

Орлина Маргарита Анатольевна,
кандидат биологических наук, доцент,
Медицинский университет «Реавиз», Россия, г.Москва
Orlina Margarita Anatolyevna, Candidate of Biological Sciences,
Associate Professor, Medical University "Reaviz", Russia, Moscow

Григорьев Егор Владимирович, студент 3 курса,
Лечебный факультет, Медицинский университет «Реавиз», Россия, г.Москва
Grigoriev Egor Vladimirovich, 3rd year student, Faculty of Medicine,
Medical University "Reaviz", Russia, Moscow

Мулимов Расул Саиджамолович, студент 3 курса,
Лечебный факультет, Медицинский университет «Реавиз», Россия, г.Москва
Mulimov Rasul Saidchamolovich, 3rd year student, Faculty of Medicine,
Medical University "Reaviz", Russia, Moscow

Тимошук Татьяна Игоревна,
студентка 5 курса, Лечебный факультет,
Медицинский университет «Реавиз», Россия, г.Москва
Tymoshchuk Tatiana Igorevna, 5th year student, Faculty of Medicine,
Medical University "Reaviz", Russia, Moscow

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ СЕПСИСЕ И СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ EMERGENCY CARE FOR SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

Аннотация: Раннее лечение сепсиса и септического шока имеет решающее значение для прогноза пациентов. Поскольку отделение неотложной помощи (ОНП) является местом, где может произойти первый контакт с зараженным сепсисом, врачи скорой помощи играют важную роль на ранних этапах ведения пациентов, которые состоят из точной первоначальной диагностики, реанимации и раннего проведения антибиотикотерапии. Во многих источниках по борьбе с сепсисом было опубликовано несколько исследований, посвященных различным аспектам лечения сепсиса, что добавило значительный объем новой информации о патофизиологии и данном заболевании и септического шока. В свете этих новых фактических данных в данной статье представлен обзор области ведения пациентов с сепсисом в отделении неотложной помощи.

Abstract: Early treatment of sepsis and septic shock is crucial for the prognosis of patients. Since the emergency department (ONP) is the place where the first contact with infected sepsis can occur, emergency physicians play an important role in the early stages of patient management, which consist of accurate initial diagnosis, resuscitation and early antibiotic therapy. In many sources on the fight against sepsis, several studies have been published on various aspects of the treatment of sepsis, which has added a significant amount of new information about the pathophysiology of both this disease and septic shock. In the light of these new evidence, this article presents an overview of the field of management of sepsis patients in the emergency department.

Ключевые слова: инфузионная терапия, антибиотики, антибиотикотерапия, вазопрессоры, неотложная медицина, макроциркуляция, микроциркуляция.

Keywords: infusion therapy, antibiotics, antibiotic therapy, vasopressors, emergency medicine, macrocirculation, microcirculation.

Введение

Ведение пациентов с сепсисом является одной из основных задач для врачей скорой помощи. Данное заболевание действительно является опасной для жизни дисфункцией



органов, вызванной нерегулируемой реакцией хозяина на инфекцию. Септический шок является разновидностью сепсиса, при котором нарушения кровообращения, клетки и метаболические нарушения ответственны за повышенную смертность [1].

Поскольку сепсис является заболеванием, зависящим от времени, и первый медицинский контакт таких пациентов происходит в отделении неотложной помощи [4], необходимость раннего распознавания и стратификации риска привела к выявлению многих прогностических маркеров, которые могли бы помочь врачам осуществить более агрессивное и эффективное ведение заболевания [6]. Тем не менее, госпитальная летальность по-прежнему остается высокой, достигая 40% в Европе и Северной Америке [11].

Цель данного исследования состоит в том, чтобы обобщить основные патофизиологические особенности сепсиса и септического шока, а также дать всесторонний обзор методов в лечении этих состояний.

Гемодинамические изменения

С гемодинамической точки зрения септический шок характеризуется наличием одновременных изменений как на уровне макроциркуляции, так и на уровне микроциркуляции, что приводит к нарушению баланса между потребностью в кислороде и его доставкой [10].

