

**ПРАКТИЧНА ПІДГОТОВКА
ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ
НА БАЗАХ СТАЖУВАННЯ**

**Сепсис: оновлені визначення,
потенційні проблеми та практичні кроки**

*Методичні вказівки
для підготовки лікарів-інтернів
зі спеціальності "Хірургія"*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

ПРАКТИЧНА ПІДГОТОВКА
ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ
НА БАЗАХ СТАЖУВАННЯ

**Сепсис: оновлені визначення,
потенційні проблеми та практичні кроки**

*Методичні вказівки
для підготовки лікарів-інтернів
зі спеціальності "Хірургія"*

Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 8 від 24.04.2025.

Харків
ХНМУ
2025

Практична підготовка лікарів-інтернів на базах стажування. Сепсис : оновлені визначення, потенційні проблеми та практичні кроки : метод. вказ. для підготовки лікарів-інтернів зі спеціальності "Хірургія" / упоряд. В. В. Бойко, Ю. В. Іванова, І. А. Криворучко та ін. Харків : ХНМУ, 2025. 28 с.

Упорядники В. В. Бойко
 Ю. В. Іванова
 І. А. Криворучко
 К. В. М'ясоєдов
 Д. О. Євтушенко
 Д. В. Мінухін
 А. В. Сивожелізов
 С. Ю. Битяк
 С. В. В'юн

Вступ

Незважаючи на успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні сепсису, дана патологія залишається однією з основних проблем сучасної медицини, оскільки є головною причиною смерті пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії у всьому світі. Сепсис виникає приблизно у 1,7 млн дорослих осіб у США щорічно і спричиняє смерть більше ніж 250 000 із них. За даними різних досліджень, у 30–50 % всіх госпіталізованих пацієнтів, які помирають, смерть спричиняє сепсис. Від сепсису помирає стільки ж хворих, що й від інфаркту міокарда. Проте невідомо, як можна попередити смерть, пов'язану із сепсисом, бо він непропорційно впливає на організм хворих, особливо літнього віку, які мають тяжкі супутні захворювання та порушення функціонального стану. Пацієнтам, які пережили сепсис, загрожують фізичні та когнітивні порушення, а ризик смерті в наступні 5 років у них більш ніж удвічі вищий, ніж у інших госпіталізованих хворих.

За даними центрів із контролю та профілактики захворювань, тільки у 2008 р. 14,6 млрд доларів було витрачено на лікування госпіталізованих пацієнтів із сепсисом у США, а з 1997 по 2008 р. сукупні витрати, скориговані з урахуванням інфляції, на лікування госпіталізованих пацієнтів із сепсисом збільшувалися в середньому щорічно на 11,9 %.

Конкретні цілі вивчення теми:

1. Знати еволюцію сучасного визначення сепсису, септичного шоку.
2. Вміти трактувати етіологію і головні патогенетичні механізми розвитку сепсису.
3. Визначити план сучасних підходів до діагностики сепсису і септичного шоку.
4. Знати головні напрямки лікувальних заходів сепсису і септичного шоку.
5. Знати принципи призначення антимікробної терапії, сучасні схеми АБТ сепсису і критерії відміни.
6. Вміти призначити план обстеження хворого із сепсисом.
7. Вміти визначити показання до оперативного лікування і хірургічну тактику.
8. Правильно трактувати результати лабораторних та інструментальних досліджень.
9. Уміти визначити прогноз для життя і експертизу непрацездатності у хворих із сепсисом.
10. Уміти правильно трактувати загальні принципи лікування, реабілітації і профілактики у хворих із сепсисом.
11. Уміти надати невідкладну медичну допомогу хворим із септичним шоком.

**Навчальні завдання
для самостійної підготовки інтерна до практичного заняття
Мінімальний базовий рівень знань і практичних навичок,
необхідних для вивчення теми**

1. Анатомія і фізіологія шкіри і м'яких тканин, органів черевної і грудної порожнини.
2. Патолофізіологічні аспекти розвитку сепсису і септичного шоку.
3. Патобіохімічні зміни у хворих за умов сепсису і септичного шоку та сучасні маркери сепсису.
4. Методика опитування і фізикального обстеження хірургічного хворого.

**Конкретні цілі самопідготовки інтерна
до практичного заняття за темою**

Використовуючи базовий рівень знань, вивчити теоретичний матеріал за темою заняття і знати відповіді на **контрольні запитання** за темою:

1. Визначення терміну "сепсис", "септичний шок" згідно з концепцією "Сепсис-3".
2. Головні патолофізіологічні події, які відбуваються при сепсисі і септичному шоці.
3. Головні збудники сепсису.
4. Сучасні біохімічні маркери сепсису.
5. Клінічна симптоматика сепсису і септичного шоку.
6. Сучасні лабораторні й інструментальні методи діагностики сепсису і септичного шоку.
7. Сучасні підходи до лікування сепсису і септичного шоку. Обрання лікувальної тактики залежно від тяжкості захворювання.
8. Післяопераційне ведення пацієнтів.
9. Профілактика поширення госпітальної інфекції.
10. Експертиза непрацездатності хворих із сепсисом, показання до диспансерного нагляду.

Використовуючи теоретичні знання за темою, знати техніку виконання і бути готовими до засвоєння на практичному занятті **практичних навичок за темою**:

1. Проведення клінічного обстеження пацієнтів із сепсисом і септичним шоком у палаті: опитування за системами, анамнез захворювання і життя; оцінка загального стану і зовнішнього вигляду (огляд шкіри, підшкірної клітковини, пальпація лімфатичних вузлів, щитоподібної і молочних залоз); обстеження стану серцево-судинної, дихальної систем, органів черевної порожнини, сечовивідної системи, кістково-м'язової системи.
2. Визначення провідного клінічного симптому і локального статусу, визначення патогномонічних симптомів захворювання.

3. Встановити найбільш вірогідний або синдромальний діагноз захворювання.
4. Призначити план додаткового лабораторного та інструментального обстеження, вміти трактувати результати обстеження.
5. Провести диференціальну діагностику захворювання.
6. Сформулювати клінічний діагноз із урахуванням тяжкості загального стану і проявів органної дисфункції.
7. Визначити індивідуальну лікувальну тактику і методики лікування в післяопераційному періоді.
8. Визначити заходи профілактики поширення госпітальної інфекції.
9. Вміти виконувати лікарські діагностичні та лікувальні медичні маніпуляції, необхідні для хворих із сепсисом.

Інформаційний блок для самостійної підготовки

Визначення. Відомо, що сепсис (з давньогрецької "*sepsis*" – гниття) – це патологічний процес, в основі якого лежить реакція організму у вигляді генералізованого (системного) запалення на інфекцію різної природи (бактеріальну, вірусну, грибку). Не використовуючи цього терміна, грецький лікар Гіппократ (460–370 рр. до н. е.), ймовірно, був першим, хто описав клінічний перебіг септичного шоку. Ще у XIX ст. дослідники зрозуміли, що сепсис виникає в результаті реакції організму людини на інфекцію, спрямовану на вбивство патогенів, що спричиняють захворювання. Відомо, що менше половини пацієнтів, у яких є ознаки і симптоми сепсису, мають позитивні результати посівів крові або інше мікробіологічне підтвердження інфекційного фокуса. Вільям Ослер (1849–1919) вперше визнав важливу роль реакції організму хворого на сепсис: "за винятком кількох випадків, пацієнт, здається, помирає від реакції організму на інфекцію, а не від інфекції".

Діагноз сепсису історично ґрунтувався на доказах стійкої бактеріємії (септицемії). Однак відповідно до прогресу в розумінні патофізіології визначення сепсису поступово зазнало змін. Учасники погоджувальної конференції 1991 р. American College Chest Physicians/Society Critical Care Medicine, завданням якої було напрацювання визначення сепсису, відштовхнувшись від фундаментальних розробок у ділянці запалення, сформулювали поняття SIRS (Systemic Inflammatory response Syndrome – синдром системної запальної реакції), підкресливши його неспецифічність. Самі критерії синдрому, як повідомили J. R. Marshall і M. A. Aarts, побачили світ пізніше. Учасники конференції дійшли згоди, що для сепсису – синдрому системної запальної відповіді (SIRS) характерна наявність двох і більше з таких чотирьох критеріїв: температура тіла понад 38,0 або менше 36,0 °C; частота серцевих скорочень більше 90 за 1 хв; частота дихання більше 20 за 1 хв або гіпервентиляція з парціальним тиском вуглекислого газу в артеріальній крові менше 32 мм рт.ст.; кількість лейкоцитів крові більше 12×10^9 /л або

менше 4×10^9 /л через інфекцію. Тяжким вважали сепсис, пов'язаний із дисфункцією органа, гіперперфузією або гіпотензією; "септичним шоком" – сепсис з артеріальною гіпотензією, незважаючи на проведення адекватних реанімаційних дій. Головні аргументи на користь правомірності таких критеріїв полягали в тому, що за їх допомогою можна з високою чутливістю виділити популяцію хворих із ризиком розвитку органної дисфункції і несприятливим результатом, визначити показання до госпіталізації хворих у відділення реанімації та інтенсивної терапії (БІТ), оцінити відповідь на лікування тощо. У свою чергу заперечення скептиків були засновані на низькій специфічності критеріїв SIRS, внаслідок чого, на їх думку, їх клінічна користь істотно знижувалась. Деякі з критиків були досить іронічні й агресивні, стверджуючи про можливість розвитку SIRS під час занять спортом або сексу.

