

Акушерський сепсис (Клінічна лекція)

Т.Г. Романенко¹, С.О. Дубров², О.М. Суліменко¹, Є.М. Суліменко¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

У статті наведено огляд даних щодо особливостей діагностики сепсису в акушерській практиці, ведення пацієнтів із сепсисом і септичним шоком. Огляд оновлених рекомендацій дозволить впровадити сучасні принципи діагностики та інтенсивної терапії сепсису і септичного шоку і поліпшити результати лікування даної категорії пацієнтів. Крім того, обговорюються стратегії, пов'язані з анестезіологічним веденням вагітних, роділь та породіль із сепсисом або з ризиком розвитку сепсису під час вагітності та у післяпологовий період.
Ключові слова: сепсис, септичний шок, Sepsis-3, інтенсивна терапія сепсису, антибактеріальна терапія, рідинна ресусцитація, акушерство.

Sepsis – основна причина смерті від інфекції, особливо за відсутності своєчасної діагностики та лікування [1].

Материнський сепсис – небезпечний стан для життя, визначений як органна дисфункція, пов'язана з інфекцією під час вагітності, пологів, післяпологового або постабортного періоду [2].

У 2016 році критерії діагностики сепсису були переглянуті на Третньому міжнародному консенсусі – Sepsis-3 (Сепсис-3) і в її основу покладено поєднання інфекційного вогнища і ознак поліорганної недостатності незалежно від наявності або відсутності системної запальної реакції [1]. Визначення та клінічні критерії сепсису та септичного шоку також були оновлені на Третньому міжнародному консенсусі 2016 року (Сепсис-3).

Sepsis: загрозлива життю органна недостатність, спричинена порушеною відповіддю організму на інфекцію. (Сепсис – гостра органна дисфункція, що має загрозливий життю характер та виникає у результаті порушення регуляції відповіді макроорганізму на інфекцію).

Патфізіологічна характеристика: порушення регуляції відповіді макроорганізму на інфекцію проявляється пошкодженням власних тканин і органів.

Критерії сепсису: підозрювана або документована інфекція у поєднанні з гострою органною дисфункцією, розвиток якої визначають за індексом шкали SOFA на 2 бали і більше від базового значення. Тяжкість органної недостатності оцінюють з використанням шкали SOFA. Органна недостатність може бути ідентифікована як різка зміна загальної кількості балів за SOFA ≥ 2 , що пов'язано з інфекцією. Базовий показник SOFA слід вважати рівним нулю, якщо у пацієнта, як відомо, раніше не існувала органна недостатність.

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 вимагає уведення вазопресорів для підтримання середнього АТ більше 65 мм рт.ст.

! Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) на сьогодні більше не є критерієм сепсису [1], тому що один з восьми пацієнтів (12,5%) з тяжким сепсисом є «ССЗВ-негативним» [3].

Підтвердженням ССЗВ є наявність 2 або більше симптомів [4]:

1. Температура тіла вище 38 °С або нижче 36 °С.
2. Тахікардія більше 90 за 1 хв.

3. Тахіпноє більше 20 за 1 хв або зниження парціального тиску $\text{CO}_2 < 32$ мм рт.ст.

4. Лейкоцитоз більше $12 \cdot 10^9/\text{л}$ або лейкопенія менше $4 \cdot 10^9/\text{л}$.

Сепсис – це не просто інфекція з двома або більше критеріями системної запальної відповіді (SIRS). У сепсису є три основних компоненти: інфекція, реакція організму на інфекцію і органна недостатність. Оскільки відбулося включення органної недостатності у визначення сепсису у Sepsis-3, поняття «тяжкий сепсис» більше не існує. Отже, відповідно до визначення Sepsis-3, термін «сепсис» еквівалентний «тяжкому сепсису» незалежно від статусу SIRS. Сепсис під час вагітності та у післяпологовий період залишається основною причиною материнської захворюваності та смертності в усьому світі (публікації Всесвітньої організації охорони здоров'я – WHO, Компанії Переживемо Сепсис – SSC).

Зменшення ризику материнської смертності у Великій Британії за допомогою аудиту та співпраці з конфіденційними запитами (MBRRACE-UK) підкреслюють важливість і сталість цієї проблеми. Проблема сепсису залишається сьогодні дуже гострою, у тому числі в акушерстві. На сьогодні у світі інфекції посідають третє місце у структурі материнської летальності, є прямою причиною понад 260 000 випадків материнської смертності щорічно; приблизно 5% материнської смертності у розвинених країнах і 15% материнської смертності в країнах, що розвиваються, септичний шок, пов'язаний з септичним абортom і післяпологовим ендометритом, як і раніше, посідає одне з провідних місць, незважаючи на значний прогрес щодо профілактики та лікування гнійно-септичних ускладнень в акушерстві. Приблизно в 1 з 1000 породіль буде розвиватися тяжка інфекція з системною запальною відповіддю; половина з них буде прогресувати до сепсису з органною недостатністю і 3–4% – до септичного шоку [5–16]. Однак швидке прогресування септичного процесу може бути зумовлене:

- материнською толерантністю: зниженням активності клітинної ланки імунітету (зміна співвідношення Th1/Th2) – велика сприйнятливості до внутрішньоклітинних збудників (бактерії, віруси, паразити),
- збільшенням кількості лейкоцитів, рівня D-димеру,
- дисфункцією ендотелію судин,
- зниженням рівня антитромбіну III, протеїну С, протеїну S і активності фібринолізу,
- зростанням рівня прозапальних цитокінів під час пологів,
- наявністю запальної реакції при ускладненнях вагітності (пreekлампсія, еклампсія, передчасні пологи) – материнської запальної відповіді (MSIR – maternal systemic inflammatory response) [12, 17, 18].

Фактори ризику:

- кесарів розтин;
- залишки плодових оболонок або плідного яйця після абортu;
- амніоцентез або інші інвазивні процедури;
- цервікальний серкляж;

Основні збудники гнійно-запальних захворювань в акушерстві та гінекології [13, 20, 21]

Грамнегативні	<i>Escherichia coli</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Proteus species</i> <i>Pseudomonas species</i> <i>Serratia species</i>
Грампозитивні	<i>Pneumococcus</i> <i>Streptococcus groups A, B, D</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Анаероби	<i>Bacteroides species</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium species</i> <i>Peptococcus</i>

- тривалий спонтанний розрив навколоплідних оболонок;
- травма піхви, епізіотомія, розриви промежини, гематома;
- множинні (більше 5) вагінальні огляди;
- анемія;
- ожиріння;
- порушення толерантності до глюкози / цукровий діабет;
- зниження імунітету / вживання імунодепресантів;
- виділення з піхви;
- GAS-інфекції (стрептококова інфекція групи А) [19].

ЕТИОЛОГІЯ

У розвитку сепсису відіграє роль не тільки бактеріальна інфекція (асоціації аеробних і анаеробних бактерій), але й активізується вірусна, мікоплазмозна, хламідійна інфекція, якщо вагітна є її носієм (табл. 1).

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез сепсису є досить складним, однак його можна описати простими словами – як прогресування та генералізація «локальної» інфекції, що пов'язано з неконтрольованим розмноженням мікроорганізмів, вивільненням екзотоксинів у вогнищі інфекції у поєднанні зі зниженням власних факторів захисту організму. Унаслідок прогресування запального процесу, спричиненого мікроорганізмами, відбувається масивна продукція медіаторів запалення, активація специфічних та неспецифічних ланок імунного захисту. Оскільки головною мішенню цих медіаторів є ендотелій судин, пряме або опосередковане пошкодження ендотелію призводить до порушення проникності судин, зменшення інтенсивності кровотоку і, як наслідок, ішемії органів і тканин, розвитку та прогресування поліорганної недостатності.

