

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

СЕПСИС У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2023

УДК 616.94-022-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

С31

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.04.2022 г., протокол № 4

Авторы: Е. Н. Сергиенко, О. Н. Романова, А. Е. Кулагин, А. А. Шматова, В. И. Волков, Н. Д. Коломиец

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета М. Л. Доценко; каф. инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета

Сепсис у детей : учебно-методическое пособие / Е. Н. Сергиенко
С31 [и др.]. – Минск : БГМУ, 2023. – 64 с.

ISBN 978-985-21-1224-6.

Отражены вопросы определения, этиологии и эпидемиологии септического процесса. Также представлены клинические проявления, шкалы тяжести состояния пациентов, которые используются для определения органной дисфункции, подходы к диагностике и принципы терапии сепсиса у детей.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета по учебной дисциплине «Детские инфекционные болезни».

УДК 616.94-022-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

Учебное издание

Сергиенко Екатерина Николаевна

Романова Оксана Николаевна

Кулагин Алексей Евгениевич и др.

СЕПСИС У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова

Редактор Ю. В. Киселёва

Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 09.02.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 3,36. Тираж 40 экз. Заказ 94.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,

распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1224-6

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПС — активированный протеин С
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
ИЛ — интерлейкин
ЛПС — липополисахарид
ЛС — лекарственные средства
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ПКТ — прокальцитонин
ССВО — синдром системного воспалительного ответа
СРБ — С-реактивный белок
УД — уровень доказательств
ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа
ESBL — extended-spectrum beta-lactamase (бета-лактамазы расширенного спектра)
MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк, устойчивый к метициллину)
PAMPs — pathogen-associated molecular patterns (патогенассоциированные молекулярные паттерны)
PELOD — Pediatric logistic organ dysfunction (логистическая система оценки органной дисфункции в педиатрии)
PRRs — pattern recognition receptors (рецепторы распознавания образцов)
SOFA — Sequential Organ Failure Assessment (динамическая оценка органной недостаточности)
TLRs — toll-like receptors (толл-подобные рецепторы)

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Септические состояния у детей».

Общее время занятия: 7 ч.

Сепсис представляет собой опасное патологическое состояние, возникающее на фоне массивного поступления различных возбудителей (бактерий, вирусов, грибов) в кровотоки с возможным последующим развитием серьезных нарушений микроциркуляции (возникновением септического шока). Сепсис является клиническим синдромом, который осложняет тяжелую инфекцию и характеризуется ССВО, иммунной дисрегуляцией, нарушениями микроциркуляции и дисфункцией органов.

Актуальность проблемы сепсиса определяется увеличением количества пациентов с данной патологией, значительными экономическими затратами, связанными с лечением сепсиса, высокой летальностью. Частота сепсиса в

индустриальных странах составляет 50–100 случаев на 100 000 населения. В среднем летальность от сепсиса в развитых странах составляет 25 % (и более), а при отсутствии терапии все пациенты с данной патологией погибают, что принципиально отличает ее от генерализованных инфекций, при которых возможно спонтанное выздоровление.

За последние годы появились новые проблемы, связанные с сепсисом:

- увеличение количества инвазивных исследований, упрощение доступов к сосудам, особенно катетеризаций, привело к увеличению случаев бактериемии;

- постоянно растет (каждые 10 лет, а начиная с 1980 г. — утраивается) количество нозокомиальных инфекций;

- изменяется этиологическая структура нозокомиальных инфекций: возрастает роль микроорганизмов, обладающих высокой резистентностью к широкому спектру современных антибактериальных лекарственных средств и вызывающих высокую летальность.

Цель занятия: формирование у студентов академических, социально-личностных и профессиональных компетенций для оказания медицинской помощи пациентам с септическими состояниями с учетом особенностей клинического течения, в зависимости от возраста ребенка и реактивности организма.

Задачи занятия. Студент должен знать:

- этиологию, патогенез, классификацию сепсиса у детей;
- клиническую симптоматику и синдромы при сепсисе у детей;
- критерии полиорганной недостаточности при сепсисе;
- шкалы, которые могут быть использованы для оценки органной дисфункции у детей (SOFA, qSOFA, PRISM, APACHE);

- клинические проявления септического шока;

- методы специфической лабораторной диагностики сепсиса у детей и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину;

- дифференциальную диагностику сепсиса с тяжелыми гнойно-воспалительными локализованными заболеваниями, с генерализованными формами бактериальных и вирусных инфекций;

- принципы лечения септических состояний у детей: этиотропная терапия, патогенетическая терапия, симптоматическая терапия;

- принципы терапии септического шока;

- основные осложнения и исходы сепсиса у детей.

Студент должен уметь:

- проводить системное клиническое обследование ребенка с сепсисом;

- проводить системное клиническое обследование ребенка с сепсисом с использованием педиатрической шкалы SOFA;

- интерпретировать результаты обследования детей с сепсисом;
- формулировать клинический диагноз при сепсисе у детей;
- оформлять медицинскую документацию при сепсисе у пациента на этапах его выявления и лечения.

Студент должен овладеть:

- методами поэтапного выявления клинической симптоматики сепсиса у детей;
- методами интерпретации результатов современных методов клинического, инструментального и лабораторного обследования, применяемого для диагностики сепсиса;
- приемами оказания неотложной медицинской помощи при состояниях, угрожающих жизни ребенка вследствие развития сепсиса;
- методами поддержания нарушенных и замещения утраченных функций органов и функциональных систем организма ребенка при септическом шоке.

Требования к исходному уровню знаний. Для успешного усвоения темы студенту необходимо повторить материал из следующих дисциплин:

- патологической физиологии — понятия о воспалении, системном воспалении, шоке;
- микробиологии, вирусологии, иммунологии — характеристику основных возбудителей сепсиса, особенности иммунного ответа при сепсисе;
- фармакологии — основные группы антибиотиков и спектр их действия;
- общей хирургии — тяжелые гнойно-воспалительные локализованные заболевания;
- инфекционных болезней — наиболее частые возбудители сепсиса.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Дайте характеристику и назовите свойства основных возбудителей сепсиса.
2. Что такое ССВО?
3. Назовите клинические и лабораторные критерии ССВО.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Что такое сепсис, септический шок?
2. Назовите этиологические факторы сепсиса в зависимости от предполагаемого первичного очага инфекции.
3. Назовите клинические и лабораторные критерии сепсиса.
4. Назовите клинические и лабораторные критерии септического шока.
5. Назовите клинические и лабораторные критерии синдрома полиорганной недостаточности.
6. Назовите методы диагностики сепсиса у детей.
7. Что такое шкала SOFA и qSOFA?

8. Какие шкалы могут быть использованы для оценки органной дисфункции у детей?
9. Проведите дифференциальную диагностику сепсиса с тяжелыми гнойно-воспалительными локализованными заболеваниями, с генерализованными формами бактериальных и вирусных инфекций.
10. Каковы принципы лечения детей с сепсисом?
11. Каковы принципы антибактериальной терапии при сепсисе?
12. Каковы принципы терапии септического шока?
13. Назовите клинические и лабораторные критерии эффективности проводимой терапии.

ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI в. сепсис остается одной из актуальных проблем современной медицины во всем мире. Сепсис — это клинический синдром, который включает физиологические, биологические и биохимические нарушения, вызванные дисрегуляцией воспалительной реакции организма на инфекцию. Сепсис и последующая воспалительная реакция могут привести к синдрому множественной дисфункции органов и летальному исходу.

Своевременно поставленный диагноз сепсиса, раннее начало и эффективность терапии зависят не только от опыта и знаний врача, но и от работы лабораторной службы, данных эпидемиологического контроля и являются залогом успешного лечения и исхода тяжелого патологического процесса. Распространенность детского сепсиса выросла, но детская смертность от данного заболевания снизилась с 97 % в 1967 г. до 8–12 % к 2012 г. В настоящее время в Соединенных Штатах заболеваемость сепсисом ежегодно составляет 0,89 случая на 1000 детского населения, но вместе с тем тяжелый сепсис остается одной из ведущих причин детской летальности. Несмотря на достигнутые успехи, которые позволили снизить уровень летальности, в настоящее время от сепсиса и его осложнений погибает каждый 10-й ребенок и каждый 4-й взрослый пациент. Во всем мире распространенность сепсиса составляет около 18–25 млн случаев за год и регистрируется до 4,5–8,0 млн летальных исходов (для сравнения — ежегодно около 1,8 млн пациентов в год погибает от СПИДа).

Согласно данным ВОЗ летальность от сепсиса в среднем варьирует от 20 до 40 %, достигая 60–80 % при развитии септического шока.

Следует отметить, что частота возникновения септических состояний в течение последнего десятилетия имеет выраженную тенденцию к росту. Это обусловлено:

- снижением сопротивляемости макроорганизма;

- увеличением продолжительности жизни населения;
- увеличением количества иммунологически скомпрометированных пациентов;
- широким использованием инвазивных методик;
- улучшением выживаемости пациентов с тяжелым (неблагоприятным) преморбидным фоном;
- увеличением случаев ассоциации микроорганизмов;
- ростом резистентности ряда микроорганизмов к антибактериальным ЛС из-за неадекватной или нецелесообразной антибактериальной терапии.

Наиболее часто сепсис встречается у новорожденных и составляет 9,70 случая на 1000 детей. У детей старшего возраста наблюдается значительное снижение заболеваемости — 0,48 случая на 1000 детей в возрасте от 10 до 14 лет. Отмечается увеличение частоты встречаемости сепсиса среди младенцев с очень низкой массой тела при рождении — 4,6 случая на 1000 детского населения. Распространенность сепсиса у детей в определенной степени зависит от сопутствующих заболеваний и возраста. Наиболее часто сопутствующими заболеваниями у детей всех возрастов являются поражения нервно-мышечной и сердечно-сосудистой системы, а также респираторного тракта. Самые высокие показатели летальности от сепсиса у пациентов с эндокардитом и инфекциями центральной нервной системы — 16,7 и 15,2 % соответственно, тогда как пациенты с инфекциями мочеполовой системы и раневыми инфекциями мягких тканей имеют наименьшие показатели летальности — 3,7 и 3,9 % соответственно.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Еще с древних времен представления о сепсисе были ассоциированы с тяжелым заболеванием, имеющим фатальные последствия. Термин «сепсис» впервые был использован Гиппократом более двух тысяч лет назад и подразумевал патологический процесс распада тканей, сопровождающийся гниением, болезнью и смертью. В настоящее время сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем современной медицины, поэтому для эффективной профилактики и терапии данного заболевания необходимо разработать единый подход и критерии диагностики.

Долгие годы само понятие «сепсис» не имело четкого определения. Представления о сепсисе до 90-х гг. прошлого столетия были разноречивыми и неоднозначными:

- существовало более 80 терминов, описывающих состояние сепсиса;
- были неопределенные представления об эпидемиологии и противоречивые взгляды на патогенез;

– отсутствовали четкие и согласованные рекомендации по лечению сепсиса;

– имело место большое количество предлагаемых лечебных и диагностических методов.

Все это требовало от специалистов создания четких понятий в отношении сепсиса, совершенствования критериев его диагностики и подходов к терапии.

В 1991 г. в Чикаго на согласительной конференции Американского общества торакальных хирургов (American College of Chest Physicians) и Общества врачей медицины критических состояний (Society of Critical Care Medicine) были введены понятия «бактериемия», «синдром системного воспалительного ответа», «тяжелый сепсис» и «септический шок» («Сепсис-1»).

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — ответная системная реакция организма на агрессивные факторы, такие как инфекция, травма, операция. ССВО определяется при наличии (или предположении о наличии) у пациента очага инфекции и двух или более из следующих признаков: температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С, частота сердечных сокращений выше 2 стандартных отклонений от возрастной нормы, частота дыхательных движений выше 2 стандартных отклонений в минуту от возрастной нормы, $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст., лейкоциты в крови выше $12 \cdot 10^9/\text{л}$, или ниже $4 \cdot 10^9/\text{л}$, или наличие незрелых форм более 10 % (прил. 1).

Тяжелый сепсис — сочетание сепсиса с органной дисфункцией либо гипотензией (гипоперфузия сопровождается, но не ограничивается лактатацидозом, олигурией или нарушением сознания).

Септический шок — тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией, требующей для восстановления и поддержания гемодинамики применения вазопрессоров и инотропной поддержки.

Распределительный (теплый) шок характеризуется снижением системного сосудистого сопротивления и повышенным сердечным выбросом, отмечается быстрое наполнение капилляров, ограничение импульсов, теплые и сухие конечности, а также широкое пульсовое давление.

Холодный шок характеризуется повышенным системным сосудистым сопротивлением при снижении сердечного выброса, задержкой наполнения капилляров, уменьшенными импульсами, а также крапчатыми и прохладными конечностями.

При неэффективной терапии и неблагоприятном течении сепсиса обычно развивается **полиорганная недостаточность**, признаками которой могут быть: артериальная гипоксемия в результате ОРДС, острая олигурия (менее 1 мл/кг/ч), повышение уровня креатинина, нарушение коагуляции, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, парез кишечника.

Таким образом, локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность — это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие инфекции. При этом тяжелый сепсис и септический шок представляют собой часть системного воспалительного ответа организма на инфекцию и выступают следствием прогрессирования системного воспаления с развитием нарушения функций систем и органов.

Однако эта концепция имела свои недостатки:

1. Низкая специфичность и высокая чувствительность — до 90 % пациентов отделений анестезиологии и реанимации (ОАиР) с различной патологией могут иметь признаки ССВО.

2. Проявления ССВО при инфекции и стерильном повреждении принципиально не отличаются.

3. Предложенные критерии для определения ССВО не учитывали возрастные особенности пациентов и в первую очередь детей.

В 2004 г. собранная специальная комиссия признала ограниченность этих понятий, однако определение ССВО осталось неизменным, но характеристики сепсиса претерпели некоторые изменения. Новая редакция («Сепсис-2») была принята на Международной согласительной конференции педиатров по сепсису в 2005 г. (International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics). До 2016 г. во всем мире сепсис считался патологическим процессом, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую, паразитарную). Трудности, возникающие у врачей при интерпретации данных, постановке диагноза «сепсис» и назначении последующей терапии, обуславливали необходимость пересмотра понятий и положений по диагностике и лечению сепсиса, септического шока, в том числе у детей.

На съезде экспертов Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) и Общества врачей медицины критических состояний (Society of Critical Care Medicine) в 2012 г. приняли решение пересмотреть понятие сепсиса. С этой целью в 2014 г. была собрана специальная комиссия из 19 ведущих специалистов в области реанимационной медицины, инфекционных заболеваний, хирургии и пульмонологии, которые предложили новые понятия.

Критерии ССВО (два и более), применяемые для идентификации сепсиса, были рассмотрены рабочей группой и признаны бесполезными у взрослых. Это объяснили тем, что изменения в лейкоцитарной формуле, температура, частота дыхания 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 ССВО представлены в той или иной

мере у всех госпитализированных пациентов, включая даже тех, у кого нет инфекционного процесса и/или отсутствует возможность неблагоприятного исхода. К примеру, у одного из восьми пациентов, госпитализированных в ОАиР (данные исследования в Австралии и Новой Зеландии) с инфекцией и впервые выявленной органной дисфункцией, не было необходимого минимума в два критерия ССВО, удовлетворяющих определению сепсиса, что увеличивало время до начала необходимой терапии и существенно повлияло на диагностику сепсиса и летальность. В связи с этим эксперты предложили следующие определения:

1. **Сепсис** — угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ макроорганизма на инфекцию. Органную дисфункцию следует рассматривать как острые изменения в общем количестве баллов по шкале SOFA на 2 и более балла как следствие инфекции. При этом, если исходное количество баллов по шкале неизвестно, его следует принимать как «0» для оценки настоящего состояния. Баллы по SOFA 2 пункта и более отображают вероятность летального исхода на уровне 10 % в общепольничной популяции, что подчеркивает всю тяжесть состояния.

Таким образом, по мнению специалистов, отказ от критериев ССВО и переход на оценку органной дисфункции значительно повышает специфичность и чувствительность диагностики сепсиса.

Пациентов с инфекцией, которые имеют высокий риск смерти или длительного нахождения в ОАиР, можно идентифицировать при помощи шкалы quick SOFA (qSOFA), которая учитывает изменения сознания, снижение систолического давления до 100 мм рт. ст. и ниже или повышение частоты дыхания до 22/мин и выше.