Нарушения макроциркуляции

Одним из основных эффектов дисрегуляции воспалительной реакции у больных септическим шоком, наряду с повышением проницаемости сосудов, является угнетение сосудистого тонуса, что приводит к глубокой венозной и артериальной вазодилатации [11]. Такое состояние связано со статусом абсолютной и относительной гиповолемии. Непосредственным клиническим последствием является внезапное падение артериального давления, которое более выражено в диастолическом компоненте. Одновременно венозная дилатация приводит к заметному уменьшению объема напряженной крови, тем самым уменьшая как венозный возврат, так и сердечный выброс (CO), с дальнейшим нарушением распределения кислорода к тканям [9].

С клинической точки зрения о снижении преднагрузки желудочков вследствие венодилатации и гиповолемии сигнализирует резкое снижение центрального венозного давления (ЦВД) [6], что запускает активацию различных нейрогормональных факторов, направленных на поддержание адекватной перфузии органов, строго зависящих от среднего артериального давления (МАП) [6].

Нарушение микроциркуляции

При нормальных условиях доставка кислорода (DO_2) к тканям выше, чем требуется для потребления кислорода (VO_2), а также взаимосвязь между метаболическими потребностями тканей и DO_2 представлена центральной венозной сатурацией (ScvO₂) гемоглобина [10]. В случае повышения O_2 потребность или снижение доставки, извлечение кислорода увеличивается, и это отражается на снижении ScvO₂— обычно используется вместо смешанного венозного насыщения. Однако ниже определенного уровня DO_2 , называемый «критическим DO_2 », экстракция кислорода не может в дальнейшем увеличиваться, а ScvO₂ не может в дальнейшем снижаться, что делает невозможным удовлетворение метаболических потребностей, которые теперь будут строго зависеть от количества доступного кислорода (DO_2/VO_2 зависимости) [7].

Инфузионная терапия

Инфузионное введение вместе с антибиотикотерапией является терапией первой линии для пациентов с септическим шоком [2]. Целью данного лечения является коррекция гиповолемии путем увеличения объема напряженной крови с последующим увеличением венозного возврата и предварительной нагрузки на сердце, что, как ожидается, приведет к увеличению угарного газа и, в конечном счете, доставки кислорода [11]. Тем не менее, после начальных фаз реанимации половина пациентов в конечном итоге становится невосприимчивой к инфузии, проявляющейся состоянием, при котором введение болюса растворов может привести к накоплению жидкости, нарушению DO_2 , и дефектный венозный



возврат, ухудшающий перфузионное давление органа [3]. Таким образом, на протяжении многих лет были разработаны различные тесты для прогнозирования реакции на инфузионную терапию у пациентов с септическим шоком. Среди них большой консенсус получил тест на пассивное поднятие ног (PLR), поскольку он прост в выполнении и особенно подходит для ЭД [6]. Перемещая пациента из полулежачего положения, опуская туловище и поднимая ноги пациента на 45°, в желудочки переносится количество ~300 мл крови, тем самым увеличивая преднагрузку сердца. Если уровень угарного газа увеличивается не менее чем на 10% по сравнению с исходным уровнем, считается, что пациент реагирует на преднагрузку и, таким образом, может демонстрировать повышение угарного газа после введения раствора. Для выявления эффектов PLR-теста рекомендуется использовать метод непрерывного мониторинга CO [9].

Какую инфузионную терапию следует проводить пациенту?

В клинических рекомендациях предлагается использовать кристаллоиды для инфузионной реанимации пациентов с сепсисом [2], но на протяжении многих лет предлагались различные типы инфузии. Среди них использование синтетических коллоидов, таких как растворы гидроксиэтилкрахмала (ГЭС), основывалось на предположении, что их внутрисосудистое расширение объема превосходило расширение кристаллоидов [5]. В настоящее время единственным показанием к ГЭС остается лечение гиповолемии, обусловленной острой кровопотерей, когда одних кристаллоидов недостаточно [3].

