаллоидов более

1000 мл, чтобы достигнуть их минимума (30 мл/кг) за первые 4–6 ч. У некоторых пациентов могут быть использованы более высокие скорости введения и большие объемы жидкости (1B). Рекомендуется возрастающая инфузионная терапия до тех пор, пока наблюдается улучшение гемодинамики, основанное на контроле динамических (например, пульсовая волна, изменение ударного объема) или статических (АД, сердечный ритм) переменных (1C).

Вазопрессоры. Вазопрессорную терапию проводят с целью поддержания среднего АД на уровне 65 мм рт.ст. (1C). Норадреналин рекомендуется как первоначальный вариант вазопрессора (1B). Добавление адреналина или замена им рекомендуются, когда это необходимо для поддержания соответствующего АД (2B). Вазопрессин предлагается как дополнение или замена норадреналина в дозе 0,03 ед/мин (2C). Допамин предлагается в качестве альтернативного вазопрессорного агента к норадреналину у тщательно отобранных пациентов при очень низком риске аритмий и с низким сердечным выбросом и/или редким пульсом (2C). Допамин в низкой дозе не рекомендуется для почечной защиты (1A). Всем пациентам, получающим вазопрессоры, рекомендуется как можно раньше установить артериальный катетер, если этот вид мониторинга доступен (2B).

Инотропная поддержка. Рекомендуется инфузия добутамина (возможно, дополнительно к вазопрессорам) при наличии дисфункции миокарда, признаками которой могут быть: а) повышенное давление преднагрузки (ЦВД) при низком сердечном выбросе; б) продолжающиеся признаки гипоперфузии, несмотря на достижение соответствующих внутрисосудистого объема и АДср. (1B). Не рекомендуется использовать стратегию увеличения сердечного индекса до избыточных уровней (1B).

Кортикостероиды. Предлагается как минимум 5-дневный курс непрерывного внутривенного введения гидрокортизона (200–300 мг ежедневно и не выше) только у взрослых, больных септическим шоком, которые требуют постоянной большой дозы вазопрессоров для поддержания необходимого АД при соответствующей инфузионной терапии (2C). Тест стимуляции АКГГ не нужно использовать для выявления взрослых пациентов с септическим шоком, которые должны получать гидрокортизон (а не другие стероиды) (2B). Рекомендуется вместо комбинации гидрокортизона и флудрокортизона использовать только гидрокортизон (1B).

Закончено европейское многоцентровое рандомизированное исследование Corticus по оценке эффективности 11-дневного применения гидрокортизона у больных септическим шоком, при котором были продемонстрированы снижение тяжести состояния по шкале SOFA, улучшение сердечно-сосудистой дисфункции и течения печеночной недостаточности, но снижения 20-дневной летальности не установлено [5].

Компоненты крови. Рекомендации по применению компонентов крови не претерпели существен-

ных изменений. После устранения тканевой гипоперфузии и при отсутствии таких факторов, как ишемия миокарда (или другие соответствующие сердечные болезни), тяжелая гипоксемия, острое кровоизлияние или лактат-ацидоз (см. рекомендации по начальной инфузионной терапии), рекомендуется трансфузия эритроцитов для поддержания уровня гемоглобина (Hb) $> 7,0$ г/л (1B). Свежезамороженная плазма не должна применяться для коррекции лабораторных показателей свертываемости при отсутствии кровотечения или планируемого инвазивного вмешательства (2D). Новое — не рекомендуется применять антитромбин для лечения тяжелого сепсиса и септического шока (1B).

У пациентов с тяжелым сепсисом трансфузию тромбоцитов рекомендовано проводить при снижении их уровня $< 5 \cdot 10^9$ /л (< 5000 /мм³) независимо от наличия/отсутствия кровотечения (2C). Мы предлагаем трансфузию тромбоцитов при их уровне $5-30 \cdot 10^9$ /л ($5000-30\,000$ /мм³), если у пациентов существует соответствующий риск кровотечения (2C). Более высокое количество тромбоцитов ($> 50\,000$ /мм³, или $50 \cdot 10^9$ /л) считается необходимым для проведения операций или инвазивных процедур (уровень доказательности повысился с 2D до 2C).

Применение селена. Предлагается не использовать внутривенный селен в большой дозе в качестве единственной антиоксидантной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (2B).

II этап — поддерживающая терапия при тяжелом сепсисе

Механическая вентиляция при сепсисиндуцированном синдроме острого легочного повреждения/остром респираторном дистресс-синдроме (СОЛП/ОРДС). Уровень доказательности для дыхательного объема увеличился с 1C до 1A. Рекомендован дыхательный объем — 6 мл на 1 кг расчетной массы тела (ранее — 12 мл/кг) у пациентов с СОЛП/ОРДС; некоторые исключения приняты на основании активности и потребности дыхательного центра пациента (1A). Необходимо контролировать давление плато: его верхний предел должен быть < 30 см вод.ст. у пациентов с нормальной комплаентностью (1C). Пермиссивная гиперкапния (повышение уровня рСО₂ по сравнению с преморбидным фоном) допустима, если это необходимо для поддержания дыхательного объема и давления плато на соответствующем уровне (1C). Парциальное давление в конце выдоха (ПДКВ) должно быть установлено на уровне, предотвращающем коллапс альвеол в конце выдоха (уровень доказательности увеличился с 1C до 1B).