У 2001 р. робоча група у складі представників п'яти міжнародних медичних співтовариств (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS) визнала обмеженість понять, прийнятих у 1991 р., розширила перелік діагностичних критеріїв ("Сепсис-2"), внівши певні зміни, та рекомендувала використовувати термін "синдром поліорганної дисфункції" (MODS) для позначення клінічного синдрому, який характеризується розвитком гострої, потенційно оборотної дисфункції органів, не залучених безпосередньо в первинний патологічний процес. Проте нові діагностичні критерії не були схвалені через недостатність доказової бази. По суті, визначення сепсису, септичного шоку і дисфункції органів залишалися в основному незмінними понад два десятиліття.

На з'їзді експертів Європейського співтовариства інтенсивної медицини (European Society of Intensive Care Medicine – ESICM) і товариства реанімаційної медицини (Society of Critical Care Medicine – SCCM) було прийнято рішення переглянути поняття сепсису. Під егідою ESICM та SCCM була сформована робоча група з 19 авторитетних фахівців із патофізіології сепсису, клінічних досліджень, інфекційної патології, хірургії, пульмонології та епідеміології, що мали досвід практичної роботи в даній галузі, оригінальні власні роботи, а також брали участь у міжнародних епідеміологічних і клінічних дослідженнях з оцінки ефективності лікарських засобів. Дотримуючись принципу консенсусу, кожне з п'яти товариств запропонувало свого співголова, якими стали С. S. Deutschman (SCCM) та М. Singer (ESICM). Із січня 2014 по січень 2015 р. були проведені чотири очні зустрічі членів робочої групи, на яких були обговорені існуючі ключові положення щодо сепсису у світлі нових даних з імунології, патофізіології та поточної клінічної практики. У кінцевому підсумку було сформульовано ряд нових положень, оновлено критерії сепсису і септичного шоку, після чого робоча група спрямувала свої пропозиції для більш широкого розгляду в 31 велике міжнародне медичне співтовариство, за підсумками якого остаточний варіант документа було опубліковано у вигляді трьох окремих статей

23.02.2016 р. у журналі "JAMA", що має одну з найбільш широких аудиторій різнопланових фахівців серед світових медичних видань. Новий документ назвали "Третій міжнародний консенсус щодо визначення сепсису і септичного шоку ("Сепсис-3")".

Обґрунтування внесення корективів у визначення сепсису і діагностичні критерії. Нині накопичено багато фактів, які свідчать про ранню активацію як про-, так і протизапальної відповіді із залученням у формування фенотипу сепсису цілого ряду ланок патогенезу: активація ініціюючих факторів (коагуляційні протеїни, тромбоцити, тучні клітини); системи контактної активації (продукція брадикініну й активація комплементу); зміни в системі мікроциркуляції (вазодилатація і підвищення судинної проникності внаслідок зниження системного судинного тонуусу та пошкодження ендотелію судин на віддаленні від первинного осередку); порушення тканинної перфузії, продукція хемокінів і хемоатрактантів з адгезією нейтрофілів до ендотелію, з фокальними некрозами (причина – зупинка кровотоку в окремих відділах мікроциркуляторного русла), з особливою вразливістю органів спланхнічного басейну, з нейрогуморальними, серцево-судинними, метаболічними і біоенергетичними ефектами. Із цієї причини перебіг сепсису у пацієнтів визначає не стільки життєздатність патогенних мікроорганізмів, які можуть бути безпосередньо токсичними і руйнівними для тканин, скільки реакція організму хворого, яка може бути бурхливою і призвести до пошкодження тканин і органів.

Коли стало очевидним не тільки те, що початкова інтенсивна запальна реакція, або "цитокінова буря", складається з прозапальних цитокінів, а й те, що протизапальна реакція організму є реакцією на всі події, що відбуваються, R. C. Bone назвав це явище "компенсаторним антизапальним синдромом" (CARS). Існує дедалі більше доказів того, що у хворих, які пережили ранній сепсис, часто розвиваються внутрішньолікарняні інфекції, спричинені мікроорганізмами, що зазвичай не є патогенними у цих хворих, а також може відбуватися реактивація латентних вірусів. Імуносупресія, спричинена сепсисом, призводить до імунопаралічу, який додатково характеризується зв'язком між низьким рівнем експресії моноцитарного HLA-DR (mHLA-DR) і дисфункціями імунних клітин, втратою реакції гіперчутливості уповільненого типу на антигени позитивного контролю, нездатністю очистити первинну інфекцію і розвитком нових вторинних інфекцій. Цю концепцію підтверджує те, що пацієнти, які помирають від сепсису, мають більш-менш однакові біохімічні, проточні цитометричні та імуногістохімічні дані, які свідчать про розвиток імуносупресії.

Таким чином, на думку багатьох фахівців, зміна визначення сепсису нарізла давно, і для цього є кілька підстав. По-перше, за чверть століття накопичено значну кількість нової науково обґрунтованої інформації, отриманої як експериментальними, так і клінічними дослідженнями щодо різних етапів взаємодії інфекційного агента і макроорганізму.

По-друге, одна з останніх робіт R. C. Bone мала назву "Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)". У цій роботі автор висловив припущення про існування багатоваріантності реакцій медіаторної відповіді і крайньої складності деталізації статусу конкретного пацієнта в конкретний момент часу та наголосив на необхідності перегляду поточного розуміння сепсису і дисфункції декількох органів, оскільки однорідно негативні результати нових методів лікування цих розладів свідчать про те, що попередні теорії їх патогенезу неповні, а причини цього такі: експериментальні моделі, які використовували для вивчення патофізіології зазначених розладів, не є аналогічними клінічній ситуації; стан пацієнтів, які мають менш виражені прояви цих розладів, часто оцінюють неналежно, тому що до них відповідні діагностичні та лікувальні заходи проводять із затримкою або взагалі не проводять, попереднє лікування даних пацієнтів не завжди враховують. Крім того, автор зазначив, що значна кількість нових даних вказує на те, що, крім масивної прозапальної реакції, компенсаторна протизапальна реакція сприяє тому, що у місці пошкодження або інфекції, а також у разі появи про- і протизапальних медіаторів у кровообігу їх корисний вплив переважає над шкідливим впливом. Тільки тоді, коли втрачається баланс між цими двома посередниками, вони стають шкідливими, а незбалансована системна компенсаторна протизапальна реакція може призвести до анергії та імуносупресії. Про- та протизапальні медіатори, зрештою, можуть зміцнювати один одного, створюючи стан деструктивного імунологічного дисонансу, що R. C. Bone характеризував як хаос.

По-третє, мабуть, ніхто й не заперечує існування феномена системного запалення, що прогресує, але це лише один із можливих варіантів відповіді макроорганізму на розвиток інфекції.

Патогенез. Сучасні дослідження свідчать про те, що тригерні механізми спричиняють вивільнення PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) та/або DAMPs (danger-associated molecular patterns). Молекули молекулярної структури, пов'язані з патогенами (PAMPs), наприклад, ліпополісахарид (LPS), мають низку різних загальних "шаблонів" або структур, що спонукають імунні клітини знищувати патогени. Добре відомо, що PAMPs розпізнаються рецепторами розпізнавання образів (PRRs) на поверхні або в межах цитозоля і ядра клітин, а також комплексними системами, такими як Toll-подібні рецептори (TLR), нуклеотидно-зв'язуючі олігомеризаційні доменоподібні рецептори тощо. Тому "сенсорами" можуть бути різні типи клітин, тканин/органів або білків інших молекул, які самі можуть функціонувати як ефектори та модулювати імунну відповідь через про- або протизапальні медіатори (*рис. 1*).



