

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра детской анестезиологии и реаниматологии

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2020

УДК 616.944-07-08-039.74-039.35-053.2(075.9)

ББК 55.14я73

Д 44

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 4 от 28.05.2020

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»
от 09 июля 2020 года (протокол № 5)

Авторы:

Кулагин А.Е., заведующий кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кандидат медицинских наук, доцент

Карпов И.А., заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Белорусский
государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

Горбич Ю.Л. заведующий кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кандидат медицинских наук, доцент

Соловей Н.В. доцент кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский
государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук

Горбич О.А., доцент кафедры эпидемиологии УО «Белорусский государственный
медицинский университет», кандидат медицинских наук

Мательский Н.А., врач анестезиолог-реаниматолог РНПЦ «Детской онкологии,
гематологии и иммунологии»

Рецензенты:

Дегтярев Ю.Г., доцент кафедры детской хирургии УО «Белорусский
государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, доцент

Кафедра детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Д 44

Диагностика, принципы неотложной медицинской помощи и интенсивной
терапии сепсиса у детей: учеб.-метод. пособие / А.Е. Кулагин, И.А. Карпов,
Ю.Л. Горбич, Н.В. Соловей, О.А. Горбич, Н.А. Мательский. – Минск:
БелМАПО, 2020. – 35 с.

ISBN 978-985-584-515-8

Учебно-методическое пособие содержит современные представления о этиологии,
диагностики, неотложной медицинской помощи и интенсивной терапии сепсиса у детей.
патологии и классификации шока.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих
образовательные программы переподготовки по специальностям «Анестезиология и
реаниматология», «Инфекционные болезни», а также повышения квалификации врачей-
анестезиологов-реаниматологов, врачей-инфекционистов, врачей-педиатров, может быть полезно
клиническим ординаторам и аспирантам педиатрических и хирургических специальностей.

УДК 616.944-07-08-039.74-039.35-053.2(075.9)

ББК 55.14я73

ISBN 978-985-584-515-8

© Кулагин А.Е. [и др.], 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ЭТИОЛОГИЯ	4
ПАТОГЕНЕЗ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ	10
ДИАГНОСТИКА	16
ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА	22
ПРОФИЛАКТИКА	32
САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ	33
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	34

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис является одной из ведущих причин госпитальной летальности у детей во всех странах мира. Общая летальность в педиатрических ОИТР варьирует в зависимости от региона: Северная Америка – 21%, Европа – 29%, Австралия – 32%, Азия и Африка – 40% (*Weiss S. [et al.], J. Respir Crit. Care Med., 2015.*). При этом остается масса не решенных до конца вопросов начиная от терминологии и заканчивая клиническими рекомендациями.

Сепсис – клинико-патогенетическая форма любого инфекционного заболевания, при которой либо в связи с тяжелым преморбидным фоном, либо из-за высокой вирулентности, большого количества или неестественного пути проникновения микроба в организм резистентность последнего настолько сорвана, что микробные очаги воспаления из мест уничтожения, подавления и локализации микроба превращаются в места их бурного размножения и в источники повторной генерализации (В.Г. Бочоришвили, 1988 г.).

Сепсис – вовлечение в процесс ранней активации как про-, так и противовоспалительного ответа, на фоне серьезных изменений в иммунологических системах: кардиоваскулярной, вегетативной, гормональной, метаболической и антикоагуляционной.

На современном этапе пользуются другим определением. **Сепсис – жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию** (*Sepsis-3. JAMA., 2016; 8.*). При этом, необходимо отметить, что произошел отказ от понятия «тяжелый сепсис» – т.к. сам по себе сепсис – уже тяжелое состояние.

ЭТИОЛОГИЯ

Основными причинами развития сепсиса у детей являются нозокомиальные инфекции. Чаще всего сепсис развивается на фоне инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кровотока и органов брюшной полости (кишечник, желчевыводящие пути и др.), реже мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Сепсис может быть вызван абсолютно любым инфекционным агентом, однако основными возбудителями сепсиса являются бактерии и грибы. Основными бактериальными возбудителям внебольничного сепсиса являются *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus*

agalactiae, метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA), представители семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria spp.*, *Yersinia enterocolitica*. Среди потенциальных возбудителей сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, в настоящее время преобладают представители семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом *K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (преимущественно метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA)), *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium spp.* (*C. perfringens*, *C. septicum*).

Грибковый сепсис преимущественно связан с оказанием медицинской помощи и наиболее часто вызывается грибами родов *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и др.) и *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*). Основными факторами риска развития грибкового сепсиса выступают:

- 1) мультифокальная колонизация грибом,
- 2) длительное использование антибактериальных препаратов,
- 3) наличие центрального венозного катетера,
- 4) обширные интраабдоминальные вмешательства,
- 5) острый (особенно некротизирующий) панкреатит,
- 6) полное парентеральное питание пациента,
- 7) проведение почечно-заместительной терапии на фоне острой почечной недостаточности,
- 8) нейтропения,
- 9) наличие искусственных имплантатов,
- 10) использование препаратов, угнетающих иммунитет (глюкокортико-стероиды, цитостатики, иммуномодуляторы),
- 11) наличие у пациента онкологической патологии (особенно заболеваний системы крови),
- 12) возраст старше 75 лет.

Кроме того, возбудителями сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, в ряде случаев могут являться коагулаза-негативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) при условии исключения

контаминации данными микроорганизмами, которые являются обитателями кожных покровов человека, при заборе крови для микробиологического исследования (см. раздел «Диагностика»).

Считается возможным развитие сепсиса, вызванного вирусами у пациентов на фоне выраженной иммуносупрессии. Основными этиологическими агентами вирусного сепсиса у данной группы пациентов выступают цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус *Varicella-zoster* и вирус Эпштейна-Барр.

Спектр вероятных возбудителей нозокомиальных инфекций, как правило, определяется особенностями конкретного медицинского учреждения, локализация очага инфекции позволяет определить спектр наиболее вероятных возбудителей (таблица 1).

ПАТОГЕНЕЗ

В основе современной концепции патогенеза сепсиса лежат механизмы ответа иммунной системы человека на внедрение патогенных микроорганизмов. Врожденная иммунная система способна обнаруживать внедрение патогенов путем ограниченного числа паттерн-распознающих рецепторов (*PRRs – pattern-recognition receptors*). Данные рецепторы распознают консервативные последовательности, экспрессируемые микроорганизмами, которые известны как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (*PAMPs – pathogen-associated molecular patterns*).

