

# Современные подходы к ведению пациентов с сепсисом

23-25 мая в г. Одессе состоялся IV Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl». В мероприятии приняли участие ведущие ученые и эксперты из Украины, а также их зарубежные коллеги из Франции, Германии, Италии, Молдовы, России, Израиля. Участники конгресса обсудили современные подходы к диагностике и лечению многих заболеваний и патологических состояний, с которыми врачам-интенсивистам часто приходится сталкиваться в своей практике. Особое внимание было уделено терапии сепсиса, который вот уже много десятилетий остается одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. В данном обзоре предлагаем читателям ознакомиться с некоторыми из докладов, в которых изложены современные взгляды на патогенез и интенсивную терапию сепсиса.



О принципиально важных моментах в лечении сепсиса и септического шока рассказал член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черный.

Докладчик напомнил, что согласно современным представлениям под термином «сепсис» подразумевается патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в виде генерализованного (системного) воспаления. Вследствие прогрессирования воспалительного процесса, вызванного микроорганизмами, происходит массивная продукция медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, оказывают повреждающее воздействие на эндотелий сосудов. Это приводит к нарушению сосудистой проницаемости, развитию ишемии органов и тканей, полиорганной недостаточности.

Выраженность органной дисфункции вследствие инфекции оценивают по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). Наличие септического шока констатируют при выявлении у пациента персистирующей артериальной гипотензии, требующей применения вазопрессоров несмотря на адекватную инфузионную терапию для поддержания среднего артериального давления  $\geq 65$  мм рт. ст. в сочетании с уровнем лактата  $>2$  ммоль/л.

У пациентов с подозрением на сепсис или септический шок до начала антибактериальной терапии рекомендуется провести микробиологическое исследование при условии, что оно не приведет к существенной задержке начала терапии. С этой целью можно успешно применять современные диагностические системы. Например, использование системы FilmAggra для идентификации бактериальных изолятов крови позволяет в течение часа правильно идентифицировать 98% мономикробных культур по генам бактерий. У системы масс-спектрометрии VITEK данный показатель составляет около 94%.

Применение антибиотикотерапии в многопрофильной больнице и конкретных стационарах должно основываться на ежедневных данных постоянного регионального микробиологического мониторинга.

До идентификации возбудителя необходимо назначить эмпирическую антибиотикотерапию с учетом всех возможных возбудителей. Предпочтение рекомендуется отдавать дэскалационному методу эмпирической антибиотикотерапии, который ассоциируется с более низкой летальностью и уменьшает риск развития резистентности у больных с тяжелым сепсисом и септическим

шоком. Пациенты высокого риска или высокой степени тяжести состояния (тяжелый физический статус, пожилой возраст, снижение иммунного статуса) должны изначально получать комбинированную антибактериальную терапию. Это может быть карбапенем (имипенем, меропенем либо дорипенем) в комбинации с пиперациллином/тазобактамом; левофлоксацин или цефепим в комбинации с метронидазолом.

При сепсисе, вызванном метициллинрезистентным золотистым (MRSA) и эпидермальным (MRSE) стафилококком, не должны применяться все доступные  $\beta$ -лактамы антибиотики (включая пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы), клиндамицин, аминогликозиды. В таком случае показаны гликопептиды, линезолид, цефтаролин, даптомицин.

Важным моментом терапии сепсиса является восполнение объема внутрисосудистой жидкости. Комитет фармаконадзора по оценке рисков (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), который входит в состав Европейского медицинского агентства, не рекомендует применять растворы гидроксиэтилкрахмала у пациентов с сепсисом или у больных, находящихся в критическом состоянии. В качестве препаратов первой линии при терапии септического шока целесообразно использовать сбалансированные растворы кристаллоидов с резервной щелочностью. Единственным безопасным для пациентов с сепсисом коллоидным раствором является альбумин. Его использование можно рассмотреть у лиц с сепсисом и гипотальбуемией.

Гемодинамический ответ на инфузионную терапию большими болюсными нагрузками (20-30 мл/кг) может приводить к перегрузке объемом. Поэтому P. Marik и R. Bellomo (2016) в своем обзоре по инфузионной терапии сепсиса рекомендуют проводить предварительное «тестирование» ответа на инфузионную терапию путем болюсного введения 200-500 мл жидкости с последующим проведением теста с подъемом ноги и мониторингом сердечного выброса.