Рис. 1. Патогенез сепсису

Різними дослідженнями підтверджено, що імунна система не тільки реагує на патогени, а й відчуває сигнали, що виникають внаслідок некрозу здорових клітин у відповідь на запалення, ішемію або гіпоксію, навіть коли немає бактеріальної інфекції, наприклад у разі поранень і травм, що може призводити до запальної реакції, яка нагадує сепсис. Гіпотеза ґрунтувалась на спостереженні, що імунну систему активують так звані невстановлені самомолекули, які вивільняються з пошкоджених або напружених клітин, що веде до генерації стерильного запалення. Ці ендogenous сигнали називають сигналами тривоги, молекулами молекулярної структури, пов'язаними з небезпекою (DAMPs). Як з'ясувалося, причини цього ховаються в еволюційному минулому мітохондрій – клітинних органел, які ведуть свій початок від симбіотичних бактерій.

За наявності травми, компоненти зруйнованих мітохондрій, подібні за своєю структурою до компонентів бактеріальних клітин (мітохондріальна ДНК і форміл-пептиди), потрапляють у кров, та імунна система реагує на них, як на інфекцію. Мітохондрії ("енергетичні станції" клітини, що відповідають за кисневе дихання) зберегли цілий ряд типових бактеріальних ознак, у тому числі на молекулярному рівні. Зокрема, трансляція (синтез білків) у мітохондріях, як і у бактеріях, завжди починається з особливої модифікованої амінокислоти – N-формілметіоніну. В архей і в цитоплазмі еукаріот ця амінокислота під час синтезу білка не використовується. Тому наявність N-формілметіоніну на кінці білкової молекули (або на кінцях більш коротких молекул – форміл-пептидів, що утворюються під час розпаду бактеріальних білків) є надійним індикатором присутності бактерій.

Ще одна важлива "бактеріальна" ознака мітохондрій – наявність у мітохондріальній ДНК неметильованих ділянок, що містять розташовані впритул один до одного нуклеотиди цитидин (Ц) і гуанін (Г). В ядерному геномі ссавців такі ділянки ДНК зазвичай піддаються метилюванню, чого не відбувається у бактеріях і мітохондріях. Ці молекулярні ознаки використовуються імунною системою для виявлення бактеріальних інфекцій. За їх розпізнавання відповідають поліморфонуклеарні нейтрофіли (PMN), які входять до складу системи вродженого імунітету. На поверхні PMN є спеціальні рецептори, які розпізнають бактеріальну ДНК (TLR9), і бактеріальні форміл-пептиди (FPR1).

Припустивши, що запальна відповідь за наявності травми може бути пов'язана з тим, що в кров у великій кількості потрапляють білки і ДНК із зруйнованих мітохондрій, а клітини імунної системи помилково сприймають ці молекули за бактеріальні, дослідники спочатку перевірили, чи справді у хворих із травмами в кров потрапляє багато матеріалу зі зруйнованих мітохондрій. Для цього визначили рівень мітохондріальної ДНК у плазмі крові у 15 пацієнтів із тяжкими травмами, але без відкритих ран і пошкоджень травної системи, який виявився в тисячі разів вище норми і продовжував зростати протягом доби після травми. Те саме спостерігали і у хворих після хірургічних операцій. Урахувавши це, автори детально вивчили реакцію PMN на фрагментовані мітохондрії й їх окремі компоненти: мітохондріальну ДНК і форміл-пептиди. Виявилося, що ці молекули викликають у поліморфонуклеарних нейтрофілів таку ж реакцію, як і аналогічні бактеріальні речовини. У цитоплазмі нейтрофілів різко зростає концентрація кальцію (Ca^{2+}), вони починають виділяти IL-8 і переміщаються туди, де вище концентрація, виділяють фермент MMP-8, який руйнує колаген і дозволяє нейтрофілам проникати вглиб тканин. Занадто велика кількість активованих нейтрофілів може призводити до некрозу, тобто до загибелі тканин. У разі справжньої бактеріальної інфекції такі дії імунної системи ще можуть мати сенс, тому що, "риючись" у тканинах, лейкоцити "полюють" на мікробів. Але, якщо інфекції немає, від цієї діяльності організму більше шкоди, ніж користі. Крім того, експериментально доведено, що нейтрофіли, які "понюхали" зруйновані мітохондрії, втрачають здатність реагувати на справжні сигнали небезпеки – бактеріальні форміл-пептиди, внаслідок чого зростає ризик реальних посттравматичних інфекцій.

В експериментах на щурах підтверджено, що компоненти зруйнованих мітохондрій можуть призводити до тяжкої запальної реакції. Внутрішньовенне введення мітохондріальних речовин спричинило у піддослідних щурів запалення легенів і некроз тканин печінки за повної відсутності бактеріальної інфекції, що остаточно переконало: не всякій сепсис можна лікувати антибіотиками, адже схожі симптоми можуть розвинутися навіть тоді, коли інфекції немає, і потрібне зовсім інше лікування. Дослідженнями виявлено, що система вродженого імунітету ссавців справді плутає власні

мітохондрії з хвороботворними бактеріями. Еволюційне минуле мітохондрій, їх бактеріальне походження породило несподіваний побічний ефект, вельми неприємний для постраждалих із тяжкою травмою. Це яскравий приклад недосконалості будови організмів, що пояснюється їх еволюційною історією.

Таким чином, мітохондрії зберегли у структурі своїх білків і ДНК специфічні бактеріальні ознаки. Тому речовини, які потрапляють у кров під час руйнування мітохондрій, провокують імунну відповідь. Отже, DAMPs стимулюють реакцію гострої фази, яка біологічно узгоджується зі структурами PAMPs, що вивільняються під час інфекції, чим пояснюється, чому важко відрізнити інфекційний SIRS від неінфекційного або ідентифікувати окремі молекули чи молекулярні структури відповіді організму хворого, які дають змогу це розпізнавати. Тоді, можливо, сепсис правильніше розглядати не як системне запалення, що прогресує, а як порушення регуляції відповіді (дисрегуляція) на інфекцію, що загрожує життю пацієнта?

Клінічні прояви. Характерним є загальний стан хворого, його "септичний вигляд": риси обличчя загострені, шкіра блідо-сірого кольору, склери іктеричні, з петехіальними крововиливами.

Одним із головних симптомів є лихоманка з підвищенням температури тіла (39–40 °C), ознобом та пітливістю. При сепсисі без метастазів вона тримається постійно на високих цифрах; при сепсисі з метастазами дає великі добові коливання: вранці субфебрильна, увечері 39–40 °C. Підвищення температури супроводжується ознобом і підсиленням потовиділенням ("септична температура"). Вважається, що підвищення температури збігається з викидом токсинів у кров'яне русло.

ЦНС: хворі скаржаться на загальну слабкість, нездужання, головний біль, безсоння, або, навпаки, сонливість, дратівливість або пригнічений стан, затьмарення свідомості.

ССС: з боку серцево-судинної системи спостерігається тахікардія (частота пульсу досягає 130–140 уд/хв), зниження артеріального тиску.

ШКТ: хворі втрачають апетит, іноді в них виникає нудота, блювання. Язик сухий. Часто спостерігається пронос ("септичний пронос").

Страждає функція паренхіматозних органів (**печінки, нирок**) і вони збільшуються. Розвивається олігурія, в сечі з'являється білок, еритроцити, лейкоцити.

Картина крові характерна для гострого гнійного процесу в організмі. Знижується кількість еритроцитів і гемоглобіну, розвивається анемія. Збільшується кількість лейкоцитів, виражене зміщення лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ, зменшується кількість альбумінів та збільшуються глобуліни, спочатку підвищуються, а пізніше знижуються коагуляційні властивості крові. Загальний характер метаболізму характеризується перевагою катаболічних процесів над анаболічними. Різне підвищення катабоцину призводить до втрати маси тіла (внаслідок великих енерговтрат організму завдяки жирам і білкам).

Виходячи з наведених міркувань, експерти запропонували ключові положення нової термінології і визначення сепсису, з яких випливає, що тільки як мінімум два з чотирьох критеріїв сепсису зачіпають запальну відповідь, а саме визначення розглядається як виключно інфекційний процес: **сепсис** – гостра органна дисфункція, що загрожує життю та виникає внаслідок порушення регуляції відповіді макроорганізму на інфекцію, яке проявляється пошкодженням власних тканин і органів; **септичний шок** – клінічний варіант перебігу сепсису, що характеризується циркуляторною недостатністю, яка проявляється артеріальною гіпотонією, підвищенням рівня лактату більше 2 ммоль/л, незважаючи на адекватну інфузію, і потребує введення вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску (САТ) більше 65 мм рт.ст. За наявності цих критеріїв ймовірність внутрішньолікарняної смерті перевищує 40 %. Якщо вихідна кількість балів за шкалою Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) невідома, її слід вважати нульовою для оцінки справжнього стану пацієнта. Оцінка за шкалою SOFA у 2 і більше балів вказує на ймовірність смертності на рівні 10 % у загальнолікарняній популяції. Характеризуючи септичний шок, експерти вважали за необхідне не обмежуватися ознаками кардіоваскулярної дисфункції і додати наявність розладів клітинного метаболізму, орієнтуючись у тому числі на вміст лактату в крові, підвищення якого більше 2 ммоль/л відображає розвиток целюлярної дисфункції.