Примерами таких последовательностей являются липополисахарид, продуцируемый всеми патогенными грамотрицательными бактериями, пептидогликан, липопептиды, липотейхоевая кислота (компонент клеточной стенки грамположительных бактерий), флагеллин (белок, задействованный в органеллах движения бактерий) и бактериальная ДНК. Кроме того, паттерн-распознающие рецепторы также способны детектировать эндогенные медиаторы, высвобождаемые при повреждении, сигнализируя макроорганизму о надвигающейся опасности – «алармины» или молекулярные паттерны, связанные с опасностью (*DAMPs – danger-associated molecular patterns*). Наиболее распространенные аллармины – белок теплового шока, фибриноген, гиалуроновая кислота и HMGB-I.

Таблица 1.

**Этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного
очага инфекции**

Локализация первичного очага	Основные возбудители
Внебольничный сепсис	
Неизвестный источник ²	<i>S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, Enterobacteriaceae spp., Bacteroides spp.</i>
Верхние дыхательные пути	<i>Streptococcus spp., S.aureus, H.influenzae, Enterobacteriaceae spp.¹, Bacteroides spp.¹</i>
Нижние дыхательные пути	<i>S. pneumoniae, Legionella spp., S. aureus, Enterobacteriaceae spp.</i>
Одонтогенный сепсис	<i>Fusobacterium spp., Prevotella spp., Bacteroides spp., Streptococcus spp.</i>
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae spp., Enterococcus spp., Bacteroides spp.</i>
Почки, мочевыводящие пути	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>
Инфекции кожи и мягких тканей	<i>S. aureus, Enterobacteriaceae spp., S. pyogenes, анаэробы (реже)</i>
Инфекции органов малого таза	<i>Enterobacteriaceae spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Enterococcus spp., Bacteroides spp.</i>
Сепсис, связанный с оказанием медицинской помощи	
Неизвестный	<i>S. aureus</i> (в том числе MRSA), <i>P. aeruginosa, Acinetobacter spp., Enterobacteriaceae spp.</i> (в том числе БЛРС+), анаэробы
Катетер-ассоциированная инфекция кровотока	<i>S. aureus, CNS, P. aeruginosa, Acinetobacter spp., Enterobacteriaceae spp., (K. pneumoniae, Enterobacter spp.), Enterococcus spp., Candida spp.</i>
Ранняя вентилятор-ассоциированная пневмония	<i>S.pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis, MSSA</i>
Поздняя вентилятор-ассоциированная пневмония	<i>MRSA, P.aeruginosa, Acinetobacter spp., Enterobacteriaceae spp.</i> (БЛРС+)
Интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза	<i>Enterobacteriaceae spp., B. fragilis, Enterococcus spp., P. aeruginosa, Acinetobacter spp., MRSA</i>

Локализация первичного очага	Основные возбудители
Инфекции мочевыводящих путей (в том числе ассоциированные с использованием мочевых катетеров)	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (<i>Enterobacter</i> spp., <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Proteus</i> spp.), <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов	<i>S. aureus</i> (чаще MRSA), <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., анаэробы
Инфекции ЦНС после нейрохирургических вмешательств	<i>Acinetobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> (чаще MRSA)
Нозокомиальная инфекция у пациента с нейтропенией или иммунодефицитом другого генеза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
Новорожденные дети	Стрептококки группы В, <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>L.monocytogenes</i>

¹ – являются возбудителями при развитии сепсиса на фоне затяжных и хронических синуситов, отитов, острого и хронического мастоидита.

² – источник сепсиса считается неизвестным, если при обследовании пациента не был обнаружен первичный очаг.

Ключевую роль в инициации клеточного врожденного иммунитета играет специфическое семейство паттерн-распознающих рецепторов, получивших название толл-лайн рецепторы (*TLR – toll-like receptor*). Толл-лайн рецепторы передают сигнал клеткам иммунной системы через ряд промежуточных белков (*MyD88, TIRAP, TRIF и TRAM*), которые являются протеинкиназами, участвующими в распознавании и ответе на молекулы микробов. В распознавании бактерий и индукции врожденного иммунитета задействованы и другие рецепторы, например, цитоплазматические паттерн-распознающие рецепторы семейства NOD (*NLRs – NOD-like receptors*), однако их роль в патогенезе сепсиса менее изучена по сравнению с *TLRs*. Триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках (*TREM-1*) в свою очередь усиливают иммунный ответ, опосредованный толл-лайн и *NOD*-лайн рецепторами.

Результатом стимуляции вышеуказанных рецепторов является активация продукции в цитозоле клеток иммунной системы ядерного фактора каппа-би (NF- κ B), который проникает в ядро, связывается с участками инициации транскрипции и вызывает транскрипцию медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 β , хемокинов и т.д.).

В благоприятных случаях, воспалительный ответ контролируется путем внутриклеточной сигнализации, продукции антагонистов, нейтрализующих провоспалительные цитокины, продукцией противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-10) и подавлением экспрессии «провоспалительных» генов. В то же время при сепсисе, по окончательно невыясненным пока причинам, нормальный полезный для макроорганизма воспалительный ответ, сражающийся с инфекцией, трансформируется в системный воспалительный ответ (SIRS – синдром системного воспалительного ответа) вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов и дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами с преобладанием первых. Данное явление получило название *цитокиновый шторм*. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов приводит к гиперпродукции радикалов кислорода, супероксид анионов и нитрата азота, способствуя повреждениям тканей и дальнейшему усилению воспалительных реакций.

Одновременно с продукцией провоспалительных цитокинов нарастает компенсаторный синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, антагониста рецепторов ИЛ-1, трансформирующего фактора роста β , растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли α и ИЛ-1, глюкокортикостероидов), которые уменьшают явления воспаления, но вызывают длительное состояние иммуносупрессии (*иммунный паралич*). Данное явление получило название синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) и также является, по сути, дисфункцией иммунной системы, но уже в другую сторону, предрасполагая к неконтролируемому иммунной системой развитию инфекционного процесса и дополнительному повреждению органов и тканей за счет жизнедеятельности микроорганизмов.

Результатом вышеприведенных изменений является нарушение гомеостаза, проявляющегося 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, как следствие – нарушение адекватного снабжения органов и тканей кислородом и питательными веществами, что в свою очередь приводит к развитию полиорганной недостаточности. В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые, дистальные по отношению к цитокинам факторы повреждающего воздействия: промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высокой концентрации (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, перекисного окисления липидов, нейромедиаторы), продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), токсины кишечного происхождения - индол, скатол, путресцин.

