

EUROPEAN JOURNAL OF  
**MOLECULAR MEDICINE**



**European Journal of Molecular medicine**

**Volume 2, No.5, September 2022**

**Internet address:** <http://ejournals.id/index.php/EJMM/issue/archive>

**E-mail:** [info@ejournals.id](mailto:info@ejournals.id)

Published by ejournals PVT LTD

DOI prefix: 10.52325

Issued Bimonthly

Potsdamer Straße 170, 10784 Berlin, Germany

*Requirements for the authors.*

*The manuscript authors must provide reliable results of the work done, as well as an objective judgment on the significance of the study. The data underlying the work should be presented accurately, without errors. The work should contain enough details and bibliographic references for possible reproduction. False or knowingly erroneous statements are perceived as unethical behavior and unacceptable.*

*Authors should make sure that the original work is submitted and, if other authors' works or claims are used, provide appropriate bibliographic references or citations. Plagiarism can exist in many forms - from representing someone else's work as copyright to copying or paraphrasing significant parts of another's work without attribution, as well as claiming one's rights to the results of another's research. Plagiarism in all forms constitutes unethical acts and is unacceptable. Responsibility for plagiarism is entirely on the shoulders of the authors.*

*Significant errors in published works. If the author detects significant errors or inaccuracies in the publication, the author must inform the editor of the journal or the publisher about this and interact with them in order to remove the publication as soon as possible or correct errors. If the editor or publisher has received information from a third party that the publication contains significant errors, the author must withdraw the work or correct the errors as soon as possible.*

**OPEN ACCESS**

Copyright © 2022 by Thematics Journals of Applied Sciences

## CHIEF EDITOR

**Serikuly Zhandos PhD,**

Associate Professor, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

## EDITORIAL BOARD

**Bob Anderson**

ImmusanT, *USA*

**Marco Bruno**

Erasmus Medical Center,  
*The Netherlands*

**Antoni Castells**

Hospital Clinic  
*Barcelona, Spain*

**Giacomo Caio**

University of Ferrara, *Italy*

**Michael Farthing**

St George's Hospital Medical  
School, *UK*

**Carmelo Scarpignato**

University of Parma,  
*Italy*

### Geriatric Medicine

**Ian Cameron**

The University of Sydney,  
*Australia*

**Sutthichai Jitapunkul**

Chulalongkorn University,  
*Thailand*

**Juulia Jylhävä**

Karolinska Institute, *Sweden*

**Kenneth Rockwood**

Dalhousie University,  
*Canada*

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ**

**Алиева Н.Р**

Заведующий кафедрой Госпитальной педиатрии №1, народной медицины,  
д.м.н., доцент.

**Эргашева М.Н**

Республиканский специализированный педиатрический научно-практический медицинский центр врач отделения общей патологии новорожденных и отделения реанимации.  
ergasheva-madina@internet.ru

*Аннотация: Сепсис - распространенное состояние с высокой заболеваемостью и смертностью. Хотя многим пациентам может потребоваться реанимация. В данной статье рассматриваются особенности сепсиса, которые наиболее актуальны для врачей общей практики. Недавно были предложены обновленные определения сепсиса и септического шока, которые позволяют лучше определить пациентов, у которых вероятен плохой исход, и, следовательно, дают возможность эскалации помощи. Несмотря на эти достижения, до сих пор не существует молекулярной сигнатуры, способной диагностировать сепсис. Патогенез является сложным, в нем участвует множество иммунных и не иммунных медиаторов. Четыре ключевые области - дисфункция эндотелия, нарушения коагуляции, изменения в функции клеток и дисрегуляция сердечно-сосудистых реакций. Пока еще не доказана эффективность специфической терапии, направленной на медиаторы сепсиса. Быстрое назначение соответствующих антибиотиков, а также реанимация жидкостей и кислород приносят пользу.*

*Ключевые слова: сепсис, инфекция, реанимация, дисфункция, эндотелий, медиатор, коагуляция, дисрегуляция, антимикробная терапия, международные критерии, новые концепции сепсиса, полиорганная недостаточность.*

### **Ключевые моменты**

Новое определение сепсиса позволяет идентифицировать его с помощью быстрой оценки по шкале SOFA (qSOFA).

Септический шок можно распознать по сочетанию гипотонии и повышения лактата крови  $>2$  мМ.

Оперативное назначение эмпирических антибиотиков необходимо при подозрении на сепсис.

Использование пакета "Сепсис шесть" обеспечит оптимальное немедленное ведение пациентов с сепсисом.

Раннее распознавание сепсиса имеет решающее значение для более эффективного лечения.