Несостоятельность иммунной системы при сепсисе проявляется иммунным дистрессом, что требует соответствующей коррекции. Иммуноглобулинотерапия при сепсисе основывается на представлениях о противомикробных, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах антител. В настоящее время используются три вида препаратов иммуноглобулинов: поливалентный иммуноглобулин, содержащий почти исключительно IgG; иммуноглобулин, обогащенный IgM и IgA; моноклональные специфические иммуноглобулины, в частности антитела к эндотоксину. Наибольшая доказательная база накоплена в отношении поливалентного IgG-содержащего

иммуноглобулина. В Украине высокоочищенный поливалентный IgG представлен препаратом Биовен.

Эффективность иммуноглобулинов для внутривенного использования при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе доказана рядом метаанализов, выполненных специалистами Кокрановского сообщества. Так, в японских рекомендациях по ведению сепсиса указывается, что применение внутривенных иммуноглобулинов сокращает продолжительность проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), увеличивает выживаемость пациентов с сепсисом. Рекомендуемая доза иммуноглобулина на курс лечения составляет от 0,2 до 1 г/кг и вводят ее в течение не менее 3 дней.

На сегодняшний день иммуноглобулины позиционируют как средство второго ряда для лечения сепсиса при высоком риске летального исхода наряду с антибиотикотерапией. В то же время некоторые исследователи считают целесообразным применение иммуноглобулинов при бактериальном сепсисе в качестве препарата первого ряда наряду с антибиотикотерапией.



Доктор медицинских наук, профессор Алексей Николаевич Нестеренко ознакомил присутствующих с основными положениями Международного руководства по ведению сепсиса и септического шока (пересмотр 2016 года) (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016).

## Стартовая интенсивная терапия

Сепсис и септический шок – неотложные состояния, поэтому в обновленных Международных рекомендациях по ведению сепсиса и септического шока рекомендуется начинать интенсивную терапию немедленно. Уже в течение первых 3 ч необходимо начать лечение вызванной сепсисом гипоперфузии с использованием инфузии растворов кристаллоидов в дозе как минимум 30 мл/кг. После стартовой инфузионной терапии объем дальнейшего инфузионного лечения должен быть пересмотрен в зависимости от гемодинамического статуса пациента. У больных с септическим шоком, нуждающихся в вазопрессорной поддержке, рекомендуется удерживать целевое среднее артериальное давление не ниже 65 мм рт. ст.

## Скрининг сепсиса и повышение эффективности его диагностики

Согласно Международному руководству для всех больниц должны быть разработаны программы по повышению эффективности мероприятий,

направленных на выявление сепсиса у тяжелых пациентов и пациентов высокого риска по развитию сепсиса.

## Диагностика

Необходимо, чтобы соответствующие обычные микробиологические исследования (включая посевы крови) проводились до начала антибактериальной терапии у пациентов с подозрением на сепсис или септический шок, если ожидание результатов исследования не приведет к существенной задержке начала антибактериальной терапии.

## Противомикробная терапия

Рекомендуется после постановки диагноза как можно быстрее использовать внутривенные противомикробные препараты/антибиотики – в течение одного часа при сепсисе или септическом шоке. Задержка с назначением антибактериальной терапии существенно ухудшает прогноз выживаемости. Показано, что каждый час отсрочки начала адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациентов на 7,6% (A. Kumar, 2006).

Эмпирическую противомикробную терапию следует начинать препаратами широкого спектра действия с использованием одного или более противомикробных средств у пациентов с проявлениями сепсиса или септического шока, чтобы охватить все возможные патогены (включая бактериальные и, возможно, грибковые или вирусные). У пациентов с сепсисом или септическим шоком рекомендуется использовать режим дозирования антибактериальных препаратов на основе их фармакокинетики/фармакодинамики. Эксперты полагают, что на начальном этапе лечения септического шока комбинированную эмпирическую антибактериальную терапию (с применением по меньшей мере двух антибиотиков разных классов) следует направить на наиболее вероятный бактериальный патоген (патогены). Комбинированная антибактериальная терапия не должна рутинно использоваться при большинстве других опасных инфекционных процессов, включая бактериемию или сепсис без септического шока.