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. Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной, трудноуловимой. Однако и этот «проскок» способен запускать у предрасположенных лиц выброс провоспалительных цитокинов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Впервые консенсусный подход к постановке диагноза сепсиса, в основу которого было положено понятие синдрома системного воспалительного ответа, был выработан в 1991 году на совместной конференции Американского общества специалистов по заболеваниям грудной клетки и Международного общества реаниматологов (ACCP/SCCM). Принятые определения сепсиса и сопутствующих состояний претерпели ряд существенных изменений, и согласно действующей в настоящее время классификации SEPSIS-3 выделяют: *сепсис и септический шок*.

Сепсис – жизнеугрожающее нарушение функции органа или органов, развивающаяся вследствие патологического ответа макроорганизма на инфекцию.

Нарушение функции органа (органов) в данном случае определяется как резкое изменение оценки состояния пациента по шкале SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment – Оценки вторичной [сепсис-ассоциированной] недостаточности органов) ≥ 2 пункта обусловленное инфекцией (таблица 2).

При этом следует учитывать, что в случае отсутствия на более раннем этапе оказания медицинской помощи оценки состояния пациента по шкале SOFA ее предыдущее значение принимается за ноль.

Шкала SOFA предназначена преимущественно для использования у подростков и взрослых в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где оказывается медицинская помощь подавляющему большинству пациентов с сепсисом. Ее использование в других отделениях, особенно в приемных отделениях и на этапе оказания амбулаторной или скорой медицинской помощи является затруднительным. С другой стороны, диагноз сепсиса должен иметь возможность установить врач любой специальности, обладающий минимальным оснащением, так как задержка с постановкой данного диагноза, а соответственно и задержка с назначением антимикробной терапии, значительно повышают летальность у пациентов с сепсисом. Поэтому для использования за пределами отделений реанимации и интенсивной терапии, а также для экстренной примерной оценки нарушения функции органа (органов) у тяжелых пациентов или пациентов, состояние которых быстро ухудшается, возможно использовать быстрый вариант шкалы SOFA (quick SOFA [qSOFA] – табл. 3). При этом, как и в шкале SOFA, значимым считается появление 2-х и более признаков, указанных в шкале qSOFA.

Таблица 2.

Шкала оценки вторичной (сепсис-ассоциированной) недостаточности органов

(SOFA – Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment score)

Орган (сис-тема органов)	Значение шкалы SOFA				
	0	1	2	3	4
<i>Дыхательная система:</i>					

Орган (система органов)	Значение шкалы SOFA				
	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ , мм.рт.ст. (кПа)	≥ 400 (≥ 53,3)	< 400 (< 53,3)	< 300 (< 40)	< 200 (< 26,7) с респираторной поддержкой	< 100 (< 13,3) с респираторной поддержкой
Коагуляция:					
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень:					
общий билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система*	АД _{ср} ≥ 70 мм рт.ст.	АД _{ср} < 70 мм рт.ст.	Допамин < 5 или добутамин (любая доза)	Допамин 5,1–15 или Адреналин ≤ 0,1 или Норадrenalин ≤ 0,1	Допамин > 15 или Адреналин > 0,1 или Норадrenalин > 0,1
Центральная нервная система:					
Значение по шкале оценки комы Глазго	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки:					
Креатинин, мкмоль/л	< 110	110–170	171–299	300–440	> 440
Диурез, мл/день				< 500	< 200

$A_{D_{cp}}$ – среднее артериальное давление; P_{aO_2} – парциальное давление кислорода; F_{iO_2} – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе.

* Дозы катехоламинов даны из расчета мкг/кг/мин как минимум в течение 1 часа.

Таблица 3.

**Быстрый вариант шкалы оценки вторичной
(сепсис-ассоциированной) недостаточности органов
(qSOFA – quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment score)**

Критерии:
Частота дыхания ≥ 22 /минуту
Нарушение сознания
Систолическое АД ≤ 100 мм рт.ст.

Резкое изменение оценки состояния пациента по шкале qSOFA на ≥ 2 балла, обусловленное инфекцией, позволяет поставить предположительный диагноз сепсиса и требует госпитализации пациента с дальнейшей оценкой его состояния по полной шкале SOFA.

В педиатрической практике, особенно у детей первых лет жизни, использование шкалы SOFA практически невозможно из-за ряда физиологических особенностей на различных этапах развития ребенка. В настоящее время для педиатрической практики разработана и используется так называемая педиатрическая шкала SOFA (табл. 4).

Таблица 4.

**Педиатрическая шкала оценки вторичной
(сепсис-ассоциированной) недостаточности органов
(pSOFA – Pediatric Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment score)**

Орган (система органов)	Значение шкалы pSOFA				
	0	1	2	3	4
Дыхательная система:					
P_{aO_2}/F_{iO_2} , мм.рт.ст./% или SpO_2/F_{iO_2} ¹	≥ 400	$< 300-399$	$200-299$	$100-199$ с респираторной поддержкой	< 100 с респираторной поддержкой
	≥ 292	$264-291$	$221-264$	$148-220$ с респираторной	< 148 с респираторной

				поддержкой	поддержкой
Коагуляция:					
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	≥ 150	100–149	50–99	20–49	< 20
Печень:					
общий билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система:					
<i>Среднее АД в рамках возрастной группы или инфузия вазопрессоров; мм рт.ст. или мкг/кг/мин²</i>					
< 1 месяца	≥ 46	< 46	Допами н ≤ 5 или добутам ин (любая доза)	Допамин 5,1–15 или Адреналин $\leq 0,1$ или Норадре- налин $\leq 0,1$	Допамин > 15 или Адреналин $> 0,1$ или Норадре- налин $> 0,1$
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			
Центральная нервная система:					
Значение по шкале оценки комы Глазго ³	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки:					
<i>Креатинин в рамках возрастной группы, мкмоль/л</i>					
< 1 месяца	< 71	71–87	88–105	106–140	≥ 141
1–11 мес.	< 26	26–43	44–70	71–105	≥ 106
12–23 мес.	< 35	35–52	53–96	97–131	≥ 132
24–59 мес.	< 53	53–78	79–140	141–202	≥ 203
60–143 мес.	< 62	62–96	97–158	159–229	≥ 230
144–216 мес.	< 88	88–149	150–255	256–370	≥ 371
> 216 мес.	< 106	106–176	177–308	309–441	≥ 442

PaO_2 – парциальное давление кислорода; FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; SpO_2 – периферическая сатурация.