Для виявлення пацієнтів із підозрою на сепсис на госпітальному та догоспітальному етапах надання допомоги була запропонована шкала qSOFA (quick SOFA – експрес SOFA), валідована на аналізі даних більше ніж 700 000 хворих. Експерти дійшли згоди щодо трьох простих клінічних ознак, за якими можлива швидка оцінка без отримання лабораторних параметрів: порушення свідомості (менше 1 бала за шкалою коми Глазго); задишка (частота дихання 22 і більше за 1 хв); системна гіпотензія (систолический артеріальний тиск 100 і менше мм рт.ст.). За наявності у пацієнта поза ВРІТ двох із цих трьох ознак предиктивна значущість щодо ризику подальшої смертності виявилася порівнянною з відповідним показником за шкалою SOFA.

Слід зазначити, що у ВРІТ шкала qSOFA виявилася менш надійною, ніж класичний варіант. На думку фахівців, оцінка за шкалою qSOFA швидше є предиктором несприятливого результату; ця шкала не тестувалася саме для сепсису; щодо SIRS шкала qSOFA більш специфічна, але менш чутлива для прогнозу несприятливого результату; необхідна подальша валідація підходу до її використання у хворих із сепсисом. Члени робочої групи заздалегідь підкресливали складнощі, з якими вони неминуче стикались, розробляючи цей документ. Зокрема, наголошували на тому, що термін "сепсис" – це занадто широке поняття, яке використовується в сенсі дуже складного і неповністю вивченого патологічного процесу, а також на тому, що на даний момент немає клінічних і біохімічних критеріїв, що уможливають

скринінг пацієнтів із сепсисом від пацієнтів, які не мають інфекції. Уже в цьому відношенні члени робочої групи визнали неможливість досягнення повного консенсусу щодо всіх розглянутих положень проблеми.

Тому з огляду на необхідність досягнення прагматичного компромісу акцент було зроблено на параметрах, які, з одного боку, були б доступні для широкої клінічної практики, а з іншого – відображали сучасні уявлення про походження патологічного процесу. В цих умовах очевидно, що нові визначення не є всеосяжними й остаточними, практикуючим лікарям і дослідникам лише пропонується нова узгоджена термінологія і критерії діагнозу з позицій сучасних знань.

Не дивно, що нові позиції, засновані на думці експертів, викликали чимало критичних зауважень, коментарів і дискусій. Так, члени Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) не прийняли цих рекомендацій, натомість опублікували свої пропозиції щодо лікування внутрішньочеревних інфекцій та в січні 2018 р. висловили занепокоєння з приводу визначень "Сепсис-3", звернувши на таке увагу. Якщо раніше сепсис визначали як SIRS у пацієнта з інфекцією, то тепер йдеться про значно вищий ступінь захворювання, що характеризується дисфункцією органів, дефокусуючи втручання на більш ранніх стадіях, коли хворі найбільш піддаються лікуванню. Визначення органної недостатності на основі оцінки за шкалою SOFA у 2 і більше балів є точним і безпечним у ВРІТ, хоча залежність від оцінки за шкалою SOFA може ускладнити діагностування у пацієнта сепсису поза межами ВРІТ, а шкала qSOFA є інструментом стратифікації ризиків і, здається, необхідно шукати варіанти для поліпшення її низької чутливості. До того часу критерії SIRS залишатимуться корисними як інструмент скринінгу у відділеннях невідкладної допомоги для ідентифікації пацієнтів з інфекціями, які, найвірогідніше, виграють від більш ранніх і більш агресивних втручань. На думку експертів WSES, клініцисти повинні мати на увазі різницю між інструментом скринінгу та інструментом стратифікації ризику. Інструмент скринінгу спрямований на виявлення пацієнтів із певним захворюванням із великого пулу пацієнтів. Як тільки ці пацієнти будуть ідентифіковані, можна застосувати інструмент стратифікації ризиків, щоб визначити їх ймовірність для досягнення певного результату, що ще потребує застосування хорошого скринінгу для виявлення пацієнтів із ризиком розвитку дисфункції органів. Однак, це не розглядається в положеннях "Сепсис-3". Також визначення "Сепсис-3" не охоплюють концепцією сепсису пацієнтів, які перебувають у стані переходу від інфекції до сепсису і мають оцінку за шкалою SOFA у 2 або більше балів. Лихоманка, тахіпное, тахікардія та збільшення кількості лейкоцитів є послідовними ознаками критичних захворювань, зокрема індукованих інфекцією.

Незважаючи на те, що критерії SIRS зазнавали критики через їх неспецифічність, з 1991 р. вони отримали широке визнання серед лікарів у всьому

світі і досі використовуються для розпізнавання раннього сепсису в клінічній практиці. Замість заміни оцінки SIRS новою оцінкою за шкалою qSOFA для виявлення пацієнтів із раннім сепсисом, чому б не об'єднати їх разом, використовуючи чутливість SIRS і специфічність qSOFA?

Як вказують експерти WSES, нові визначення "Сепсис-3" ґрунтуються на ретроспективній оцінці великих баз даних лікарень США та Німеччини, а більшість пацієнтів лікували в центрах із респіраторними та післяопераційними інфекціями. Ці визначення допомагають у дослідницьких цілях, але не можуть представляти думку широкої клінічної спільноти. Основні міжнародні відмінності існують у Східній Європі порівняно із Західною Європою, в Австралії – порівняно з Азією, а у Латинській Америці – порівняно з Північною Америкою у поширеності інфекцій, видах зараження мікроорганізмами та показниках смертності, про що свідчить дослідження "Extended Prevalence of Infection in Intensive Care" (EPIC II, 2009, DOI: 10.1001/jama.2009.1754), де показано, що інфекції залишаються загальною проблемою у пацієнтів, які перебувають на лікуванні у ВРІТ. Існує сильний взаємозв'язок між наявністю інфекції, тривалістю перебування у ВРІТ і смертністю, а також значне зворотне співвідношення між поширеністю інфекцій та обсягом державних витрат на охорону здоров'я. Ці важливі дані дають уявлення про закономірності інфекції у всьому світі, які можуть поліпшити розуміння глобальних і регіональних відмінностей, щоб напрацювати вказівки, які допоможуть оптимізувати профілактику та управління інфекціями.

Діагностика. Раннє розпізнавання сепсису є загальним принципом його лікування і дуже важливе у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, де пріоритети поліпшення якості лікування хворих із різними захворюваннями різні.

Документування тяжкості критичних захворювань в умовах низьких ресурсів є складним завданням. Система сортування, яка швидко розпізнає критично хворих пацієнтів і негайно передає їх до відділень невідкладної допомоги, є життєво важливим компонентом екстрених служб.

Поряд із наростанням інтоксикації, поліорганної недостатності, прогресуванням анемії, лейкоцитозом та лейкоцитозом формули (Шиласнга) вліво, велике значення має порушення регенеративних процесів у рані. Поява метастазів (абсцесів) у органах-мішенях (легенях, печінці, селезінці) можна діагностувати за допомогою УЗД, комп'ютерної томографії, рентгеноскопії, рентгенографії, МРТ.

В останні роки для діагностики сепсису велике значення мають імунологічні методи. Дослідження крові на стерильність (наявність бактеріємії) необхідно робити 3–4 рази за 48–71 год із моменту появи клінічних ознак сепсису та забирати кров на бактеріологічний посів у період піка температури тіла та лихоманки, тому що вважається, що підвищення температури зумовлене масивним виходом мікроорганізмів у кров з осередку інфекції.

В аналізах крові визначається прогресування анемії, лейкоцитоз зі зсувом формули уліво, Т-лімфоцитопенія, тромбоцитопенія. Електрокардіографічно визначається погіршення роботи міокарда.

Поліорганна недостатність проявляється у: 1) респіраторному дисстрес синдромі; 2) гострій наднирковій недостатності; 3) гострій печінковій недостатності; 4) синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання; 5) порушення функції центральної нервової системи.

Найбільш важливими проблемами в управлінні сепсисом у цих країнах є сортування та долікарняна діагностика. Це слід робити з використанням дуже чутливих та неінвазивних методів поза межами лікарні. Отже, будь-які заходи підвищення якості лікування сепсису в усьому світі повинні зосереджуватися на простих діагностичних критеріях на основі результатів фізичного обстеження, за якими можна розпізнавати пацієнтів, що потребують екстреної допомоги.