Септичний шок визначається як пов'язаний із сепсисом стан, що проявляється крайнім ступенем циркуляторних, клітинних та метаболічних порушень з найбільшим ризиком смерті порівняно з власне сепсисом. Пацієнти з септичним шоком можуть бути клінічно ідентифіковані за потребою у вазопресорній підтримці (з метою досягнення цільового середнього АТ (САТ) ≥ 65 мм рт.ст.), рівнем лактату сироватки більше 2 ммоль/л (>18 мг/дл) за умови відсутньої гіповолемії [22].

Патологічна анатомія септичного шоку в акушерстві

Патологічна анатомія септичного шоку характеризується наявністю первинного септичного вогнища у поєднанні з морфологічними проявами синдрому системної запальної реакції (СЗР), ДВЗ-синдрому та поліорганної недостатності. Первинним септичним вогнищем при акушерському сепсисі

є вагітна, післяабортна або післяпологова матка. Класична «септична матка», з якою найчастіше доводиться мати справу патоморфологам під час дослідження операційного матеріалу або проведення аутопсії, характеризується наявністю гнійного або гнійно-некротичного запалення децидуальної оболонки і міометрія у поєднанні з тромбофлебітом вен матки і малого таза.

Морфологічними еквівалентами СЗР є: васкуліти, інтерстиційне запалення, гіперплазія лімфоїдної тканини і кровотворних органів. Облігатним компонентом септичного шоку є ДВЗ-синдром, що характеризується зміною фаз гіперкоагуляції і коагулопатії споживання. Залежно від переважаючого процесу (коагуляція або фибриноліз) клініко-морфологічні прояви ДВЗ-синдрому відрізняються – від утворення фібринових тромбів у судинах мікроциркуляторного русла різних органів до найтяжчих коагулопатичних кровотеч. ДВЗ-синдром є патофізіологічною основою поліорганної недостатності, що формується внаслідок масивної блокади тромбами мікроциркуляторного русла життєво важливих органів. СПОН характеризується типовими морфологічними проявами органної та системної недостатності у формі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і некротичних змін у різних органах:

- у шлунку – гострі виразки, некротична гастропатія,
- у кишечнику – некротична ентеро- та/або колонопатія,
- у печінці – централобулярні некрози,
- у підшлунковій залозі – вогнищевий жировий панкреонекроз,
- у нирках – кортикальні некрози тощо.

У структурі ПОН провідне місце посідає гостра паренхіматозна дихальна недостатність, представлена ГРДС [24].

ДІАГНОСТИКА

Фізіологічні зміни в організмі вагітної можуть суттєво впливати на діагностику та лікування сепсису. Наприклад, тахікардія є нормальною фізіологічною адаптацією до вагітності, а також може бути спричинена боєм і материнськими зусиллями у другий період пологів. Збільшений об'єм плазми під час вагітності та спричинена прогестероном вазодилатація дозволяють жінкам довше перебувати у стані компенсації у разі швидкого погіршення стану. Крім того, підвищення рівня лейкоцитів є нормою під час вагітності, що робить цей показник менш достовірним у попередженні активованої імунної відповіді організму. Також ознаки системного запалення можуть бути наявні на різних стадіях пологів і у післяпологовий період у результаті використання простагландинів

**Критерії діагностики сепсису та органних дисфункцій згідно із Surviving Sepsis Campaign:
International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012–2016**

Загальні ознаки	Запальні ознаки
Температурна реакція: >38,5 °C або <36 °C	Лейкоцити >12 тис.кл. або <4 тис. кл. Нормальна кількість лейкоцитів, але понад 10% незрілих форм
Частота серцевих скорочень (ЧСС) >90 за 1 хв	С-реактивний білок плазми більше ніж у 2 рази перевищує показник норми
Частота дихальних рухів	Прокальцитонін у плазмі більше ніж у 2 рази перевищує показник норми
Змінений психічний статус	
Гіпергідратація, або позитивний баланс рідини (>20 мл/кг протягом 24 год)	
Гіперглікемія (рівень глюкози у крові >140 мг/дл, або 7,7 ммоль/л) за відсутності цукрового діабету	
<i>Гемодинамічні зміни</i>	
Артеріальна гіпотензія: АТсист. <90 мм рт.ст.; середній АТ <70 мм рт.ст.; зниження АТсист. більше ніж на 40 мм рт.ст. від вікової норми	
<i>Показники органної дисфункції</i>	
Респіраторна: артеріальна гіпоксемія: PaO ₂ /FiO ₂ <300	
Ниркова: гостра олігурія: темп сечовиділення <0,5 мл/кг на 1 год щонайменше 2 год, незважаючи на адекватну волемічну ресусцитацію Зростання рівня креатиніну: >0,5 мг/дл, або 0,442 ммоль/л	
Коагуляція: МНО >1,5 і/або активованій частковий тромбoplastиновий час >60 с Тромбоцитопенія <100 тис.кл. в 1 мкл	
ТТ: відсутність перистальтики	
Печінка: білірубін >4 мг/дл (70 мкмоль/л)	
<i>Ознаки гіперперфузії тканин</i>	
Гіперлактатемія: >2 ммоль/л. Знижена швидкість наповнення нігтьового ложа	

для індукції пологів або лікування післяпологової кровотечі. Необхідний високий рівень уваги, з докладним оцінюванням анамнезу та клінічного обстеження, що має першорядне значення для ранньої діагностики акушерського сепсису.

У доповіді 2014 року MBRRACE-UK наголошують «думай про сепсис», коли з вагітною або породілею щось не так. Клінічна картина і симптоми будуть відрізнятися залежно від джерела сепсису, але особливо злісними ознаками є **тахіпное, нейтропенія, гіпотермія і порушення рівня свідомості**. Прояв може бути пов'язаний з ранньою втратою вагітності, внутрішньоутробною смертю, тахікардією або брадикардією плода. Лихоманка часто першочергово підвищує індекс настороженості при акушерському сепсисі, проте тільки температура тіла не є надійним показником сепсису. Слід відзначити, що існують огляди, у яких 73% жінок, які померли від сепсису, не температурили, а у 25% не було лихоманки взагалі під час їхньої госпіталізації [6].

Лабораторні та інструментальні дослідження за наявності підозри на сепсис [12]:

1. Посів крові до призначення антибіотиків (АБ) [D].
2. Визначення лактату у сироватці крові [D].
3. Дослідження, спрямовані на пошук джерела інфекції [D] (рентгенограма легенів, УЗД органів черевної порожнини, ехоКС).
4. Клінічний аналіз крові, тромбоцити, аналіз сечі, коагулограма, електроліти плазми, біохімічний аналіз крові.
5. Бактеріологічне дослідження залежно від клініки (лохій, сечі, виділень з рани, носоглотки).
6. Біомаркери (С-реактивний білок, прокальцитонін, пре-сепсин).

Розвиток і прогресування поліорганної недостатності характеризують наведені нижче маркери сепсису [13, 22, 23].

Критерії сепсису

Загальні параметри:

- температура тіла понад 38,3 °C або менше 36 °C,
- ЧСС більше 90 за 1 хв,
- тахіпное (частота дихання > 20 за 1 хв),
- змінений психічний статус.

Запальні показники:

- лейкоцити – більше 12 000 в 1 мкл, менше 4000 в 1 мкл або більше 10% незрілих форм,
- С-реактивний білок у плазмі більш ніж у 2 рази вище норми,
- прокальцитонін у плазмі більш ніж у 2 рази вище норми.