¹ – значения $SpO_2 \leq 97\%$ включаются в расчет;

² – дозы катехоламинов даны из расчета мкг/кг/мин как минимум в течение 1 часа

³ – используется педиатрическая модификация шкалы ком Глазго

Вне зависимости от модификации шкалы SOFA (для взрослых пациентов, для пациентов детского возраста) ее значение должно рассчитываться за период в 1 сутки (24 часа). В течение 24-часового промежутка для оценки пациента по шкале SOFA используется наихудшее значение каждого из показателей, включенных в шкалу и отражающих состояние 6 систем организма. В случае, если за 24 часа значение показателя не определялось (не было зафиксировано), его значение считается нормальным и в оценке пациента по шкале SOFA для характеристики соответствующей системы указывается 0 (ноль).

Септический шок – подвид сепсиса в основе которого лежат выраженные нарушения циркуляции, патологические изменения в клетках и метаболизме достаточно глубокие, чтобы в значительной степени увеличивать летальность. Септический шок диагностируется, когда на *фоне сепсиса сохраняется гипотензия, требующая введения вазопрессоров* для достижения среднего АД ≥ 65 мм рт.ст. (подростки и взрослые); уровень лактата > 2 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии. У детей можно рассматривать среднее АД в пределах $\pm 10-15\%$ возрастной нормы.

Кроме вышеприведенной международной классификации сепсиса существует еще несколько классификаций, используемых в клинической практике:

В зависимости от *места возникновения* сепсис подразделяется на:

- ✓ Внебольничный сепсис.
- ✓ Сепсис, связанный с оказанием медицинской помощи (нозокомиальный сепсис).

В зависимости от *этиологического агента*:

- Бактериальный.
- Грибковый.
- Вирусный.
- Смешанной этиологии.

В зависимости от *места локализации первичного инфекционного очага*:

- ✓ Пневмогенный.
- ✓ Одонтогенный.
- ✓ Уросепсис
- ✓ Интраабдоминальный.
- ✓ Катетер-ассоциированный.

✓ Криптогенный – сепсис, когда местонахождение первичного инфекционного очага не установлено по результатам обследования пациента.

В зависимости от **клинического течения**:

– Острейший (фульминантный, молниеносный) – сепсис, при котором клиническая картина заболевания разовьется в первые часы или по крайней мере сутки.

– Острый – сепсис, протекающий в сроки до 3 месяцев от начала заболевания.

– Подострый (затяжной) – сепсис, протекающий в сроки от 3 до 6 месяцев.

ДИАГНОСТИКА

Постановка (или подозрение на наличие) диагноза сепсиса входит в функциональные обязанности врача любой специальности вне зависимости от стажа и места работы.

В настоящее время международным экспертным сообществом настоятельно рекомендуется ежедневный скрининг тяжелых пациентов, имеющих риск инфицирования, особенно пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, для своевременного выявления как минимум клинических признаков сепсиса и как можно более раннего начала адекватной антимикробной и патогенетической терапии.

Микробиологическое исследование крови. «Золотым стандартом» в диагностике сепсиса является бактериологическое исследование периферической крови (гемокультура).

Клиническая значимость регистрации бактериемии:

– подтверждение диагноза и определение этиологии инфекционного процесса;

– доказательства механизма развития (например, катетер-ассоциированный сепсис);

– для некоторых ситуаций аргументация тяжести течения патологического процесса (например, инфекционный эндокардит);

– обоснование выбора или смены режима антибиотикотерапии;

– оценка эффективности терапии.

Отсутствие бактериемии не должно исключать возможность диагноза сепсиса при наличии других его критериев сепсиса!

При соблюдении строгих требований к правильному забору материала и использовании современных микробиологических методик положительная гемокультура при сепсисе наблюдается более чем в 50% случаев. При выделении типичных патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, грибы) для постановки диагноза, как правило, достаточно одного положительного результата. Однако при выделении микроорганизмов, являющихся кожными сапрофитами и способных контаминировать образец (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуются как минимум две положительные гемокультуры.

Для проведения адекватного микробиологического исследования крови следует строго соблюдать следующие правила:

1. Кровь для исследования необходимо брать до назначения антибиотиков. Если пациент уже получает антибактериальную терапию, то кровь следует брать непосредственно перед очередным введением препарата.

2. Стандартом исследования крови на стерильность является забор материала из двух периферических вен с интервалом до 30 мин, при этом из каждой вены кровь необходимо отбирать в два флакона (со средами для выделения аэробов и анаэробов). Забор крови на самом пике лихорадки не повышает чувствительности метода.

3. Дополнительно рекомендуется произвести забор крови из каждого сосудистого катетера, если он был установлен за 48 часов или более до исследования.

4. Кровь для исследования необходимо брать из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии.

5. Брать кровь из периферической вены следует, тщательно соблюдая правила асептики. Кожу в месте венепункции дважды обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение 1 мин. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70% спиртом. Каждую пробу (около 10 мл крови или в объеме, рекомендованном инструкцией производителя флаконов) забирают в отдельный шприц.

6. При наличии установленного (предполагаемого) инфекционного очага следует проводить микробиологическое исследование субстрата (мочи, ликвора, мокроты и т.д.) из вероятного очага инфекции и периферической крови. Если из предполагаемого очага инфекции и периферической крови выделяется один и тот же микроорганизм, его этиологическую роль в развитии сепсиса следует считать доказанной.

7. При наличии факторов риска грибковой этиологии сепсиса дополнительно следует выполнять посев крови на специальные селективные среды (среда Сабуро).

Биологические лабораторные маркеры сепсиса. Одним из наиболее значимых ограничений использования бактериологического исследования крови для подтверждения диагноза является продолжительное время, необходимое для выполнения данного исследования (не менее 72 часов). Кроме того, гемокультура может быть ложноотрицательной у пациентов, заболевание которых вызвано медленно растущими микроорганизмами, микроорганизмами, требующими особых условий культивирования или присутствующими в малых концентрациях, а также у пациентов, получающих на момент взятия крови для исследования антимикробную терапию. Вследствие этого в настоящее время наблюдается интенсивное развитие методик, основанных на определении различных биологических лабораторных маркеров (биомаркеров). Существующие в настоящее время биомаркеры сепсиса позволяют более эффективно исключать наличие инфекции, чем подтверждать ее присутствие, т.е. обладают в основном отрицательной предикативной ценностью. Биомаркеры также потенциально могут использоваться для прогнозирования развития органной дисфункции, для определения режима эмпирической антибактериальной терапии, а также контроля за эффективностью проводимого лечения.