Відомо, що сепсис має різноманітні клінічні прояви залежно від початкового місця інфекції, преморбідного стану організму пацієнта, характеристики збудника, картини гострої дисфункції органів. Існує загальний консенсус, що раннє розпізнавання і своєчасне лікування сепсису значною мірою визначають результат у таких хворих. Після першої класифікації у 1991 р. визначення сепсису, тяжкого сепсису і септичного шоку, хоча й неточні, забезпечили клініцистам корисну основу для клінічного менеджменту, підкресливши необхідність раннього розпізнавання, а також були застосовані рекомендації компанії "Surviving Sepsis Campaign", яка має вражаючу історію успіху у зниженні смертності від сепсису в декількох районах світу.

Принципи лікування. Незважаючи на десятиліття досліджень сепсису, специфічної його терапії немає. Раннє застосування антибіотиків, контроль джерела інфекції (Source control), контроль функції ураженого органа і системних захисних механізмів (Damage control) і досі є основою лікування хворих із сепсисом. Строки та адекватність контролю за джерелами найбільш важливі у лікуванні пацієнтів з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями (УВЧІ), оскільки неадекватна та запізнена операція може негативно вплинути на результат. Управління джерелом, яке вважають істотним елементом у лікуванні хворих із УВЧІ, має відбуватися на ранній стадії після встановлення діагнозу у більшості, якщо не у всіх таких пацієнтів.

A. Sotto і співавтори у 2002 р. у ретроспективному дослідженні встановили, що між строками установа діагнозу та виконанням операції і смертністю є прямий зв'язок. У спостережному дослідженні CIAOW (УВЧІ в усьому світі), що включало дані лікування 1898 пацієнтів віком від 18 років, яким виконали хірургічне втручання або інтервенційний дренаж для лікування УВЧІ, виявлено, що затримка первинного втручання є незалежним показником для прогнозу смертності. У цьому дослідженні загальна смертність становила 10,5 % (померли 199 із 1898 пацієнтів).

У 2017 р. Global Alliance for Infections in Surgery заснував міждисциплінарну робочу групу у складі 76 експертів із 50 різних країн, які мали різний досвід, для оцінки клінічного значення визначень "Сепсис-3". Як було вказано, організація цінує великі зусилля цільової групи, яка напрацювала і затвердила ці визначення, і вважає, що вони є важливим кроком у розвитку розуміння сепсису, особливо щодо того, що відрізняє сепсис від неускладненої інфекції. Втім, після їх публікації виникло занепокоєння щодо використання визначень "Сепсис-3", бо вони, базуючись на наявності дисфункції органів для визначення сепсису, можуть перешкоджати усвідомленню важливості раннього розпізнавання та лікування інфекцій до появи дисфункції органів, адже знижується акцент на втручанні на більш ранніх стадіях, коли хворого можна успішно вилікувати. В ідеалі пацієнтів із ризиком сепсису слід ідентифікувати перед встановленням дисфункції органа.

Таким чином, сумнівно, чи корисно керуватися визначенням, за яким сепсис у пацієнта визнано після того, як відбулася дисфункція органа і пацієнт уже потребує інтенсивного лікування.

Основним обмеженням застосування нової концепції на практиці є можливі труднощі щодо констатації внеску інфекції в органну дисфункцію. Установлення діагнозу ускладнюється у пацієнтів із попередньою органною дисфункцією, а саме у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легенів, хронічною нирковою недостатністю, патологією печінки, енцефалопатією тощо. Безумовно, у цій ситуації можлива гіпердіагностика, яка усувається в процесі уточнення анамнезу, динамічного спостереження і дообстеження. Крім того, визначення "Сепсис-3" не охоплюють пацієнтів з ізольованою гіпотензією, незважаючи на те, що їх стан теж оцінюють за шкалою SOFA, а рівень лактату крові не є частиною оцінки за шкалою SOFA, хоча це задокументовано робочою групою (2016) та є чутливим маркером тяжкості хвороби у пацієнтів з інфекцією, що призводить до госпітальної смертності понад 10 % (таблиця).

Оцінка органної недостатності за шкалою SOFA

Показник	Бали
<u>Дихальна система</u>	
PaO ₂ /FiO ₂ (респіраторний індекс Карріко), мм рт. ст.	
менше 400	1
менше 300	2
менше 200 з підтримкою дихання	3
менше 100 з підтримкою дихання	4
<u>Центральна нервова система</u>	
Шкала коми Глазго	
13–14	1
10–12	2
6–9	3
менше 6	4

Показник	Бали
Серцево-судинна система	
САТ або потреба у вазопресорах	
менше 70 мм рт.ст.	1
дофамін 5 мкг/кг/хв і менше або добутамін в будь-якій дозі	2
дофамін більше 5 мкг/кг/хв, або епінефрін чи норепінефрін 0,1 мкг/кг/хв і менше	3
дофамін більше 15 мкг/кг/хв, або епінефрін чи норепінефрін більше 0,1 мкг/кг/хв	4
Печінка	
Білірубін, мкмоль/л	
більше 20–32	1
33–101	2
102–204	3
більше 204	4
Тромбоцити $\times 10^9$ /л	
менше 150	1
менше 100	2
менше 50	3
менше 20	4
Сечова система	
Креатинін, мкмоль/л	
110–170	1
171–299	2
300–440 (або добовий діурез менше 500 мл)	3
440 (або добовий діурез менше 200 мл)	4

У визначеннях "Сепсис–3" рекомендується за збільшенням показника шкали SOFA на 2 та більше балів констатувати дисфункцію органа. Визначаючи практичні обмеження використання шкали SOFA у всіх хворих, робоча група, як відомо, описала спрощений метод у вигляді шкали qSOFA для полегшення ідентифікації пацієнтів, які потенційно ризикують померти за межами установи допомоги цій категорії. Прогностична точність шкали qSOFA для оцінки стаціонарної смертності є об'єктом великих дискусій у зарубіжній літературі.

Пропозиція вилучити критерії SIRS спричинила неоднозначну реакцію в медичному співтоваристві, незважаючи на її схвалення 31 громадською організацією. Це обумовлено тим, що базовими для більшості національних і міжнародних рекомендацій є визначення ACCP/SCCM 1991 р.

Біомаркери та молекулярна діагностика. Проведений аналіз доступних літературних джерел показав, що сепсис необхідно терміново розпізнати, оскільки відстрочене лікування збільшує смертність. Щоб оптимізувати строки терапії, скринінговий тест повинен бути якомога більш чутливим із меншою частотою помилково негативних результатів, щоб не пропустити наявність серйозного сепсису. Багатьма дослідженнями встановлено, що сам процес взаємодії інфекту і макроорганізму більш складний, ніж

увялялося раніше, і характеризується багатогранністю відповіді останнього на мікробну інвазію. Із позицій сьогодення сепсис правильніше розглядати не тільки як системне запалення, що прогресує, а й як загрозливе для життя порушення відповіді організму на інфекцію з органною дисфункцією, яка виникає гостро та спричиняє пошкодження власних тканин.

Сучасні методи виявлення сепсису все ще спираються на неспецифічні клінічні та лабораторні ознаки, тоді як в інших медичних галузях успішно впроваджують біомаркери для швидкої діагностики, такі як D-димери – щодо легеневої емболії, натрійуретичні пептиди – щодо гострої серцевої недостатності та тропонін – щодо інфаркту міокарда тощо. Основна проблема полягає в тому, що клінічний фенотип пацієнта з сепсисом може бути подібний до клінічного фенотипу пацієнта із системною запальною реакцією, спричиненою стерильним запаленням, таким як панкреатит, травма, опік або інтоксикація. Існує надія, що вдосконалена молекулярна діагностика та прогноз, засновані на транскриптомному, протеомному або метаболічному профілях хворих, приведуть не тільки до кращого розуміння складності системного запалення, а й до впровадження нових діагностичних засобів, які допоможуть раніше розпізнавати інфекцію і сепсис та розрізнити інфекційне і неінфекційне запалення.

Такі інструменти також дадуть змогу ідентифікувати нові терапевтичні цілі та популяції пацієнтів, результати лікування яких можна поліпшити конкретними заходами, спрямованими на дані цілі.

Клінічна корисність молекулярних тестів для виявлення патогенів і подальшої реакції організму ще має бути вивчена за допомогою достатньо потужних клінічних досліджень, щоб оцінювати їх потенціал щодо відмінності SIRS від сепсису і здійснювати направлену терапію.

Існує потреба у нових біомаркерах сепсису, які можуть допомогти у прийнятті терапевтичних рішень і розширити інформацію про скринінг, діагностику, стратифікацію ризику та моніторинг відповіді на терапію. Реакція організму хворого на сепсис включає сотні медіаторів і окремі молекули, багато яких було запропоновано як біомаркери. Проте малоймовірно, що один біомаркер здатний задовольнити всі потреби та очікування щодо дослідження та управління сепсисом.