### **Введение**

Сепсис происходит от греческого "гниение" и был признан частым осложнением ран. Определение сепсиса до сих пор остается сложным, и, несмотря на значительные достижения в области интенсивной терапии и антимикробной терапии, сепсис остается распространенным заболеванием с высокой сопутствующей смертностью. Наиболее тяжело пострадавшие от сепсиса нуждаются в лечении в условиях интенсивной терапии, но в данной статье основное внимание будет уделено диагностике и немедленному лечению сепсиса, поскольку это

имеет большое значение для всех врачей, работающих с остро заболевшими пациентами.

### **Определение**

Септицемия, заражение крови и другая расплывчатая терминология, означающая разные вещи для разных людей, использовалась часто. Это затрудняло попытки правильного и быстрого выявления септических пациентов и мешало разработке исследований со стандартизированными критериями входа. В 1991 году на консенсусной конференции было разработано определение сепсиса, которое связывало инфекцию с системной воспалительной реакцией - синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), который определялся с помощью простых клинических и лабораторных параметров [1,2]. Преимуществом этого определения было то, что оно стандартизировало определение сепсиса в разных регионах, и это было значительным прогрессом. Однако определение SIRS, хотя и было чувствительным для выявления сепсиса, было довольно неспецифичным, поскольку аналогичные воспалительные реакции наблюдались как часть физиологического ответа на неинфекционные поражения, такие как хирургическое вмешательство и панкреатит. Кроме того, критерии SIRS плохо справлялись с определением пациентов, которым требовалась реанимация и которые имели значительную заболеваемость и смертность. Эти вопросы привели к недавнему выработке нового консенсусного определения сепсиса и септического шока [4-6]. Международная целевая группа определила сепсис как "угрожающую жизни дисфункцию органов, вызванную дисрегуляцией реакции хозяина на инфекцию". Важно, что целевая группа рассмотрела вопрос о том, как применить это определение на практике, проанализировав, какие клинические критерии лучше всего определяют инфицированных пациентов с сепсисом, которые умерли. Используя большие наборы данных (>1 миллиона историй болезни), они обнаружили, что повышение на 2 или более баллов у пациента с подозрением на инфекцию с помощью оценки последовательного поражения органов (SOFA) лучше всего предсказывает внутрибольничную смертность [6]. SOFA хорошо известна в сообществе реаниматологов, но не так хорошо известна в целом. Поэтому целевая группа разработала более простой инструмент клинического скрининга, который показал очень хорошие результаты в выявлении взрослых пациентов с подозрением на инфекцию, у которых вероятны плохие исходы, который они назвали "быстрая SOFA" (qSOFA). Этот инструмент измеряет три клинических параметра

**Критерии qSOFA**

- Частота дыхания  $\geq 22$ /мин;
- Шкала комы Глазго  $< 15$ ;
- Систолическое артериальное давление  $\leq 100$  мм рт. ст.

Пациент, который соответствовал двум из этих критериев, имел схожие исходы с теми, у кого наблюдалось повышение на 2 балла по полной шкале SOFA. Поэтому целевая группа посчитала, что оценка по шкале qSOFA в 2 и более баллов должна побудить клиницистов к дальнейшему обследованию на предмет дисфункции органов, рассмотрению вопроса об эскалации терапии и оценке возможности направления в реанимацию.

Эта же группа также рассмотрела определение септического шока. Традиционно он определялся на основе кардинального признака гипотонии как маркера сердечно-сосудистой дисфункции, связанной с этим состоянием. Однако стало очевидным, что применение и интерпретация такого определения очень вариабельны. Поэтому был предпринят поиск нового консенсуса. Септический шок был определен как “подгруппа сепсиса, при которой циркуляторные, клеточные и метаболические аномалии связаны с большим риском смертности, чем при одном только сепсисе” [5]. С практической точки зрения, септический шок определяется как состояние, при котором выполняются два особых условия

**Критерии септического шока**

- Необходимость в вазопрессорной терапии для поддержания среднего артериального давления  $\geq 65$  мм рт. ст.;
- Лактат сыворотки крови  $> 2$  мМ, сохраняющийся после адекватной жидкостной реанимации.