Из всего многообразия разработанных биомаркеров сепсиса только некоторые имеют доказательную базу, основанную на крупных международных рандомизированных исследованиях, и широко внедрены в клиническую практику: С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) преимущественно для идентификации бактериальной этиологии, маннан/анти-маннан и 1,3-β-D-глюкан – для грибковой этиологии сепсиса. Однако стоит отметить, что даже эти маркеры не являются строго специфичными для подтверждения наличия инфекции и, соответственно, наличия сепсиса.

С-реактивный белок. Уровень С-реактивного белка (СРБ), как острофазового белка, повышается практически при любом состоянии, сопровождающемся развитием воспалительной реакции и разрушением клеток, в том числе при ревматоидном артрите. Кроме того, его повышение происходит через 12–24 часа от начала инфекционного процесса, что резко снижает его диагностическую ценность в начальном периоде сепсиса, когда эффект от начатой антимикробной терапии максимален. Учитывая неспецифичность СРБ, изменения его уровня в динамике обладают большей диагностической ценностью, чем однократное определение.

Прокальцитонин. Прокальцитонин (ПКТ) представляет собой предшественник гормона кальцитонина и присутствует в сыворотке крови здоровых людей в очень низких концентрациях (0,033 нг/мл). Однако при развитии инфекционного процесса в течение 2–4 часов его уровень повышается более чем в 1000 раз, достигая пика через 6–8 часов. Пороговым значением, указывающим на необходимость назначения антибактериальной терапии при наличии клинической симптоматики, служит повышение уровня ПКТ свыше 0,25 мкг/л. При получении ПКТ ниже 0,25 мкг/л, но сохраняющемся подозрении на наличие бактериальной инфекции, рекомендуется повторно определить уровень прокальцитонина через 6–24 часа. При отсутствии роста уровня ПКТ в динамике, вероятность наличия бактериальной инфекции не превышает 5%.

Рекомендуется динамическое определение уровня прокальцитонина (1 раз в 2–3 дня) у пациентов, находящихся на антибактериальной терапии для контроля за эффективностью проводимой терапии и определения времени ее отмены. Снижение ПКТ на 25–35% в течение 3 дней указывает на эффективность проводимой антибактериальной терапии. Снижение ПКТ на 80–90% от максимального уровня, зафиксированного у данного пациента, может служить основанием для отмены антибактериальной терапии.

Определение прокальцитонина особенно актуально для дифференциальной диагностики бактериального сепсиса, однако необходимо учитывать, что его уровень может быть ниже порогового значения (0,25 мкг/л) у пациентов с дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточностью, а также у пациентов с тяжелыми множественными сопутствующими заболеваниями, что связано с более медленным ростом уровня ПКТ у данной категории пациентов. Кроме того, ложноотрицательные низкие уровни ПКТ могут наблюдаться на ранних этапах инфекционного процесса (в первые 6 часов), у пациентов с подострым

эндокардитом, а также при локализованных инфекциях. Высокие ложноположительные уровни ПКТ могут наблюдаться:

- у новорожденных детей в первые 48 часов после рождения;
- в первые 72 часа после тяжелой травмы, обширного хирургического вмешательства, обширных ожогов, применения иммуноглобулинов и прочих лекарственных средств, стимулирующий выделение провоспалительных цитокинов;
- у пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями;
- у пациентов с малярией, вызванной *Pl. falciparum*;
- у пациентов с продолжительным или тяжелым кардиогенным шоком, продолжительным нарушением кровоснабжения органов;
- у пациентов с мелкоклеточным раком легкого или с С-клеточной карциномой щитовидной железы;
- у пациентов с острым панкреатитом;
- у пациентов с инфарктом миокарда;
- у реципиентов после пересадки почки.

В вышеперечисленных случаях как ложноотрицательных, так и ложноположительных значений ПКТ при наличии подозрения на бактериальный сепсис также рекомендуется повторить определение уровня прокальцитонина через 6–24 часа. При отсутствии динамики уровня ПКТ назначение/продолжение антибактериальной терапии не показано.

Маннан/анти-маннан, 1,3-β-D-глюкан. Ввиду длительного времени, необходимого для выполнения микологического исследования крови (не менее 5 суток), а также его чувствительности не превышающей 50–75%, при подозрении на грибковую этиологию сепсиса и наличии возможности, одновременно с посевом крови на специальную питательную среду необходимо выполнить определение уровня 1,3-β-D-глюкана или маннана/анти-маннана в сыворотке крови ввиду высокой отрицательной предикативной ценности обоих методов в отношении наиболее частых возбудителей грибковых инфекций в общесоматических стационарах *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*

Пресепсин (sCD14-ST). Кроме вышеперечисленных биомаркеров достаточно широко обсуждается возможность использования в диагностике сепсиса пресепсина (ПСП). Данный маркер является чрезвычайно перспективным с позиций патофизиологии сепсиса, так как представляет продукт превращений мембранного белка (рецептора)

моноцитов/макрофагов (mCD14) под воздействием эндотоксинов бактериальной клетки, уровень которого повышается только при воспалительных процессах, сопровождающихся фагоцитозом и коррелирует с их выраженностью и тяжестью течения. Однако в настоящее время данный биомаркер не рекомендован для рутинного использования в клинической практике вследствие недостаточной стандартизации.

Другие методы диагностики сепсиса. В диагностике сепсиса также возможно использовать методики, основанные на исследовании крови с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (SeptiFast[®], SeptiTest[®] и др.) или гибридизации *in situ* (например, PNA-FISH – *Peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization*), которые позволяют определить этиологию септического процесса в течение нескольких часов после забора материала от пациента, причем их чувствительность и специфичность достигает 94–99% и 98%, соответственно.

Однако в настоящее время данные методики можно применять лишь как дополнение к традиционному микробиологическому исследованию, так как они отлично идентифицируют микроорганизм, но неспособны дать детальную информацию о его чувствительности к антимикробным лекарственным средствам. Дополнительными негативными моментами являются: способность идентифицировать только заранее predetermined спектр микроорганизмов и относительно высокая вероятность ложноположительных результатов исследования в связи с контаминацией.