2. **Септический шок** следует рассматривать как разновидность сепсиса, при котором наблюдаемые циркуляторные, клеточные и метаболические изменения достаточно выражены, чтобы в значительной степени увеличить риск летального исхода. Идентификация пациентов с септическим шоком проводится на основании клинической концепции сепсиса на фоне сохраняющейся гипотензии, требующей введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АДср) ≥ 65 мм рт. ст., уровня лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную внутривенную инфузионную терапию. Такое сочетание критериев приводит к летальности свыше 40 %.

Из всего вышеизложенного следует, что в настоящее время для практической работы у взрослых возможно применение только двух понятий — сепсис и септический шок («Сепсис-3»).

Сепсисом называют то, что называли тяжелым сепсисом в определениях «Сепсиса-2» (наличие инфекции + органная дисфункция вследствие этой инфекции). Согласно действующему протоколу, ССВО не является критерием идентификации сепсиса.

Под **септическим шоком** подразумевается наличие сепсиса, гипотензии и необходимости в вазопрессорах для поддержания АДср ≥ 65 мм рт. ст., уровень лактата > 2 ммоль/л.

Необходимо помнить, что критерии «Сепсис-3» должны быть соответствующим образом изменены или адаптированы, прежде чем их можно будет применить к детям, что представлено в прил. 2.

Перед специалистами также стоял вопрос об интеграции патофизиологии, клинической идентификации сепсиса с действующей Международной классификацией болезней (МКБ), то есть необходимо согласовать новые критерии «Сепсис-3» с МКБ. В прил. 3 представлены разделы с учетом нозологической формы для кодирования сепсиса по МКБ-10, но поскольку в настоящее время в разных странах используются разные версии МКБ, были предложены следующие (общие) кодировки сепсиса: R65.20 — severe sepsis without septic shock (тяжелый сепсис без септического шока) и R65.21 — severe sepsis with septic shock (тяжелый сепсис с септическим шоком).

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕПСИСА

В настоящее время, с учетом достижений в медицине, к факторам, влияющим на развитие септических состояний, можно отнести:

- возраст пациента (наиболее уязвимыми группами являются дети до 10 лет и пожилые люди старше 70 лет);
- иммунный статус пациента;
- наличие сопутствующих хронических заболеваний (врожденные пороки, заболевания печени, почек, сахарный диабет, онкологические и лимфо-пролиферативные заболевания, врожденные и приобретенные заболевания иммунной системы и др.);
- широкое применение антибиотиков, что создает условия для размножения и колонизации более агрессивных и резистентных к антибиотикам микроорганизмов в ходе инфекции;
- использование иммуносупрессивных средств и глюкокортикостероидов у пациентов с небактериальными воспалительными заболеваниями и трансплантацией органов;
- агрессивная химиотерапия и лучевая терапия онкологических пациентов;
- использование методов инвазивной терапии (зонды, катетеры, дренажные трубки, ИВЛ);
- длительное нахождение в стационаре, ОАиР.

При этом в медицинских учреждениях причиной сепсиса все чаще становятся инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Это еще

больше подчеркивает важность призыва ВОЗ к медикам соблюдать надлежащие правила гигиены рук и мер инфекционного контроля в стационарах.

Возбудителями сепсиса могут являться бактерии, вирусы, грибы и простейшие. Бактерии и вирусы являются наиболее часто идентифицируемыми патогенами. На долю бактерий приходится более 95 % случаев сепсиса. У новорожденных и детей раннего возраста причиной данного заболевания могут быть свыше 40 условно-патогенных микроорганизмов.

Частота специфических патогенных бактерий варьирует от учреждения к учреждению, но наиболее распространенными бактериальными патогенами, выделенными от детей с тяжелым сепсисом, являются:

- золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), включающий метициллинрезистентные штаммы (MRSA);
- коагулазонегативный стафилококк (*coagulase-negative staphylococcus*), особенно у новорожденных или маленьких детей с внутривенными сосудистыми катетерами;
- пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*);
- пиогенный стрептококк (*Streptococcus pyogenes* Group A);
- стрептококк агалактия группы В (*Streptococcus agalactiae* Group B) у новорожденных;
- синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), в том числе карбапенем-резистентные штаммы;
- кишечная палочка (*Escherichia coli*), в том числе с расширенным спектром бета-лактамазной активности (ESBL);
- различные виды энтерококков (*Enterococcus faecium*), в том числе резистентные к ванкомицину;
- различные виды клебсиелл (*Klebsiella* spp.), в том числе с ESBL;
- β -гемолитический стрептококк (*Streptococcus pyogenes* Group A) у детей с острым миелоидным лейкозом на фоне мукозита и нейтропении;
- менингококк (*Neisseria meningitidis*) встречается реже, но часто наблюдается в неиммунизированных популяциях.

Синдром токсического шока, вызванный токсинпродуцирующими штаммами золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и пиогенного стрептококка группы А (*Streptococcus pyogenes* Group A), остаются важными дополнительными причинами сепсиса у детей.

Микроорганизмы, вызывающие внебольничные инфекции, отличаются от микроорганизмов, связанных с оказанием медицинской помощи. В течение неонатального периода наиболее распространенными бактериальными патогенами являются стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*) и кишечная палочка (*Escherichia coli*). Другие менее распространенные бактериальные патогены включают *Enterococci*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*.

Достижения в неонатологии и выживаемость детей с очень низкой массой тела при рождении также влияют на эпидемиологию неонатального сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи. Использование центральных венозных катетеров, зондов, дренажных трубок и ИВЛ еще больше предрасполагают уже иммуноскомпрометированных новорожденных к таким патогенам, как *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), грамотрицательные бактерии и *Candida spp.* Строгое соблюдение мер инфекционного контроля резко снижает частоту инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Вирусный неонатальный сепсис может быть клинически неотличим от бактериального сепсиса. Наиболее распространенными вирусными патогенами являются вирус простого герпеса, аденовирус, энтеровирусы, респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа.

С увеличением возраста пациента наблюдается эволюция этиологической структуры сепсиса. В грудном возрасте наиболее распространенными бактериальными агентами являются *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*. *Haemophilus influenzae* типа B (Hib) следует подозревать у ребенка с отсутствием вакцинации или неполным ее курсом. До внедрения вакцины против Hib в год регистрировалось 20 000 случаев сепсиса, обусловленного этим патогеном. С проведением плановой вакцинации этот показатель сократился до менее чем 700 случаев в год, и наибольшая нагрузка приходится на детей в возрасте до 5 лет и взрослых в возрасте 65 лет и старше.

С момента рутинного введения семивалентной пневмококковой конъюгированной вакцины (PCV7) в 2000 г. общая заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями, серотипы которых входили в состав вакцины, у детей младше 5 лет снизилась на 97 %. Всеобщая иммунизация младенцев тринадцативалентной пневмококковой конъюгированной вакциной (PCV13) в 2010 г. еще больше снизила данный вид заболеваемости, и в настоящее время нет доказательств замещения серотипов, включенных в вакцину, инвазивной болезнью.

Другие микроорганизмы, вызывающие сепсис, включают *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, которые вызывают синдром токсического шока, *Salmonella spp.*, *Rickettsia*. Кроме того, в отдельных географических регионах это могут быть возбудители малярии, денге, пятнистой лихорадки Скалистых гор и др.

Среди грамположительных бактерий наиболее частой причиной как внебольничного сепсиса, так и сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, становятся стрептококки, стафилококки и энтерококки. При этом, как уже отмечалось, среди популяции различных видов стафилококков в последние годы наблюдается рост MRSA, что вызывает определенные трудности при лечении. Кроме того, усиление действия неблагоприятных факторов, подавляющих систему противобактериальной защиты, увеличило долю ин-

фекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *Staphylococcus epidermidis*.

У госпитализированных новорожденных и детей с центральными венозными катетерами важными причинами сепсиса являются коагулазонегативные стафилококки, *Staphylococcus aureus*, грамотрицательные бациллы и *Candida spp.*, связанные с инфекцией кровотока. В структуре грамотрицательных возбудителей сепсиса в настоящее время также произошли некоторые изменения. Возрастает роль неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas spp.*), а также *Klebsiella pneumoniae* и энтеробактерий с продукцией ESBL. Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей связанного с оказанием медицинской помощи или нозокомиального сепсиса у пациентов ОАиР, находящихся на искусственной вентиляции легких, парентеральном питании, а также онкогематологических и хирургических пациентов. В последнее время наблюдается рост тяжелых респираторных инфекций, сепсиса и менингитов, вызванных *Stenotrophomonas maltophilia*. Наличие данных бактерий как потенциального возбудителя сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, необходимо подозревать у пациентов с лекарственной иммунодепрессией, находящихся на длительной ИВЛ или получающих курсы лучевой терапии, а также при наличии у пациента трахеостомы и внутрисосудистых катетеров.

Растет число инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, особенно обусловленных грамотрицательными микроорганизмами (штаммами, устойчивыми к карбапенемам, вырабатывающим ESBL) и энтерококками, устойчивыми к ванкомицину.

Дети с сопутствующим иммунодефицитом имеют сепсис, вызванный теми же патогенами, что и здоровые дети, но вместе с тем иммунодефицит предрасполагает таких пациентов к развитию сепсиса, обусловленного определенными микроорганизмами. Онкологические пациенты с нейтропенией и мукозитом находятся в группе риска развития сепсиса, обусловленного грамотрицательными палочками, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, грамположительными микроорганизмами, включая α -гемолитические стрептококки. Последние являются важной причиной сепсиса в популяции онкологических пациентов с нейтропенией и часто с сопутствующим ОРДС. Длительная нейтропения и недавнее применение антибиотиков могут увеличить риск развития грибкового сепсиса. Поскольку большинство онкологических пациентов имеют центральный венозный катетер, они остаются в группе риска для типичных патогенов инфекции кровотока, ассоциированных с центральной венозной линией.

Пациенты со СПИДом подвергаются более высокому риску бактериемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и типизируемой *Haemophilus influenzae*.

Пациенты с анатомической или функциональной аспенией (включая серповидноклеточную анемию) подвергаются повышенному риску сепсиса, обусловленного инкапсулированными организмами, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* и *Carnocytophaga canimorsus*.

Однако частота выделения бактерий из кровотока пациентов с сепсисом варьирует, по данным разных авторов, от 20 до 75 %, что связано с рядом причин: отдаленностью первичного очага инфекции от системы кровообращения, нарушением правил забора образцов крови для посева, несовершенством современных микробиологических методов диагностики, реакцией пациента на бактериальные компоненты, результатом лечения антибиотиками до получения культур или некультивированными штаммами, такими как риккетсии, некоторые грибы и вирусы. Новые методы мультиплексной полимеразной цепной реакции могут повысить скорость диагностики возбудителей инфекции.

В настоящее время ВОЗ представила список «приоритетных» патогенов, наиболее угрожающих здоровью человека из-за роста их мультирезистентности, в связи с чем поставлена задача создания новых антибактериальных лекарственных средств. В список с **критически высоким уровнем приоритетности** вошли: *Acinetobacter baumannii*, устойчивые к карбапенемам, *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам, *Enterobacteriaceae*, устойчивые к карбапенемам, вырабатывающие ESBL; с **высоким уровнем приоритетности** — *Enterococcus faecium*, устойчивые к ванкомицину, *Staphylococcus aureus*, устойчивые к метициллину, умеренно чувствительные или устойчивые к ванкомицину, *Helicobacter pylori*, устойчивые к кларитромицину, *Campylobacter* spp., устойчивые к фторхинолонам, *Salmonella* spp., устойчивые к фторхинолонам, *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивые к цефалоспорином и фторхинолонам; со **средним уровнем приоритетности** — *Streptococcus pneumoniae*, не чувствительные к пенициллину, *Haemophilus influenzae*, устойчивые к ампициллину, *Shigella* spp., устойчивые к фторхинолонам.

В последние годы отмечается рост частоты сепсиса, вызываемого грибковой флорой рода *Candida* spp. Кандидозная инфекция занимает 3-е и 4-е место среди причин инфекций кровотока, связанных с оказанием медицинской помощи. Диссеминированная инфекция выявляется у лиц с дефицитом клеточного звена иммунитета, новорожденных детей на фоне глубокой нейтропении, тяжелых пациентов отделений интенсивной терапии, получающих длительное лечение антибиотиками широкого спектра действия. Инвазивные инфекции с развитием эндокардита и менингита чаще всего воз-

никают после гематогенного распространения у пациентов с анатомическими аномалиями сердечной системы, протезированием клапанов сердца, наличием шунтов в центральной нервной системе. Факторами риска развития кандидозной инфекции у новорожденных в отделениях интенсивной терапии являются недоношенность, центральный венозный катетер, операции брюшной полости, некротизирующий энтероколит, назначение антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины третьего поколения и карбапенемы), парентеральное питание, прием антацидов и эндотрахеальная интубация.

Среди 200 идентифицированных патогенов грибов рода *Candida* только 15 вызывают заболевания у детей: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. stellatoidea*, *C. kefyr*, *C. pseudotropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. intermedia* и *C. guilliermondii*. В настоящее время появляются сообщения о развитии фунгемии в отделениях интенсивной терапии и выхаживания недоношенных, вызванной таким редким оппортунистическим патогеном, как *C. pelliculosa*. Инвазивный кандидоз в 90 % случаев вызван 5 самыми распространенными патогенными микроорганизмами — *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*. Клинические проявления кандидозной инфекции зависят от типа кандиды. Так, 15–60 % случаев кандидозной инфекции приходится на долю *C. albicans*. Возможно, заражение пациента происходит через руки персонала при нарушении правил асептики. В последнее время отмечено уменьшение доли данного патогена среди возбудителей, особенно у пациентов, получающих антифунгальную профилактику. *C. parapsilosis* становится причиной кандидоза в 5–40 % случаев. В группе риска новорожденные с длительно используемыми внутрисосудистыми катетерами, протезами сосудов и сердечных клапанов. Также этот возбудитель часто обнаруживают на руках медперсонала. Менее опасен, чем другие виды, *C. glabrata* — обнаруживается в 5–25 % случаев, редко у новорожденных, чаще у пациентов старше 65 лет, а также у тех, кто ранее получал антимикотики. Данный вид резистентен к флуконазолу и при частом использовании этого препарата занимает 2-е или 3-е место среди грибов рода *Candida* по выявлению. *C. tropicalis* выявляется в 5–15 % случаев, как правило, у пациентов с гемобластозами, реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, пациентов с нейтропенией (60–80 % случаев), у последних по обнаружению занимает 2-е место после *C. albicans*. *C. krusei* выявляется в 3–7 % случаев, часто — у пациентов, ранее получавших флуконазол. Данный вид кандид вызывает высокую летальность среди пациентов: общая составляет 70–80 % случаев, атрибутивная — 30–40 %. *C. krusei* резистентна к флуконазолу. *C. lusitaniae* резистентна к амфотерецину В, выделяется менее часто, но важно учитывать ее уникальную резистентность. *C. dubliniensis* — отдельный вид, часто встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов. *C. guilliermondii* обнаруживается у па-

циентов со злокачественными новообразованиями как инфекция кровотока, а *C. kefyr* — причина эзофагитов. Несмотря на то что *C. albicans* — наиболее распространенный вид и составляет приблизительно 50 % от всех видов грибов рода *Candida*, у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями в настоящее время наблюдается заметный сдвиг в сторону других видов: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*, что, вероятно, связано с профилактическим применением триазоловых противогрибковых препаратов, изменением врожденных защитных механизмов пациента, широким использованием иммунодепрессантов и антибактериальной терапии.