Гемодинамічні параметри:

- систолічний АТ менше 90 мм рт.ст. або середній АТ менше 70 мм рт.ст.,
- насичення киснем змішаної венозної крові понад 70%,
- серцевий індекс більше 3,5 л/хв/м².

Змінні дисфункції органу:

- РаО₂/ FiO₂ менше 300,
- діурез менше 0,5 мл/кг/хв або креатинін більше 0,5 мг/дл,
- міжнародне нормалізоване відношення (МНО) більше 1,5 або АЧТЧ більше 60 с,
- кількість тромбоцитів менше 100 000 в 1 мкл,
- гіпербілірубінемія.

Показники тканинної перфузії:

- гіперлактатемія більше 2 ммоль / л,
- мармуровість шкірного покриву, зниження наповнення капілярів.

Критерії діагностики сепсису та органних дисфункцій наведені у табл. 2.

Особливості загальноклінічних ознак сепсису у вагітних [5]

Загальноклінічні ознаки	Фізіологія вагітних
1. $t^{\circ}\text{C} >38,3^{\circ}\text{C}$ або $<36^{\circ}\text{C}$	1. $t^{\circ}\text{C}$ – норма
2. ЧСС >90 на 1 хв або більше ніж два стандартних відхилення від нормальних значень для даного віку	2. \uparrow ЧСС
3. Тахіпное	3. \uparrow Частота дихання
4. Порушення свідомості	4. Сонливість
5. Значні набряки або позитивний баланс рідини (>20 мл/кг за 24 год)	5. Набряки
6. Гіперглікемія (рівень глюкози у крові >140 мг/дл, або $7,7$ ммоль/л) за відсутності цукрового діабету	6. Норма

Таблиця 4

Шкала QuickSOFA (ЕкспресSOFA): ЧД ≥ 22 ; зміни ментального статусу; АТсист. ≤ 100 мм рт.ст.

Показник	qSOFA, бали
Тахіпное (>22 дих на 1 хв)	1
Гіпотензія (систолический тиск ≤ 100 мм рт.ст.)	1
Зміни рівня свідомості (немає/порушена)	1

Таблиця 5

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Показник	0	1	2	3	4
Оксигенація $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт.ст.	>400	<400	<300	<200 з респіраторною підтримкою	<100 з респіраторною підтримкою
Коагуляція Тромбоцити, $\times 10^3/\text{мм}^3$	>150	<150	<100	<50	<20
Печінка Білірубін, мкмоль/л	20	20–30	33–101	102–204	>204
Серцево-судинна система Гіпотензія Ступінь інотропної підтримки	АТ сер. >70 мм рт.ст.	АТ сер. <70 мм рт.ст.	Допамін <5 або добутамін (будь-яка доза)	Допамін 5–15 або адреналін $<0,1$ або норадреналін $<0,1$	Допамін >15 або адреналін $>0,1$ або норадреналін $>0,1$
ЦНС Шкала коми Глазго	15	13–14	10–12	6–9	<6
Нирки Креатинін, мг/дл	$<1,2$ (110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440)	$>4,9$ (440)
Діурез				<500 мл/добу	<200 мл/добу

Критерії септичного шоку [1]:

- персистуюча артеріальна гіпотензія, що вимагає застосування вазопресорів для підтримання середнього АТ ≥ 65 мм рт.ст.,
- рівень лактату >2 ммоль/л, незважаючи на адекватну інфузійну терапію.

За наявності цих критеріїв ймовірність внутрішньолікарняної смерті перевищує 40% (табл. 3).

Наявність недостатності органів може бути ефективно ідентифіковано за допомогою оціночної скринінгової системи, яку називають послідовною (або пов'язаною з сепсисом) оцінкою органної недостатності (SOFA). Для пацієнтів, які не перебувають у відділенні інтенсивної терапії, інструментом оцінювання є «швидка» SOFA (qSOFA), яка прогнозує летальний результат у стаціонарі зі статистично більшою прогностичною достовірністю, ніж SOFA і SIRS. Система підрахунку qSOFA швидша та простіша у використанні, без необхідності чекати результатів лабораторних досліджень (табл. 4). Це є значною перевагою, оскільки все більше уваги приділяється ранньому виявленню сепсису.

У відділенні інтенсивної терапії повинна використовуватися шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (табл. 5).

Показник qSOFA становить від 0 до 3 балів; наявність 2 з 3 балів qSOFA у дорослих пацієнтів з підозрою на інфекцію свідчить про високий ризик смерті або тривалого перебування у ВІТ. Критерії SOFA і qSOFA можуть використовуватися без змін в акушерській популяції. Було показано, що серед акушерських пацієнтів оцінка за SOFA має чутливість 87% і специфічність 90% для оцінювання летального результату за наявності 9 балів під час госпіталізації до ВІТ. Висока оцінка qSOFA повинна спонукати до дослідження органної недостатності та ініціювання або ескалації терапії у міру необхідності. Однак у пацієнта з високим ризиком розвитку сепсису тільки одна клінічна підозра повинна стимулювати ескалацію, оскільки терапію сепсису не слід припиняти, навіть якщо критерії qSOFA не виконуються. Деякі з критеріїв SOFA і qSOFA, такі, як частота дихання більше 22, можуть перекриватися з нормальними фізіологічними параметрами у контексті різних етапів вагітності, пологів та післяпологового періоду. Тому важливо пам'ятати, що ці системи оцінювання можуть допомогти, але не замінити клінічного судження [6].

Проаналізувавши загальноклінічні ознаки сепсису, зауважимо, що у вагітних та породіль є певні особливості. У І триместрі вагітності задишка турбує близько 15% жінок. До 19 тижнів вагітності прояви задишки мають до 50% жінок,

Ознаки запалення як критерії діагностики сепсису [5]

Невагітні	Вагітні
Лейкоцити: >12 тис.кл., <4 тис.кл.	Лейкоцити ↑ з III триместру (5–12 тис.кл.), досягаючи максимуму до 30-го тижня вагітності (інколи до 16 тис. кл.), із початком переймів – до 25–30 тис. кл.
Нормальна кількість лейкоцитів, але незрілих їхніх форм понад 10%	Лейкоцитарна формула: ↑ гранулоцитоз (у крові – до 3% мієлоцитів та метамієлоцитів). Кількість лімфоцитів та моноцитів – const.
C-реактивний білок плазми крові вищий більше ніж на два стандартних відхилення від норми	Показовий
Прокальцитонін плазми крові вищий більше ніж на два стандартних відхилення від норми	Показовий

а до 31 тиж – 75% жінок. У 60% вагітних задишка виникає тільки під час фізичного навантаження, а у 20% – у спокої. Збільшення ЧСС є нормальним проявом третього механізму (об'єм циркулюючої крові (ОЦК) – перший, скоротлива здатність міокарда – другий) регуляції серцевого викиду – це так звана ритмоінотропна залежність. Вона характеризується ростом сили серцевих скорочень у міру збільшення їхньої частоти (тахікардію вагітних, крім патологічних тахікардій, не слід коригувати). В організмі вагітної іони натрію накопичуються у позаклітинному просторі (інтерстиції та внутрішньосудинне русло), у результаті чого тканини стають гідрофільними, розвиваються фізіологічні набряки. Розглядаючи ознаки запалення як критерії діагностики сепсису слід зауважити, що за нормального перебігу вагітності збільшується кількість лейкоцитів (табл. 6). До 30-го тижня вагітності кількість лейкоцитів зростає до 12–16 тис.кл. в 1 мкл.