Рекомендуется: использовать более высокие уровни ПДКВ для данного FiO₂ (фракция кислорода во вдыхаемой смеси) для пациентов с более тяжелым СОЛП/ОРДС (2C); применять маневр раскрытия альвеол у пациентов с трудноподдающейся лечению острой гипоксемией (2C); использовать положение лежа на животе для пациентов с тяже-

лым СОЛП/ОРДС — отношение PaO₂/FiO₂ < 100 , несмотря на маневр раскрытия альвеол (2C).

Предлагается, чтобы головной конец кровати был поднят приблизительно на 30–45° (2C). Неинвазивную масочную вентиляцию можно проводить у небольшого числа пациентов с СОЛП при среднетяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности при прогнозе быстрого улучшения (2B). Следует использовать протокол отлучения от вентилятора, который должен включать регулярные проверки спонтанного дыхания, чтобы оценить возможность прекращения механической вентиляции (1A).

Не рекомендуют рутинное использование катетера легочной артерии у пациентов с СОЛП/ОРДС (1A). Признано целесообразным ограничение инфузионной терапии для пациентов с СОЛП при отсутствии тканевой гипоперфузии (1C).

Седация, обезболивание и нейромышечная блокада при сепсисе. Рекомендуется постоянная или интермиттирующая седация с определенными конечными точками титрования (1B). Также рекомендуется не применять нейромышечную блокаду (НМБ) у больных без СОЛП/ОРДС в связи с риском длительной нейромышечной блокады после прекращения терапии. При необходимости НМБ рекомендуются прерывистое болюсное введение или продленная инфузия седативных препаратов с постоянным мониторингом важных жизненных функций (1C). Для пациентов с ранним СОЛП/ОРДС, вызванным сепсисом, предлагается курс НМБ не более 48 ч (2C).

Контроль гликемии. Рекомендуется руководствоваться протоколом при коррекции уровня глюкозы крови у пациентов с тяжелым сепсисом и начинать дозированное введение инсулина, когда 2 последовательных значения уровня глюкозы крови ≥ 10 ммоль/л (180 мг/дл). Целью данного протокола является уровень глюкозы крови не выше 10 ммоль/л (180 мг/дл) вместо принятого ранее значения 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) (1A).

Рекомендуется введение глюкозы всем больным, получающим внутривенный инсулин; контроль глюкозы крови предложено проводить каждые 1–2 ч до стабилизации этого показателя и дозировки инсулина, далее контролировать уровень глюкозы каждые 4 ч (1C). Снижать уровень глюкозы крови следует с осторожностью, так как измеренные показатели могут быть завышены (1B). Не рекомендуются терапия бикарбонатом натрия с целью улучшения показателей гемодинамики или снижение дозы вазопрессоров у пациентов с лактатным ацидозом, вызванным гипоперфузией, при pH $> 7,15$ (1B).

Профилактику стрессорных язв рекомендуется проводить с применением H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы пациентам с тяжелым сепсисом или септическим шоком и повышенным риском кровотечения (1B). При профилактике стрессорных язв предлагается вместо H₂-блокаторов использовать ингибиторы протонной помпы (2C). Такая профилактика не нужна пациентам без повышенного риска кровотечения (2B).

Движение SSC в ряде госпиталей в течение 4 лет (январь 2005 — декабрь 2008 г.) проводило анализ лечения 28 150 больных тяжелым сепсисом и септическим шоком (в Европе, Северной и Южной Америке) в соответствии с рекомендациями ведения. Установлено, что летальность в период с I квартала анализа до последнего квартала снизилась на 9,2 % — с 36,7 до 27,5 % (в процентном отношении летальность снизилась на 25 %; $p = 0,005$) [3]. Клинические рекомендации по ведению больных тяжелым сепсисом и септическим шоком можно использовать в большинстве лечебных учреждений, в том числе для подготовки врачей-специалистов по различным специальностям. Разработка рекомендаций должна быть продолжена.

Список литературы

1. Савельев В.С. и соавт. Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Методические рекомендации. — М., 2004. — 124 с.
2. Dellinger R., Levy M., Carlet J. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // *Intensive Care Medicine*. — 2008. — 34. — 17-60.
3. Levy M., Beale R. Improving outcomes with the surviving performance bundles // 24th ESICM Annual Congress, Berlin, 2011.
4. Maitland K., Kiguli S., Opoca R. et al. Mortality after Fluid Bolus in African children with Severe Infection // *New England J. Medicine*. — 2011. — 364. — 26.
5. Moreno R., Sprung C., Annane S. et al. Time course of organ failure in patients with septic shock treated with hydrocortisone: results of the Corticus study // *Intensive Care Med*. — 2011. — 37. — 1765-1772.

Получено 20.03.13 □

Фомін А., Зулкарнаєв А., Яковлев В.
Московський обласний науково-дослідний клінічний
інститут ім. М.Ф. Володимирського, Росія

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКИМ СЕПСИСОМ І СЕПТИЧНИМ ШОКОМ НА ОСНОВІ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Резюме. Клінічні рекомендації Surviving Sepsis Campaign при тяжкому сепсисі і септичному шоці являють собою аргументовану концепцію ведення хворих цієї тяжкої категорії і є цілком здійсненними в більшості лікувальних установ, що, безумовно, допоможе знизити летальність.

Ключові слова: тяжкий сепсис, септичний шок.

Fomin A., Zulkarnayev A., Yakovlev V.
Moscow Regional Research Clinical Institute named after
M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

CURRENT EVIDENCE-BASED MEDICINE APPROACHES TO MANAGING PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

Summary. Clinical guidelines Surviving Sepsis Campaign in severe sepsis and septic shock are reasonable concept of managing patients of this severe category and are feasible in most hospitals, that will certainly help to reduce mortality.

Key words: severe sepsis, septic shock.