В настоящее время накопилось большое количество исследований, посвященных вопросам этиологии и эпидемиологии сепсиса, но актуальность такого рода исследований продолжает сохраняться, несмотря на достигнутые успехи, так как имеются определенные особенности этиологической структуры сепсиса в каждом конкретном стационаре, что требует корректировки подходов к диагностике и терапии. Так, например, российскими коллегами представлены данные, что в этиологической структуре сепсиса в стационарах различного профиля из грамположительных бактерий доминируют *E. faecium* и *S. aureus*, а из грамотрицательных — *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, а удельный вес грибов рода *Candida* составляет 16 % с доминированием культуры *Candida non-albicans*. По другим литературным источникам российских исследователей, приоритетными патогенами сепсиса являлись коагулазопозитивные стафилококки — 38,3 % (*S. aureus*), коагулазонегативные стафилококки — 23,4 % (*S. epidermidis*, *S. hominis* и др.), энтеробактерии — 12,3 % (*E. coli*, *K. pneumoniae*), среди грибов преобладала *Candida albicans*. Бразильские ученые в своих работах показали, что доминирующими возбудителями сепсиса в ОАиР являются *S. aureus* и грамотрицательные бактерии. Согласно результатам анализа, проведенного в одном из штатов США, преобладающими возбудителями сепсиса были определены коагулазонегативные стафилококки, *S. aureus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* и *Klebsiella spp.* Кроме того, практически каждый десятый пациент имел бактериемию, вызванную как минимум двумя микроорганизмами. Исследователи из Австралии в своих научных работах подчеркнули, что за последние 20 лет структура возбудителей сепсиса претерпела значительные изменения: если ранее на долю грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* приходилось до 40 % всех случаев сепсиса, то сейчас грамположительные бактерии играют доминирующую роль, и на долю только стафилококков и стрептококков приходится до 28 % случаев, тогда как грамотрицательные возбудители в структуре сепсиса составляют всего 20 %.

Все вышеизложенное подтверждает необходимость дальнейшего проведения этиологического мониторинга возбудителей сепсиса не только в

рамках одной страны или города, но и в пределах определенного стационара (хирургического, инфекционного, онкологического профиля и т. д.).

Существует определенная взаимосвязь между условиями возникновения инфекции (внебольничная, госпитальная), локализацией входных ворот или первичного септического очага, возрастом пациента и наличием сопутствующей патологии. Основными причинами сепсиса являются инфекции нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, органов брюшной полости. В прил. 4 представлены данные по наиболее вероятной этиологии сепсиса в зависимости от локализации первичного септического очага.

Также этиология септического процесса во много определяется возрастом пациента. Данные по наиболее вероятной этиологии сепсиса в зависимости от возраста пациента представлены в прил. 5.

В последнее десятилетие отмечается рост иммунокомпрометированных пациентов, что является одним из факторов риска развития сепсиса. При этом этиология септического процесса у такого рода пациентов имеет ряд особенностей и зависит от характера иммуносупрессии. В данном случае причиной сепсиса могут быть условно-патогенные возбудители — представители оппортунистической микрофлоры. В детском возрасте сепсис наиболее часто развивается на фоне приобретенных дисфункций иммунной системы (так называемая вторичная иммунологическая недостаточность), медикаментозной иммуносупрессии вследствие использования цитостатиков и глюкокортикоидов, врожденной, наследственной или приобретенной нейтропении, а также при состояниях с врожденным нарушением иммунной дисрегуляции и приобретенном иммунодефиците (ВИЧ-инфекция). В каждом из этих случаев имеются свои особенности спектра возбудителей сепсиса (прил. 6).

Таким образом, мониторинг этиологической структуры как сепсиса, так и бактериемий должен проводиться в условиях определенного стационара, что позволит выявлять особенности и использовать их при назначении антибактериальной терапии, особенно при лечении пациентов с сепсисом, вызванным приоритетными, согласно ВОЗ, патогенами.

ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА

Чтобы понять современную концепцию патогенеза сепсиса, следует в первую очередь понять механизмы ответа иммунной системы человека на внедрение патогенных микроорганизмов. Развитие органно-системных повреждений при сепсисе прежде всего связано с неконтролируемым распространением провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения из первичного очага инфекционного воспаления, с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других кле-

ток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода.

Ворота инфекции при сепсисе весьма разнообразны. **Первичным очагом** считают любой острый или хронический гнойно-воспалительный очаг (абсцесс, флегмона, фурункул, пневмония, пиелит, ангина и т. д.). Он может располагаться на коже или слизистых оболочках у места входных ворот, а также во внутренних органах. Кратковременное нахождение в крови возбудителя (бактериемия) возможно при многих инфекциях, однако в этом случае, в отличие от сепсиса, защитные реакции организма быстро приводят к санации крови, поэтому такое явление не может рассматриваться как сепсис. Даже длительная бактериемия, например при брюшном тифе или тифоподобной форме сальмонеллеза, не равнозначна сепсису. При сепсисе бактериемия сопровождается формированием вторичных септических очагов (метастазов), время и локализация которых не подчиняется каким-либо закономерностям, т. е. сепсис протекает ациклически.

Активация системы распознавания. Макроорганизм распознает молекулярные компоненты вторгающихся *патогенов, называемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs)*, с помощью специфических рецепторов. Примерами ключевых бактериальных PAMPs являются ЛПС, известный как эндотоксин, компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, пептидогликан, липопептиды (составляющие многих патогенов), липотейхоевая кислота (компонент клеточной стенки грамположительных бактерий), флагеллин (фактор подвижности бактерий) и бактериальная ДНК. В раннем ответе на инфекцию патогены или PAMPs распознаются ограниченным числом специализированных рецепторов макроорганизма — PRRs. PRR-опосредованное распознавание патогенов является важным защитным механизмом макроорганизма от их вторжения и приводит к усилению регуляции транскрипции воспалительных генов и инициации врожденного иммунитета. Но, если врожденная иммунная система не в состоянии удалить патоген, чрезмерная стимуляция PRRs растущей бактериальной нагрузкой приводит к нарушению регуляции реакции макроорганизма, что в дальнейшем вызывает повреждение тканей, дисфункцию органов и приводит к прогрессированию сепсиса. Одним из факторов, способствующих этому, рассматривают PRRs, которые могут стимулироваться эндогенными молекулами, высвобождаемыми поврежденными клетками, — так называемыми молекулярными паттернами, связанными с повреждением (DAMPs). Примерами этих паттернов являются белки теплового шока, фибриноген, гиалуроновая кислота и высокомолекулярный групповой белок box-1 (HMGB-1). Таким образом, PRRs распознают молекулярные компоненты как

патогена (PAMPs), так и хозяина (DAMPs), что приводит к порочному циклу и сохранению воспаления.

Были определены *четыре основных семейства PRRs*: TLRs, лектиновые рецепторы С-типа (CLRs), RIG-I-подобные рецепторы (RLRs), и NOD-подобные рецепторы (NLRs). TLRs составляют самое известное семейство PRRs. Они экспрессируются как внеклеточно (TLR1, 2, 4, 5, 6), так и внутриклеточно (TLR3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13) в эндосомах и лизосомах. В настоящее время у людей идентифицированы десять различных TLRs (TLR1–10). Они активируются широким спектром лигандов, представленных бактериями, вирусами, паразитами, грибами и самим хозяином (прил. 7). Сигнальные пути TLRs проходят через четыре адапторных белка: миелоидный дифференцировочный первичный ответный белок 88 (MyD88), TIR-доменсодержащий адапторный белок (TIRAP), TIR-доменсодержащий адапторный белок, индуцирующий IFN- β (TRIF), и TRIF-родственную адапторную молекулу (TRAM). Эта сигнальная система в итоге приводит к транслокации ядерного фактора (NF- κ B) в ядро, который запускает транскрипцию генов и имеет решающее значение для ранней активации иммунной системы. В качестве примера TLR-сигнализации TLR4 стимулируется через его лиганд ЛПС, фактор вирулентности грамотрицательных бактерий. Он активирует как MyD88-, так и TIRAP-зависимые пути для ранней фазы активации NF- κ B и приводит к поздней фазе активации NF- κ B через TRIF-зависимый путь. TLR3 стимулируется dsРНК, полученной из вирусов или инфицированных вирусом клеток, и активирует TRIF-зависимый путь. NLRs — это цитоплазматические белки, состоящие из центрального нуклеотидсвязывающего домена и С-концевых богатых лейцином повторов. Важным фактором в начальном иммунном ответе является образование мультипротеиновых комплексов, называемых инфламмасомами, которые активируют каспазу-1, приводят к созреванию провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β и ИЛ-18. Цитоплазматические белки способны распознавать геномную РНК вирусов. CLR — это трансмембранные рецепторы с углеводсвязывающим доменом. CLR-опосредованное распознавание микробов происходит через их способность распознавать углеводы на вирусах, бактериях и грибах.

Если нарушается тонкий баланс между активацией и ингибированием воспалительной реакции, возникает гипервоспалительная реакция, которая наблюдается при сепсисе и включает активацию систем комплемента и свертывания крови, нарушает проницаемость сосудов, что считается важными факторами летальности при сепсисе.

Активация системы комплемента. Система комплемента включает более 40 компонентов, которые при активации работают как каскад и вносят свой вклад в систему врожденного иммунитета. Между системой комплемента и провоспалительными медиаторами, такими как цитокины, должно

быть тесное взаимодействие. Система комплемента помечает опасные клетки или патогены, а фагоцитарные клетки реагируют после активации провоспалительными медиаторами. Эта командная работа нарушается при сепсисе, что приводит к неэффективному использованию системы комплемента. Последняя вносит свой вклад непосредственно в активацию иммунной системы путем высвобождения анафилатоксинов C3a и C5a. Анафилатоксины — это провоспалительные молекулы, которые активируют окружающие клетки, и, когда они достигают пороговой концентрации, приводят к стимуляции других иммунных клеток, таких как макрофаги, базофилы, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки, а также активируют эндотелиальные, эпителиальные клетки и тромбоциты. Отрицательная роль C5a при сепсисе связана с дисфункцией нейтрофилов, апоптозом лимфоцитов, обострением системного воспаления, развитием кардиомиопатии, ДВС и осложнений, связанных с полиорганной недостаточностью. Несколько экспериментальных исследований сепсиса показали благоприятное влияние блокады передачи сигналов C5a на исход заболевания, что говорит о том, что данный анафилатоксин считается потенциальной терапевтической мишенью при лечении сепсиса.

Активация PAMPs приводит к усилению регуляции медиаторов воспаления, к системному воспалительному ответу, включающему **активацию системы свертывания крови** и одновременное снижение регуляции антикоагулянтных механизмов. Нарушения коагуляции варьирует от легких до клинически значимых фульминантных коагулопатий. ДВС-синдром — наиболее тяжелое проявление нарушения гемостаза с одновременным развитием микрососудистых тромбозов и кровоизлияний. Наиболее важным инициатором коагуляции при сепсисе является **тканевой фактор**. Ингибирование его предотвращает ДВС-синдром и улучшает выживаемость при изучении экспериментального сепсиса. Тканевой фактор преимущественно продуцируется макрофагами и моноцитами, а его экспрессия усиливается провоспалительными цитокинами, что также подтверждает тесное взаимодействие воспаления и коагуляции. Кроме того, тканевой фактор может продуцироваться также кроветворными и эндотелиальными клетками, которые играют важную роль как в коагуляции, так и в воспалении. **У здоровых людей коагуляция контролируется тремя основными антикоагулянтными путями: антитромбиновой системой, ингибитором тканевого фактора (TFPI) и системой протеина С.** У пациентов с сепсисом все эти пути нарушены в своей функции, частично из-за эндотелиальной дисфункции, что приводит к низкому уровню этих ингибиторов свертывания крови.

Физиологическая функция системы протеина С была подтверждена исследованиями, в которых влияние на ингибирование этого пути приводит к тяжелой коагулопатии и смерти.

На ранних стадиях воспаления активаторы плазминогена высвобождаются, чтобы расщепить фибрин. Сепсис связан с высоким уровнем ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) — основного ингибитора фибринолиза, который дополнительно способствует микрососудистому тромбозу. Взаимодействие между воспалением и коагуляцией не является односторонним. Факторы коагуляции регулируют воспаление через протеолитическое расщепление протеазо-активированных рецепторов (PARs). АПС (активатор протеина С) влияет на воспаление, снижая экспрессию рецепторов к цитокинам и хемокинам, уменьшает выработку медиаторов воспаления, блокирует высвобождение цитокинов и активацию лейкоцитов. При сепсисе эндотелий сосудов участвует в нарушении антикоагулянтных механизмов. Гликозаминогликаны на поверхности эндотелия поддерживают антитромбин-опосредованное ингибирование образования тромбина и адгезии тромбоцитов. Сепсис снижает продукцию гликозаминогликанов, предотвращая не только антитромбиновую функцию, но и функцию TFPI в отношении ингибирования основного комплекса коагуляционного тканевого фактора VIIa. У здоровых хозяев эндотелий генерирует АПС из белка С через взаимодействие между тромбином и тромбомодулином (рецептор, экспрессируемый эндотелиальными клетками); образование АПС комплексом «тромбомодулин – тромбин» ускоряется эндотелиальным рецептором белка С (EPCR). АПС инактивирует кофакторы коагуляции Va и VIIa путем протеолиза, тем самым ингибируя коагуляцию. При сепсисе уровень АПС снижается из-за нарушения его продукции, вызванного снижением регуляции тромбомодулина эндотелиальных клеток и повышенным потреблением АПС.

Адгезия клеток к эндотелию повышается при сепсисе. Физиологически, поврежденный эндотелий активирует фактор фон Виллебранда, который образует мультимеры в месте повреждения как первичный этап защитной коагуляции. Для контроля адгезии и предотвращения образования крупных обструктивных мультимеров фактора фон Виллебранда последние расщепляются протеолитическим ферментом ADAMTS13. При сепсисе наблюдается относительный дефицит ADAMTS13, приводящий к появлению сверхбольших мультимеров фактора фон Виллебранда в местах повреждения (способствующих подавлению адгезии тромбоцитов и микрососудистому тромбозу) и, возможно, в итоге — к полиорганной дисфункции. Кроме того, активация тромбоцитов из-за повреждения сосудов во время сепсиса запускает порочный круг, который приводит к большей активации эндотелия и тромбоцитов, что значительно увеличивает коагуляцию. Нарушение функции сосудистого барьера является ключевым патогенетическим механизмом при сепсисе, связанном с выделением белка во внесосудистое пространство, отеком тканей и снижением микрососудистой перфузии. Важными регуляторами барьерной функции сосудов являются сфингозин-1-фосфат (S1P) и

ангиопоэтин-1. S1P активирует эндотелиальный рецептор S1P1, тем самым сохраняя целостность сосудов. Активация системы свертывания крови и повреждение сосудов усиливаются высвобождением нейтрофильными внеклеточными ловушками (neutrophil extracellular traps — NETs) нейтрофилов, которые представляют ДНК, гистоны и нейтрофильные протеиназы и могут защитить макроорганизм, устраняя патогены. Однако NETs могут также способствовать коллатеральному повреждению и тромбозу при дисрегулируванном иммунном ответе при сепсисе.

Большое внимание было обращено на подавление иммунитета у пациентов с сепсисом, которое у многих может быть обнаружено уже при поступлении в ОАиР и является характерной чертой для тех, кто остается там в течение длительного периода времени. Таргетная иммуностимулирующая терапия может быть полезна для отдельных пациентов с иммуносупрессией. Транскриптомный анализ лейкоцитов периферической крови пациентов с сепсисом в последнее время позволил создать классификацию различных эндотипов сепсиса, имеющих значение для основных патофизиологических механизмов и прогноза. Эти исследования еще больше подтвердили существование подгрупп пациентов с сепсисом и с преобладающим иммуносупрессивным фенотипом.