Эти новые определения были приняты многочисленными международными обществами, но только сейчас входят в рутинную клиническую практику. Их преимущество заключается в простоте и в том, что они подкреплены надежными данными об их эффективности в выявлении пациентов с подозрением на инфекцию, которые имеют наихудшие исходы. Они более просты в применении, например, чем недавние рекомендации Национального института здравоохранения и медицинского обслуживания (NICE) [7]. Тем не менее, остается ряд проблем. Эта консенсусная группа не рассматривала определение инфекции. Несмотря на улучшения в диагностике, только около 30-40% пациентов, у которых подозревается инфекция, действительно получают положительный микробиологический диагноз [8]. Таким образом, пациентам, у которых дисфункция органов вызвана не инфекцией, а другой причиной, все еще потенциально может быть поставлен неправильный диагноз и назначены ненужные противомикробные препараты. Кроме того, не дается стратификация различных степеней сепсиса, поэтому трудно подобрать лечение для отдельных пациентов. В других областях, таких как биология рака, огромное количество генетических, транскриптомных и метаболических данных позволяет проводить все более конкретное “персонализированное” лечение. Несмотря на множество превосходных исследований, пока не существует молекулярной “подписи” конкретных биомаркеров, которые могли бы однозначно определить пациента с инфекцией или его вероятный исход.

**Эндотелиальная дисфункция**

Общая активация эндотелия увеличивает экспрессию ряда лейкоцитарных адгезинов, что приводит к усилению трансмиграции лейкоцитов в ткани. Проницаемость эндотелия также повышается, в легких приводя к интерстициальному отеку легких, а в кишечнике увеличивая транслокацию бактерий, потенциально усугубляя воспалительные каскады, уже запущенные микробными продуктами.

**Коагулопатия**

Изменения коагуляции чрезвычайно распространены при сепсисе. Повреждение эндотелия устраняет защитную функцию естественного антикоагуляционного пути протеина С и превращает эндотелий в протромботическую поверхность. Кроме того, бактериальные продукты и воспалительные цитокины активируют тканевой фактор, основной инициатор внесуставного пути свертывания крови. Такое протромботическое состояние может привести к закупорке микрососудов, а также вызвать коагулопатию потребления (диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Грамположительные продукты также могут непосредственно активировать контактную систему свертывания крови.

**Клеточная дисфункция**

Одна из загадок этой области заключается в том, что даже в самых тяжелых случаях летального сепсиса при вскрытии обнаруживается мало признаков гибели клеток, несмотря на широко распространенную дисфункцию органов. Молекулярная основа этого до сих пор не ясна, хотя общее снижение энергетических затрат клеток предполагает некий процесс, похожий на спячку. Одновременно с этим изменением клеточных функций происходят многочисленные метаболические изменения, в частности, повышенный катаболизм, инсулинорезистентность и гипергликемия.

**Сердечно-сосудистая дисфункция**

Многие исследования показали, что у пациентов с сепсисом снижается системное сосудистое сопротивление (ССС) при нормальном или повышенном сердечном выбросе - так называемое "гипердинамическое" состояние при сепсисе. Сердечный выброс поддерживается за счет расширения левого желудочка, со снижением фракции выброса и уменьшением индекса ударной работы левого желудочка в ответ на увеличение конечного диастолического объема левого желудочка. Эти изменения могут привести к гипотонии, характерной для септического шока. Изменения SVR, вероятно, в значительной степени опосредованы избыточной продукцией вазодилатора оксида азота в сосудистой системе [12], которую трудно корректировать с помощью вазопрессоров. Плохая перфузия тканей также, вероятно, лежит в основе повышения лактата, наблюдаемого при септическом шоке, хотя возможны и другие механизмы.

Выживаемость при сепсисе улучшилась за последние 40 лет. Тем не менее, у нас все еще нет специфической молекулярной терапии этого состояния, помимо противомикробной терапии.

Непосредственная реанимация тяжелобольного септического пациента не имеет существенных отличий от несептических пациентов. Необходимо обеспечить достаточное количество кислорода для поддержания сатурации более 95%. Несмотря на отсутствие высококачественных данных рандомизированных контролируемых исследований, считается, что стандартным методом лечения является внутривенное введение физраствора всем пациентам с сепсисом [13]. Для пациентов с гипотонией это должно быть болюсное введение 500 мл физраствора в течение 15 минут. Дальнейшее введение жидкости следует титровать в зависимости от реакции. Следует избегать жидкостей на основе крахмала [14], и нет доказательств в пользу использования альбумина [15]. Сохраняющаяся гипотензия, несмотря на адекватную реанимацию жидкостями, почти наверняка потребует госпитализации в реанимацию и использования вазопрессоров - предпочтительным препаратом является норадреналин [16].

