

Предоставлено
Вам



This site is not intended for use in the Russian Federation



Сепсис и септический шок

Авторы: **Paul M. Maggio**, MD, MBA, Stanford University Medical Center

Последний полный пересмотр/исправление Февраль 2018 выполнен: Paul M. Maggio, MD, MBA

([Шок](#)).

Сепсис представляет собой клинический синдром с развитием жизнеугрожающей органной дисфункции, вызванный нарушением регуляции ответа на инфекцию. В условиях септического шока присутствует критическое снижение перфузии тканей; также может возникнуть острая недостаточность многих органов, в том числе легких, почек и печени. Наиболее частыми причинами у иммунокомпетентных пациентов являются различные виды грамположительных и грамотрицательных бактерий. Обуславливающими факторами у пациентов с иммунодефицитом могут быть нетипичные виды бактериальной или грибковой инфекции. Симптомами являются лихорадка, гипотония, олигурия и помутнение сознания. Диагноз основывается на клинических исследованиях в сочетании с результатами бактериологического посева, указывающими на наличие инфекции; раннее выявление и лечение имеют решающее значение. В качестве лечения используют агрессивную инфузионную реанимацию, антибиотики, хирургическое удаление инфицированного участка или некротической ткани, дренаж гнойных выделений и поддерживающую терапию.

Сепсис представляет собой спектр заболеваний с риском смерти, колеблющимся от умеренного (например, 10%) до значительного (например, > 40%) в зависимости от различных возбудителей и факторов со стороны хозяина, наряду со своевременностью выявления и предоставления соответствующего лечения.

Септический шок является разновидностью сепсиса со значительно повышенным уровнем смертности в связи с серьезными нарушениями кровообращения и/или клеточного метаболизма. Септический шок предполагает наличие персистирующей гипотонии (определяется как потребность в вазопрессорах для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст., и уровень сывороточного лактата > 18 мг/дл [2 ммоль/л], несмотря на реанимационные мероприятия, проведенные в достаточном объеме [1]).

Понятие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), которое определяется специфическими нарушениями жизненно важных функций и результатами лабораторных исследований, уже давно используется для выявления сепсиса на ранних стадиях. Однако было обнаружено, что критерии ССВО имеют недостаточную чувствительность и специфичность при повышенном риске смерти, что является основным аспектом использования такой концептуальной модели. Отсутствие специфичности может быть обусловлено тем, что ССВО чаще является адаптивным, а не патологическим ответом.

Справочные материалы

1. [Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al:](#) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:801–810, 2016.

Этиология

Большинство случаев септического шока вызвано внутрибольничными грамотрицательными бактериями или грамположительными кокками и часто возникает у пациентов с ослабленным иммунитетом и у пациентов с хроническими заболеваниями. Реже возбудителями являются грибы рода *Candida*. Следует заподозрить послеоперационную инфекцию (глубокую или поверхностную) в качестве причины септического шока у

пациентов, которые недавно перенесли операцию. Неспецифическая, редкая форма шока, вызванная токсинами стафилококков и стрептококков называется синдромом токсического шока.

Септический шок встречается чаще у новорожденных (Неонатальный сепсис), у пожилых людей и беременных женщин. Предрасполагающие факторы включают:

- Сахарный диабет
- Цирроз печени
- Лейкопению (особенно, связанную с раком или лечением цитотоксическими лекарственными средствами)
- Наличие инвазивных устройств (в том числе эндотрахеальных трубок, сосудистых или мочевых катетеров, дренажей и других инородных материалов)
- Первоочередным лечением являются антибиотики или кортикостероиды

К наиболее распространенным локализациям инфекции относятся легкие, мочевые и желчные пути и ЖКТ.

Патофизиология

Патогенез септического шока полностью не изучен. Воспалительные агенты (например, бактериальный токсин) провоцируют выработку провоспалительных медиаторов, включая ФНО и ИЛ-1. Эти цитокины вызывают нейтрофильно-эндотелиальную клеточную адгезию, активируют механизмы свертывания крови и обуславливают образование микротромбов. Они также способствуют высвобождению других медиаторов, включая лейкотриены, липоксигеназу, гистамин, брадикинин, серотонин и ИЛ-2. Им противостоят противовоспалительные медиаторы, такие как ИЛ-4 и ИЛ-10, в результате механизма обратной отрицательной связи.