Что касается выбора того, какой изотонический кристаллоид следует вводить, т.е. сбалансированные кристаллоиды или кристаллоиды. Обычный солевой раствор — на протяжении многих лет не было дано четких рекомендаций. С одной стороны, часто высказывалось мнение, что солевой раствор может оказывать пагубное влияние как на функцию почек, так и на способность пациента восстанавливаться после тяжелых заболеваний из-за большого количества хлоридов [3]. С другой стороны, ни одно исследование не смогло продемонстрировать явное превосходство сбалансированных кристаллоидов над физиологическим раствором у пациентов в критическом состоянии. В связи с этим у пациентов в некритическом состоянии, получавших лечение в отделении неотложной помощи физиологическим раствором или сбалансированными кристаллоидами, исследование SALT-ED подтвердило отсутствие различий в количестве свободных дней пребывания в стационаре [9]. Тем не менее, авторы продемонстрировали значительно меньшую частоту основных нежелательных явлений со стороны почек в течение 30 дней в группе сбалансированных кристаллоидов. Напротив, в исследовании SMART, в котором сравнивали эффективность двух решений в когорте из 15 802 пациентов в критическом состоянии, сообщалось о более низком уровне комбинированного исхода смерти от любой причины, новой заместительной почечной терапии или стойкой почечной дисфункции при использовании сбалансированных кристаллоидов [4]. Вторичный анализ, проведенный на подгруппе пациентов с сепсисом ($n = 1641$), также продемонстрировал более низкую 30-дневную госпитальную летальность, а также меньшую частоту основных почечных событий и большее количество дней без вазопрессоров, когда вводили сбалансированные кристаллоиды по сравнению с обычным физиологическим раствором. Поэтому, несмотря на то что с тех пор от научных обществ не было дано четких рекомендаций, введение раствора лактата Рингера при реанимации пациентов с септическим шоком может считаться целесообразным.

Наконец, использование гипертонического раствора в реанимации пациентов с септическим шоком недавно было поставлено под сомнение после преждевременного прекращения исследования HYPERS2S, в котором оценивались как гипероксия в сравнении с нормоксией, так и обычный физиологический раствор в сравнении с гипертоническим физиологическим раствором из-за повышенной смертности в обеих группах вмешательства [7]. Несмотря на то, что обоснование введения гипертонического раствора (т.е. 3% NaCl) пациентам с септическим шоком заключается в том, что это лечение должно оказывать большее осмотическое действие, такой эффект часто длится не очень долго, что делает



гипертонический эффект бесполезным. Кроме того, она заключается в введении очень большого количества хлорида, что повышает риск поражения почек. По этой причине мы считаем, что введение пациентам с септическим шоком гипертонического физиологического раствора не должно быть рекомендовано в повседневной клинической практике.

Вазопрессоры

Согласно определениям Sepsis-3, пациенты с септическим шоком могут быть клинически идентифицированы по потребности в вазоактивных препаратах [1]. В связи с этим как в клинических рекомендациях рекомендовано раннее назначение вазопрессоров у пациентов с гипотензивным сепсисом для устранения тяжелого нарушения артериального тонуса [3].

Норадреналин

Норадреналин (НЭ) рекомендован в качестве вазоактивного средства первой линии при лечении пациентов с септическим шоком [2]. Его сосудосуживающее действие осуществляется за счет стимуляции α 1-адренорецепторов при незначительном влиянии на частоту сердечных сокращений [5].

Другие вазоактивные средства

Вазопрессин является вазоактивным агентом, который в рекомендациях SSC 2016 года предлагается добавлять к НЭ в случае рефрактерного шока [2] для уменьшения количества адренергического тонуса и увеличения вазоконстрикции за счет другой стимуляции рецепторов. В связи с этим один метаанализ показал, что при ассоциировании вазопрессина с НЭ частота аритмических событий, таких как фибрилляция предсердий, снижалась по сравнению с монотерапией НЭ, но различий по смертности не было зафиксировано [5].

Адреналин является еще одним вазопрессором второй линии, рекомендованным ККК 2016 года, применение которого следует рассматривать в случае сопутствующей сердечной дисфункции [2].

Дофамин, рекомендованный предыдущими рекомендациями, не следует использовать в лечении пациентов с сепсисом в качестве вазопрессора или, в низких дозах, средства защиты почек [2]. Показано, что его применение связано с повышенным риском нарушений сердечного ритма и смертности по сравнению с НЭ [6]. В настоящее время его применение рекомендовано только в случае брадикардии.

Контроль

Несмотря на присущие ему ограничения, физикальное обследование широко рассматривается как важный инструмент для распознавания септического шока и начального лечения заболевания [8]. Кроме того, базовый мониторинг, такой как частота сердечных сокращений, периферическое насыщение кислородом, диурез, артериальное давление и ЦВД, может предоставить важную информацию о гемодинамическом статусе пациентов с септическим шоком. Эти легко получаемые переменные позволяют врачу не только обнаруживать быстрые изменения, но и идентифицировать конкретные мишени для реанимации (например, $MAP \geq 65$ мм рт. ст.) [7].