Если установлен патогенный микроорганизм или его чувствительность к антибактериальным препаратам и/или отмечается улучшение клинической картины, рекомендуется сузить эмпирическую антибактериальную терапию. Если комбинированная терапия используется для лечения септического шока, следует провести дэскалацию с прекращением комбинированной терапии в течение нескольких первых дней при улучшении клинической картины и/или наличии данных, свидетельствующих о разрешении инфекции.

Не рекомендуется длительное системное проведение антимикробной профилактики у пациентов с тяжелыми воспалительными процессами неинфекционного происхождения (например, тяжелый панкреатит, ожоговая травма).

Эксперты полагают, что продолжительность противомикробной терапии в течение 7-10 дней достаточна для большинства опасных патогенов, вызывающих развитие сепсиса и септического шока.

Более длительные курсы показаны пациентам с медленной положительной клинической динамикой, с недренированным очагом инфекции, при бактериемии, вызванной Staphylococcus aureus, при некоторых грибковых и вирусных инфекциях или при иммунодефиците, включая нейтропению.

Рекомендуется проводить ежедневную оценку на предмет деэскалации противомикробной терапии у пациентов с сепсисом или септическим шоком. Эксперты считают, что исследование уровня прокальцитонина в крови может стать основанием для принятия решения о прекращении эмпирической антибактериальной терапии пациентам с начальными проявлениями сепсиса, у которых впоследствии не было выявлено достаточных доказательств о наличии очага инфекции.

Кроме того, показатели уровня прокальцитонина могут быть использованы для «управления» антибактериальным лечением — помочь выделить пациентов с бактериальными инфекциями, которым показана антибиотикотерапия, а также определить ее продолжительность. Если уровень данного маркера превышает 0,5 нг/мл, антибактериальную терапию следует продолжить, менее 0,1 нг/мл — антибактериальную терапию можно отменять.

Инфузионная терапия

Инфузионную терапию рекомендуется проводить до тех пор, пока будет существовать необходимость в улучшении гемодинамики. Для замещения объема внутрисосудистой жидкости у пациентов с сепсисом и септическим шоком на стартовом этапе инфузионной интенсивной терапии следует использовать сбалансированные растворы кристаллоидов или физиологический раствор.

Эксперты предлагают использовать альбумин в дополнение к растворам кристаллоидов на начальном этапе инфузионной интенсивной терапии и для замещения объема внутрисосудистой жидкости у пациентов с сепсисом и септическим шоком, когда пациенты нуждаются в значительном количестве кристаллоидов. У пациентов с сепсисом и септическим шоком для замещения объема внутрисосудистой жидкости эксперты не рекомендуют применять растворы гидроксипропилкрахмала.

Вазоактивные препараты

В качестве препарата выбора первой линии вазопрессоров рекомендуется использовать норадреналин. Для уменьшения дозы норадреналина эксперты рекомендуют добавить вазопрессин (до 0,03 ед/мин) или адреналин с целью повышения уровня среднего артериального давления до целевого.

В качестве альтернативного норадреналину вазопрессорного препарата предлагается использовать дофамин, однако только у тщательно подобранных пациентов (например, у пациентов с низким риском тахикардии и абсолютной или относительной брадикардии). Не рекомендуется применение низких доз дофамина с целью нефропротекции.

У пациентов с признаками стойкой гипоперфузии, несмотря на адекватную инфузионную нагрузку и использование вазопрессорных препаратов, предлагается использовать добутамин. Эксперты считают, что всем пациентам, получающим вазопрессоры, следует установить артериальную линию (катетер) как только это будет возможно при наличии ресурсов.

Кортикостероиды

Не рекомендуется применять внутривенное введение гидрокортизона в лечении септического шока, если гемодинамику можно стабилизировать с помощью адекватной водной нагрузки и вазопрессорной терапии. Если же стабилизация недостижима, следует назначить гидрокортизон в дозе 200 мг/сут.

Препараты крови

Эксперты рекомендуют трансфузию эритроцитарной массы только в случае снижения уровня гемоглобина <70 г/л у взрослых в отсутствии отягчающих состояний, таких как ишемия миокарда, тяжелая гипоксемия или острая кровопотеря (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

Для лечения связанной с сепсисом анемии использование эритропоэтина не рекомендуется. Для коррекции свертывающей системы в отсутствие кровотечения или планируемых инвазивных вмешательств не следует использовать свежзамороженную плазму.