CRP є білком гострої фази і виділяється печінкою після початку запалення або пошкодження тканин. Під час інфекцій CRP має як прозапальні, так і протизапальні ефекти, може розпізнавати і приєднуватися до патогенів і пошкоджених клітин та опосередковувати їх усунення через взаємодію із запальними клітинами і медіаторами. CRP є клінічним маркером, який часто використовують для оцінки наявності інфекції та сепсису.

Серед біомаркерів, які можна визначити за допомогою аналізів, схвалених для клінічного використання, PCT (прокальцитонін) має деяку корисність як маркер інфекції і використання антибіотиків. Але необхідно

враховувати деякі обмеження щодо використання PCT як маркера інфекції та сепсису. Неспецифічне підвищення рівнів PCT, коли немає бактеріальної інфекції, може відбуватися під впливом масового стресу, наприклад, після тяжкої травми та хірургічного втручання.

LPS-зв'язуючий білок (LBP) є гострим фазовим реагентом, який зв'язує LPS грамнегативних бактерій з утворенням LPS–LBP-комплексу, який у свою чергу зв'язується з CD14 та TLR, щоб ініціювати трансдукцію сигналу, яка активує шляхи протеїнкінази й ядерного фактора капа-В. У людини LBP конститутивно присутній у сироватці крові в концентрації від 5 до 10 мкг/мл, яка збільшується під час реакції гострої фази, сягаючи пікового рівня 200 мкг/мл.

Пентраксини – це суперсімейство білків, що беруть участь у гострих імунологічних реакціях і діють як PRRs (pattern recognition receptors). Класичні "короткі" пентраксини включають сироватковий амілоїд Р (SAP) і CRP, який виробляється в печінці після запальних сигналів. Як і класичні "короткі" пентраксини, "довгий" пентраксин-3 (Ptx3) секретується різними клітинами, включаючи лейкоцити й ендотеліальні клітини, та зв'язується зі специфічними патернами грибів, бактерій і вірусів, індукуючи фагоцитоз шляхом зв'язування з компонентом комплементу C1q. У пацієнтів із тяжким сепсисом і септичним шоком зберігався високий рівень циркулюючого Ptx3 протягом перших днів від початку сепсису та була встановлена його кореляція зі смертністю. Крім того, рівень Ptx3 корелює з тяжкістю сепсису і порушеннями у системі коагуляції/фібринолізу за наявності сепсису. У пацієнтів із бактеріємією максимальний рівень Ptx3 між першим і четвертим днями був значно вищим, ніж у пацієнтів, які одужали; у гематологічних хворих після хіміотерапії високий рівень пентраксину-3 сигналізував про септичний шок і бактеріємію у разі виникнення фебрильної нейтропенії. Наразі немає досліджень потенціалу Ptx3 для диференціації неінфекційного SIRS, сепсису і септичного шоку.

Рівні інших реагентів гострої фази, таких як сироватковий амілоїд А, церулоплазмін, α -1-кислий глікопротеїн та багато інших, виявилися підвищеними за наявності сепсису й у пацієнтів із негативними результатами лікування.

У пацієнтів із сепсисом як про-, так і протизапальні цитокіни секретуються одночасно з перших моментів захворювання. Середній рівень цитокінів у сироватці крові пацієнтів із сепсисом вище, ніж у пацієнтів без сепсису. Тому цитокіни були запропоновані як біомаркери неонатального сепсису і сепсису у дорослих. Про- і протизапальні цитокіни і хемокіни мають певне значення для оцінки запальної відповіді, однак вони не мають здатності диференціювати інфекційне та неінфекційне системне запалення. Низький рівень IL-8 має високу негативну прогностичну цінність щодо сепсису. Щоб визначитися, чи можна використовувати рівень IL-6 як дуже ранній предиктор наявності інфекції або сепсису, варто провести подальші відповідні дослідження.

Патогенні механізми, які беруть участь у взаємодії між коагуляцією та запаленням, є дуже складними. Відомо, що зміни факторів згортання, таких як кількість тромбоцитів, антитромбін, білки C і S, aPPT, D-димери, фібрин, інгібітор активації плазміногену і тромбомодулін є відповідними маркерами для оцінки тяжкості реакції організму хворого на сепсис. Водночас динаміка змін цих маркерів мала прогностичне значення, коли клінічні ознаки тяжкого сепсису і септичного шоку були очевидні.

Аналіз двофазної форми сигналу (BPW) є новим біологічним тестом, отриманим з aPPT та нещодавно запропонованим для діагностики сепсису. Атипова форма двофазного пропускання обумовлена зменшенням пропускання світла і, як вважають дослідники, виникає в результаті утворення й осадження кальційзалежного комплексу, що включає CRP і ліпопротеїни дуже низької щільності, у сироватці крові.

Досліджень, які свідчать про використання різних біомаркерів – розчинних рецепторів, клітинних поверхонь тощо – за останнє десятиліття значно побільшало. Це стосується й sTREM-1, який запускає рецептор, експресований на мієлоїдних клітинах 1 (TREM-1), та був нещодавно відкритий серед суперсімейства імуноглобулінів; suPAR – системи активатора плазміногену типу урокінази (uPA), що складається з протеази, рецептора uPA (uPAR) й інгібіторів; сироваткового адреномедуліну (ADM), який модулюється системою комплементу і має потужну вазодилатацію, а також бактерицидний ефект при сепсисі; поліморфонуклеарного CD64 індексу – під час системної запальної реакції циркулюючі поліморфноядерні (PMN) клітини зв'язуються з моношарами ендотеліальних клітин і експресують CD64, який належить до високоафінного рецептора Fc IgG. PMN, що експресують CD64, було більше у пацієнтів із SIRS, ніж у пацієнтів, які не мали SIRS.

Комбінації біомаркерів, які відображають різні аспекти реакції організму хворого, були запропоновані для подолання обмежень щодо окремих біомолекул. Концентрації в сироватці крові розчинного sTREM-1, PCT і поліморфонуклеарного CD64 індексу (так звана "bioscore") під час використання проточної цитометрії були вищі у пацієнтів із сепсисом. Зазначені біомаркери були незалежними предикторами інфекції, причому найкраща характеристика отримана для поліморфонуклеарного CD64 індексу, водночас у комбінації біомаркери були ефективнішими, ніж кожен окремо.

Недавно опубліковано результати дослідження нового діагностичного маркера – пресепсина. Відомо, що розчинний кластер диференціації 14-го підтипу (sCD14-ST), так званий пресепсин, відщеплюється від специфічного комплексу рецепторів моноцитів/макрофагів CD14 після зв'язування з LPS і LPS-зв'язуючим білком (LPB) під час системних інфекцій. CD14 – це білок, який існує у пов'язаній із мембраною (mCD14) і у вільній (sCD14) формах. Під час активації бактеріального фагоцитозу sCD14

i mCD14 розщеплюються лізосомальними протеїназами з утворенням фрагмента, названого пресеписином.

У хворих із підозрою на наявність септичного шоку пресеписин демонстрував цінну діагностичну здатність диференціювати тяжкість сепсису порівняно з PCT, IL-6, CRP, лейкоцитами. Крім того, пресеписин та IL-6 мали прогностичну цінність щодо 30-денної та 6-місячної смертності від усіх причин протягом першого тижня лікування у ВРІТ.

Загалом порівняно з hsCRP пресеписин був раннім предиктором сепсису, пов'язаного зі стаціонарною смертністю, щодо хворих, яких лікували у ВРІТ. Зміни концентрацій пресеписину, на думку дослідників, можуть бути корисними як для моніторингу сепсису, так і для стратифікації пацієнтів із високим ризиком його розвитку, госпіталізованих у ВРІТ, а також для вибору інтенсивного лікування та контролю за його проведенням. Показано, що визначення рівнів пресеписину також має прогностичну цінність щодо хворих після кардіохірургічних операцій, із гемофагоцитарним синдромом або нирковою недостатністю. Отож, рівні пресеписину залежать від функції нирок, оскільки білок із невеликою молекулярною масою (13 кДа) фільтрується і, як і пресеписин, виводиться нирками, на його рівень значно впливає ниркова функція. Тому у пацієнтів із захворюваннями нирок рекомендується використовувати інші маркери сепсису або враховувати більш високі діагностичні рівні пресеписину. Діагностична цінність пресеписину як маркера сепсису залишається предметом дискусій. Із огляду на те, що пресеписин має великий потенціал як ранній маркер сепсису, для моніторингу антимікробної терапії і як прогностичний маркер, він потребує подальшого ретельного вивчення.