Сначала артерии и артериолы расширяются, уменьшается периферическое артериальное сопротивление; сердечный выброс, как правило, увеличивается. Этот этап называется тепловым шоком. Позже, сердечный выброс может уменьшиться, падает АД (с или без увеличения периферического сопротивления), и появляются типичные признаки шока.

Даже на стадии увеличенного сердечного выброса, вазоактивные медиаторы приводят к тому, что кровоток минует капилляры (распределительный дефект). Ослабленный капиллярный ток из этого шунтирования наряду с капиллярной обструкцией микротромбами уменьшают доставку кислорода и снижают выведение углекислого газа и других продуктов распада. Гипоперфузия приводит к дисфункции, а иногда и к недостаточности одного или более органов, включая почки, легкие, печень, мозг и сердце.

Коагулопатия может развиваться из-за внутрисосудистой коагуляции с участием основных факторов свертывания крови, усиленного фибринолиза, и чаще комбинации обоих.

Клинические проявления

Симптомы и признаки сепсиса могут быть малозаметными и часто легко принимаются за проявления других заболеваний (например, белая горячка, первичная дисфункция сердца, эмболия легочной артерии), особенно у послеоперационных больных. У пациентов с сепсисом, как правило, отмечаются: лихорадка, тахикардия, обильное потоотделение и тахипноэ; АД остается в норме. Также могут присутствовать другие признаки инфекции, являющейся ричиной сепсиса. По мере ухудшения состояния больного с сепсисом или при развитии септического шока ранним симптомом, особенно у пожилых людей и маленьких детей, может быть спутанность сознания или снижение активности. АД снижается, однако кожа остается парадоксально теплой. Позже, конечности становятся прохладными и бледными с периферическим цианозом. Дисфункция органов приводит к появлению дополнительных симптомов и признаков в зависимости от пораженного органа (например, олигурия, одышка).

Диагностика

- Клиническая картина
- АД, частота сердечных сокращений и мониторинг кислородного статуса
- Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, уровень электролитов, креатинина и лактата
- Показания инвазивного центрального венозного давления (ЦВД), РаО₂ и сатурации кислорода в центральной вене (ScvO₂)

- Бактериологический посев крови, мочи и других потенциальных очагов инфекции, в том числе из ран у пациентов после операции

Сепсис подозревают, когда у пациента с известной инфекцией развиваются системные симптомы воспаления или органной дисфункции. Аналогичным образом, у пациентов с необъяснимыми признаками системного воспаления необходимо изучить наличие инфекционных заболеваний в анамнезе, провести медицинский осмотр и лабораторные исследования, которые включают общий анализ мочи и бактериологический посев мочи (особенно у пациентов с постоянными катетерами), бактериологический посев крови и посевы других подозрительных жидкостей организма. Пациентам с подозрением на хирургическую или скрытую причину сепсиса может потребоваться УЗИ, КТ или МРТ в зависимости от предполагаемого источника. При тяжелом сепсисе уровни С-реактивного белка и прокальцитонина в крови часто повышены и могут облегчить постановку диагноза, но эти показатели не являются специфичными. Диагноз основывается прежде всего на клинических проявлениях. Другие причины шока (например, гиповолемия, инфаркт миокарда) должны быть исключены с помощью анамнеза, медицинского осмотра, электрокардиограммы и анализа кардиомаркеров в сыворотке крови. Даже в отсутствие ИМ гипоперфузия, обусловленная сепсисом, может привести к появлению признаков ишемии на электрокардиограмме, включая неспецифические отклонения ST-T, инверсии зубца Т, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы.

Важно выявить дисфункцию органа как можно раньше. Был разработан ряд систем оценки, но шкала динамической оценки органной недостаточности (шкала SOFA) и шкала quick SOFA (qSOFA) были одобрены в отношении риска смерти и являются относительно простыми в использовании.