Якщо ще врахувати особливості антибіотикотерапії у вагітних, то стає очевидною проблема інтенсивної терапії сепсису у даної категорії хворих:

1. Неускладненому перебігу сепсису у вагітних сприяють молодий вік, як правило, відсутність фонового захворювання, обмеження джерела інфекції (у більшості випадків – порожниною малого таза), дотримання національної програми надання допомоги вагітним та породіллям.

2. З іншого боку, швидкий прогрес септичного процесу може бути зумовлений зниженням активності клітинної ланки імунітету у вагітних (зміни співвідношення Th1 : Th2), схильністю до внутрішньоклітинних збудників (бактерії, віруси, паразити), лейкоцитозом, збільшенням кількості D-димерів, дисфункцією ендотелію, зниженням рівня антитромбіну III, протейнів С і S, активності фібринолізу, зростанням під час пологів рівня прозапальних цитокінів. До цього ще слід додати наявність запальної реакції при ускладненнях вагітності (пreekлампсія, еклампсія, HELLP-синдром) – «материнська відповідь на запалення» (MSIR – maternal systemic inflammatory response).

3. Системні прояви (у тому числі й розвиток поліорганної дисфункції) можуть значно випереджати локальні зміни гнійного джерела.

4. Можна погодитись з А.В. Куликовим та співавторами (2012) у тому, що розвиток сепсису/септичного шоку при первинному джерелі інфекції у матці далеко не завжди супроводжується симптомами «класичного» метроендометриду, що утруднює діагностику та затримує радикальну санацію джерела інфекції, зумовлюючи прогресування поліорганної дисфункції [24].

За даними низки авторів, питання про санацію первинного джерела інфекції оптимально вирішити у перші 6 год перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії. У разі розвитку сепсису/септичного шоку мова йде не про локальне гнійне джерело, а про загальну відповідь організму на запалення. У такому випадку традиційні симптоми післяполого-

вого ендометриду можуть бути стертими та не вираженими. Слід зауважити, що результати і бімануального дослідження, і ультрасонографії матки не завжди надають необхідну інформацію. Також існує велика ймовірність вторинного інфікування [25].

! Пріоритетними ознаками сепсису у вагітних/породіль є температурна реакція, рівні C-реактивного білка, лактату та прокальцитоніну.

Прокальцитонін (PCT) – прозапальний біомаркер, що допомагає диференціювати бактеріальний сепсис від неінфекційних SIRS та приймати рішення про призначення або припинення використання антибіотиків. Однак стратегія антимікробної ескалації, орієнтована на PCT, не покращувала виживання, а насправді лише збільшила тривалість перебування у палаті ІТ. Нещодавнє велике проспективне дослідження у США встановило, що рівні PCT, які не зменшуються більш ніж на 80%, незалежно передбачають смертність при сепсисі. Проте залишається нез'ясованим, які механізми слід використовувати у пацієнтів з незмінними (без зменшення) рівнями PCT для поліпшення результатів [6, 51].

Пресепсин – новий ефективний діагностичний біологічний маркер сепсису. Пресепсин (ПСІ) – це циркулюючий білок, концентрація якого у крові швидко зростає у разі розвитку системних інфекцій, сепсису і септичного шоку. Пресепсин відкритий у Японії у 2005 році, він свідчить про розвиток в організмі хворого генералізованої бактеріальної інфекції. Його концентрація у крові стрімко збільшується під час розвитку системних інфекцій, сепсису та септичного шоку. Цей білок асоційований з бактеріальною інфекцією, що дає можливість використовувати його як найважливіший критерій для оцінювання прогнозу погіршення стану хворого та контролю результатів проведеної терапії.

Пресепсин – маркер сепсису, що свідчить про наявність і ступінь фагоцитозу патогенних мікроорганізмів, які спровокували генералізований бактеріальний процес. Його рівень в організмі підвищується приблизно через годину після ініціації системного інфекційного процесу. Він специфічний щодо до грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів та деяких грибів. Крім того, останні дослідження засвідчили, що рівень пресепсину може зростати і під час тяжких вірусних інфекцій – наприклад, при конго-кримській геморагічній лихоманці. При госпіталізації хворого з генералізованою бактеріальною інфекцією визначення рівня пресепсину у крові дозволяє спрогнозувати розвиток поліорганної недостатності та летального результату. Контроль його рівня у крові під час лікування дозволяє оцінити результати проведеної терапії – якщо його рівень залишається стабільним або зростає, це свідчить про необхідність термінової корекції терапевтичної схеми. При післяопераційних бактеріальних ускладненнях і опіках за рівнем пресепсину можна визначити розвиток

Норма пресепсину і діагностичні рівні

Рівень пресепсину, пг/мл	Клінічний діагноз
< 200	Сепсис може бути виключений
≥300	Системна інфекція (сепсис) можливі
≥500	Помірний ризик розвитку системної інфекції (сепсису)
≥1000	Високий ризик розвитку системної інфекції (сепсису/септичного шоку). Високий ризик 30-денної смертності, порівняний з таким при APACHE > 25

сепсису за 48 год до появи клінічних ознак і позитивних гемокультур. Аналіз крові на визначення рівня пресепсину може бути використаний для прогнозу розвитку системних бактеріальних і грибкових інфекцій в онкологічних хворих, які отримують лікування цитостатиками та цитотоксичними препаратами (у тому числі у пацієнтів з нейтропенією).

Механізм зростання рівня пресепсину принципово відрізняється від механізму підвищення у крові рівнів таких маркерів запалення, як С-реактивний білок, прокальцитонін, ФНП-α та ін. У разі початку системного бактеріального запалення підвищення рівня пресепсину відбувається раніше і швидше, ніж підвищення рівня інших зазначених маркерів сепсису. Рівень пресепсину у крові безпосередньо свідчить про тяжкість септичного процесу і відповідає показником ступеня тяжкості хворих, які перебувають у критичному стані (з використанням шкал APACHE II, SOFA, MEDS). Рівень пресепсину у крові швидко підвищується і знижується і, на відміну від інших маркерів, здатний реально відобразити картину стану пацієнта та динаміку запального процесу, а також визначити прогноз. Крім того, навіть при зниженні тяжкості клінічних проявів генералізованого запалення він може спрогнозувати його рецидиви.

У недавньому огляді та мета-аналізі досліджень, які були зосереджені на порівнянні пресепсину з вже давно використовуваними і рекомендованими біомаркерами сепсису – прокальцитоніном та С-реактивним білком, відзначено його діагностичну специфічність та можливість включення у перелік тестів при генералізованому запальному процесі (табл. 7; мал. 1) [26].