Иммунная супрессия, связанная с сепсисом, включает в себя несколько типов клеток. При сепсисе массивный апоптоз приводит к истощению иммунных клеток, особенно CD4⁺- и CD8⁺-Т- и В-клеток. Это истощение наблюдается в лимфоидных органах, таких как селезенка, тимус, лимфатические узлы и лимфоидная ткань кишечника. Т-регуляторные (Treg) клетки более устойчивы к индуцированному сепсисом апоптозу, который в сочетании с существенным апоптозом CD4⁺- и CD8⁺-Т- и В-клеток приводит к более иммуносупрессивному фенотипу. Кроме того, выжившие CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки переходят от провоспалительного фенотипа Th1 к более иммуносупрессивному фенотипу Th2. Ингибирование апоптоза лимфоцитов связано с лучшими исходами в различных экспериментальных моделях сепсиса, что свидетельствует о причинно-следственной связи между апоптозом лимфоцитов и летальностью при сепсисе. Установлено, что потенциальной терапевтической мишенью при сепсисе является путь запрограммированной клеточной смерти 1 (programmed cell death — PCD)–лиганд PCD1 (PCDL1). У пациентов с сепсисом наблюдалась повышенная экспрессия PCD1 на CD4⁺-Т-клетках наряду с повышенной экспрессией PCDL1 на макрофагах и эндотелиальных клетках. В отличие от лимфоцитов, апоптоз нейтрофилов при сепсисе замедляется. Кроме того, костный мозг продуцирует и выделяет незрелые нейтрофилы, которые вместе приводят к большому количеству циркулирующих нейтрофилов на разных стадиях созревания. При сепсисе нарушается функция нейтрофилов, снижается хемотаксис и выработка активного кислорода. Сепсис также характеризуется

глубокими изменениями функции антигенпрезентирующих клеток. Моноциты и макрофаги демонстрируют сильно сниженную способность высвобождать провоспалительные цитокины при стимуляции бактериальными агонистами (особенность, обычно называемая «толерантностью к эндотоксинам») и сниженную экспрессию HLA-DR. Примечательно, что моноциты/макрофаги не проявляют общей невосприимчивости, а перепрограммируются: после стимуляции бактериальными соединениями они продуцируют равное или даже повышенное количество противовоспалительных цитокинов. Соответственно, при стимуляции снижается уровень экспрессии мРНК генов, кодирующих провоспалительные медиаторы, и одновременно повышается уровень экспрессии мРНК противовоспалительных медиаторов. Экспрессия HLA-DR на моноцитах предложена в качестве биомаркера для отбора пациентов с сепсисом для иммуностимулирующей терапии. Эпигенетическая регуляция функции генов, вероятно, играет значительную роль в ответе хозяина на инфекцию через подавление экспрессии провоспалительных генов и/или активацию противовоспалительных генов. Этот процесс способствует подавлению иммунитета и созреванию ИЛ-4, который является мощным цитокином для противодействия различным провоспалительным цитокинам. ***Иммunosupрессивные эффекты сепсиса могут сохраняться месяцами, а иногда и дольше.*** Предполагается, что эпигенетические импринты возникают как на зрелых иммунных клетках периферии, так и на клетках-предшественницах костного мозга, способствуя таким образом длительному подавлению иммунитета. Переход от окислительного фосфорилирования к гликолизу (так называемый эффект Варбурга) важен для клеток, чтобы вызвать воспалительную реакцию при стимуляции ЛПС, и неспособность к этому может сделать клетки относительно невосприимчивыми. Таким образом, нарушенный баланс клеточных метаболических процессов был вовлечен в измененный фенотип моноцитов при сепсисе, хотя лежащие в основе механизмы, по-видимому, более сложны, чем просто сдвиги между окислительным фосфорилированием и гликолизом. В отличие от ЛПС (который индуцирует классический эффект Варбурга), другие бактериальные стимуляторы, как было обнаружено, индуцируют повышение как гликолиза, так и окислительного фосфорилирования в моноцитах. Точно так же дефицит метаболизма моноцитов у пациентов с сепсисом и с подавлением иммунитета включает не только гликолиз, но и широкое ингибирование метаболических процессов, окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование.

Микробиом состоит из триллионов бактерий, большинство из которых находятся в желудочно-кишечном тракте. Снижение микробного разнообразия микробиома связано с изменением иммунных реакций (например, с изменением способности иммунных клеток вырабатывать цитокины). Сепсис воздействует на состав кишечного микробиома, что проявляется потерей разнообразия, снижением численности ключевых комменсальных родов (таких

как *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus*) и чрезмерным ростом условно-патогенных микроорганизмов. Небольшие исследования показывают, что у пациентов с сепсисом в кишечнике превалирует один бактериальный род, чаще *Clostridium difficile*, *Staphylococcus* spp., *Escherichia* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp. или *Enterococcus* spp. Такая ситуация наблюдается примерно у трети пациентов с сепсисом и связана с периодом, проведенным в ОАиР. Лежащий в ее основе механизм до конца не изучен, но антибиотикотерапия, являющаяся частью стандартной помощи пациентам с сепсисом, оказывает наиболее разрушительное воздействие на микробиом, а использование энтерального питания и ингибиторов желудочной кислоты усиливают этот эффект.

При сепсисе, вызванном пневмонией, нарушение микробиома кишечника негативно влияет на защиту макроорганизма, и основные механизмы включают сниженную чувствительность к микробной стимуляции и нарушенную способность альвеолярных макрофагов к фагоцитозу. Снижается способность нейтрофилов мигрировать в очаг воспаления. Иммунный ответ может быть еще более скомпрометирован, когда транслокация патологических микробов через разрушенные эпителиальные барьеры приводит к системному и лимфатическому распространению патогенов. Быстро развиваются теории связей между микробиомом кишечника и функцией отдаленных органов, так называемой оси «кишечник – орган». Например, недавнее исследование показало наличие кишечных бактерий в микробиоме легких у мышей с экспериментальным сепсисом и людей с ОРДС, что подтверждает существование оси «кишечник – легкие».

Таким образом, в патогенезе сепсиса суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют системную реакцию, в развитии которой можно выделить три основных этапа (рис. 1).

Первый этап — *локальная продукция ряда цитокинов клетками-эффекторами воспаления* (Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиоциты, тромбоциты) в ответ на воздействие микроорганизма. Цитокины выполняют защитные функции на местном уровне (участвуют в процессах репарации, активируют другие клетки-эффекторы воспаления и т. д.).

Второй этап — *выброс малого количества цитокинов в системный кровоток*: они способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО и др.) и их эндогенными антагонистами, такими как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимые рецепторы к ФНО и др., получивших название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза.



Рис. 1. Схематическое представление патогенеза сепсиса

Третий этап — *генерализация воспалительной реакции*. При сепсисе нормальный и полезный для макроорганизма воспалительный ответ, сражающийся с инфекцией, трансформируется в системный воспалительный ответ вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов и дисбаланса между про- и противовоспалительными медиаторами с преобладанием первых. Данное явление получило название «цитокиновый шторм» и является, по сути, *первой гиперовоспалительной фазой развития сепсиса*. Цитокиновый шторм вызывает гиперпродукцию радикалов кислорода, супероксидных анионов и нитрата азота, способствуя повреждению тканей и дальнейшему усилению воспалительных реакций.

Первоначально провоспалительный цитокиновый шторм приводит к продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, антагониста рецепторов ИЛ-1, трансформирующего фактора роста β , растворимых рецепторов к ФНО- α и ИЛ-1, глюкокортикостероидов), которые уменьшают явления воспаления, но вызывают длительное состояние иммуносупрессии, поэтому данную фазу еще называют *гиповоспалительной фазой*, или *фазой иммунологической паралича*.

Вторая фаза сепсиса получила название синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа и также является, по сути, дисфункцией иммунной системы, но уже в другую сторону, предрасполагая к развитию ряда инфекций. Результат вышеприведенных изменений — нарушение гомеостаза, которое проявляется в неконтролируемом каскаде патологических реакций в системах коагуляции, фибринолиза и воспаления. Данные патологические реакции происходят одновременно, потенцируя друг друга, вызывая в дальнейшем повреждение эндотелия сосудов, нарушения микроциркуляции, ДВС-синдром, ишемию и полиорганную недостаточность.

Таким образом, развитие органно-системных повреждений при сепсисе связано, прежде всего, с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и иных клеток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА

В настоящее время существует большое количество классификаций сепсиса. Представленные ниже варианты являются более распространенными и имеют практическую ценность.

Первичный (криптогенный) сепсис — если невозможно определить основную причину (не обнаружены входные ворота инфекции, то есть очаг инфекционного процесса). Сепсис является вторичным, если его возникновение происходит в результате распространения инфекции из первичного очага.

По типу течения выделяют сепсис: молниеносный — развивается в течение 1–3 суток после возникновения инфекционного процесса; острый — возникает от 4 суток до 2 месяцев с момента внедрения инфекции; подострый; хронический.

В зависимости от входных ворот инфекции выделяют легочный, хирургический, урологический, кишечный, одонтогенный сепсис и др.

В зависимости от этиологии выделяют вирусный, грибковый, бактериальный (грамотрицательный, грамположительный) и смешанный сепсис.

По особенностям клинической картины выделяют такие формы сепсиса, как септицемия и септикопиемия (сепсис с гнойными очагами). В данный момент с позиции клинициста такое деление сепсиса не имеет практического значения.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

У детей с сепсисом имеются выраженные признаки ССВО. *Общество врачей медицины критических состояний для выявления детей с септическим шоком рекомендует использовать гипотермию или гипертермию, измененный психический статус и симптом бледного пятна более 2 секунд.* Наличие лихорадки и тахипноэ или лихорадки и аномального количества лейкоцитов являются наиболее распространенными признаками ССВО.

Клиническая картина сепсиса разнообразна и проявляется признаками дисфункции различных органов. *Респираторные инфекции и инфекции кровотока встречаются почти в $\frac{2}{3}$ случаев тяжелого сепсиса во всем мире.*

Лихорадка, тахикардия и тахипноэ — наиболее распространенные клинические симптомы, связанные с сепсисом, хотя они нечувствительны и неспецифичны. Другие клинические признаки включают снижение мышечного тонуса, уменьшение активности, бледный или серый цвет кожи, длительное время наполнения капилляров и отсутствие аппетита или сосания у детей неонатального и грудного возраста. Биохимические маркеры воспаления могут оказаться более объективными и надежными, чем клинические данные; однако информативность и надежность ни одного из биохимических маркеров не была подтверждена исследованиями, чтобы использовать его для окончательной диагностики сепсиса или для отслеживания реакции на терапию и прогрессирование заболевания. Раннее распознавание септического шока должно проводиться путем клинического обследования, так как в настоящее время нет надежных биохимических тестов. Тем не менее быстрый и надежный клинический или биологический маркер был бы неоценим, поскольку доказано, что раннее лечение антибиотиками и введение жидкости снижают смертность.

Самым ранним клиническим признаком инфекции является **изменение температуры тела**. У иммунокомпетентных детей самым ранним признаком является лихорадка. У детей с ослабленным иммунитетом и недоношенных детей таким признаком может быть гипотермия или лихорадка. Лихорадка в сочетании с изменениями в поведении ребенка, такими как снижение активности или игривости ребенка (особенно после принятия жаропонижающих ЛС), является признаком серьезной инфекции.

Дисфункция со стороны **респираторной системы** проявляется тахипноэ, одышкой, бледностью или цианозом, участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, потребностью в кислороде или ИВЛ.

Со стороны **сердечно-сосудистой системы** признаками сепсиса являются артериальная гипотония, нарастание тахикардии и одышки, расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение или глухость тонов сердца, сердечные шумы при аускультации, акроцианоз, бледность или

мраморность кожных покровов, пастозность или отеки, увеличение печени. Инструментальные критерии: ишемические изменения, расстройства ритма, нарушения реполяризации на ЭКГ, при эхокардиографии выявляют увеличение полостей сердца, снижение фракции выброса одного или обоих желудочков до 50 % нормы и менее и др.

Тахикардия является информативным признаком сепсиса как у новорожденного, родившегося в срок, так и у детей старшего возраста. Причиной тахикардии может быть лихорадка, так как каждое повышение температуры на 1°С приводит к увеличению частоты сердечных сокращений на 10 %; однако частота сердечных сокращений и частота дыхания становятся в пределах возрастной нормы, когда лихорадка контролируется жаропонижающей терапией или спонтанно падает. Предвестниками развития септического шока обычно являются следующие показатели: у детей — частота сердечных сокращений выше 150 уд/мин и частота дыхания 50/мин; у новорожденных — частота сердечных сокращений 160 уд/мин и частота дыхания выше 60 /мин. Эти показатели также связаны с повышенным риском летальности.

При сепсисе в процесс вовлекается **ЦНС**: отсутствие коммуникабельности, синдром угнетения или возбуждения (оценка по шкале ком Глазго < 11 баллов или острое изменение ментального статуса с уменьшением оценки по шкале ком Глазго — < 3 баллов от исходного).

Со стороны **ЖКТ** отмечается невозможность энтерального питания, вздутие живота, рвота, диарея, патологические примеси в стуле и симптомы желудочно-кишечного кровотечения. Лабораторные данные включают признаки расстройства пищеварения по результатам копрограммы, бактериологические высевы, в том числе грибков. Поражение печени проявляется желтухой, кожными геморрагиями, увеличением печени, зудом кожи, а также подтверждается лабораторными исследованиями: гипербилирубинемией, увеличением активности трансаминаз в 2 и более раза от возрастной нормы, щелочной фосфатазы, гипоальбуминемией, увеличением протромбинового времени и др.

Со стороны **мочевыделительной системы** при сепсисе отмечается олигурия (на фоне адекватной инфузионной терапии) или анурия, отеки с подтвержденными лабораторными критериями: гипоальбуминемией, повышением уровня мочевины, креатинина, ионным дисбалансом и др.

При сепсисе страдает и **система гемопозза** что проявляется бледностью кожи и слизистых, кожными геморрагиями, а также нарушениями в лабораторных данных: тромбоцитопенией, анемией, лейкопенией и/или нейтропенией, лимфоцитопенией. Петехии или пурпура клинически могут указывать на конкретный инфекционный источник (например, менингококкемия, риккетсиоз), либо на диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию. Изменения со стороны системы гемостаза также включают наличие кожных

геморрагий, кровотечения различного происхождения с одновременным развитием тромбозов, подтвержденных лабораторными критериями: тромбоцитопенией, тромбоцитопатией, удлинённым активированным частичным тромбопластиновым временем и увеличением протромбинового времени.

В патологический процесс вовлекается и *иммунная система*: развиваются признаки дисрегуляции, кандидоз, нозокомиальные инфекции, лимфоцитопения, анэозинофилия, снижение уровня IgG, IgM, IgA, нарушается соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов и др.

Конечно, было бы оптимально и идеально диагностировать сепсис и септический шок по клиническим признакам, но эти признаки так же неспецифичны, как и ССВО. В связи с этим было проведено большое количество исследований для оценки достоверности сепсиса по различным шкалам, позволяющим оценить степень органной дисфункции. В многочисленных национальных и зарубежных работах приводятся убедительные доказательства того, что именно шкалы SOFA (Sepsis organ failure assessment) и PELOD-2 (Pediatric logistic organ dysfunction, прил. 8) могут использоваться в клинической практике для определения наличия синдрома полиорганной дисфункции у детей. Кроме того, эти шкалы позволяют определять синдром полиорганной дисфункции в количественном выражении, поскольку нулевое значение по ним указывает на отсутствие органной дисфункции. Однако именно шкала SOFA обладает наиболее полным научным подтверждением информационного значения с минимумом составляющих параметров, что позволяет использовать ее в медицинских учреждениях. Необходимо отметить, что на данный момент к использованию доступен адаптированный вариант (с учетом возрастных особенностей) оценочной системы SOFA для детей — pSOFA (прил. 9).

Также важной является оценка наличия повышенного риска неблагоприятного исхода и возможного развития сепсиса у пациента с инфекцией старше 12 лет на этапе госпитализации. Для этой цели предлагается использовать шкалу qSOFA, которая включает три критерия: **частота дыхания 22 в минуту или более, нарушение сознания (менее 15 баллов по шкале ком Глазго) и артериальное давление (систолическое) 100 мм рт. ст. и меньше**. Эти критерии были определены как независимые факторы риска неблагоприятных исходов в популяции пациентов с тяжелой инфекцией. Однако качественные исследования по распознаванию педиатрического сепсиса отсутствуют. Тяжесть состояния пациента по шкале qSOFA может варьировать от 0 до 3 баллов. Исследования в этом направлении показали, что наличие 2 баллов по шкале qSOFA позволяет идентифицировать пациентов с повышенным риском летальности. Следующим шагом в диагностике сепсиса должен быть активный поиск дисфункции органов с использованием шкалы

pSOFA, и впоследствии необходимо выявить пациентов с септическим шоком, которые имеют самый высокий риск смерти.

Хотя шкала qSOFA при применении в ОАиР менее надежна, чем шкала SOFA, к достоинствам qSOFA следует отнести: а) отсутствие необходимости в проведении лабораторных тестов; б) простоту применения; в) повторяемость (возможность оценки состояния при динамическом наблюдении). Кроме того, применение критериев qSOFA укажет клиницистам на необходимости дальнейшего исследования с целью поиска органной дисфункции, а также на проведение необходимой терапии, дополнительного мониторинга и перевод пациента в ОАиР; положительные критерии qSOFA смогут намного быстрее инициировать обсуждение наличия инфекции у пациента, у которого ранее она не предполагалась.