С помощью **критериев шкалы qSOFA** выявляют пациентов, которым необходимо провести дальнейшие клинические и лабораторные исследования (должны присутствовать все 3 критерия):

- Частота дыхания ≥ 22 /мин
- Изменение мышления
- Систolicкое АД ≤ 100 мм рт. ст.

Оценка по шкале SOFA является более надежной, но требует проведения лабораторных исследований ([Шкала динамической оценки органной недостаточности \(SOFA\)](#)).

Шкала динамической оценки органной недостаточности (SOFA)

Параметры	Оценка: 0	Оценка: 1	Оценка: 2	Оценка: 3	Оценка: 4
P_{aO_2}/F_{IO_2}	≥ 400 мм рт. ст. (53,3 кПа)	< 400 мм рт. ст. (53,3 кПа)	< 300 мм рт. ст. (40 кПа)	< 200 мм рт. ст. (26,7 кПа) при наличии респираторной поддержки	< 100 мм рт. ст. (13,3 кПа) при наличии респираторной поддержки
Тромбоциты	$\geq 150 \times 10^3/\text{мкл}$	< 150	< 100	< 50	< 20
Билирубин	$\geq 1,2$ мг/дл (20 мкмоль/л)	1,2–1,9 мг/дл (20–32 мкмоль/л)	2,0–5,9 мг/дл (33–101 мкмоль/л)	6,0–11,9 мг/дл (102–204 мкмоль/л)	$> 12,0$ мг/дл (204 мкмоль/л)
Сердечно-сосудистая система	САД ≥ 70 мм рт. ст.	САД < 70 мм рт. ст.	Допамин < 5 мкг/кг/мин в течение ≥ 1 ч или Добутамин в любой дозе	Допамин 5,1–15 мкг/кг/мин в течение ≥ 1 ч или Эпинефрин $\leq 0,1$ мкг/кг/мин в течение ≥ 1 ч или Норэпинефрин $\leq 0,1$ мкг/кг/мин в течение ≥ 1 ч	Дофамин > 15 мкг/кг/мин в течение ≥ 1 ч или Эпинефрин $> 0,1$ мкг/кг/мин в течение ≥ 1 ч или Норэпинефрин $> 0,1$ мкг/кг/мин в течение ≥ 1 ч
Оценка по Шкале комы Глазго*	15 баллов	13–14 баллов	10–12 баллов	6–9 баллов	< 6 баллов
Креатинин	$< 1,2$ мг/дл (110 мкмоль/л)	1,2–1,9 мг/дл (110–170 мкмоль/л)	2,0–3,4 мг/дл (171–299 мкмоль/л)	3,5–4,9 мг/дл (300–400 мкмоль/л)	$> 5,0$ мг/дл (440 мкмоль/л)
Диурез	—	—	—	< 500 мл/день	< 200 мл/день

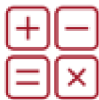
* Более высокий балл указывает на лучшее состояние неврологических функций.

F_{IO_2} = фракция вдыхаемого O_2 ; кПа = килопаскаль; САД = среднее артериальное давление; P_{aO_2} = парциальное давление кислорода артериальной крови.

По материалам [Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock \(sepsis-3\). JAMA 315:801-810, 2016.](#)

КЛИНИЧЕСКИЙ КАЛЬКУЛЯТОР:

[Шкала комы Глазго](#)



Проводят ОАК, ГСАК, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, анализ уровней электролитов в сыворотке, азота, мочевины крови и креатинина, P_{CO_2} и проб печени. Измерение уровня лактата в сыворотке или сатурации кислорода в центральной вене ($ScvO_2$) (или сразу оба анализа) могут помочь в определении лечения.

Количество лейкоцитов может быть уменьшено ($< 4\,000/\text{мкл}$) или увеличено ($> 15\,000/\text{мкл}$), а количество ПМЯ-клеток может снизиться до 20%. В ходе развития сепсиса количество лейкоцитов может увеличиваться или уменьшаться в зависимости от тяжести сепсиса или шока, иммунологического статуса пациента и этиологии инфекции. Одновременное использование кортикостероидов может увеличить количество лейкоцитов и, таким образом, маскировать изменения в анализах, связанные с проявлениями болезни.