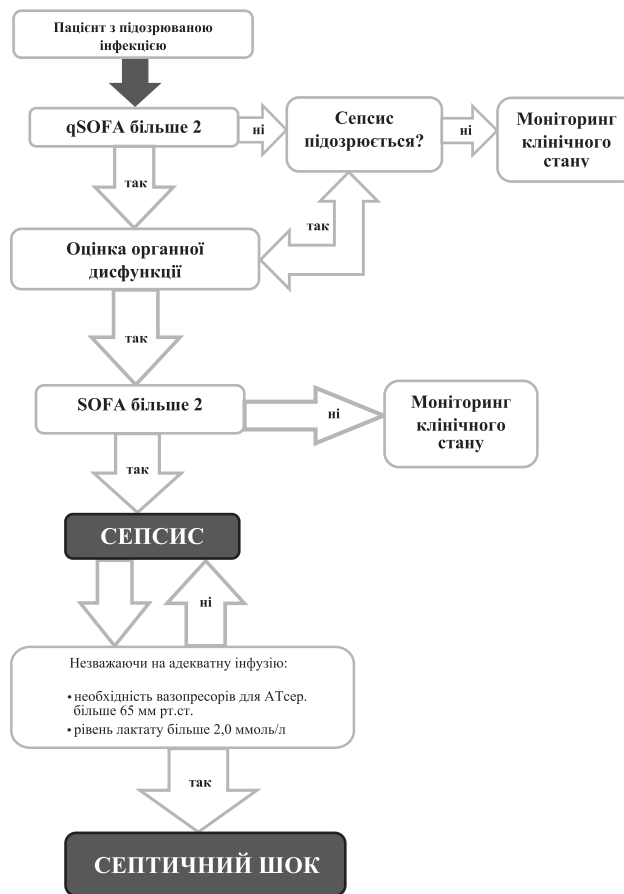
ТЕРАПІЯ АКУШЕРСЬКОГО СЕПСИСУ ТА СЕПТИЧНОГО ШОКУ

Однією з цілей під час терапії сепсису у перинатальний період є підтримання оксигенації та перфузії життєво важливих органів і плаценти, у той самий час виявлення джерела інфекції і його лікування (мал. 2). В антенатальний період інтенсивна терапія породіллі є ключем до забезпечення благополуччя плода. А використання принципу «рання цілеспрямована терапія» (early goal-directed therapy – EGDТ) дозволяє знизити летальність на 16% порівняно зі звичайною тактикою [27].

Антенатальний сепсис, джерелом якого є матка, потребує розродження для санації джерела, незважаючи на те що виживання і прогноз новонароджених корелює з гестаційним терміном.

Септичні «комплекти допомоги»

У 2001 році Товариством критичних станів (SCCM), Європейським товариством інтенсивної терапії (ESICM) і Міжнародним форумом з проблем сепсису (ISF) була запущена «Компанія виживання при сепсисі» (SSC) з метою зниження материнської смертності від сепсису [27]. Були опубліковані керівні принципи терапії разом зі скороченими версіями цих рекомендацій або «комплектів допомоги». «Комплекти допомоги» – це група заходів, призначених для визначення термінів і впровадження окремих елементів терапії для по-



Мал. 1. Алгоритм діагностики сепсису – Сепсис-3 [1]

ліпшення результатів. З тих пір вони були оновлені у 2008 р., 2012 р., 2016 р. і зовсім недавно – у 2018 р.

«Комплект допомоги» у перші 3 год:

- Визначити рівень лактату, повторити вимірювання, якщо рівень лактату >2 ммоль/л.
- Узяти посів крові на гемокультуру до призначення антибактеріальної терапії.
- Увести антибіотики широкого спектра дії.
- Почати швидко інфузію кристалодів 30 мл/кг (за перші 3 год) при гіпотонії або рівні лактату >4 ммоль/л.

«Комплект допомоги» у перші 6 год:

- Додати вазопресори, якщо пацієнт у стані гіпотонії під час інфузійної терапії або після неї, для підтримання середнього артеріального тиску (САТ) ≥65 мм рт.ст.
- При стійкій гіпотензії, незважаючи на рідинну ресусцитацію (САТ <65 мм рт.ст.) або якщо початкова концентрація лактату становить ≥4 ммоль/л (36 мг/дл), занесіть у документацію оновлену оцінку волемії і тканинної перфузії, визначену за однією з наступних методик:

а) оцінювання життєвих функцій і об'єктивне обстеження систем кровообігу і дихання з оцінюванням капілярного наповнення, пульсу і стану шкірних покривів;

б) виконання двох з наступних досліджень: ЦВТ, ScvO₂, приліжкова ехоКГ системи кровообігу, динамічне оцінювання відповіді на навантаження рідиною за допомогою підйому нижніх кінцівок у положенні на спині або за допомогою пробної інфузійної терапії.

- Повторно визначити концентрацію лактату, якщо спочатку вона була підвищена.

- «Час 0 (Zero)» або «час початку» – це час проявів у пацієнта ознак сепсису або септичного шоку.

Елементи «Комплектів» засновані на наявних сьогодні доказах. Ніяких змін не пропонується у терапії при акушерському сепсисі. Слід пам'ятати, що майже всі докази, які використовуються для розроблення керівних принципів лікування сепсису, засновані на рандомізованих дослідженнях, у яких вагітність була критерієм виключення. На сьогодні немає широкомасштабних досліджень щодо терапії сепсису в акушерській групі населення у зв'язку з етичними проблемами у разі проведення рандомізованих досліджень у вагітних та породіль з сепсисом. Тому принципи терапії акушерського сепсису значною мірою екстраполюються із загальної популяції.

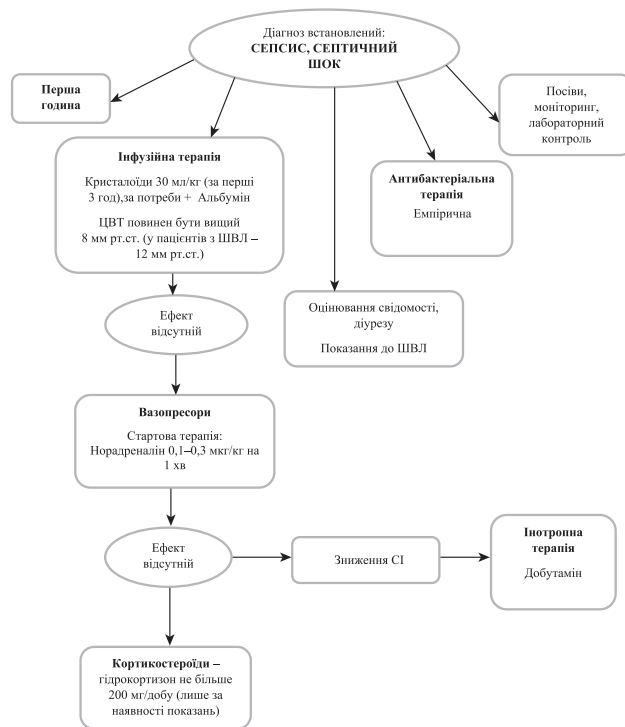
Рівень лактату сироватки крові. У той час, як сироватковий лактат не є прямою мірою перфузії тканин, він може слугувати сурогатом, оскільки збільшення рівня може свідчити про тканинну гіпоксію, прискорений аеробний гліколіз, зумовлений надмірною бета-адренергічною стимуляцією, або інші причини (наприклад печінкова недостатність). Рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували значне зниження смертності при інтенсивній терапії за рівнем лактату. Якщо початковий рівень лактату підвищений (>2 ммоль/л), його слід переоцінити протягом 2–4 год, щоб коригувати інтенсивну терапію для нормалізації рівня у пацієнтів з підвищеними показниками лактату як маркера тканинної гіперперфузії.

Посів гемокультури до введення антибіотиків. Стерилізація культур може відбутися протягом декількох хвилин після першої дози відповідного антибактеріального препарату, тому культури повинні бути отримані до введення антибіотика для оптимізації ідентифікації патогенів та поліпшення результатів. Посів гемокультури включає щонайменше два забори (аеробні та анаеробні). Використання відповідної антибактеріальної терапії не повинно затримуватися до отримання посівів крові.

Введення антибіотиків широкого спектра дії. Емпіричну антибактеріальну терапію широкого спектра з одним або декількома внутрішньовенними препаратами для охоплення всіх можливих збудників слід розпочати негайно (протягом однієї години). Емпіричну антибактеріальну терапію слід зупинити після ідентифікації і виявлення чутливості до патогенів або припинити, якщо буде прийнято рішення про те, що у пацієнта немає інфекції. Зв'язок між раннім введенням антибіотиків за підозри на інфекцію і припиненням терапії залишається важливим аспектом високоякісного ведення пацієнтів з сепсисом. Якщо згодом інфекція не доведена, то введення антибактеріальних препаратів слід припинити.