Иммуноглобулины

По мнению авторов многочисленных исследований, дополнительными возможностями, которые открываются для применения иммуноглобулинов в терапии сепсиса, пренебрегать не стоит. Препараты иммуноглобулинов содержат специфические антитела против различных бактерий, токсинов и вирусов. Соединяясь с антигеном, иммуноглобулины проявляют опсонизирующий эффект и модулируют систему комплемента, нейтрализуют действие токсинов и вирусов, подавляют выработку провоспалительных цитокинов, имеют антителозависимую бактерицидную активность, непосредственно воздействующую на клеточную стенку патогенных микроорганизмов.

Несостоятельность иммунной системы при сепсисе проявляется иммунным дистрессом и требует целенаправленной иммунокоррекции. С целью адьювантной (заместительной) иммуноотрпной терапии сепсиса обособлено использование человеческого донорского иммуноглобулина для внутривенного введения. Эффективность иммуноглобулинов для внутривенного введения при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе доказана рядом метаанализов, проведенных специалистами Кокрановского сообщества (M.M. Alejandria et al., 2013; M.O. Soares et al., 2012). Использование иммуноглобулина донорского человеческого для внутривенного применения входит в действующие японские рекомендации по ведению пациентов с сепсисом.

На отечественном фармацевтическом рынке качественных препаратов человеческого иммуноглобулина G не так уж много. Украинские врачи-интенсивисты хорошо знакомы с человеческим донорским иммуноглобулином для внутривенного введения Биовен производства компании Биофарма.

Антикоагулянты

Согласно рекомендациям международных экспертов не рекомендуется применение антитромбина, а также отсутствуют данные относительно эффективности назначения тромбомодулина и гепарина для лечения сепсиса и септического шока.

Искусственная вентиляция легких

Рекомендовано применение целого дыхательного объема 6 мл/кг по сравнению с 12 мл/кг для взрослых пациентов с сепсис-индуцированным

острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), верхний предел давления плато должен составлять не более 30 см вод. ст. У больных с тяжелой формой сепсис-индуцированного ОРДС при соотношении PaO2/FiO2 <150 рекомендовано применение маневра рекрутмента и вентиляции в положении на животе.

Не следует проводить высокочастотную ИВЛ у взрослых пациентов с сепсис-индуцированным ОРДС, а также длительное время применять миорелаксанты (более 2 сут).

Седация

Эксперты рекомендуют вводить к минимуму продленную и периодическую седацию пациентов с сепсисом, которым проводят ИВЛ.

Контроль гликемии

Начинать введение инсулина следует при уровне глюкозы крови (после двукратного определения) >10 ммоль/л. Рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови каждые 1-2 ч до тех пор, пока данный уровень и скорость инфузии инсулина не будут постоянными. После этого контроль гликемии проводится каждые 4 ч. Если у больного установлен артериальный катетер, пробы крови следует брать именно из него (то есть не капиллярную кровь).

Введение натрия гидрокарбоната

Эксперты не рекомендуют рутинное применение раствора бикарбоната натрия с целью улучшения показателей гемодинамики и/или уменьшения

потребности в вазопрессорной поддержке при условии уровня pH ≥ 7,15.

Профилактика тромбозов и тромбоэмболий

У больных с сепсисом и септическим шоком рекомендуется проведение фармакологической тромбопрофилактики путем применения нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярного (НМГ) гепарина. При отсутствии противопоказаний к применению отдается предпочтение НМГ перед НФГ. При наличии противопоказаний к применению фармакологической профилактики венозного тромбоза рекомендованы механические меры профилактики. Оптимальным методом профилактики венозных тромбозов является использование комбинированной фармакологической и механической профилактики.

Профилактика стрессовых язв желудочно-кишечного тракта

При наличии факторов риска развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) авторы Международного руководства рекомендуют проводить профилактику стресс-индуцированных язв у пациентов с сепсисом и септическим шоком. С этой целью назначают препараты группы ингибиторов протонной помпы и антагонистов H2-рецепторов. Не рекомендуется профилактику стрессовых язв у пациентов без факторов риска развития ЖКК.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Advertisement for BIOVEN 10% (Human Normal Immunoglobulin for intravenous administration). The ad includes a large image of the product box, the text 'ИНФОРМАЦИЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ' at the top, and 'BIOVEN 10% Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення' in large letters. It also contains detailed text about the drug's composition, indications, and usage, along with the Biopharma logo and contact information at the bottom.