Алгоритм диагностики сепсиса и септического шока согласно критериям Общества врачей медицины критических состояний и Европейского общества интенсивной терапии с использованием шкал qSOFA и SOFA показан на рис. 2.

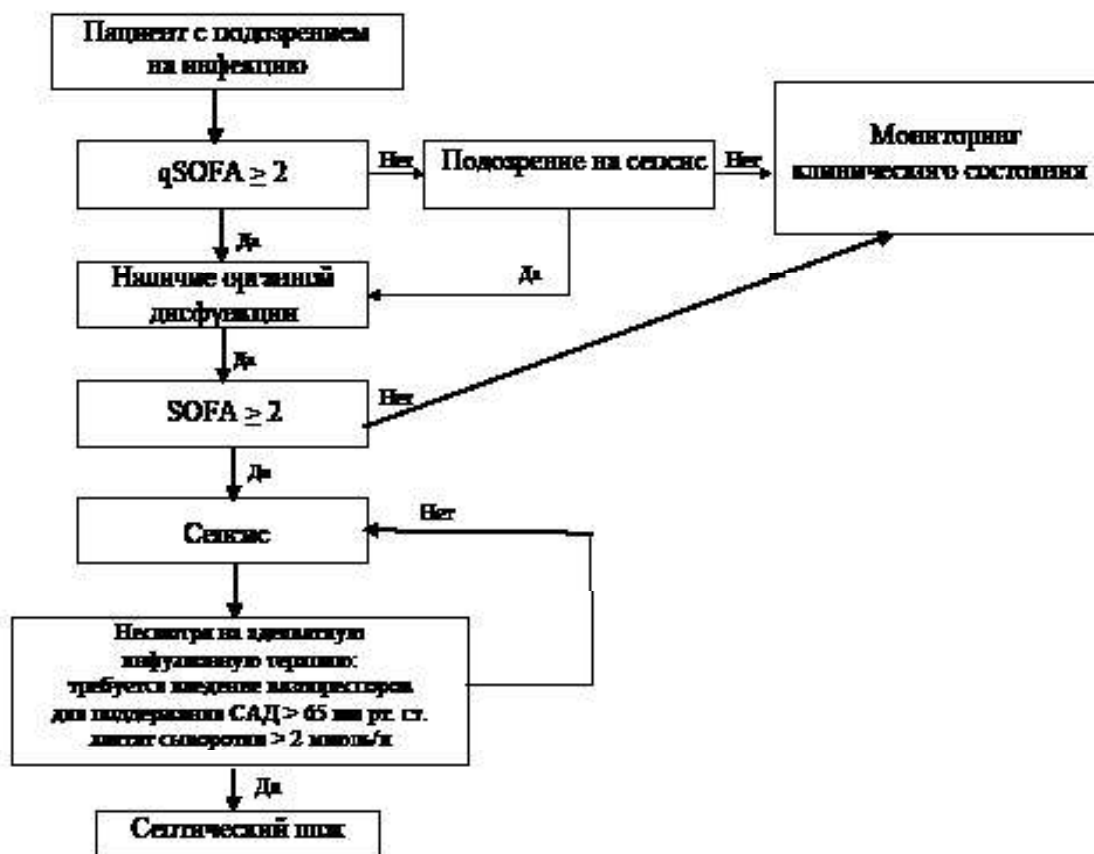


Рис. 2. Алгоритм диагностики сепсиса и септического шока

Уровень лактата в крови является косвенным маркером гипоперфузии тканей. Хотя повышение уровня лактата не специфично, он является измеримым показателем, отображающим тканевую гипоксию и может быть быстро определен по месту оказания медицинской помощи с помощью тестов. У взрослых содержание лактата в крови выше 2 ммоль/л в настоящее время включено в определение септического шока как признак клеточной/метаболической дисфункции, а измерение уровня лактата включено в стратегию терапии сепсиса в первый час после поступления в реанимационное отделение с рекомендациями повторить данное измерение, если его начальное значение превышает 2 ммоль/л.

У детей в нескольких обсервационных исследованиях продемонстрирована связь повышенного уровня лактата в крови с неблагоприятными исходами при септическом шоке. Однако оптимальный порог для определения гиперлактатемии остается неясным. В исследовании уровень летальности среди детей с артериальной гипотонией, требующих вазопрессоров, с лактатом более 2 ммоль/л составил 32 % по сравнению с 16,1 % среди детей, у которых данный показатель был меньше или равен 2 ммоль/л. Другие исследования показали, что уровень лактата выше 4 ммоль/л определенно связан с летальностью. Хотя уровень лактата в крови может зависеть от условий забора крови, два полученных измерения венозного и артериального лактата были независимо связаны с летальностью у детей. В одном проспективном исследовании у детей нормализация уровня лактата в течение 2–4 ч после начала терапии связана со сниженным риском персистирующей дисфункции органов и систем. Уровень лактата следует интерпретировать как часть более комплексной оценки клинического состояния и адекватности перфузии у детей.

К сожалению, использование даже самых современных шкал диагностики и прогноза не позволяет в реальном времени идентифицировать возбудителя и оценить эффективность лечения. Поэтому диагностика септического процесса требует комплексного междисциплинарного подхода. Раннее выявление сепсиса имеет решающее значение для успешного лечения, так как было установлено, что самый сильный предиктор исхода септического процесса — это время начала эффективной антибактериальной терапии. При ее использовании в первые часы после появления гипотонии (как основного признака септического шока на 1-й стадии) при сепсисе выживаемость составляет 80 %, и каждый час задержки терапии в течение первых 6 ч снижает ее на 7–8 %.

Важную роль в диагностике сепсиса играют **лабораторные исследования**, которые включают: микробиологические данные (бактериемия), диагностику дисфункции различных органов и иммунореактивности с признаками дисбаланса в основных компонентах иммунной системы, обеспечивающих защиту от инфекции.

Золотой стандарт для диагностики сепсиса — это *идентификация микроорганизма-возбудителя в крови*. Забор других биологических образцов из «несвязанных с кровью» локусов (например, мочи, цереброспинальной жидкости, аспирата из трахеи, бронхоальвеолярного лаважа, посев с дренажей) также важен и должен быть выполнен, когда это возможно, поскольку в зависимости от предполагаемого очага заражения, в этих образцах может быть более высокая концентрация патогена и, соответственно, выше вероятность идентификации возбудителя, чем в гемокультуре крови. К сожалению, даже при наличии явных клинических признаков септического процесса вероятность обнаружения патологического агента низкая и зависит от многих факторов: техники забора биологического материала, наличия предшествующей антибактериальной терапии, опыта персонала и т. д.

Данные литературы показывают, что чувствительность метода бактериологического исследования (даже при соблюдении всех возможных условий) составляет в среднем 30–50 %. Недостатком стандартного выделения гемокультуры является время, необходимое для роста, а затем время, необходимое для определения чувствительности патогенов к антибиотикам. Для получения результатов бактериологического анализа крови требуется не менее 48 ч, а любая задержка антибактериальной терапии может повлиять на исход патологического процесса. Кроме того, на результаты «высеваемости» может повлиять предшествующая антибиотикотерапия.

Новые молекулярные технологии становятся доступными для получения более быстрых микробиологических результатов. Такие методы в состоянии идентифицировать диапазон патогенов задолго до получения положительной гемокультуры стандартным способом и потенциально идентифицировать патогены даже после начала противомикробной терапии. Тем не менее новая молекулярная диагностика является недостаточно чувствительной для некоторых патогенных микроорганизмов и достаточно дорогостоящей, поэтому не может быть универсально доступной. *Инфекции могут быть доказаны при получении положительной гемокультуры, или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), или при гистологическом исследовании тканей, однако примерно у 60 % пациентов с сепсисом не идентифицируют ни одного патогена.*

К лабораторным признакам сепсиса относятся следующие показатели:

- лейкоцитоз (количество лейкоцитов выше возрастной нормы или выше $12 \cdot 10^9/\text{л}$ у детей старше 12 лет) или лейкопения (количество лейкоцитов $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$) (прил. 1);
- нормальное количество лейкоцитов с более чем 10 % незрелых форм;
- гипергликемия (уровень глюкозы в плазме > 140 мг/дл, или 7,7 ммоль/л) при отсутствии диабета;

- артериальная гипоксемия (артериальное давление кислорода $[PaO_2]$ /доля вдыхаемого кислорода $[FiO_2] < 300$);
- острая олигурия (диурез $< 1,0$ мл/кг/час в течение не менее 2 ч, несмотря на адекватное введение жидкости);
- повышение креатинина $> 0,5$ мг/дл, или $44,2$ мкмоль/л (прил. 8, 9);
- нарушения свертывания крови (международное нормализованное соотношение (МНО) $> 1,5$ или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) > 60 секунд);
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 100 \cdot 10^9$ /л);
- гипербилирубинемия (общий билирубин в плазме > 4 мг/дл, или 70 мкмоль/л);
- недостаточность надпочечников (например, гипонатриемия, гиперкалиемия) и эутиреоидные заболевания также могут быть обнаружены при сепсисе.

Лабораторные признаки сепсиса неспецифичны и могут быть связаны с отклонениями, обусловленными основной причиной сепсиса, или гипоперфузией тканей, или дисфункцией органов в результате сепсиса. Поэтому именно другие лабораторные параметры (биомаркеры) играют более важную роль в раннем выявлении сепсиса. В качестве потенциальных биомаркеров сепсиса было предложено более 200 различных соединений, среди которых наиболее изученными являются: СРБ, пресепсин и провоспалительные цитокины, маркеры врожденного иммунного ответа и предшественники гормонов — прокальцитонин и проадренomedуллин (прил. 10).

СРБ является одним из первых маркеров воспаления, изученных как ранний предиктор септического процесса. Однако на практике этот маркер не зарекомендовал себя как специфический для инфекционного воспаления, поскольку он также увеличивается у пациентов с неинфекционной патологией (ревматические, онкологические заболевания и т. д.). При этом в ряде исследований были получены достоверные данные о том, что высокие концентрации СРБ связаны с риском полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходом, а мониторинг изменений его концентрации может быть полезен при оценке ответа на антибактериальную терапию у пациентов с сепсисом.

У новорожденных различные неинфекционные воспалительные состояния, включая лихорадку матери, дистресс плода, стрессовые роды, перинатальную асфиксию, аспирацию мекония и внутрижелудочковое кровоизлияние, также могут вызывать повышение уровня СРБ. Однократное измерение уровня СРБ у данной категории вскоре после рождения не является полезным маркером в диагностике неонатального сепсиса. Однако последовательная оценка значений СРБ может помочь подтвердить диагноз сепсиса. Если уровень СРБ остается устойчиво нормальным (< 1 мг/дл, или 10 мг/л), бактери-

альный сепсис новорожденных маловероятен. Уровни СРБ могут быть полезны при определении продолжительности антибактериальной терапии при подозрении на бактериальную инфекцию новорожденных. Новорожденные с повышенным уровнем СРБ, который снижается до < 1 мг/дл (10 мг/л) через 24–48 ч после начала антибактериальной терапии, как правило, не инфицированы и не требуют дальнейшего лечения антибактериальными ЛС, если посевы гемокультуры отрицательные. Однако рутинное использование последовательных измерений СРБ может быть связано с большей продолжительностью пребывания в стационаре.

ПКТ был впервые описан как белок, связанный с сепсисом, так как его концентрация увеличивается при инфекции и коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. ПКТ является пептидным предшественником кальцитонина. Он выделяется паренхиматозными клетками в ответ на бактериальные токсины, что приводит к повышению его уровня в сыворотке крови у пациентов с бактериальными инфекциями. Увеличение ПКТ наблюдается в течение первых 6–12 ч воспалительного процесса (рис. 3). Согласно многочисленным публикациям, ПКТ является достаточно ранним маркером для диагностики сепсиса и оценки эффективности антибактериальной терапии, поскольку его концентрация быстро снижается под влиянием антибиотиков. Диагностические референтные значения ПКТ при ССВО составляют от 0,5 до 2 нг/мл (в этом случае результат является противоречивым, и рекомендуется повторить анализ в течение 6–24 ч). Значение > 2 нг/мл указывает на тяжелое проявление ССВО и высокий риск сепсиса или септического шока, уровень прокальцитонина ≥ 10 нг/мл в большинстве случаев коррелирует с наличием бактериального сепсиса или шока (прил. 11).

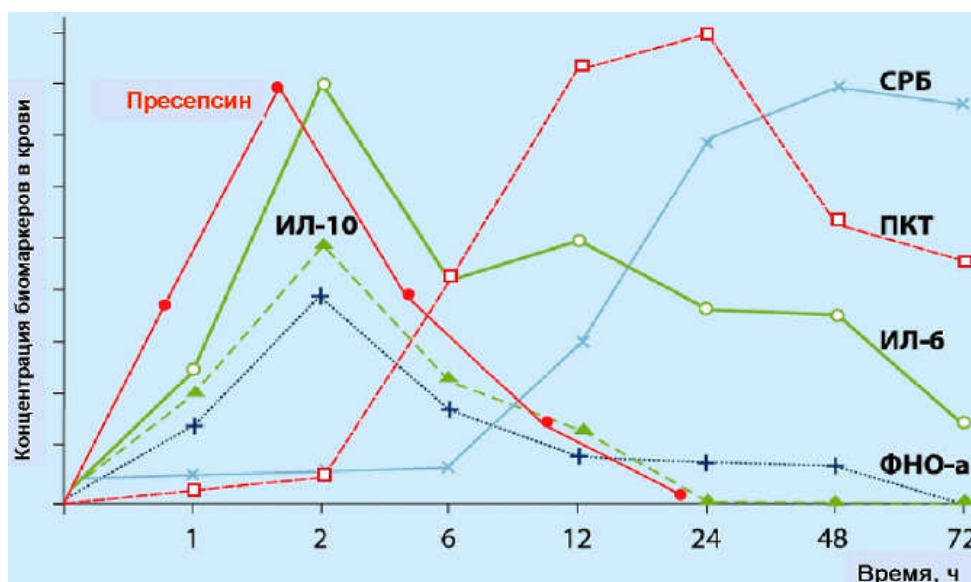


Рис. 3. Динамика концентраций различных биомаркеров в крови при сепсисе

За длительный период применения ПКТ в качестве диагностического маркера накоплен большой материал как положительных, так и отрицательных результатов использования. Так, в научных работах было отмечено, что увеличение ПКТ во время генерализации инфекции и развития септического процесса может происходить со значительной задержкой и приводить к ложноотрицательным результатам. В других исследованиях представлены данные, что уровень ПКТ может увеличиваться без инфекции вследствие гибели клеток. Так, например, после серьезных травм и хирургических вмешательств уровень ПКТ быстро увеличивается и в отсутствие инфекции снижается и возвращается к нормальному состоянию через 3–5 дней. Однако в настоящее время можно однозначно утверждать, что ПКТ является более специфичным маркером сепсиса, чем СРБ. Его величины и их корреляция при различных патологических состояниях широко изучены и представлены в различных клинических исследованиях, поэтому рекомендуется использовать ПКТ в повседневной практике в качестве маркера сепсиса, но не абсолютного, а в сочетании с дополнительными диагностическими и лабораторными данными.

ПКТ может быть полезным маркером для выявления инфицированных новорожденных. В систематическом обзоре 18 исследований 2015 г. чувствительность ПКТ для выявления неонатального сепсиса варьировала от 72 до 79 %, а специфичность — от 72 до 90 %. Несмотря на то что ПКТ является многообещающим маркером, он не представляется надежным в качестве единственного или основного диагностического показателя неонатального сепсиса.

Пресепсин является растворимой частью молекулы CD14 рецептора TLR4, вовлеченного в фагоцитоз. Когда бактерии и их производные поглощаются макрофагом, растворимый пептид sCD14 отщепляется от кластера CD14, который под действием протеаз превращается в пресепсин s-CD14-ST. Было установлено, что концентрация пресепсина отражает интенсивность бактериального и грибкового фагоцитоза. При вирусных инфекциях пресепсин не вырабатывается, что имеет важное значение при проведении дифференциальной диагностики сепсиса бактериальной и вирусной этиологии.

Полученные в ходе многочисленных исследований у пациентов с сепсисом данные показали, что пресепсин является высокоспецифичным, эффективным биомаркером для ранней диагностики сепсиса. Контрольные значения для пресепсина, который в норме составляет до 100–200 нг/мл, также были установлены: при ССВО — 200–400 нг/мл, ограниченной инфекции — 400–800 нг/мл, сепсисе — 800–1300 нг/мл и септическом шоке — 1300 нг/мл или больше.