Інфузійна терапія

Рання ефективна інфузійна ресусцитація має вирішальне значення для стабілізації, індукованої сепсисом тканинної гіперперфузії або септичного шоку. З огляду на ургентний характер цієї медичної ситуації, інфузійна ресусцитація повинна починатися відразу після виявлення пацієнта з сепсисом і/або гіпотонією і підвищенням вмістом лактату і завершуватися протягом 3 год після ідентифікації. Інфузія повинна складатися із мінімум 30 мл/кг збалансованих кристаліодів. Відсутність



Мал. 2. Початкова терапія сепсису та септичного шоку

будь-яких явних переваг після введення колоїдів порівняно з кристаліодами, у поєднанні з альбуміном, у комбінованих підгрупах сепсису, підтримує сильну рекомендацію щодо використання кристаліодних розчинів при початковій інфузійній ресусцитації пацієнтів з сепсисом і септичним шоком. Оскільки деякі дані свідчать про те, що стійкий позитивний баланс рідини під час перебування у ВІТ шкідливий, використання інфузійної терапії після початкової інфузійної ресусцитації вимагає ретельного оцінювання.

Використання вазопресорів

Термінове відновлення адекватного перфузійного тиску для життєво важливих органів є ключовою частиною реанімації. Його не слід відкладати. Якщо після початкової інфузійної ресусцитації артеріальний тиск не відновлюється, то вазопресори повинні бути підключені протягом першої години для досягнення середнього АТ (САТ) ≥ 65 мм рт.ст. [6].

! Раннє виявлення ознак системного ураження і маніфестації поліорганної недостатності є ключовим моментом для вирішення питання про оперативне втручання і радикальної санації осередку інфекції в акушерстві та гінекології.

Початкова інфузійна терапія

Інфузійну терапію рекомендовано розпочинати негайно з внутрішньовенного введення розчинів кристаліодів (перевага віддається збалансованим розчинам), щонайменше 30 мл/кг протягом перших 3 год, після чого слід провести переоцінку об'єму інфузійної терапії, ґрунтуючись на показниках моніторингу гемодинаміки. Початковим цільовим показником у пацієнтів із септичним шоком (СШ), які потребують вазопресорної підтримки, є САТ 65 мм рт.ст. Для початкової ресусцитації також рекомендоване використання розчину альбуміну в доповнення до кристаліодів, а також для подальшого заміщення внутрішньосудинного об'єму у випадку, коли пацієнти потребують значного об'єму кристаліодів.

Характеристики фаз інфузійної терапії

Фаза	Ресусцитація	Оптимізація	Стабілізація	Деескалація
Принцип	Рятування життя	Рятування порушених вітальних функцій	Підтримка органних функцій	Органне одужання
Мета	Корекція шоку	Оптимізація та підтримка тканинної перфузії	Нейтральний або від'ємний баланс рідини	Мобілізація надлишку рідини
Тривалість	Хвилини	Години	Дні	Дні-тижні
Технологія інфузійної терапії	Швидкі болюси	Титрування інфузії рідини плюс fluid challenge	Мінімальна підтримувальна інфузія, якщо пероральне вживання неадекватне	Пероральне вживання, уникнення за можливості внутрішньовенної інфузії

Таблиця 9

Характеристика деяких кристалоїдних розчинів для інфузійної терапії

Розчин	Вміст у 1000 мл, ммоль/л						Осмолярність, мОсм
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носії буферного резерву	
Плазма крові	136–143	3,5–5	2,38–2,63	0,75–1,1	96–105	-	280–290
Інтерстиційна рідина	145	4	2,5	1	116	-	298
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308
Рінгер	147	4	6	-	155	-	309
Рінгер-лактат	130	4	3	-	109	Лактат 28	273
Рінгер-ацетат	131	4	2	1	111	Ацетат 30	280
Стерофундин ізотонічний	140	4	2,5	1	127	Малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1,65	1,25	110	Ацетат 3,674	291
Плазма-Літ 148	140	5	-	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Таблиця 10

Дози вазопресорів та інотропних препаратів

Препарат	Доза
Норадреналін	0,01–3 мкг/кг/хв
Допамін	1–5 мкг/кг/хв 5–10 мкг/кг/хв 10–20 мкг/кг/хв
Адреналін	1–20 мкг/хв
Фенілефрин	0,4–9 мкг/кг/хв
Вазопресин	0,01–0,03 Од/хв
Добутамін	2–20 мкг/кг/хв
Левосимендан	0,05–0,2 мкг/кг/хв

Рівень лактату сироватки крові є маркером гіперперфузії тканин, а його нормалізація – критерієм ефективності проведення інтенсивної терапії [27, 29].

«Золотим стандартом» для моніторингу відповіді на інфузійну терапію є постійне вимірювання серцевого викиду [30, 31]. J.L. Vincent, D.De Backer (2013) у своїй статті «Circulatory shock» у журналі N. Engl. J. Med. виділи декілька фаз інфузійної терапії та визначили її цілі у кожній із зазначених фаз (табл. 8). У фазі волемічної ресусцитації основною метою є корекція шоку та рятування життя. Тривалість цієї фази, як правило, оцінюється у хвилинах, і інфузійна терапія проводиться болюсним уведенням рідини. У фазі оптимізації протягом годин необхідно забезпечити тканинну перфузію шляхом титрування інфузії рідини плюс fluid challenge. А у фазі стабілізації необхідно забезпечити нейтральний або від'ємний баланс рідини шляхом мінімальної підтримувальної інфузії, якщо неможливо забезпечити пероральне вживання рідини. У подальшому (de-escalation) необхідно забез-

печити виведення з організму надмірної кількості рідини та проведення нутритивної терапії [32].

Критеріями адекватної інфузійної терапії слід вважати досягнення САТ >65–70 мм рт.ст. та темпу сечовиділення >0,5–1,0 мл/кг/год (табл. 9). Обмеження обсягу інфузії потрібно, коли ЦВТ збільшується без гемодинамічної стабілізації (АТ, ЧСС), а також при ураженні легень (пневмонія, ГРДС).

! Препарати гідроксигетильованого крохмалю при сепсисі і септичному шоці протипоказані (рівень 1В) [1].

Вазопресори та інотропи

Спричинена сепсисом гіпотонія є результатом венозної і артеріальної вазоплегії, відносної гіповолемії та депресії міокарда. Якщо вазопресори необхідні для підтримки САТ після інфузійної терапії, то SSC рекомендує норадреналін як препарат першої лінії, хоча цільовий рівень САТ може визначитися індивідуально, оскільки САТ 65 мм рт.ст. може бути

занадто високим у раніше здорового молодого пацієнта. Тому САТ слід інтерпретувати з посиланням на перфузію органів, темп діурезу, кліренс лактату і відстеження серцевого ритму плода, якщо це може бути застосовано, що надасть інформацію про перфузію плаценти. Знову таки, рекомендації SSC засновані на даних, отриманих у невагітних пацієнтів, і існує мало даних про вплив на плацентарний кровотік вазопресорів, хоча у двохперфузійній одноплідній плацентарній моделі людини норадреналін не впливав на перфузію на «плодовій стороні» [6].