Таким чином, і дотепер не напрацьовано "золотого стандарту" для діагностики сепсису, тому що "ідеальний" біомаркер мусить відповідати концепції "SMART": S – specific and sensitive (бути чутливим і специфічним), M – measurable (вимірюватися), A – available and affordable (бути доступним), R – responsive and reproducible (бути відтвореним), T – timely (потребувати трохи часу для отримання результату).

Стратегія лікування хворих. Сепсис є гетерогенним синдромом. В останні десятиріччя немає істотних розбіжностей у підходах до лікування сепсису. Більшість пацієнтів повинні пройти строкову процедуру контролю джерела інфекції (Source control) і контроль функції пошкодження органів (Damage control). Але останнім часом з'явилися докази того, що виявлення різних клінічних фенотипів уможливить проведення більш індивідуалізованої інтенсивної терапії. Експерти виявили чотири фенотипи сепсису та у зв'язку з цим заявили, що, як і рак, сепсис – це не просто одне захворювання, а, скоріше, кілька патологічних станів, які передбачають різні види лікування. Провідний дослідник зі Школи медицини Університету Піттсбурга (UPMC) доктор Крістофер Сеймур та його колеги використали комп'ютерний алгоритм для аналізу 29 клінічних змінних (вік, стать, супутні захворювання,

частота серцевих скорочень, частота дихання, показники шкали коми Глазго, систолічний артеріальний тиск, кількість лейкоцитів, рівень глюкози у сироватці крові тощо), наявних в електронних медичних картках 20 189 пацієнтів, яких лікували з 2010 по 2012 р. в UPMC та у яких виявили сепсис протягом шести годин після прибуття до лікарні. Згідно з алгоритмом прийняття рішень усі пацієнти були розподілені на чотири групи залежно від фенотипу сепсису. Найбільш поширеним виявився *альфа-фенотип*, його діагностували у 33 % пацієнтів із найменшою кількістю аномальних результатів лабораторних досліджень, найменшою дисфункцією органів і найнижчою внутрішньолікарняною смертністю (2 %). *Бета-фенотип* констатували у 27 % літніх пацієнтів із найбільшою кількістю хронічних захворювань і порушенням ниркової функції. *Гамма-фенотип* виявили також у 27 % пацієнтів, але у них була більш виражена запальна реакція і діагностована легенева дисфункція. *Дельта-фенотип* виявився найменш поширеним, його мали 13 % пацієнтів, однак він характеризується найвищою стаціонарною смертністю (32 %) та найчастіше супроводжувався дисфункцією печінки і септичним шоком.

Потім дослідники вивчили дані електронних медичних карток 43 086 пацієнтів із сепсисом, яких лікували у 2013–2014 рр. Результати залишилися незмінними. Після цього було розглянуто клінічні дані і біомаркери імунної відповіді майже 500 пацієнтів із пневмонією, госпіталізованих у 28 лікарень США. Картина виявилася аналогічною.

У подальшому отримані результати були застосовані в декількох міжнародних клінічних дослідженнях, у яких тестувалися різні методи лікування сепсису. Було зазначено, що ці дослідження могли б мати успіх у разі врахування фенотипів сепсису. Так, було встановлено, що застосування принципу "ранньої цілеспрямованої терапії" (early goal-directed therapy) щодо агресивної рідинної ресусцитації було ефективним у всіх пацієнтів з альфа-фенотипом сепсису і найменш сприятливим у пацієнтів із дельта-фенотипом. Автори наостанок зазначили, що протягом більше 10 років не відбувається серйозного прориву у лікуванні сепсису, через що щорічно помирають 6 млн хворих, і висловили надію, що результати досліджень, у яких сепсис розглядається як кілька станів із різними клінічними характеристиками, допоможуть знайти ефективний спосіб лікування для кожного такого хворого.

Напрямки лікування

Загальне лікування потрібно здійснювати в таких напрямках:

Антибактеріальна терапія – це насамперед застосування антибіотиків. Їх потрібно вводити відразу після підозри на сепсис. До одержання відповіді на чутливість мікроорганізмів до тих чи інших антибіотиків рекомендується одночасне призначення кількох препаратів широкого спектра дії. Після визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків проводять відповідну корекцію. Дози антибіотиків повинні бути великими, щоб забезпечити

в крові таку концентрацію препарату, яка б надійно пригнічувала зростання мікрофлори. Кращим шляхом введення антибіотиків хворим на сепсис є *внутрішньовенний*. Антибіотики доцільно призначати в поєднанні з протимікозними (ністатин, леворин) і сульфаніламідними препаратами подовженої дії (сульфадиметоксин, сульфален) по 1–1,5 г на добу.

Антимікробна терапія може проводитися у двох режимах (рис. 2).

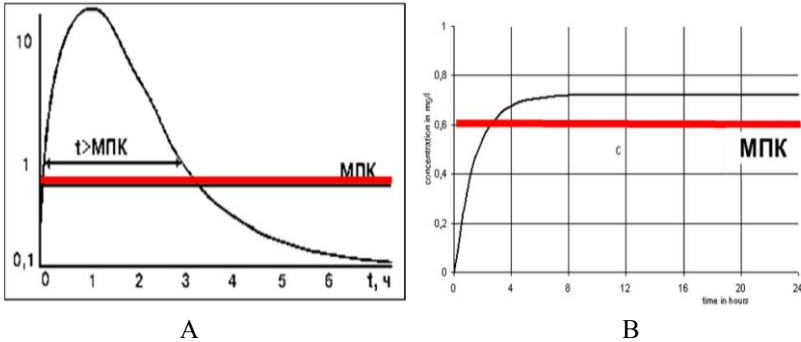


Рис. 2. Режими антимікробної терапії: одноразовий високодозовий (А); пролонговані інфузії – важливо $t > \text{MПК}$ (цефалоспори́ни, карбапенеми) (В)

Критерії припинення антимікробної терапії:

- стійке зниження температури тіла;
- позитивна динаміка головних симптомів інфекції;
- відсутність ознак системної запальної відповіді;
- нормалізація функції ШКТ;
- негативна гемокультура;
- нормальні рівні прокальцитоніну, пресепсину С-реактивного білка.

Специфічна та неспецифічна імунотерапія. У лікуванні хворих на сепсис велику увагу треба приділяти підвищенню реактивності організму. Для цього показані всі види специфічної і неспецифічної імунотерапії. Застосовується переливання лейкоцитарної і тромбоцитарної маси, білкових препаратів (амінокислоти, альбумін, протеїн), введення біогенних стимуляторів (пентоксил, метилурацил), стафілококового імуноглобуліну, гіперімунної плазми (антистафілококової, антисиньогнійної), γ -глобулін, препаратів тимуса – тимоцину, тимогену. Перед призначенням того чи іншого імунного препарату бажано визначити характер порушення імунітету (гуморальний, клітинний) і вибрати препарати саме для його корекції.

Дезінтоксикаційна терапія. Відновлення життєво важливих функцій організму здійснюється шляхом інфузійної терапії (3–6 л/добу) в поєднанні з форсованим діурезом. Мета її – дезінтоксикація, підтримання функції серцево-судинної системи й інших органів, нормалізація електролітного, білкового балансу, кислотно-лужної рівноваги, підтримання об'єму

циркулюючої крові. Призначають такі препарати: 5–10 % розчин глюкози, 1–3 % розчин калію хлориду, 5 % розчин натрію гідрокарбонату, гексаметилентетрамін (уротропін), переливання крові, нативної і сухої плазми, альбуміну, протеїну, гідролізину, амінокровину, амінопептиду. Використовують плазмофорез, гемосорбцію, ксеноселезінку (селезінку свині) при проведенні плазмофорезу, гемосорбції, лімфосорбції. Може спостерігатись ефект Бадтріна (ефект 1-ї доби), коли внаслідок зменшення в селезінці крові та гіпокоагуляції відбувається масивний вихід мікроорганізмів та їх токсинів із патологічного осередку, що зумовлювало зростання важкості стану хворих.

Для стимуляції функції *серцево-судинної системи* показано застосування невеликих доз дигоксину (0,06 мг), корглікону (1 мл 0,06 % розчину) або строфантину (1 мл 0,05 % розчину), кокарбоксілази, аденозинтрифосфорної кислоти, вітамінів. В останні роки у зв'язку з поглибленням знань про патогенез сепсису, виходячи з органної концепції, патофізіотерапія повинна бути направлена на блокування цитокінів (антицитокінна терапія), та ендотоксинів.

У лікуванні сепсису використовуються *інгібітори протеолітичних ферментів* (контрикал, трасилол), інгібітори утворення фактора некрозу пухлин (трентал), інгібітори простогландинів (ацетилсаліцилова кислота), інгібітори вільних радикалів та оксиду азоту (кортизон, преднізолон).