Было также установлено, что пресепсин может быть использован для оценки тяжести сепсиса и прогноза исхода патологического процесса. По

данным различных авторов, уровень пресепсина значительно различался в группах выживших и погибших пациентов, а также между группами пациентов с учетом наличия септического шока.

Особое внимание при выборе лабораторных тестов для ранней диагностики сепсиса и прогнозирования его развития уделяется *оценке состояния иммунной системы*, поскольку сбой (как недостаточность, так и избыточность) ее функций напрямую связаны с развитием септического процесса, степенью выраженности эндотоксикоза, тяжестью заболевания и возможными исходами. Иммунный ответ при сепсисе, согласно современным представлениям, имеет двухфазный характер. Первая фаза характеризуется активацией клеток иммунной системы и протекает с преобладанием ССВО, проявляющегося преимущественным синтезом провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8). Наибольшее повышение уровня провоспалительных медиаторов в кровотоке (цитокиновый шторм) характерно для сепсиса с септическим шоком. Примером данной реакции может быть молниеносная форма менингококкемии, при которой пациент умирает в первые часы после начала заболевания. Как провоспалительные цитокины (ИЛ-6 и ФНО- α), так и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) повышены у инфицированных новорожденных по сравнению с теми, у кого не было инфекций. Поэтому перспективы лечения начальной стадии сепсиса обычно связаны с активной противовоспалительной терапией. Вторая фаза септического процесса характеризуется формированием и преобладанием противовоспалительного ответа. Именно иммуносупрессия и возникающий в результате «иммунный паралич» являются основными причинами гибели пациентов. На втором этапе заболевания оправдана патогенетически стимулирующая иммунотерапия, однако ее эффективность при сепсисе неоднозначна и зависит от многих факторов.

В настоящее время приобретают широкую популярность и значимость **генетические исследования**, которые показывают сильное влияние генома на вероятность неблагоприятного исхода сепсиса. Возможно, в будущем генетические тесты позволят врачам ответить на ряд вопросов об этиопатогенезе и механизмах развития патологических реакций организма при септическом процессе.

С точки зрения полученных знаний о системном воспалении инфекционной природы была разработана и признана **концепция стратификации PIRO** (своего рода аналог системы TMN в онкологии), которая учитывает предрасположенность к инфекции, особенности этиологии, расположение основного очага, реакцию организма и наличие дисфункции органов. Структура PIRO (прил. 12) достаточно гибкая, что делает возможным ее использование для разработки различных систематических подходов к иден-

тификации маркеров сепсиса, которые могут позволить специалистам улучшить свои знания в вопросах данного заболевания.

К сожалению, ни один из описанных маркеров не является строго специфическим для септического процесса, а необходимость точной диагностики данного состояния очевидна. Кроме того, ввиду сложности патогенеза сепсиса маловероятно, что единственный подходящий биомаркер будет когда-нибудь найден. 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. Возможно, вместо одного маркера стоит использовать панель определенных биомаркеров, но для этого необходимо определить, какие конкретно маркеры должны быть в нее включены.

Таким образом, из-за неоднородности и неспецифичности воспалительного синдрома в патофизиологии сепсиса все еще остается много нерешенных проблем и дискуссионных вопросов. Чтобы прояснить их, необходима комбинация усилий и знаний, обширных исследований и единой методологии для выявления маркеров и диагностики сепсиса.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

В 2008 г. SSC (Surviving sepsis campaign — Движение за выживание при сепсисе) опубликовало Международные клинические рекомендации по ведению пациентов с сепсисом и септическим шоком. SSC — междисциплинарное сообщество, объединяющее более 15 крупнейших международных обществ и ассоциаций Европы, Северной Америки и Японии. В октябре 2011 г. в Берлине прошел конгресс Европейского общества интенсивной терапии, на котором были представлены измененные и дополненные рекомендации SSC. Эти рекомендации основаны на принципах доказательной медицины и разработаны в соответствии с системой GRADE. По этой системе сила рекомендации обозначается цифрами «1» (сильная рекомендация, означает «мы рекомендуем») и «2» (слабая рекомендация, означает «мы полагаем (советуем)»), следует рассмотреть возможность использования в конкретной ситуации). УД обозначается буквами:

- А — высокий уровень — устанавливаются по результатам рандомизированных контролируемых исследований;
- В — умеренный уровень — по результатам групповых исследований;
- С — низкий уровень — по результатам нерандомизированных, с параллельными или ретроспективными группами исследований методом «слу-

чай — контроль», исследований чувствительности и специфичности диагностических тестов, описательных исследований;

– D — очень низкий уровень — по результатам единичных исследований отдельных авторов, описания серии случаев или заболеваний.

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

Терапия сепсиса включает:

– контроль очага воспаления: хирургическая санация, антимикробные ЛС, которые неэффективны на фоне не санированного хирургического очага;

– восстановление и поддержание транспорта кислорода: гемодинамическая поддержка, респираторная поддержка;

– метаболическое обеспечение: энергетически-пластическое обеспечение, контроль гликемии, профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта, иммунозаместительная терапия и детоксикация.

Санирование очага сепсиса. При наличии установленного инфекционного очага его хирургическое санирование является первостепенным мероприятием в лечении сепсиса. Всегда, если это возможно, гнойные очаги должны быть вскрыты и дренированы, инфицированные чужеродные материалы, например сосудистые протезы или сердечные клапаны, удалены. Венозные катетеры представляют значительный риск развития инфекции и должны быть удалены, если место инъекции гиперемировано и содержит гнойный секрет, после обеспечения другого сосудистого доступа. Хирургическое вмешательство имеет при этом временный приоритет: вскрытие абсцесса или его дренирование, перитонеальный лаваж и даже большие торакальные операции при эмпиеме плевры, медиастините или абсцессе легкого не терпят промедления и должны сопровождаться поддерживающими мероприятиями, направленными на стабилизацию гемодинамики (дифференцированная терапия катехоламинами, инфузионная терапия). Особый случай представляет собой некротический панкреатит, при котором тактика должна быть сначала консервативной, и только при условии формирования выраженной демаркационной линии между пораженной и непораженной тканью рекомендуется хирургическое вмешательство.

Антимикробная терапия при сепсисе. Эмпирическое назначение внутривенных антибиотиков в течение 1-го часа после постановки диагноза сепсиса (УД — 1С), септического шока (УД — 1В) является целью, определяющей эффективность терапии.

При отсутствии септического шока рекомендуется начинать противомикробную терапию как можно скорее после соответствующей оценки, в течение первых 3 ч после распознавания (УД — 2D).

Начальная эмпирическая терапия должна включать антибактериальные ЛС, и/или противогрибковое ЛС, и/или противовирусное ЛС, в зависимости от того, какая инфекция предполагается (прил. 13, 14).

Эмпирическая терапия проводится противомикробными препаратами широкого спектра действия для охвата всех вероятных патогенов (УД — 1А).

Концентрация и биодоступность ЛС должны быть достаточными для проникновения и для подавления предполагаемого источника инфекции (УД — 1В).

Суточная доза должна быть максимально разрешенной, с минимальными интервалами введения или в виде постоянной инфузии (в соответствии с инструкцией по применению ЛС).

Эффективность антибактериальной терапии должна исследоваться ежедневно на предмет возможной деэскалации (УД — 1С).

У пациентов с признаками сепсиса, но без очевидного источника инфекции необходимо контролировать температуру тела, количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, исследовать уровень ПКТ и других маркеров воспаления для наблюдения за эффективностью эмпирической антибактериальной терапии и возможностью ее продолжения (УД — 2С).

Эмпирическая терапия должна включать комбинацию антибиотиков (не менее двух), особенно у пациентов с нейтропенией (УД — 2В), резистентными формами *Acinetobacter*, *Pseudomonas spp.* (УД — 2В).

При наличии бактериемии *Streptococcus pneumoniae* с септическим шоком необходима комбинация бета-лактаминового антибиотика и макролидных ЛС (УД — 2В).

В комбинации с антибактериальными лекарственными средствами может применяться метронидазол.

Эмпирическая терапия не должна продолжаться более 3–5 дней.

Деэскалационная терапия или соответствующая профилю инфекции антибактериальная терапия должна начаться сразу после бактериологической идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам (УД — 2В).

Длительность терапии составляет в среднем 7–10 дней, более продолжительно — у пациентов с иммунодефицитом и медленным клиническим ответом, с недренируемым источником инфекции, бактериемией *S. aureus*; при некоторых грибковых и вирусных инфекциях с иммунодефицитом, включая нейтропению (УД — 2С).

Противовирусная терапия должна проводиться как можно раньше у пациентов с сепсисом и септическим шоком вирусной этиологии (УД — 2С). Противовирусная терапия назначается по рекомендации врача-инфекциониста.

У пациентов с ССВО небактериальной природы не должны применяться антибактериальные ЛС.

Рекомендуется сузить охват эмпирической антимикробной терапией у детей с дисфункцией органов, связанной с сепсисом, как только патоген(ы) и чувствительность будут определены.

Критерии эффективности антимикробной терапии сепсиса:

- стойкая нормализация температуры тела (максимальная температура менее 38 °С);
- положительная динамика основных симптомов инфекции;
- отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- нормализация функции ЖКТ;
- стойкое снижение лейкоцитов в крови, улучшение лейкоцитарной формулы;
- отрицательные бактериологические исследования;
- нормальные концентрации СРБ и ПКТ.

Патогенетическая терапия сепсиса и септического шока. Целями интенсивной терапии при сепсисе являются поддержание:

1. Центральное венозное давление ≥ 8 мм рт. ст. (12–15 мм рт. ст. для пациентов на ИВЛ);

2. АДср ≥ 65 мм рт. ст. (в интервале 60–90 мм рт. ст., при АДср > 90 мм рт. ст. назначаются вазодилататоры); у детей рекомендовано целевое значение среднего артериального давления (МАР) между 5-м и 50-м перцентилем в зависимости от возраста детей с септическим шоком и дисфункцией органов, ассоциированной с сепсисом.

3. Сатурация венозной крови (SvO₂) ≥ 70 %, но < 80 –85 % (сверхвысокие значения отражают или митохондриальную дисфункцию, или чрезмерно агрессивную терапию).

4. Сатурация артериальной крови (SaO₂) ≥ 93 %, PaO₂ > 80 мм рт. ст. (оптимально 90 мм рт. ст.), PaCO₂ = 35–45 мм рт. ст.;

5. Лактат плазмы $\leq 2,2$ ммоль/л. *Рекомендуется использовать определение уровня лактата в крови в динамике в дополнение к клинической оценке, для определения эффективности реанимационной помощи детям с септическим шоком и дисфункцией органов, связанной с сепсисом (УД — 2D).*

Если нет возможности измерить сатурацию крови, для контроля адекватности перфузии тканей можно использовать уровень лактата. Снижение его до нормальных значений (при условии того, что он был изначально повышен) свидетельствует о нормализации перфузии тканей.

У детей сепсис и септический шок обычно ассоциируются с выраженной гиповолемией, и поэтому дети хорошо отвечают на агрессивное восстановление объема циркулирующей крови. В отличие от взрослых, у которых летальность при септическом шоке в основном обусловлена низким общим

периферическим сосудистым сопротивлением (вазомоторный паралич), у детей летальность больше связана с низким сердечным выбросом.

Снижение доставки кислорода к периферическим тканям, а не нарушение его утилизации (как у взрослых), является определяющим фактором потребления кислорода у детей. Поэтому основная цель терапии — достижение сердечного индекса более 2 л/мин/м² без септического шока и 3,3–6 л/мин/м² при септическом шоке. При этом наиболее благоприятно, если потребление кислорода составит более 200 мл/мин/м².

Исторически сложившееся разделение септического шока на теплый и холодный на основании клинической картины (вазодилатация/ вазоконстрикция) чревато ошибками — у 66 % детей, которым опытные клиницисты ставили диагноз «холодный шок», при инвазивном контроле была выявлена вазодилатация. Холодный шок у детей (встречается намного чаще, чем у взрослых) — это катехоламин-рефрактерный низкий сердечный выброс и высокое общее периферическое сопротивление сосудов. Вот почему у всех пациентов с сепсисом и тем более с септическим шоком необходим расширенный гемодинамический мониторинг, включающий сердечный выброс/сердечный индекс, системное сосудистое сопротивление, центральную венозную сатурацию, лактат и, если возможно, тропонин (его уровень хорошо коррелирует с нарушением сердечной функции у детей). Следует также помнить, что новорожденные и дети младшего возраста имеют больший риск развития ОРДС по сравнению с подростками и взрослыми.

Инфузионная терапия. Начальная инфузионная терапия при сепсисе (без гипотензии) проводится сбалансированными кристаллоидными растворами из расчета 30 мл/кг за первые 3 ч. Часть от вводимого объема можно заменить на коллоиды (5–10%-ный альбумин) в соотношении 4–5 : 1. Обязателен контроль гемодинамики и волемического статуса.

Согласно международным рекомендациям по ведению пациентов с септическим шоком и сепсисассоциированной дисфункцией органов у детей (2020), для начальной жидкостной реанимации пациентов с септическим шоком или дисфункцией органов, связанной с сепсисом, рекомендуется использовать кристаллоиды, а не альбумин (УД — 2B) или 0,9%-ный физиологический раствор (УД — 2D).

При наличии гипотензии в течение первого часа начальная инфузия составляет до 40 мл/кг болюсно (однократный болюс 10–20 мл/кг) с дальнейшей инфузионной терапией под контролем гемодинамики и волемического статуса. Необходимо помнить о высоком риске развития перегрузки объемом (гепатомегалия, отек легких) и целесообразности раннего применения вазоактивных ЛС. При возможности проведения почечно-заместительной терапии можно в течение первого часа болюсами по 10–20 мл/кг вводить до 40–60 мл/кг.

Инфузионная терапия проводится под тщательным контролем гемодинамических показателей (АД систолическое, диастолическое, пульсовое, среднее; ЧСС, диурез, лактат, симптом «бледного пятна»).

Вазоактивные ЛС. При септическом шоке необходимо назначение вазоактивных ЛС. В качестве препарата первой линии для коррекции гипотензии (теплый шок) у детей, так же как у подростков и взрослых, следует использовать норадреналин (стартовая доза 0,01–3 мкг/кг/мин). У детей, особенно при холодном шоке, ЛС первой линии является адреналин (стартовая доза 0,05–0,3 мкг/кг/мин), так как вазоконстрикция часто идет в ассоциации с миокардиальной дисфункцией, а низкие дозы адреналина вызывают определенный вазодилатирующий эффект.

Адреналин и норадреналин при отсутствии центрального венозного доступа можно вводить в периферическую вену или внутрикостно. При введении в периферические вены используют вазоактивные ЛС в разведении в 5–10 раз выше, чем в центральные. Введение вазоактивных ЛС целесообразно начинать после инфузии 40 мл/кг, если на этом фоне сохраняются признаки неадекватной периферической перфузии.

Вазопрессин (в дозе до 0,03 ЕД/мин) также может быть добавлен к норадреналину с целью достижения целевого АД при недостаточном клиническом эффекте последнего или для снижения дозы норадреналина (УД — 2С).

Допамин может быть использован в качестве альтернативы норадреналину (начальная доза 5–10 мкг/кг/мин) только у пациентов с низким риском тахиаритмий, с абсолютной или относительной брадикардией, а также при отсутствии адреналина или норадреналина. Не рекомендуется использование низких доз допамина с целью «защиты» почек или улучшения перфузии ЖКТ.

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

- применение норадреналина сопровождается развитием выраженных аритмий;
- персистирующая артериальная гипотензия на фоне повышенного или нормального сердечного выброса;
- в качестве «терапии последней линии», когда с помощью других ЛС и низких доз вазопрессина не удается достигнуть целевых значений АД_{ср}.

Илотропная поддержка. Применение добутамина (в качестве монотерапии или, чаще, в дополнение к вазопрессорам) в дозе до 10–20 мкг/кг/мин целесообразно с расчетом на его илотропный эффект в следующих ситуациях:

- при появлении признаков сердечной недостаточности — повышении центрального венозного давления (выше 15 мм рт. ст.) и давления заклинивания легочной артерии, снижении сердечного выброса;
- сохранении признаков гипоперфузии органов и тканей, несмотря на достижение целевого АД_{ср} и нормоволемии.