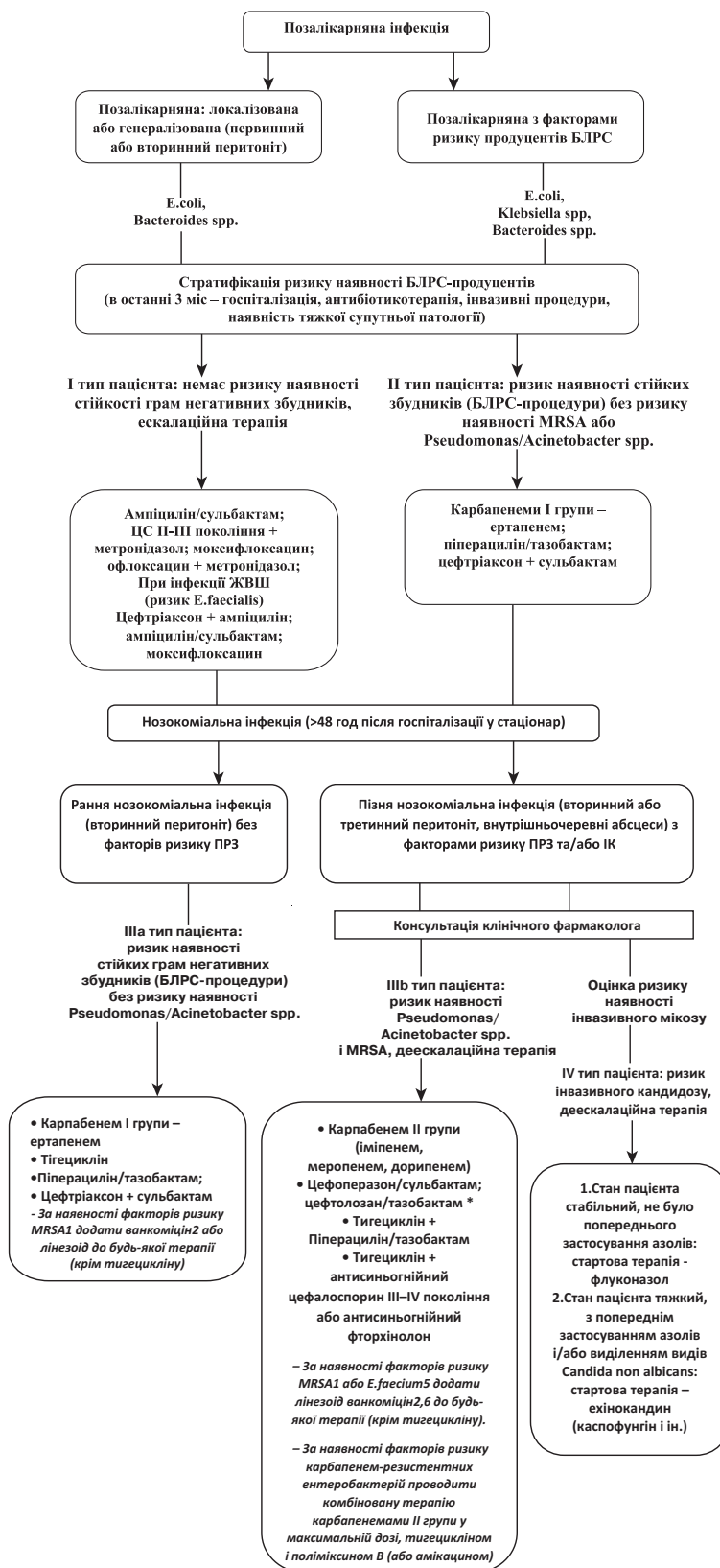
Інфузія вазопресорів починається з мінімальної дози (табл. 10). Допамін і мезатон не повинні використовуватись як препарати першої лінії для корекції гемодинаміки при септичному шоці (рівень 2С). Затримка з початком уведення норадреналіну при розвитку септичного шоку протягом 6 год збільшує летальність у 3 рази [6, 21].

Норадреналін (norepinephrine) є препаратом першої лінії при виборі вазопресорів у хворих з СШ. З метою підтримки цільового показника САТ та зниження дози норадреналіну можливе використання вазопресину (до 0,03 од/хв) або адреналіну. Застосування дофаміну як альтернативного вазопресорного препарату можна проводити у пацієнтів з низьким ризиком розвитку тахіаритмії та/або абсолютною брадикардією. Використання добутаміну рекомендоване у пацієнтів, які мають явні ознаки стійкої гіперперфузії, за умови адекватної інфузійної та вазопресорної терапії [34].

Антибактеріальна терапія

Антибактеріальну терапію (АБТ) рекомендовано розпочинати якнайшвидше: після встановлення діагнозу сепсису та/або септичного шоку; після посіву крові на гемокультуру і протягом першої години після встановлення діагнозу (протягом 1 год!) [1, 21, 34] – за кожну годину затримки початку антибактеріальної терапії виживання знижується на 7,7% [35, 36]. Емпіричну АБТ необхідно призначати з урахуванням всіх ймовірних збудників, одним або декількома антибактеріальними препаратами (у тому числі ураховуючи вірогідність грибкової та вірусної етіології) (мал. 3.) [1, 21, 34–36]. Можливі варіанти емпіричної терапії можна побачити у табл. 19-21. Призначаючи антибактеріальну терапію потрібно керуватись не лише чутливістю збудника до антибактеріальної терапії, а й можливою дією на плід таблиці 22.

Сечостатеві шляхи колонізовані великою різноманітністю організмів. Не всі з них спричинюють інфікування і сепсис, але вагітні, у яких розвивається сепсис, швидше за все, піддаються інфекції більш ніж одним мікроорганізмом. Тому початковий вибір антибіотика повинен бути широкого



Мал. 3. Алгоритм емпіричного вибору антимікробної терапії у пацієнтів з абдомінальною інфекцією з урахуванням стратифікації ризику полірезистентних збудників та інвазивного кандидозу [21] (БЛРС – бета-лактамази розширеного спектра; ПРЗ – полірезистентні збудники; ІК – інвазивний кандидоз; MRSA – метицилін-резистентний Staphylococcus aureus; ЦС – цефалоспорин)

Фармакодинамічна класифікація антибіотиків [5]

Дозозалежні	Час-залежні
Аміноглікозиди Макроліди (азитроміцин, кларитроміцин) Фторхінолони Амфотерицин В Метронідазол Стрептограміни (хінупристин/дальфопристин)	β-лактами Еритроміцин Глікопептиди Кліндаміцин

Таблиця 12

Стартова антибіотикотерапія у вагітних та породіль при нозокоміальному сепсисі/септичному шоку [5]

Ймовірні збудники	Антибіотикотерапія
Enterobacteriaceae Pseudomonas spp. Acinetobacter spp. S.aureus (MSSA/MRSA) Enterococcus spp. Колонізація Pseudomonas spp. зростає з терміном госпіталізації хворих: за 7 діб колонізується 23% хворих, а за 14 діб – 60%	Карбапенеми з антисиньогнійною активністю, або Інгібітор-захищений бета-лактама з антисиньогнійною активністю, або плюс Аміноглікозид (тобраміцин, амікацин) Лінезолід або ванкоміцин

Таблиця 13

Стартова антибіотикотерапія у вагітних та породіль при позалікарняному сепсисі/септичному шоку [5]

Ймовірні збудники	Антибіотикотерапія
S.pneumoniae Enterobacteriaceae H.influenzae S.aureus* Рідко: Pseudomonas spp.	Цефалоспорин III покоління (без антисиньогнійної активності) Цефтріаксон, цефотаксим або Карбапенем без антисиньогнійної активності

Примітка. * – При MRSA – ванкоміцин або лінезолід.