Говоря о диагностике сепсиса и особенно ранней диагностики септического шока необходимо отметить, что у детей в идеале **септический шок должен быть диагностирован по клиническим признакам:**

- ✓ гипотермия или гипертермия;
- ✓ изменение психического статуса;
- ✓ периферическая вазодилатация (теплый шок) или вазоконстрикция с капиллярным наполнением > 2 секунд (холодный шок)

до развития гипотензии. Таким образом врач должен оценивать клиническую картину (не забывать про температурную реакцию), лабораторные данные (уровень лейкоцитов, тромбоцитов) и уровень биомаркеров сепсиса.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

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 основные задачи:

- контроль очага воспаления – персистирующий воспалительный очаг резко увеличивает тяжесть течения сепсиса и летальность:
 - хирургическая санация,
 - антимикробные препараты (не эффективны 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.

1. 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, 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, медиастените 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.

2. Антимикробная терапия при сепсисе. Важнейшими элементами антибактериальной терапии, влияющими на исход заболевания, являются её *адекватность и время назначения с момента установления диагноза.*

При выборе антибиотика необходимо принимать во внимание следующие факторы:

- тяжесть состояния пациента;
- место возникновения (внебольничные условия или стационар);
- локализацию инфекции;
- состояние иммунного статуса;
- аллергологический анамнез;
- функцию почек.

В эмпирическую терапию сепсиса должны входить препарат или препараты, активные в отношении всего спектра предполагаемых возбудителей, и способные проникать и накапливаться в достаточной концентрации в органе или ткани, где расположен первичный септический очаг. *Комбинированная антимикробная терапия однозначно рекомендуется при развитии сепсиса у пациентов на фоне нейтропении, а также у пациентов с сепсисом, вызванным мультирезистентными микроорганизмами (например, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* или *A.baumannii*).* Варианты стартовой антимикробной терапии рассмотрены в таблице 5.

Таблица 5.

Стартовая антимикробная терапия сепсиса в зависимости от места возникновения при неизвестном первичном очаге

Место возникновения сепсиса	Варианты антимикробной терапии
Внебольничный сепсис	цефепим или цефотаксим или цефтриаксон ± метронидазол или клиндамицин; пиперациллин/тазобактам; левофлоксацин ± метронидазол или клиндамицин; моксифлоксацин; эртапенем
Связанный с оказанием	Имипенем или меропенем или дорипенем + линезолид или ванкомицин или тейкопланин или даптомицин ± колистин

медицинской помощи	Цефоперазон/сульбактам + линезолид или ванкомицин или тейкопланин или даптомицин ± колистин
--------------------	---

В случае назначения в качестве эмпирической антимикробной терапии нескольких препаратов ее продолжительность не должна превышать 3–5 дней, так как после получения данных микробиологического исследования и установления этиологии сепсиса следует отменить препараты, не оказывающие воздействия на микроорганизм, вызвавший развитие септического процесса (деэскалационная терапия).

При сепсисе антимикробные препараты необходимо вводить только внутривенно (при невозможности, на ранних этапах терапии – внутрикостно), подбирая максимальные дозы и режимы дозирования по уровню клиренса креатинина. Ограничением к применению препаратов для приема внутрь и внутримышечного введения являются высокая вероятность нарушения функции всасывания в ЖКТ и/или нарушение периферической перфузии и лимфооттока в мышечных тканях.

Применение антибактериальной терапии не означает необходимости одновременного назначения противогрибковых препаратов с целью профилактики инфекции, вызванной грибами. Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивных грибковых инфекций рекомендуется только для пациентов с высоким риском возникновения данного осложнения.

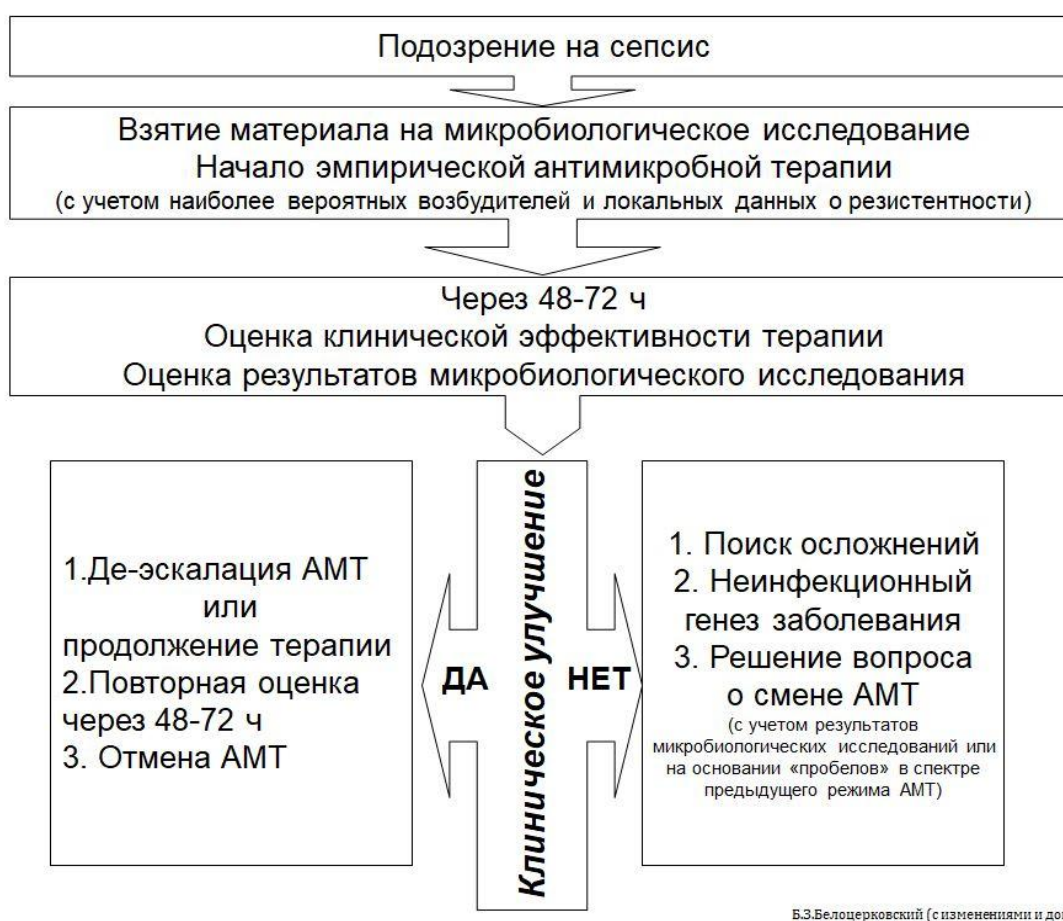
Длительность адекватной антибактериальной терапии обычно не должна превышать 5–10 дней. Как правило, более длительная антибактериальная терапия требуется при:

- сохранении некоторых клинических симптомов сепсиса на фоне общей положительной динамики заболевания;
- наличии не дренированных очагов инфекции;
- стафилококковом (особенно вызванном MRSA) или грибковом сепсисе;
- локализации септического очага в костях или эндокарде;
- наличии у пациента иммунодефицита (в т.ч. нейтропении).