Добутамин назначают в первые 6 ч лечения совместно с инфузионной терапией и вазопрессорами.

Если на фоне титрования адреналина и/или норадrenalина имеет место нормализация показателей АД, но сохраняется низкий сердечный выброс и высокие значения общего периферического сопротивления сосудов, целесообразно рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов фосфодиэстеразы.

Применение глюкокортикостероидов (ГКС). Показано пациентам только при септическом шоке при условии, что стабильная гемодинамика не достигается с помощью адекватной инфузионной терапии и вазопрессорных ЛС. Помимо этого, ГКС можно назначать при угрозе развития абсолютной надпочечниковой недостаточности или недостаточности оси «гипофиз – надпочечники» (выраженная гиперплазия надпочечников, предшествующее применение стероидов, гипоталамическая/гипофизарная аномалия). В идеале необходимо определение базовой концентрации кортизола в крови.

В качестве ЛС выбора следует использовать гидрокортизон как наиболее физиологичный из имеющихся ГКС. Подросткам и взрослым его назначают в дозе 200 мг внутривенно (предпочтительнее в виде продленной инфузии) при стартовой терапии септического шока и в дальнейшем — в этой же дозе ежедневно до выведения пациента из состояния шока. У детей используют в дозе 1–2 мг/кг/сут болюсно или в виде постоянной инфузии.

При сепсисе на фоне нормальных показателей гемодинамики и периферической перфузии, если нет гидрокортизона, возможно использование ГКС без выраженной минералокортикоидной активности — флудрокортизона в дозе 50 мкг/сут *per os* (при условии сохраненной функции ЖКТ).

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

Переливание компонентов крови. При наличии гипоперфузии тканей и отсутствии таких сопутствующих состояний, как ишемия миокарда, выраженная гипоксемия, острое кровотечение, следует проводить трансфузию эритроцитарной массы только при уровне гемоглобина ниже 80–90 г/л. При этом обязателен учет всей клинико-лабораторной картины.

Тромбоциты назначают пациентам с сепсисом при их содержании в крови $\leq 10\ 000/\text{мм}^3$ и в отсутствие кровотечения. При значительном риске кровотечения они показаны при содержании $< 20\ 000/\text{мм}^3$. При предстоящих операциях с массивной кровопотерей следует обеспечить уровень тромбоцитов крови $\geq 50\ 000/\text{мм}^3$.

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

10 ммоль/л. Необходимо отметить, что нет четко обоснованных ориентиров по данным показателям.

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

Профилактика тромбозов. У подростков и взрослых с тяжелым течением сепсиса профилактика тромбозов глубоких вен должна проводиться ежедневно путем подкожных инъекций низкомолекулярных гепаринов. При невозможности использовать данную группу ЛС можно применять нефракционированный гепарин. У детей не рекомендуется плановая профилактика тромбозов глубоких вен.

Профилактика стрессовых язв. Профилактика должна проводиться пациентам с сепсисом или септическим шоком и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (коагулопатии, ИВЛ \geq 48 ч, артериальная гипотензия). Для этой цели могут быть использованы ингибиторы протонной помпы (более предпочтительно) или H_2 -блокаторы. У детей рутинная профилактика стрессовых язв не рекомендуется, самый хороший метод профилактики — раннее энтеральное кормление.

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

Современные подходы к ИВЛ. Наличие сепсиса у подростков и взрослых само по себе не требует перевода пациента на ИВЛ.

Основным *показанием для ИВЛ* является снижение эффективности дыхания, которое проявляется:

- резким нарушением газообмена (недостаточной альвеолярной вентиляции);
- быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточностью;
- чрезмерной работой дыхания на фоне нарушенной функции других органов;
- отсутствием спонтанного дыхания;
- шоком;
- острыми нарушениями сознания (оценка по шкале ком Глазго менее 8).

К *клиническим ориентирам перевода на ИВЛ* относят:

- увеличение нормальных возрастных показателей ЧД и/или минутного объема дыхания в 2 раза (у взрослых ЧД \geq 30–35 дыханий в минуту);
- развитие апноэ или брадипноэ;

- избыточную работу дыхания и выраженное участие вспомогательной мускулатуры;
- прогрессирующий цианоз, мраморность и влажность кожных покровов (наличие цианоза при дыхании воздушно-кислородной смесью, когда $FiO_2 \geq 0,6$);
- острые нарушения сознания (угроза нарушения защитных рефлексов верхних дыхательных путей);
- дыхательный объем ниже 5 мл/кг массы тела, а жизненная емкость легких менее 15 мл/кг;
- $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом или $PaO_2 < 65$ мм рт. ст. при дыхании воздушно-кислородной смесью, когда поток кислорода не менее 5 л/мин;
- $SaO_2 \leq 90-92$ % при отсутствии право-левого интракардиального шунта;
- $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт. ст. (ОРДС);
- $PaCO_2 \geq 55$ мм рт. ст. при отсутствии хронической гиперкапнии (всегда при $PaCO_2 \geq 60$ мм рт. ст.);
- $pH < 7,35$.

Дети при септическом шоке обычно переводятся на ИВЛ. Подбираются режимы, обеспечивающие нормовентиляцию.

Критерии для перевода пациентов на самостоятельное дыхание:

- значительный регресс воспалительных изменений в легких, температура ниже 38,0 °С, отсутствие септических осложнений;
- отсутствие выраженной гиперкоагуляции крови;
- хорошая переносимость пациентом кратковременных прекращений ИВЛ (например, санация дыхательных путей);
- при FiO_2 не более 0,3 в течение суток, SpO_2 по пульсоксиметру не ниже 90 %, PaO_2 не ниже 80 мм рт. ст. (PaO_2 / FiO_2 не менее 250 мм рт. ст.);
- восстановление кашлевого рефлекса;
- отсутствие острых нарушений ритма сердца;
- нет необходимости в инотропной поддержке.

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

При решении вопроса о способе питания (энтеральный или парентеральный) должны быть учтены преимущества и недостатки для каждого конкретного пациента. У пациентов со стабильной гемодинамикой и сохраненной функцией ЖКТ предпочтительнее использовать энтеральное (как

стартовое — зондовое) питание для улучшения кровотока в бассейне мезентериальной артерии и сохранения барьерной функции кишечника.

У детей не стоит отказываться от возможности проведения раннего гипокалорического/трофического энтерального питания с последующим постепенным его увеличением до полноценного энтерального питания.

Иммунозаместительная терапия. Не рекомендуется рутинное применение внутривенных иммуноглобулинов у детей с септическим шоком и дисфункцией органов, но данная рекомендация имеет низкое качество доказательства. У некоторых пациентов отмечается положительный эффект от использования иммуноглобулинов.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. При невозможности установить входные ворота сепсис называют:

- | | |
|--------------------|-----------------------|
| а) идиопатическим; | г) неясной этиологии; |
| б) первичным; | д) вторичным. |
| в) криптогенным; | |

2. В зависимости от этиологии различают сепсис:

- | | |
|--------------------|---------------------|
| а) пневмококковый; | г) криптогенный; |
| б) тонзиллогенный; | д) терапевтический. |
| в) хирургический; | |

3. Укажите наиболее частый возбудитель сепсиса в настоящее время:

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| а) грибы; | г) палочка сибирской язвы; |
| б) брюшнотифозная палочка; | д) стафилококк. |
| в) пневмококк; | |

4. Сепсис от других инфекционных заболеваний отличает:

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| а) стойкий иммунитет; | г) специфичность возбудителя; |
| б) высокая контагиозность; | д) полиэтиологичность. |
| в) цикличность; | |

Ответы: 1 — в; 2 — а; 3 — д; 4 — д.

Задача

Пациент Т., 12 лет, заболел с внезапным повышением температуры до 39,5 °С. Через 1 час мама обнаружила ребенка на полу в ванной комнате без сознания. Машиной скорой помощи пациент доставлен в инфекционный стационар.

При осмотре: состояние пациента крайне тяжелое, он без сознания, периодически возникают судороги конечностей. Лицо цианотично. Температура

тела 39,8 °С. На коже туловища и конечностей темно-багровые пятна, на их фоне — множественная геморрагическая звездчатая сыпь различной величины от точечных элементов до обширных кровоизлияний в кожу. Особенно обширные кровоизлияния в области бедер. Пульс на периферических сосудах не определяется, конечности холодные. Тоны сердца глухие, пульс 140–160 уд/мин, АД 60/40 мм рт. ст. Дыхание поверхностное, ЧД 40/мин.

1. Предварительный диагноз и его обоснование.
2. Ваша тактика.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Богачева, В. В.* Маркеры сепсиса. XXI век / В. В. Богачева, Д. Х. Гардовска // Терапевтический архив. 2014. № 3. С. 111–114.
2. *Высокочувствительные* маркеры в диагностике септических осложнений / Е. В. Ивянская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 9. С. 59–60.
3. *Диагностические* и прогностические лабораторные критерии развития сепсиса при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей / Г. С. Голобоков [и др.] // Журнал инфектологии. 2019. № 2 (11). С. 53–62.
4. *Использование* шкалы qSOFA в прогнозе исхода у пациентов с сепсисом в ОРИТ (результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС) / М. Н. Астафьева [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. № 5 (15). С. 22–29.
5. *Козлов, В. К.* Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методология диагностики : учеб.-метод. пособие / В. К. Козлов, Г. С. Архипов, А. В. Смирнов. Великий Новгород : НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2015. 168 с.
6. *Предикторы* сепсиса у пациентов с неотложными состояниями / Г. В. Булава [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017. № 6 (1). С. 13–19.
7. *Применение* пресепсина и прокальцитонина в диагностике сепсиса у тяжело обожженных пациентов / Е. В. Жилинский [и др.] // Экстренная медицина. 2015. № 3 (15). С. 35–42.
8. *Провоспалительный* цитокиновый профиль у детей с неонатальным сепсисом / Х. С. Хаертынов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. № 5 (62). С. 93–100.
9. *Руднов, В. А.* Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. № 4 (13). С. 4–11.
10. *Савина, В. А.* Актуальные вопросы эпидемиологии сепсиса / В. А. Савина, Е. Н. Колосовская, В. Ф. Лебедев. Медицинский альманах. 2014. № 4 (34). С. 20–22.
11. *Сепсис:* диагностика и подходы к антибактериальной и поддерживающей терапии : учеб.-метод. пособие / И. А. Карпов [и др.]. Минск : БГМУ, 2014. 51 с.
12. *Современные* дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей / А. У. Лекманов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. № 4 (15). С. 61–69.
13. *Стома, И. О.* Клиническое значение маркеров сепсиса у пациентов с фебрильной нейтропенией / И. О. Стома // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2015. № 3–4 (15–16). С. 126–133.
14. *Тактика* ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре : учеб. пособие / Ю. Ю. Сапичева [и др.]. Москва : Моники, 2015. 40 с.
15. *Тепяев, Р. Ф.* Диагностика и лечение сепсиса и септического шока у детей / Р. Ф. Тепяев // Педиатрическая фармакология. 2010. № 5 (7). С. 24–29.

16. *Теплаев, Р. Ф.* Клинические рекомендации по диагностике сепсиса у детей / Р. Ф. Теплаев // Педиатрическая фармакология. 2015. № 2 (12). С. 205–208.
17. *Хацко, В. В.* Этиология, патогенез и диагностика сепсиса (обзор литературы) / В. В. Хацко, В. В. Потапов, О. К. Зенин // Медицинские науки. 2017. № 3 (43). С. 139–150.
18. *Этиологическая структура сепсиса* / О. Ю. Куцевалова [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2014. № 1. С. 33–36.
19. *Якубцевич, Р. Э.* Генетические предпосылки к развитию сепсиса / Р. Э. Якубцевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. № 1 (17). С. 5–10.
20. *Abracham, E.* New definitions for sepsis and sepsis shock: continuing evolution but with much still to be done / E. Abracham // JAMA. 2016. Vol. 15, N 8. P. 57–759.
21. *Candidaemia* in internal medicine departments : the burden of a rising problem / M. Bassetti [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. 2013. Vol. 19, N 6. P. 281–284.
22. *Dewi, R.* Procalcitonin, C-reactive protein and its correlation with severity based on pediatric logistic organ dysfunction-2 (PELOD-2) score in pediatric sepsis / R. Dewi, D. H. Somasetia, N. A. Risan // Am. J. of Epidemiology and Infectious Dis. 2016. Vol. 4, N 3. P. 64–67.
23. *Pediatric sepsis update : how are children different?* / B. M. Emr [et al.] // Surgical infections. 2018. Vol. 19, N 2. P. 176–183.
24. *Presepsin* as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study / S. Endo [et al.] // J. Infect Chemother. 2014. Vol. 20, N 1. P. 30–34.
25. *Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain* / Álvaro-Meca [et al.] // Population Health Metrics. 2018. Vol. 16, N 4.
26. *Sepsis and septic shock* / R. S. Hotchkiss [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. 2016. Vol. 2. P. 16045.
27. *Pediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus* / T. Kawasaki [et al.] // Int. Care Med. 2018. Vol. 44, N 6. P. 995–997.
28. *Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review* / V. S. Lanziotti [et al.] // Rev. Bras. Ter. Intensiva. 2016. Vol. 28, N 4. P. 472–482.
29. *Can the pediatric logistic organ dysfunction-2 score on day 1 be used in clinical criteria for sepsis in children?* / F. Leclerc [et al.] // Crit. Care Med. 2017. Vol. 8, N 18. P. 758–763.
30. *Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study* / G. Marx [et al.] // Int. Care Med. 2016. Vol. 42, N 12. P. 1980–1989.
31. *Mathias, B.* Pediatric sepsis // B. Mathias, J. Mira, S. D. Larson // Curr. Opin. Pediatr. 2016. Vol. 28, N 3. P. 380–387.
32. *Matics, T. J.* Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children / T. J. Matics, L. N. Sanchez-Pinto // JAMA Pediatr. 2017. Vol. 171, N 10. P. e172352.
33. *Napolitano, L. M.* Sepsis 2018: definitions and guideline changes / L. M. Napolitano // Surgical infections. 2018. Vol. 19, N 2. P. 117–127.

34. *Randolph, A. G.* Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents / A. G. Randolph, R. J. McCulloh // *Virulence*. 2014. Vol. 5, N 1. P. 179–189.
35. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016* / A. Rhodes [et al.] // *Crit. Care Med*. 2017. Vol. 45, N 3. P. 486–552.
36. *Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database* / A. Ruth [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med*. 2014. Vol. 15, N 9. P. 828–838.
37. *Schlapbach, L. J.* Defining pediatric sepsis / L. J. Schlapbach / *JAMA Pediatric*. 2018. Vol. 172, N 4. P. 312–314.
38. *Prediction of pediatric sepsis mortality within 1h of intensive care admission* / L. J. Schlapbach [et al.] // *Int. Care Med*. 2017. Vol. 43. P. 1085–1096.
39. *Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit* / L. J. Schlapbach [et al.] // *Int. Care Med*. 2018. Vol. 44, N 2. P. 179–188.
40. *The third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)* / M. Singer [et al.] // *JAMA*. 2016. Vol. 315, N 8. P. 801–810.
41. *Travis Matics, J.* Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. / J. Travis Matics, L. N. Sanchez-Pinto // *JAMA Pediatrics*. 2017. Vol. 171, N 10. P. e172352.
42. *Weiss, S. L.* Focus on paediatrics: 2017 / S. L. Weiss, M. J. Peters // *Int. Care Med*. 2018. Vol. 44. P. 235–237.

ВОЗРАСТНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Возраст	Частота сердечных сокращений (уд/мин)		Частота дыханий в мин	Систолическое давление (мм рт. ст.)	Лейкоциты ($\times 10^9 / л$)
	тахикардия	брадикардия	тахипное		
0–1 нед.	> 180	< 100	> 50	< 65	> 34
1 нед. – 1 мес.	> 180	< 100	> 40	< 75	> 19,5 или < 5
1 мес. – 1 год	> 180	< 90	> 34	< 100	> 17,5 или < 5
2–5 лет	> 140	< 80	> 22	< 94	> 15,5 или < 6
6–12 лет	> 130	< 70	> 18	< 105	> 13,5 или < 4,5
13–18 лет	> 110	< 60	> 14	< 117	> 11 или < 4,5

СУЩЕСТВУЮЩАЯ И ПРЕДЛАГАЕМАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ

Определение	IPCSS 2005	Педиатрический «Сепсис-3»
<i>Определение клинических критериев</i>		
Сепсис	ССВО, связанный с инфекцией	Угрожающая жизни дисфункция органов, вызываемая дисрегуляцией ответа на инфекцию
Тяжелый сепсис	Сепсис с кардиоваскулярной дисфункцией, или ОРДС, или дисфункцией двух или более других систем	Отсутствует
Септический шок	Сепсис с кардиоваскулярной дисфункцией	Варианты сепсиса, когда кардиоваскулярные и метаболические расстройства ассоциированы с повышенной летальностью
<i>Клинические критерии дополнительно к инфекции</i>		
Сепсис	> 2 критериев ССВО	Сочетание легко измеряемых клинических переменных, валидных по прогнозу летальности (шкалы pSOFA или PELOD-2)
Тяжелый сепсис	Кардиоваскулярная дисфункция, ОРДС или дисфункция двух или более других систем	Отсутствует
Септический шок	Кардиоваскулярная дисфункция	Сепсис со снижением перфузии или гипотензией, нуждающейся в поддержке вазопрессорами \pm гиперлактатемия

РУБРИКИ КОДИРОВАНИЯ СЕПСИСА (ССВО) ПО МКБ-10

Код	Нозологическая форма
A39.2	Острая менингококкемия
A39.4	Менингококкемия неуточненная
A40	Стрептококковый сепсис
A40.0	Сепсис, вызванный стрептококком группы А
A40.1	Сепсис, вызванный стрептококком группы В
A40.2	Сепсис, вызванный стрептококком группы D
A40.3	Сепсис, вызванный Streptococcus pneumoniae
A40.8	Другие стрептококковые сепсисы
A40.9	Стрептококковый сепсис неуточненный
A41	Другой сепсис
A41.0	Сепсис, вызванный Staphylococcus aureus
A41.1	Сепсис, вызванный другим уточненным стафилококком
A41.2	Сепсис, вызванный неуточненным стафилококком
A41.3	Сепсис, вызванный Haemophilus influenzae
A41.4	Сепсис, вызванный анаэробами
A41.5	Сепсис, вызванный другими грамотрицательными микроорганизмами
A41.8	Другой уточненный сепсис
A41.9	Сепсис неуточненный
B37.7	Кандидозный сепсис
P36	Бактериальный сепсис новорожденного
R57.2	Септический шок
R65	Синдром системного воспалительного ответа
R65.0	Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения без органной недостаточности
R65.1	Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органной недостаточностью
R65.2	Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения без органной недостаточности
R65.3	Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органной недостаточностью
R65.9	Синдром системного воспалительного ответа неуточненный

**НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНАЯ ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОГО СЕПТИЧЕСКОГО ОЧАГА**

Локализация первичного очага	Вероятные возбудители
Пупочная рана	Staphylococcus spp., E. coli
Слизистые верхних дыхательных путей и конъюнктивы	Streptococcus spp., Staphylococcus spp.
Среднее ухо	Streptococcus spp., Staphylococcus spp.
Ротоглотка и синусы	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., анаэробы (Peptostreptococcus spp.)
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОАиР)	Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, представители семейства Enterobacteriaceae (Klebsiella spp., E. coli)
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОАиР)	Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, представители семейства Enterobacteriaceae, Acinetobacter spp.
Брюшная полость	Представители семейства Enterobacteriaceae, Bacteroides spp., Enterococcus spp., Streptococcus spp.,
Кожа и мягкие ткани	Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., представители семейства Enterobacteriaceae
Мочевыводящая система	Представители семейства Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp.), Enterococcus spp.
Наличие внутривенного катетера	Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus; реже — Enterococcus spp., Candida spp.

**НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНАЯ ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА**

Возраст пациента	Вероятные возбудители
Новорожденные	Стрептококки группы В, E. coli. <i>Другие менее распространенные:</i> Enterococci, Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus (включая MRSA)
Недоношенные и глубоко недоношенные дети	<i>Внутрибольничная флора:</i> коагулазонегативные стафилококки, Staphylococcus aureus, менее часто — грамотрицательные бактерии, Candida spp. <i>Вирусный сепсис:</i> Herpes simplex virus, Enteroviruses, Respiratory syncytial virus, Influenza virus
Дети грудного возраста	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitides, Haemophilus influenzae тип b (Hib) у невакцинированных пациентов. <i>Другие менее распространенные:</i> Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Salmonella spp.
Дети до 5 лет	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitides, Haemophilus influenzae
Дети старше 5 лет	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., бактерии семейства Enterobacteriaceae (Klebsiella spp., E. coli, Enterobacter, Proteus), грамотрицательные неферментирующие бактерии

**НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНАЯ ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
ХАРАКТЕРА ИММУНОСУПРЕССИИ**

Характер иммуносупрессии	Вероятный возбудитель
Приобретенные дисфункции иммунной системы	Микст-инфекция: – бактериально-бактериальная; – вирусно-бактериальная; – грибково-бактериальная
Приобретенная лекарственная иммуносупрессия	Микст-инфекция: – ЦМВ + стафилококки; – ЦМВ + грамотрицательные бактерии; – ЦМВ + пневмоцисты; – бактериально-грибковая (аспергиллез)
Нейтропении	Грибы рода <i>Candida</i> spp., мицелиальные (плесневые): дерматомицеты (<i>Microsporum</i> , <i>Epidermophyton</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.), зигомицеты, гиалогифомицеты (<i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> и др.), феогифомицеты (<i>Alternaria</i> spp. и др.); представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> . Циклическая нейтропения — <i>Clostridium</i> species
Первичные иммунодефициты	Представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , другие грамотрицательные бактерии (такие как <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), <i>Staphylococcus</i> , α -гемолитические стрептококки
После спленэктомии	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Приобретенный иммунодефицит (СПИД)	Оппортунистическая микрофлора (пневмоцисты, атипичные микобактерии и т. д.), <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> тип b

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАТТЕРНЫ МИКРООРГАНИЗМОВ И ТКАНЕВОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ**

Молекулярный паттерн	Источник	Распознающий рецептор
<i>Патогенассоциированные молекулярные паттерны бактерий</i>		
ЛПС	Грамотрицательные бактерии	TLR4
Липотейхоевая кислота	Грамположительные бактерии	TLR2
Пептидогликан	Большинство бактерий	TLR2
Триациллипептиды	Большинство бактерий	TLR1, 2
Диациллипептиды	Mycoplasma spp.	TLR2, 6
Порины	Neisseria	TLR2
Флагеллин	Жгутиковые бактерии	TLR5
СрG ДНК	Все бактерии	TLR9
<i>Патогенассоциированные молекулярные паттерны грибов</i>		
Зимозан	Saccharomyces cerevisiae	TLR2, 6
Фосфолипоманнан	Candida albicans	TLR2
Маннан	Candida albicans	TLR4
β -Глюкан	Candida albicans	TLR2
<i>Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением</i>		
Белок теплового шока	Макроорганизм	TLR4
Фибриноген, фибронектин	Макроорганизм	TLR4
HMGB-1	Макроорганизм	TLR2, 4
Гиалуронан	Макроорганизм	TLR4

ШКАЛА PELOD-2

Дисфункция	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
Неврологическая							
Балл по шкале ком Глазго	≥ 11	5–10			3–4		
Реакция зрачков	Оба реагируют				Оба фиксированы		
Сердечно-сосудистая							
Лактат крови (ммоль/л)		< 5,0	5,0–10,9			≥ 11,0	
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.) (месяцы)							
0–<1	≥ 46		31–45	17–30			≤ 16
1–11	≥ 55		39–54	25–38			≤ 24
12–23	≥ 60		44–59	31–43			≤ 30
24–59	≥ 62		46–61	31–43			≤ 31
60–143	≥ 65		49–64	36–48			≤ 35
≥ 144	≥ 67		52–66	38–51			≤ 37
Почечная, креатинин (мкмоль/л) (месяцы)							
0–<1	≤ 69		≥ 70				
1–11	≤ 22		≥ 23				
12–23	≤ 34		≥ 35				
24–59	≤ 50		≥ 51				
60–143	≤ 58		≥ 59				
≥ 144	≤ 92		≥ 93				
Респираторная							
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 61		≤ 60				
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	≤ 58	59–94		≥ 95			
ИВЛ	Нет			Да			
Гематологическая							
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)		> 2		≤ 2			
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	≥ 142	77–141		≤ 76			

ШКАЛА pSOFA (ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ)

Дисфункция	Баллы				
	0	1	2	3	4
Респираторная					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	300–399	200–299	100–199	< 100
SpO ₂ /FiO ₂	> 292	264–291	221–264	148–220	< 148
Сердечно-сосудистая					
Средн. артериальное давление (мм рт. ст) или вазопрессоры (мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹)					
0– < 1 мес.	≥ 46	< 46	Допамин < 5 мкг/кг/мин или добутамин в любой дозировке	Допамин > 5 мкг/кг/мин Адреналин или норадреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин	Допамин > 5 мкг/кг/мин Адреналин или норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин
1–11 мес.	≥ 55	< 55			
12–23 мес.	≥ 60	< 60			
24–59 мес.	≥ 62	< 62			
60–143 мес.	≥ 65	< 65			
144–216 мес.	≥ 67	< 67			
≥ 216 мес.	≥ 70	< 70			
Почечная, креатинин (мг/дл)					
0– < 1 мес.	< 0,8	0,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥ 1,6
1–11 мес.	< 0,3	0,3–0,4	0,5–0,7	0,8–1,1	≥ 1,2
12–23 мес.	< 0,4	0,4–0,5	0,6–1,0	1,1–1,4	≥ 1,5
24–59 мес.	< 0,6	0,6–0,8	0,9–1,5	1,6–2,2	≥ 2,3
60–143 мес.	< 0,7	0,7–1,0	1,1–1,7	1,8–2,5	≥ 2,6
144–216 мес.	< 1,0	1,0–1,6	1,7–2,8	2,9–4,1	≥ 4,2
≥ 216 мес.	< 1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	≥ 5,0
Гематологическая					
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	≥ 150	100–149	50–99	20–49	< 20
Печеночная					
Билирубин (мг/дл)	< 1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥ 12
Неврологическая					
Шкала ком Глазго	15	13–14	10–12	6–9	< 6

БИОМАРКЕРЫ СЕПСИСА

Группа	Биомаркеры
Цитокины	1) ФНО- α ; 2) ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18; 3) группа высокой мобильности В1
Рецепторы	1) рецептор к основным продуктам распада глутатиона (RAGE); 2) TLR-4, TLR-2; 3) растворимый триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (sTREM-1); 4) растворимый урокиназовый рецептор к плазминогену (suPAR)
Система коагуляции	1) фактор Виллебранда; 2) исследование кривой активированного частичного тромбопластинового времени; 3) антитромбин; 4) протеин С; 5) тромбомодулин
Белки острой фазы	1) СРБ; 2) пентраксин-3; 3) ПКТ; 4) интерферон- γ -индуцируемый белок 10
Маркеры, экспрессируемые на поверхности клеток либо входящие в клеточную стенку	1) CD14; CD40; CD64; 2) mHLA-DR; 3) маннан, антитела к маннану (анти-маннан); 4) 1,3- β -D-глюкан
Маркеры апоптоза	Gas6
Эндотелиальные маркеры	1) E-селектин; 2) L-селектин; 3) VCAM-1; 4) VEGF; 5) эндокан
Другие	1) сывороточный амилоид А (SAA); 2) ЛПС-связывающий протеин; 3) копептин; 4) предсердный натрий-уретический пептид; 5) белок теплового шока (HSP); 6) лактоферрин; 7) резистин; 8) гелсолин

**ПРОКАЛЬЦИТОНИН: АЛГОРИТМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ**

Прокальцитонин	Наличие инфекции	Рекомендации по введению антибиотиков	Указания
< 0,5 нг/мл	Маловероятна	Прекратить введение антибиотиков	Помимо ПКТ, требуется всегда принимать во внимание клиническую картину заболевания. Если введение антибиотиков прекращено, рекомендуется провести тщательную клиническую оценку
0,5–2 нг/мл	Вероятна	Продолжить введение антибиотиков	Ежедневно измеряйте уровень ПКТ. Прекратите введение антибиотиков, когда уровень ПКТ понизится более чем на 80 % от пикового значения или его абсолютное значение будет < 0,5 нг/мл. Если уровень ПКТ не снижается, возможно, лечение неудачно
≥ 10 нг/мл	Вероятна	Продолжить введение антибиотиков	—

ФАКТОРЫ И ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ СОГЛАСНО КОНЦЕПЦИИ PICO

Фактор	Проявления
Предрасположенность (predisposition)	Возраст, генетические факторы, фоновые заболевания, наличие иммуносупрессивной терапии и др.
Инфекция (infection)	Локализация очага инфекции, возбудитель инфекции
Реакция (response)	Клинические проявления инфекции (повышение температуры, частота сердечных сокращений, уровня лейкоцитоза, концентрации ПКТ, СРБ и др.)
Органная дисфункция (organ dysfunction)	Для оценки степени органной дисфункции используется шкала SOFA

СТАРТОВАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРИ НЕИЗВЕСТНОМ ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ

Место возникновения сепсиса	Варианты антимикробной терапии
Внебольничный сепсис	1) цефепим, или цефотаксим, или цефтриаксон ± метронидазол или клиндамицин; 2) пиперациллин/тазобактам; 3) левофлоксацин ± метронидазол или клиндамицин; 4) эртапенем
Связанный с оказанием медицинской помощи	1) имипенем, или меропенем, или дорипенем + линезолид, или ванкомицин, или тейкопланин, или даптомицин ± колистин 2) цефоперазон/сульбактам + линезолид, или ванкомицин, или тейкопланин, или даптомицин ± колистин

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА С УЧЕТОМ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
<i>Грамположительные микроорганизмы</i>		
Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis — оксациллин-нечувствительные штаммы	Оксациллин, цефазолин	Амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, левофлоксацин
Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis — оксациллин-резистентные штаммы	Ванкомицин, линезолид	Рифампицин + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин); фузидовая кислота + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин)
Streptococcus viridans	Ампициллин, бензилпенициллин	Ванкомицин, цефотаксим, цефтриаксон
Streptococcus pneumoniae	Цефотаксим, цефтриаксон, цефепим	Ампициллин, ванкомицин, имипенем, левофлоксацин, меропенем
Enterococcus faecalis	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин ± гентамицин, линезолид
Enterococcus faecium	Линезолид	Ванкомицин + гентамицин
<i>Грамотрицательные микроорганизмы</i>		
Escherichia coli, Proteus mirabilis	Амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон	Имипенем, меропенем, фторхинолоны, цефепим

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris	Имипенем, меропенем	Амикацин, цефепим, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтриаксон, цiproфлоксацин. Для штаммов, устойчивых к меропенему, альтернативные средства — цефтазидим/авибактам (одобрен FDA для взрослых, а с 2019 г. — для педиатрии, фторхинолоны или колистин (ВШ)
Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp.	Имипенем, меропенем, цефепим	Амикацин, цефотаксим, цефтриаксон, цiproфлоксацин
Acinetobacter spp.	Имипенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам	Ампициллин/сульбактам, цефтазидим + амикацин, цiproфлоксацин + амикацин
Pseudomonas aeruginosa	Меропенем, цефтазидим ± амикацин, цефепим ± амикацин	Имипенем, цефоперазон/сульбактам ± амикацин, цiproфлоксацин ± амикацин
Burkholderia cepacia	Меропенем, цiproфлоксацин	Цефтазидим, цефоперазон, ко-тримоксазол
Stenotrophomonas maltophilia	Ко-тримоксазол	Тикарциллин/клавуланат, доксициклин
Грибы		
Candida spp.	Флуконазол, амфотерицин В	Каспофунгин, микафунгин, анидафунгин

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы	3
Введение	6
Определение понятий	7
Этиология и эпидемиология сепсиса	11
Патогенез сепсиса	18
Классификация сепсиса	27
Клиническая и лабораторная диагностика сепсиса	28
Клинические рекомендации по ведению пациентов с сепсисом и септическим шоком	38
Самоконтроль усвоения темы	47
Список использованной литературы	49
Приложение 1	52
Приложение 2	52
Приложение 3	53
Приложение 4	54
Приложение 5	55
Приложение 6	56
Приложение 7	57
Приложение 8	58
Приложение 9	59
Приложение 10	60
Приложение 11	61
Приложение 12	61
Приложение 13	62
Приложение 14	62