Антимикробная терапия

Антимикробная терапия, наряду с инфузионной, является лечением пациентов с сепсисом [3]. При условии, что это не приводит к существенным задержкам в начале лечения, введению антибиотиков должны предшествовать соответствующие микробиологические посевы [2]. Согласно рекомендациям, всегда необходимо собирать два исследования культур крови, в частности, один для аэробной, и один для анаэробной инфекции.

Когда следует начинать антимикробную терапию?

В клинических рекомендациях советуют начинать внутривенное введение антибиотиков в течение одного часа после распознавания сепсиса и начала септического шока [2]. В связи с этим во многих исследованиях подчеркивается пагубная роль позднего назначения антибиотиков у пациентов с сепсисом [7]. Среди последних исследований [10]



провели ретроспективный анализ 35 000 пациентов с сепсисом из 21 отделения неотложной помощи в США, которым антибиотикотерапия была назначена в течение 6 часов после прибытия [1]. В своем анализе они продемонстрировали, что задержка в назначении антибиотиков значительно увеличивает скорректированную госпитальную смертность с отношением шансов (ОШ) 1,09 (1,05–1,13) на каждый час задержки. В нескорректированном анализе подгруппа пациентов с септическим шоком оказалась наиболее выраженной [1]. Аналогичным образом, при ретроспективном анализе 40 696 пациентов с септикемией и септическим шоком [2] продемонстрировали, что увеличение времени до введения антибиотиков было связано с более высокой внутрибольничной смертностью с поправкой на риск (ОШ 1,04 (1,03–1,06) в час). Совсем недавно оценили влияние времени между назначением и приемом противомикробных препаратов на уровень смертности среди 4429 пациентов с сепсисом. Авторы показали, что ОШ для 28-дневной летальности увеличивалась при назначении антимикробной терапии более 1 ч, достигая медианы 1,85 (1,29–2,65), если задержка составляла более 12 ч [4]. Аналогичным образом, ретроспективный анализ 10 811 пациентов с сепсисом показал, что каждый дополнительный час от поступления до начала приема антибиотика увеличивал вероятность смертности в течение 1 года (1,10 (1,05–1,14)), госпитализации (1,16 (1,07–1,26)), 30-дневной (1,12 (1,06–1,18)) и 90-дневной (1,09 (1,04–1,15)) смертности [3].

С какой антимикробной терапии следует начинать?

Поскольку время до введения первой дозы антибиотика имеет решающее значение, эмпирическая антимикробная терапия широкого спектра действия должна быть начата как можно скорее, до тех пор, пока основной патоген не будет распознан и не будет установлена чувствительность к противомикробным препаратам [2]. В связи с этим при первоначальном выборе следует учитывать различные факторы, такие как первичный очаг инфекции, распространенные патогены и устойчивость к противомикробным препаратам в данном географическом районе, а также возраст и сопутствующие заболевания пациента [2].

Таким образом, поскольку большинство пациентов с септическим шоком демонстрируют различную степень иммуносупрессии, первоначальное лечение должно быть направлено на патогены, часто встречающиеся при внутрибольничных инфекциях, в частности, на грамотрицательные патогены. В клинических рекомендациях рекомендуют начинать лечение либо с карбапенема широкого спектра действия (например, меропенем, имипенем/циластатин), либо ингибитора пенициллина/ β -лактамазы расширенного действия (например, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), хотя также могут использоваться цефалоспорины третьего или более высокого поколения. Тем не менее, для большей эффективности в клинических рекомендациях принята концепция «мультилекарственной терапии», предполагающая, что комбинация нескольких противомикробных препаратов может быть более эффективной для широкого спектра действия [2]. На самом деле, у пациентов в критическом состоянии с высоким риском заражения патогенами с множественной лекарственной устойчивостью рекомендуется добавлять дополнительный грамотрицательный агент (например, аминогликозид, фторхинолон), чтобы повысить вероятность получения хотя бы одного эффективного антибиотика [8]. Аналогичным образом, при подозрении на сепсис, связанный с золотистым стафилококком, рекомендуется добавить либо ванкомицин, либо тейкопланин, либо другое антистафилококковые препараты. Опять же, в присутствии пациентов с высоким риском инвазивной кандидозной инфекции эмпирическое добавление эхинокандина (например, каспофунгина, анидулафунгина и микафунгина) рассматривается как разумный выбор [2]. В случае сомнений клиницист должен обратиться за консультацией к инфекционисту.