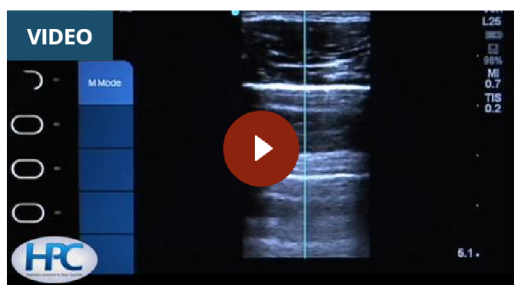
Гипервентиляция с дыхательным алкалозом (низкий P_{aCO_2} и повышенный pH крови) появляется рано, как реакция компенсации метаболического ацидоза. Уровень сывороточного бикарбоната обычно низкий, а уровни лактата в сыворотке и крови повышаются. Шок прогрессирует, метаболический ацидоз ухудшается, и снижается pH крови. Раннее развитие [гипоксемической дыхательной недостаточности](#) приводит к снижению соотношения $P_{aO_2}:F_{IO_2}$, а

иногда и к выраженной гипоксемии с $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст. Диффузные инфильтраты на рентгенограмме грудной клетки могут появляться вследствие развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Уровень мочевины и креатинина обычно прогрессивно возрастают в результате почечной недостаточности. Значения билирубина и трансаминазы могут повыситься, хотя клинически выраженная печеночная недостаточность редко встречается у пациентов с нормальными исходными функциональными пробами печени.

У большинства пациентов с тяжелым сепсисом развивается относительная недостаточность коры надпочечников (т. е. нормальный или немного повышенный исходный уровень кортизола, который не увеличивается в значительной степени в ответ на дальнейший стресс или экзогенный АКТГ). Функция надпочечников может быть проверена путем измерения сывороточного кортизола в 8 часов утра, уровень < 5 мг/дл считается неадекватным. При другом подходе уровень кортизола можно измерять до и после введения 250 мкг синтетического АКТГ; повышение уровня < 9 мкг/дл считают недостаточным. Тем не менее, при резистентном септическом шоке проведение анализов на кортизол не требуется перед началом кортикостероидной терапии.

Измерения гемодинамики с помощью центрально-венозного или легочно-артериального катетера (Мониторинг и обследование тяжелобольных пациентов : Методика) могут использоваться, когда неясен тип шока или необходимы большие объемы жидкости (например, $> 4\text{--}5$ литров 0,9% физиологического раствора в течение более, чем 6–8 ч). Эхокардиография, проведенная у постели больного в ОИТ, является практичным и неинвазивным альтернативным методом контроля гемодинамики. При септическом шоке сердечный выброс увеличивается, а периферическое сосудистое сопротивление уменьшается, в то время как при других формах шока сердечный выброс, как правило, снижается, а периферическое сосудистое сопротивление увеличивается. Показатели ЦВД и давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) вероятнее всего будут в норме при септическом шоке, в отличие от гиповолемического, обструктивного или кардиогенного шока.

Экспресс-метод ультразвукового исследования при шоке и гипотонии.



Прогноз

Общая смертность пациентов с септическим шоком уменьшается и на сегодняшний день составляет в среднем от 30 до 40% (в диапазоне от 10 до 90%, в зависимости от особенностей пациента). Неудовлетворительные результаты часто связаны с отказом от раннего начала интенсивной терапии (например, в течение 6 ч после предположения диагноза). Установлено, что после тяжелого лактат-ацидоза с декомпенсированным метаболическим ацидозом, особенно в сочетании с полиорганной недостаточностью, септический шок, скорее всего, будет необратимым и летальным.