Необходимо добиться устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном инфекционном очаге, доказать исчезновение бактериемии и отсутствие новых инфекционных очагов, купировать реакцию системного воспаления. Для контроля эффективности, а также определения времени отмены антибактериальной терапии, возможно использование

биомаркеров сепсиса (см. раздел «Диагностика»).

Следует отметить, что оценку клинической эффективности, проводимой эмпирической антибактериальной терапии необходимо проводить минимум через 48 часов после ее начала (рисунок 1). При клинической эффективности антибактериальную терапию продолжают проводить стартовыми препаратами с последующей деэскалацией после определения этиологии сепсиса. При отсутствии клинического эффекта antimicrobные препараты необходимо заменить с учетом результатов микробиологического исследования или, если таковых не имеется, на



препараты, перекрывающие пробелы в активности стартовых антибиотиков, принимая во внимание возможную резистентность возбудителей.

Рисунок 1 – Алгоритм проведения антибактериальной терапии при сепсисе.

3. Патогенетическая терапия сепсиса и септического шока

Целями интенсивной терапии сепсиса у подростков и взрослых являются поддержание:

- ЦВД ≥ 8 мм рт.ст. (12–15 мм рт.ст. для пациентов на ИВЛ);
- АД_{ср} ≥ 65 мм рт.ст.; (в интервале 60–90 мм рт.ст., при АД_{ср} > 90 мм рт.ст. – вазодилататоры);
- сатурация венозной крови (SvO₂) $\geq 70\%$, но менее 80 – 85% (сверхвысокие значения отражают или митохондриальную дисфункцию или чрезмерно агрессивную терапию);
- SaO₂ $\geq 93\%$, PaO₂ > 80 мм рт.ст. (оптимально 90 мм рт.ст.), PaCO₂ 35–45 мм рт.ст.;
- лактат плазмы $\leq 2,2$ ммоль/л.

В случае отсутствия возможности измерить сатурацию крови, возможно, использовать уровень молочной кислоты (лактата) для контроля адекватности перфузии тканей. Снижение уровня лактата до нормальных значений (при условии того, что он был изначально повышен) свидетельствует о нормализации перфузии тканей.

Прежде чем рассмотреть следующие аспекты терапии, необходимо отметить, что у *детей сепсис и септический шок обычно ассоциируются с выраженной гиповолемией* и поэтому дети хорошо отвечают на агрессивное восстановление объёма. 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 (СВ)*.

Снижение доставки кислорода 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 «холодный шок», при инвазивном контроле была выявлена вазодилатация (Davis A.L. et al., 2017). Холодный шок у детей (встречается намного чаще, чем у взрослых) – это катехоламин-рефрактерный низкий СВ и высокое ОПСС. Вот почему у всех пациентов с сепсисом и тем более 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). А также помнить, что новорожденные и дети младшего возраста имеют больший риск развития ОРДС по сравнению с подростками и взрослыми.

3.1. Инфузионная терапия

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

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. Помнить о высоком риске развития перегрузки объемом (гепатомегалия, отек легких) и целесообразности раннего применения вазоактивных препаратов. При наличии возможности проведения почечно-заместительной терапии можно в течение первого часа болюсами по 10–20 мл/кг вводить до 40–60 мл/кг.

Оптимальные инфузионные среды – сбалансированные солевые растворы и раствор альбумина. Инфузионная терапия проводится под тщательным контролем гемодинамических показателей (АД систолическое, диастолическое, пульсовое, среднее; ЧСС, диурез, лактат, симптом «бледного пятна»).

3.2. Вазоактивные препараты

Назначение вазоактивных препаратов необходимо при септическом шоке. 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», препаратом 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. В

периферические вены используют вазоактивные препараты в разведении в 5–10 раз выше, чем в центральные. Введение вазоактивных препаратов целесообразно начинать после инфузии 40 мл/кг, если на этом фоне сохраняются признаки не адекватной периферической перфузии.

Вазопрессин (в дозе до 0,03 ЕД/мин) также может быть добавлен к норадреналину с целью достижения целевого артериального давления при недостаточном клиническом эффекте последнего или для снижения дозы норадреналина (слабая рекомендация).

Допамин может быть использован в качестве альтернативы норадреналину (начальная доза 5–10 мкг/кг в мин) только у пациентов с низким риском тахикардий, пациенты с абсолютной или относительной брадикардией, а также при отсутствии адреналина или норадреналина. Также 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: 1) применение норадреналина сопровождается развитием выраженных аритмий; 2) персистирующая артериальная гипотензия на фоне повышенного или нормального сердечного выброса; 3) в качестве «терапии последней линии», когда с помощью других препаратов и низких доз вазопрессина не удается достигнуть целевых значений АД_{ср}.

3.3. Инотропная 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 инотропный эффект при: 1) появлении признаков сердечной недостаточности – повышении центрального венозного давления (выше 15 мм рт. ст.) и давления заклинивания легочной артерии, снижении сердечного выброса; 2) сохранении признаков гипоперфузии органов и тканей несмотря на достижение целевого АД_{ср} и нормоволемии. Назначают в первые 6 часов терапии на фоне инфузионной терапии и вазопрессоров.

Если на фоне титрования адреналина и/или норадреналина имеет место нормализация показателей АД, но сохраняется низкий сердечный выброс и высокие значения ОПСС – целесообразно рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов фосфодиэстеразы.

3.4. Применение глюкокортикостероидов

Применение глюкокортикостероидов показано пациентам только при септическом шоке при условии, что стабильная гемодинамика не достигается при применении адекватной инфузионной терапии и вазопрессорных средств. Помимо этого, глюкокортикостероиды могут назначаться 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 препарата выбора следует использовать гидрокортизон, как наиболее физиологичный из имеющихся глюкокортикостероидов. У подростков и взрослых используют 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, при отсутствии гидрокортизона возможно использование глюкокортикостероида без выраженной минералокортикоидной активности – флюдрокортизона в дозе 50 мкг/сут. *per os* (при условии сохраненной функции желудочно-кишечного тракта).

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

3.5. 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. Обязательный учет всей клинико-лабораторной картины.