Исследования показали явное преимущество быстрого применения антимикробных препаратов, направленных на вероятных возбудителей инфекции

[17]. Хотя точные сроки не совсем ясны, необходимо приложить все усилия, чтобы ввести такие препараты как можно быстрее, в идеале в течение 1 часа после поступления. Перед назначением антибиотиков необходимо взять посев крови. Несмотря на отсутствие исследований, доказывающих пользу или вред таких посевов, определение и характеристика чувствительности к антибиотикам выделенных патогенов имеет решающее значение для дальнейшего лечения:

- **Точный баланс жидкости**

Необходимо регистрировать выделение мочи, а также все введенные жидкости. Если это необходимо для ведения пациента, следует установить мочевого катетер, но это не обязательно.

- **Глюкоза в крови**

В случае гипергликемии сахар в крови следует поддерживать на уровне <10 мМ с помощью внутривенного инсулина. Более агрессивный контроль сахара в крови противопоказан [18].

- **Контроль источника**

Несмотря на необходимость немедленного внимания к измененным физиологическим параметрам, идентификация и управление источником сепсиса также важны. На основании анамнеза, полного осмотра и соответствующих рентгенологических исследований можно определить вероятный источник инфекции; хотя примерно в 25% случаев источник определить не удастся. Однако быстрое лечение источника инфекции жизненно важно, например, дренирование плеврального выпота, дебридмент инфицированной раны или хирургическое вмешательство для дренирования внутрибрюшного абсцесса.

Несмотря на первоначальное исследование, предполагавшее, что ранняя терапия, направленная на достижение цели, может снизить смертность от септического шока, последние исследования не подтвердили преимущества такой терапии, направленной на достижение цели, по сравнению со стандартным лечением [21].



**Список использованной литературы:**

1. Bone R. Fisher CJ. Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med.* 1989;17:389-93. [PubMed] [Google Scholar].
2. Bone RC. Balk RA. Cerra FB, et al. Определения сепсиса и органной недостаточности и рекомендации по использованию инновационных методов лечения сепсиса. Комитет консенсусной конференции АССР/SCCM. Американская коллегия врачей грудной клетки/Общество медицины критических состояний. *Chest.* 1992;101:1644-55. [PubMed] [Google Scholar].
3. Kaukonen KM. Bailey M. Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372:1629-38. [PubMed] [Google Scholar].
4. Singer M. Deutschman CS. Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA.* 2016;315:801-10. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
5. Shankar-Hari M. Phillips GS. Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: Для третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) *JAMA.* 2016;315:775-87. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
6. Seymour CW. Liu VX. Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA.* 2016;315:762-74. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
7. National Institute for Health and Care Excellence Sepsis: recognition, diagnosis and early management. London:: NICE; 2016. [Google Scholar].
8. Cohen J. Vincent JL. Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:581-614. [PubMed] (Google Scholar).
9. Gotts JE. Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:i1585. [PubMed] (Google Scholar).
10. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420:885-91. [PubMed] [Google Scholar].
11. Tracey KJ. Beutler B. Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science.* 1986;234:470-4. [PubMed] [Google Scholar].
12. Cobb JP. Danner RL. Nitric oxide and septic shock. *J Amer Med Assoc.* 1996;275:1192-6. [PubMed] [Google Scholar].
13. Howell MD. Davis AM. Лечение сепсиса и септического шока. *JAMA.* 2017;317:847-8. [PubMed] (Google Scholar).
14. Perner A. Haase N. Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-34. [PubMed] [Google Scholar].
15. Caironi P. Tognoni G. Masson S, et al. Замена альбумина у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком. *N Engl J Med.* 2014;370:1412-21. [PubMed] (Google Scholar).
16. Levy MM. Artigas A. Phillips GS, et al. Результаты кампании Surviving Sepsis Campaign в отделениях интенсивной терапии в США и Европе: проспективное когортное исследование. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:919-24. [PubMed] [Google Scholar].
17. Kumar A. Roberts D. Wood KE, et al. Продолжительность гипотензии до начала эффективной антимикробной терапии - критический фактор выживания при септическом шоке у человека. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96. [PubMed] [Google Scholar].
18. Исследователи исследования NICE-SUGAR. Finfer S. Chittock DR, et al.

Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283-97. [PubMed] [Google Scholar].

19. Daniels R. Nutbeam T. McNamara G. Galvin C. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. Emerg Med J. 2011;28:507-12. [PubMed] [Google Scholar].

20. Rhodes A. Evans LE. Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: Международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока: 2016. Crit Care Med. 2017;45:486-552. [PubMed] (Google Scholar).

21. Investigators PRISM. Rowan KM. Angus DC, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock - A patient-level meta-analysis. N Engl J Med. 2017;376:2223-34. [PubMed].