После идентификации возбудителя и определения чувствительности к противомикробным препаратам лечение широкого спектра действия следует прекратить и начать таргетную или дефинитивную терапию, моно- или комбинированную [4].



Какую дозу противомикробного препарата следует использовать при неотложной помощи?

Врач скорой помощи всегда должен иметь в виду гемодинамические изменения септического шока при назначении первого введения антибиотика, поскольку рекомендуемые дозы часто недостаточны для достижения терапевтической цели. На самом деле, повышенная проницаемость капилляров, гипердинамическое состояние и большое количество вводимой инфузии могут способствовать увеличению объема распределения препарата, особенно для гидрофильных антибиотиков (например, β -лактамов, аминогликозидов, гликопептидов) [3]. Аналогичным образом, для высокосвязанных с белками противомикробных препаратов, таких как цефтриаксон, эртапенем, даптомицин и тейкопланин, наличие гипоальбуминемии может увеличивать несвязанную фракцию, увеличивая объем распределения и риск раннего почечного клиренса [8]. По этим причинам рекомендуется увеличить нагрузочную дозу примерно в 1,5 раза по сравнению со стандартной дозой [6]. Однако для оптимизации эффективности антимикробной терапии следует также учитывать фармакокинетико-фармакодинамический индекс (ФК-ФД) для каждого класса антибиотиков, особенно для поддерживающих доз (например, сокращение интервалов дозирования, непрерывные инфузии и т. д.) [9]. Тем не менее, даже в этом случае из-за патофизиологической сложности септического шока трудно предсказать ответ на антимикробную схему.

Заключение. Пациенты с тяжелым сепсисом и/или септическим шоком подвергаются повышенному риску смерти и дисфункции органов, а также демонстрируют высокую госпитальную смертность. С тех пор, как были выпущены последние изменения по клиническим рекомендациям, ряд исследований предоставил новую информацию о патофизиологии и лечении септического шока. Несмотря на эти растущие знания, лечение септического шока остается сложной задачей для врачей скорой помощи, которым приходится иметь дело с первоначальным выявлением состояния и ранними фазами лечения. Таким образом, крайне важно, чтобы врачи скорой помощи были осведомлены о последних достижениях в области ведения пациентов с септическими инфекциями.

В свете вышеизложенных соображений данный описательный обзор представляет собой полезный и обновленный инструмент обучения, который должен позволить врачам скорой помощи собрать важнейшую информацию о прошлых, настоящих и будущих траекториях исследований сепсиса.

В целом, мы считаем, что системный подход, заключающийся в скоординированном выявлении пациентов с сепсисом и раннем лечении, может значительно снизить смертность пациентов с сепсисом в отделении неотложной помощи. Для дальнейшей оптимизации лечения заболевания врач скорой помощи должен назначать лечение с учетом особенностей пациента.

Список литературы:

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock // JAMA. 2020/ P.801–810.
2. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock // Crit Care. 2019. P.486–552.
3. Levy M.M., Evans L.E., Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle // Crit Care Med. 2021. P. 997–1000.
4. Sivayoham N, Blake LA, Tharimooopantavida SE, et al. Treatment variables associated with outcome in emergency department patients with suspected sepsis // Ann Intensive Care. 2020. P.10-136.
5. Ospina-Tascón G.A. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock // Crit Care. 2020. P.24-52.
6. Насер, Н.Р. Принципы рационального использования антимикробных средств стационаре // Инфекции в хирургии. 2019. № 3. С.6–10.



7. Громов М.И. ЛПС-индуцированная активация иммунной системы при тяжелом сепсисе и септическом шоке. // Инфекции в хирургии. 2021. Т. 13. №3. С.15–19.
8. Завада Н.В. Хирургический сепсис: учеб. пособие // Новое знание. 2019. С.237.
9. Савельева В.С. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение // М: МИА. 2020. С.360.
10. Звягин А.А. Влияние фармаконутриентов на эффективность метаболической терапии при тяжелом сепсисе // Инфекции в хирургии. 2019. № 4. С.43–48.
11. Вельков В.В. Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса // Раны и раневая инфекция. 2021. № 2. С.53–82.