Тромбоциты назначаются больным сепсисом при их содержании в крови $\leq 10000 \text{ мм}^3$ и в отсутствие кровотечения. При значительном риске кровотечения они показаны при содержании $< 20000 \text{ мм}^3$. При предстоящих

операциях с массивной кровопотерей обеспечить уровень тромбоцитов крови $\geq 50000 \text{ мм}^3$.

3.6. Контроль уровня глюкозы крови

У пациентов с развившимся сепсисом коррекцию гипергликемии следует начинать при уровне глюкозы свыше 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.

3.7. 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.

3.8. 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 низкомолекулярные гепарины возможно применение нефракционированного гепарина.

При наличии противопоказаний к использованию гепаринов профилактику тромбообразования следует проводить с помощью механических мероприятий (компрессионные чулки, приспособления, обеспечивающие последовательную компрессию нижних конечностей и др.).

У детей не рекомендуется плановая профилактика тромбозов глубоких вен.

3.9. Профилактика стрессовых язв

Профилактика должна проводиться пациентам с сепсисом или септическим шоком и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (коагулопатии, ИВЛ ≥ 48 часов, 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.

3.10. 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.

3.11. Современные подходы к искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ)

Наличие сепсиса у подростков и взрослых само по себе не требует перевода пациента на ИВЛ. Основным показанием для искусственной вентиляции легких является снижение эффективности дыхания:

- $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт.ст. (острый респираторный дистресс-синдром);
- частота дыхания больше 30 в 1 мин, на фоне значительной работы дыхательной мускулатуры;
- $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст. на фоне проводимой оксигенотерапии.

Дети при септическом шоке обычно переводятся на ИВЛ. Подбираются режимы обеспечивающие нормовентиляцию. После восстановления у пациента адекватного дыхания от применения ИВЛ следует отказаться.

3.12. Искусственное питание

Сепсис ведет к выраженным метаболическим нарушениям, которые варьируют в зависимости от распространенности инфекционного процесса и чаще всего проявляются гиперметаболическим статусом. Кроме этого, дисфункция органов также влияет на энергетический баланс. Поэтому у таких пациентов 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.

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

ПРОФИЛАКТИКА

Показана эффективность некоторых сравнительно простых профилактических мер в отношении развития сепсиса:

- предупреждение травмы слизистых оболочек;
- соблюдение санитарных требований с целью предупреждения контаминации кожи и слизистых оболочек эндогенной флорой;
- профилактика инфицирования ожоговой поверхности;
- адекватная периоперационная антибиотикопрофилактика хирургических пациентов;
- соблюдение правил постановки и ухода за катетерами (сосудистыми, мочевыми) с максимально ранним их удалением при исчезновении необходимости в их дальнейшем использовании;
- изоляция пациентов, колонизированных экстремально- и панрезистентными микроорганизмами, с выделением отдельного медицинского персонала для оказания им медицинской помощи;
- соблюдение принципов гигиены рук медицинскими работниками и посетителями;
- вакцинация пациентов высокого риска (например, пациентов с асплинией конъюгированной, а затем полисахаридной пневмококковой вакциной).

В настоящее время для профилактики сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, можно рекомендовать использование хлоргексидина глюконата для деконтаминации ротоглотки с целью снижения риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с тяжелым сепсисом, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Кроме того, возможно тестирование методик селективной деконтаминации полости рта и селективной деконтаминации кишечника с целью снижения количества случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии в конкретной организации здравоохранения.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите формы сепсиса в соответствии с международной классификацией SEPSIS-3:

- а) тяжелый сепсис
- б) сепсис
- в) септический цитокиновый шторм
- г) септический шок
- д) синдром системного воспалительного ответа

2. Укажите возбудителей, характерных для внебольничного сепсиса:

- а) *Streptococcus pneumoniae*
- б) *Streptococcus pyogenes*
- в) *Acinetobacter baumannii*
- г) *Pseudomonas aeruginosa*
- д) метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA)

3. Укажите критерии, которые включает в себя шкала qSOFA (быстрая SOFA):

- а) лихорадка свыше 38°C
- б) лейкоцитоз свыше $25 \times 10^9/\text{л}$
- в) систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт.ст.
- г) среднее артериальное давление > 65 мм рт.ст.
- д) нарушение сознания

4. Укажите биомаркеры, которые могут быть использованы для диагностики и контроля за течением сепсиса:

- а) интерферон-альфа
- б) простоциклин
- в) прокальцитонин
- г) С-реактивный белок
- д) 1,3-β-D-глюкан

5. Укажите вазопрессор, являющийся лекарственным средством первого ряда при септическом шоке:

- а) адреналин
- б) дофамин
- в) вазопрессин
- г) норадреналин
- д) окситоцин

Ответы на вопросы для самоконтроля: 1 – Б, Г; 2 – А, Б; 3 – В, Д; 4 – В, Г, Д; 5 – Г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная:

1. Анестезия и интенсивная терапия у детей ; 4-е издание ; пер. и доп. / В.В. Курек, А.Е. Кулагин, Д.А. Фурманчук. – М. : Мед.лит., 2019. – С. 343–373.
2. Сепсис: диагностика, принципы антимикробной и поддерживающей терапии : учебно-методическое пособие / И.А. Карпов [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 28 с.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение : практ. руководство / под ред. Б.Р. Гельфанда ; 4-е изд., доп. и перераб. – Москва : МИА, 2017. – 408 с.
4. Хирургический сепсис у новорожденных и детей грудного возраста: терминология, клиника, диагностика, принципы терапии : учеб.-метод. пособие / В.А. Кепеть, А.Е. Кулагин, И.Г. Германенко. – Минск : БГМУ, 2012. – 75 с.

Дополнительная:

1. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей / А.У. Лекманов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 61–69.
2. American College of Critical Care Medicine Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. / A.L. Davis [et al.] // Crit. Care Med., – 2017. – Vol. 45. – P. 1061–1093.
3. Handbook of sepsis / ed. by W.J. Wiersinga, C.W. Seymour. – Cham : Springer, 2018. – 268 p.
4. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis- associated organ dysfunction in children / S.L. Weiss [et al.] // Intensive Care Med., 2020. – Vol 46 (Suppl 1). – P 10–67.

Учебное издание

Кулагин Алексей Евгениевич
Карпов Игорь Александрович
Горбич Юрий Леонидович
Соловей Никита Владимирович
Горбич Ольга Александровна
Мательский Никита Александрович

ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 09.07.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,31. Уч.- изд. л. 1,76. Тираж 70 экз. Заказ 164.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.