КЛИНИЧЕСКИЙ КАЛЬКУЛЯТОР:

Шкала MEDS: шкала оценки
смертности, связанной с
сепсисом в отделениях
реаниматологии



Лечение

- Восстановление перфузии с помощью внутривенных вливаний, иногда – сосудосуживающих препаратов
- Поддержание уровня кислорода
- Антибиотики широкого спектра действия
- Наблюдение за очагом инфекции
- Иногда – другие поддерживающие меры (например, кортикостероиды, инсулин)

Пациенты с септическим шоком должны лечиться в отделении интенсивной терапии. Требуется почасовой контроль за следующими показателями:

- ЦВД, ДЗЛА или ScvO₂,
- Пульсоксиметрия
- Газовый состав артериальной крови
- уровни глюкозы, лактата и электролитов в крови,
- Функции почек

Диурез является хорошим показателем почечной перфузии и, как правило, измеряется с помощью постоянного катетера. Возникновение олигурии (например, менее около 0,5 мл/кг/ч) или анурии, или повышение уровня креатинина может сигнализировать о грозящей почечной недостаточности.

Следование руководству по доказательной медицине и формальным протоколам для своевременной диагностики и лечения сепсиса, как было доказано, уменьшает смертность и продолжительность пребывания в больнице.

Восстановление перфузии

Внутривенное вливание – первый метод, используемый для восстановления перфузии. Предпочтительно использование кристаллоидного изотонического раствора (например, 0,9% натрия хлорида). Некоторые клиницисты добавляют альбумин в начальную болюсную дозу при вливании пациентам с тяжелым сепсисом или септическим шоком; альбумин является более дорогим, чем кристаллоид, но обычно представляет собой безопасное дополнение к кристаллическому раствору. Растворы на основе крахмала (например, гидроксиэтиловый крахмал) связаны с повышенной смертностью и не должны использоваться. Сначала быстро вводят 1 л кристаллического раствора. Большинству пациентов требуется минимум 30 мл/кг в первые 4-6 ч. Тем не менее, целью терапии является не введение определенного объема жидкости, а достижение реперфузии тканей, не вызывая отека легких из-за перегрузки жидкостью.

Для оценки успешности реперфузии используют ScvO₂ и клиренс лактата (т.е. процентное изменение уровня лактата в сыворотке крови). Целевое значение ScvO₂ составляет $\geq 70\%$. Целевое значение клиренса лактата – от 10 до 20%. Риск отека легких можно контролировать путем оптимизации предварительной нагрузки; жидкости нужно вводить до тех пор, пока ЦВД не достигнет 8 мм рт. ст. (10 см вод. ст.) или пока ДЗЛА не достигнет 12–15 мм рт. ст. Однако в отношении пациентов, находящихся на искусственной вентиляции лёгких, следует ориентироваться на более высокие показатели ЦВД. Количество необходимой жидкости часто намного превышает нормальный объем крови и может достигать 10 литров в течение 4-12 ч. Давление сосудов легочной артерии или эхокардиография может выявить ограничения функции левого желудочка и начинающийся отек легких из-за перегрузки жидкостью. При сохраняющейся гипотонии после повышения показателей ЦВД или ДЗЛА до целевого уровня, пациентам с септическим шоком можно назначить норадреналин или вазопрессин (0,03 единицы/мин), чтобы увеличить среднее КД как минимум до 60 мм рт. ст. Можно добавить адреналин, если необходим второй препарат. Однако вазоконстрикция, вызванная более высокими дозами этих препаратов, может привести к недостаточной перфузии органов и ацидозу.

Поддержание уровня кислорода

Кислород подается с помощью маски или носовой канюли. При дыхательной недостаточности могут быть необходимы интубация трахеи и последующая искусственная вентиляция легких (см. [Искусственная вентиляция легких при ОРДС](#)).

Антибиотики

Парентеральное введение антибиотиков назначается в максимально короткие сроки после взятия образцов крови, биологических жидкостей и поврежденных тканей на окрашивание по Граму и посев. Ранняя эмпирическая терапия, начатая немедленно после подозрения на сепсис, важна и может быть решающей. Выбор антибиотика требует обоснованного предположения исходя из: предполагаемого источника заражения (например, пневмония, инфекция мочевыводящих путей); клинических условий; доказанного или предполагаемого наличия возбудителей и характеристик их чувствительности, свойственных для данного стационарного отделения или учреждения; предыдущих результатов бактериологического посева.