Корекція системи згортання крові передбачає введення, залежно від клініки і лабораторних показників, засобів, які запобігають внутрішньосудинному зсіданню крові (гепарин, фраксипарин, клексан, синкумар, пелентан) або підвищують його (кальцію хлорид, натрію тіосульфат, інгібітори протеаз: контрикал, трасилол, гордокс).

Щодо застосування при сепсисі *гормональних препаратів* немає єдиної думки. Вони показані у разі алергічних реакцій і можливості розвитку септичного шоку. Частіше застосовують преднізолон по 100–1 500 мг на добу протягом 1–2 днів, поступово зменшуючи його дозу.

Парентеральне харчування. Хворі на сепсис втрачають апетит, приймання їжі через рот обмежене. Калораж добовий у таких хворих повинен складати 5 000–7 000 ккал. В організмі переважають процеси катаболізму, втрачається багато білка (150–200 г за добу), розвивається гіпопротеїнемія. За цих умов хворі самі не можуть поповнювати енергетичні ресурси. Їм треба допомогти. Це досягається повноцінним парентеральним харчуванням. Використовують засоби з високою енергетичною цінністю: інфузійні суміші кристалічних амінокислот і гідролізаторів, глюкози, фруктози, жирів, спиртів. Крім цього, хворі повинні отримувати анаболічні гормони (ретаболіл по 1 табл. 1 раз на тиж), вітаміни. Важливо якомога раніше перевести хворого на ентеральне харчування (рис. 3).

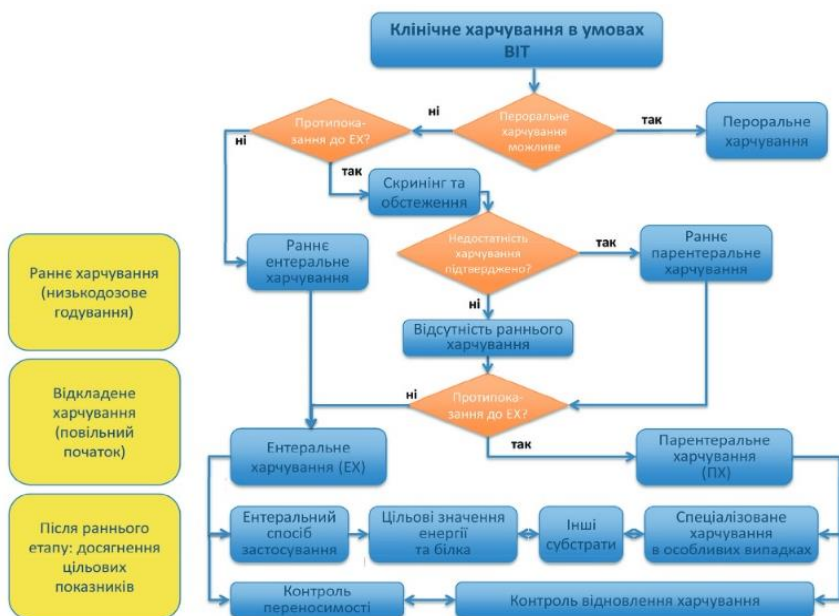


Рис. 3. Харчування хворих на сепсис у відділенні інтенсивної терапії.

Огляд структури настанови. ЕХ – ентеральне харчування;

ВІТ – відділення інтенсивної терапії; ПХ – парентеральне харчування

Симптоматична терапія. Лікування хворих на сепсис слід проводити у спеціальних палатах інтенсивної терапії. У ньому повинен брати участь хірург, реаніматолог, терапевт. Важливе значення у загальному лікуванні хворих має догляд за ними. Хворим слід забезпечувати повний спокій, здійснювати ретельний догляд за шкірою (розтирання, повертання), ротовою порожниною (полоскання рота антисептичними засобами). Потрібно стежити за регулярним сечовиділенням і випорожненням. При болю призначають знеболюючі препарати, для профілактики пневмонії – інгаляції, кисневу терапію, дихальну гімнастику.

Гормональна терапія а саме кортикостероїди застосовуються в процесі лікування септичного шоку, анаболічні гормони застосовують для попередження катаболізму;

Корекція в системі коагуляції крові проводиться гепарином, та його низькомолекулярними аналогами (фраксипарин, кальципарин, ловенокс).

Інгібітори протеаз (контрикал, трасилол, гордокс).

За останні роки з метою детоксикації запроваджено нові методи. Це гемо- і лімфосорбція, тобто очищення крові і лімфи від токсичних речовин, застосування гіпербаричної оксигенації.

Профілактика. У запобіганні розвитку сепсису важливе значення має своєчасна повноцінна первинна хірургічна обробка відкритих ушкоджень. При наявності в організмі гнійного осередку – своєчасне його розкриття, дренивання, повноцінне лікування. Велике профілактичне значення має хороша іммобілізація ураженої ділянки, місцеве і загальне застосування антибіотиків. Дуже важливе значення мають суворі септичні засоби – як організаційні, так і технічні (організація роботи у хірургічних відділеннях із суворим дотриманням правил асептики, боротьба з нозокоміальною (госпітальною) інфекцією).

Визначальне значення має догляд за хворими: належна гігієна, чуйне ставлення, динамічний контроль за функціями, ретельне своєчасне використання всіх лікувальних заходів. На відміну від класичних інфекцій, що спричиняються гнійним збудником і характеризуються високою контагіозністю, сепсис неконтагіозний. Тому хворі на сепсис не потребують ізоляції. Профілактичні заходи під час догляду за хворими на сепсис обмежуються простими санітарно-гігієнічними заходами.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА:

1. Григор'єва О. А., Писаренко А. С., Скаковський Е. Р. Гострі гнійні захворювання : анатомо-клінічне обґрунтування та основи хірургічної допомоги : навч. посіб. для студентів мед. ф-тів вищих навч. закладів III–IV рівня акред. та лікарів-інтернів за спец. 222 "Медицина". Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 75 с.

2. Загальна хірургія : [підручник для студентів ВНЗ] / [Андрущенко В. П. та ін.] ; ред. проф. : Березницького Я. С. [та ін.]. 2-е вид. Вінниця : Нова Книга, 2020. 342 с. : рис., табл. (Національний підручник).

3. Загальна хірургія : базовий підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації / М. Д. Желіба [та ін.] ; ред. М. Д. Желіба 2-е вид., виправ. Київ : ВСВ "Медицина", 2016. 448 с.

4. Загальна хірургія : базовий підручник для студентів вищих навчальних закладів – медичних університетів, інститутів й академій / Хіміч С. Д. [та ін.] ; ред. : Хіміч С. Д., Желіба М. Д. 3-є вид., виправ. і доп. Київ : ВСВ "Медицина", 2018. 608 с.

5. Загальна хірургія : підручник / Герасимчук П. О. [та ін.] ; ред. П. О. Герасимчук ; Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я Горбачевського МОЗ України. Тернопіль : ТНМУ "Укрмедкнига", 2020. 696 с. : іл.

6. Загальна хірургія : підручник для студентів вищих навчальних закладів МОЗ України / Андрущенко В. П. [та ін.] ; ред. Березницький Я. С. [та ін.]. Вінниця : Нова Книга, 2018. 344 с. : іл.

7. Annane D., Pastores S. M., Rochweg B., et al: Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 43(12):1751-1763, 2017. DOI: 10.1007/s00134-017-4919-5.
8. Bhattacharjee P., Edelson D. P., Churpek M. M. : Identifying patients with sepsis on the hospital wards. *Chest* 151:898–907, 2017. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.02T.
9. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. : Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 49(11):e1063–e1143, 2021. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337
10. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M., et al.: Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395(10219):200–211, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
11. Zarychanski R., Abou-Setta A. M., Turgeon A. F., et al. : Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *JAMA* 309(12):1229, 2013]. *JAMA* 309(7):678–688, 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.430

Навчальне видання

ПРАКТИЧНА ПІДГОТОВКА ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ НА БАЗАХ СТАЖУВАННЯ

**Сепсис: оновлені визначення,
потенційні проблеми та практичні кроки**

*Методичні вказівки
для підготовки лікарів-інтернів
зі спеціальності "Хірургія"*

Упорядники Бойко Валерій Володимирович
 Іванова Юлія Вікторівна
 Криворучко Ігор Андрійович
 М'ясоєдов Кирило Валерійович
 Євтушенко Денис Олександрович
 Мінухін Дмитро Валерійович
 Сивожелізов Андрій Володимирович
 Битяк Сергій Юрійович
 В'юн Сергій Валерійович

Відповідальний за випуск В.В.Бойко



Редактор Н. І. Дубська
Коректор Н. І. Дубська
Комп'ютерний набір Д. В. Мінухін
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 1,8. Зам. № 25-33.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.