Как правило, сперва используется широкий спектр грамположительных и грамотрицательных антибактериальных препаратов; пациенты с ослабленным иммунитетом также должны получать эмпирический противогрибковый препарат. Существует много возможных исходных схем лечения; в случае доступности, следует использовать знания об особенностях существования возбудителей в среде лечебного учреждения и их чувствительности к антибиотикам (антибиограммы) для выбора эмпирического лечения. В целом, типичными антибиотиками для эмпирического воздействия на грамположительные бактерии являются ванкомицин и линезолид. Эмпирическая терапия, направленная против грамотрицательных бактерий, имеет больше возможностей и включает в себя пенициллины широкого спектра действия (например, пиперациллин/тазобактам), цефалоспорины 3-го или 4-го поколения, имипенемы и аминогликозиды. Начальный широкий спектр действия сужается в зависимости от выявленного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам.

Здравый смысл и предостережения

Компетентность в характерных для специализации медучреждения трендах инфекционных заболеваний организма, а также в характерных трендах их лечения и их устойчивости к противомикробным препаратам является важным ориентиром для эмпирического отбора антибиотиков.

Наблюдение за очагом инфекции

Наблюдение за очагом инфекции следует установить как можно раньше. Внутривенные и мочевые катетеры и эндотрахеальные трубки по возможности должны быть удалены или заменены. Абсцессы должны дренироваться, а некротические и нежизнеспособные ткани (например, при гангрене желчного пузыря, некротической инфекции мягких тканей) должны быть удалены хирургическим путем. Если удаление невозможно (например, из-за сопутствующих заболеваний или нарушения гемодинамики), может помочь хирургическое дренирование. Если очаг инфекции не контролировать, состояние пациента будет продолжать ухудшаться, несмотря на терапию антибиотиками.

Другие поддерживающие меры

Нормализация уровня глюкозы в крови улучшает исход лечения у больных в критическом состоянии даже у пациентов с невыявленным диабетом, поскольку гипергликемия ухудшает иммунный ответ на инфекцию. Непрерывное внутривенное введение инсулина (начальная доза от 1 до 4 ед/час) титруется для поддержания уровня глюкозы в пределах от 110 до 180 мг/дл (на 7,7–9,9 ммоль/л). Этот подход требует частого (например, каждые 1-4 часа) измерения уровня глюкозы.

Терапия кортикостероидами может быть полезна для пациентов, у которых сохраняется гипотензия, несмотря на применение внутривенных вливаний, необходим контроль за очагом инфекции, введение антибиотиков и вазопрессоров. Перед началом терапии не требуется измерять уровень кортизола. Заместительная терапия является более предпочтительной, чем лечение фармакологическими дозами. По одной из схем приема лекарств применяют гидрокортизон – 50 мг внутривенно каждые 6 ч (или 100 мг каждые 8 ч). Продолжение лечения зависит от реакции пациента.

Клинические испытания моноклональных антител и активированного протеина С (дротрекогин альфа больше не доступен) не увенчались успехом.

Основные положения

- Сепсис и септический шок являются крайне тяжелыми клиническими синдромами с развитием жизнеугрожающей органной дисфункции, вызванной нарушением регуляции ответа на инфекцию.
- Важным компонентом их развития является критическое уменьшение тканевой перфузии, которое может привести к острой недостаточности многих органов, в том числе легких, почек и печени.
- Раннее выявление и лечение является ключом к улучшению выживаемости.
- Реанимирование проводят с помощью внутривенного вливания, иногда – вазопрессоров, вводимых для оптимизации насыщения кислородом венозной крови (ScvO₂) и обеспечения оптимальной предварительной нагрузки, а также для снижения уровня лактата в сыворотке крови.
- Контроль за очагом инфекции осуществляется путем удаления катетеров и трубок, иссечения инфицированных и/или некротических тканей и дренирования абсцессов.
- Требуется применение эмпирических антибиотиков широкого спектра действия, направленных на наиболее вероятные организмы, и быстрый переход на более узкопрофильные препараты, основываясь на результатах бактериологического посева и чувствительности бактерий.



© 2019 г. Мерк, Шарп энд Дом Корп., дочерняя компания «Мерк энд Ко. Инкорпорейтед», Кенилворт, Нью-Джерси, США)