спектра і заснований на локальних рекомендаціях і зразках резистентності, особливо якщо джерело невідоме. Оскільки Streptococcus групи A (GAS) і Escherichia coli є найбільш поширеними причинами сепсису під час вагітності та значної частки смертей, емпіричне призначення АБП повинно включати ці організми. Порівняно з вагінальними пологами кесарів розтин призводить до збільшення ризику інфікування та захворюваності – у 5–20 разів: цей ризик може бути значно знижений за допомогою антибіотикопрофілактики до операції. Хоча GAS чутливий до β-лактамічних антибіотиків in vitro, чутливість не завжди пророкує ефективність. Було продемонстровано, що інгібітори синтезу білка (наприклад кліндаміцин) більш ефективні, ніж β-лактами, на тваринних моделях з GAS-інфекцією, і тому Товариство Інфекційних Захворювань Америки (IDSA) рекомендує, щоб пацієнти з інвазивною інфекцією GAS отримували пеніцилін (2–4 млн одиниць кожні 4–6 год внутрішньовенно) плюс кліндаміцин (600–900 мг кожні 8 год внутрішньовенно) протягом 10–14 днів.

Раннє залучення фахівців з інфекційних хвороб може допомогти в оптимізації антибактеріальної терапії, особливо за відсутності відповіді на першу лінію терапії. Коли дані про культуру і чутливість доступні, спектр охоплення повинен бути звужений. Індивідуальне дозування антибіотиків може допомогти поліпшити виживання у найбільш тяжких септичних пацієнтів. Відповідно до нових рекомендацій SSC стратегії дозування повинні бути засновані на фармакокінетичних і фармакодинамічних принципах. Ця рекомендація заснована на спостереженні, що початкові дози антибіотиків часто недостатні через збільшення обсягу розподілу (VD) і збільшення ниркового кліренсу – двох фізіологічних змін, зумовлених вагітністю. Крім того, ожиріння у вагітних зростає в усьому світі і є незалежним фактором ризику виникнення акушер-

ського сепсису. Стандартне дозування антибіотиків у вагітних з ожирінням може бути неадекватним через змінену фармакокінетику і проникнення у тканини. Swank та співавтори виявили, що лише за використання 3 г замість 2 г цефазоліну під час антибіотикопрофілактики під час КС у жінок з індексом маси тіла >30 кг/м² змогли досягти рекомендованої мінімальної інгібувальної концентрації цефазоліну у крові.

Комбінована емпірична АБТ передбачає призначення щонайменше двох антибактеріальних препаратів різних класів, дія яких спрямована на найбільш вірогідних бактеріальних збудників [6].

Після ідентифікації збудника слід звузити емпіричну АБТ відповідно до чутливості виділеного збудника/збудників (деескалація). Тривалість АБТ, навіть для серйозних інфекцій, пов'язаних з сепсисом та СШ, у більшості випадків не повинна перевищувати 10 діб. Більш тривалі курси АБТ можуть бути застосовані у хворих з:

- уповільненою клінічною відповіддю;
- наявністю вогнища інфекції;
- наявністю бактеріємії, що спричинена резистентними до оксациліну штамами золотистого стафілокока;
- деякими грибковими та вірусними інфекціями;
- імуносупресією (у тому числі нейтропенією). Визначення рівня прокальцитоніну може використовуватися з метою прийняття рішення щодо припинення АБТ та скорочення її тривалості [34].

З урахуванням фармакокінетики та фармакодинаміки антибіотиків їх поділено на так звані дозозалежні та час-залежні (табл. 11).

При нозокоміальному сепсисі доцільно застосовувати комбінацію двох антибактеріальних препаратів, одним з яких може бути аміноглікозид (тобраміцин) (табл. 12).

За наявності сепсису або септичного шоку (табл. 13) [4, 13, 38–43]:

- Піперацилін-тазобактам 4,5 г кожні 8 год або ципрофлоксацин 600 мг кожні 12 год плюс гентаміцин 3–5 мг/кг на день у розділених дозах кожні 8 год;
- Карбапенеми, такий, як меропенем, – від 500 мг до 1 г кожні 8 год + гентаміцин;
- Метронідазол 500 мг кожні 8 год може розглядатися для забезпечення дії на анаеробних збудників;
- Якщо є підозра на групи стрептококової інфекції – кліндаміцин 600 мг до 1,2 г три або чотири рази на день;
- Якщо існують чинники ризику для MRSA-септицемії, додати тейкопланін 10 мг/кг кожні 12 год протягом трьох діб, потім 10 мг/кг кожні 24 год або лінезолід 600 мг кожні 12 год.

Кортикостероїди. Експерти не рекомендують рутинне застосування внутрішньовенно гідрокортизону для лікування пацієнтів з СШ, якщо адекватна рідинна ресусcitaція та вазопресорна терапія здатні стабілізувати гемодинаміку. Якщо цього досягти неможливо, допустимим є внутрішньовенне застосування гідрокортизону у дозі 200 мг/добу. Використовується тільки водорозчинний гідрокортизон внутрішньовенно і тільки у дорослих у дозі не більше 200 мг/добу (рівень 2С). Після болюсного уведення 50 мг препарат вводиться у формі постійної внутрішньовенної інфузії для запобігання коливань рівня глюкози. Кортикостероїди повинні бути скасовані, як тільки припиняється уведення вазопресорів. Кортикостероїди не повинні застосовуватися за відсутності клініки шоку (рівень 1 D) [21, 37].

Препарати крові – підтримується рівень гемоглобіну 70–90 г/л. Свіжозаморожена плазма у дозі не менше 15 мл/кг використовується за наявності кровотечі та при інвазивних процедурах на тлі коагулопатії. Свіжозаморожена плазма не повинна використовуватися тільки для корекції лабораторних змін за відсутності кровотечі або інвазивних процедур. Підтримується кількість тромбоцитів вище 50 000 мкл. Трансфузія еритроцитарної маси рекомендована за умови зниження концентрації гемоглобіну <70,0 г/л у дорослих пацієнтів за відсутності шемічної хвороби серця, ХОЗЛ, тяжкої гіпоксемії та гострої крововтрати. Еритропоетин не рекомендовано для лікування анемії у хворих із сепсисом та СШ. Свіжозаморожену плазму не рекомендовано використовувати для корекції порушень системи згортання крові за відсутності ознак кровотечі або запланованих інвазивних процедур. Профілактична трансфузія тромбоцитів показана, якщо їхня кількість <10×10⁹/л, за відсутності явної кровотечі, і при кількості <20×10⁹/л, якщо у пацієнта суттєвий ризик кровотечі. Більш високий рівень тромбоцитів (≥50×10⁹/л) рекомендується при активній кровотечі, операції або інвазивних процедурах [37].

Імуноглобуліни. Автори рекомендацій не радять застосування внутрішньовенно імуноглобуліну у хворих із сепсисом та СШ.

Штучна вентиляція легень (ШВЛ). Штучна вентиляція легень (інвазивна, неінвазивна) показана при гострому респіраторному дистрес-синдромі.

Критерії початку респіраторної підтримки при сепсисі [44–49]:

Абсолютні:

- Відсутність самостійного дихання і патологічні ритми дихання
- Порушення прохідності дихальних шляхів
- Зниження респіраторного індексу менше 200 мм рт.ст.
- Септичний шок
- Порушення гемодинаміки (небезпечні порушення ритму, стійка тахікардія більше 120 за 1 хв, гіпотензія)
- Відсутність свідомості.

Відносні (комбінація 2 і більше факторів є показанням до початку респіраторної підтримки):

- Зниження респіраторного індексу менше 300 мм рт.ст. при комбінації з іншими критеріями

- Розвиток септичної енцефалопатії та набряку головного мозку з пригніченням свідомості і порушенням ФЗД
- Гіперкапінія або гіпокапінія (PaCO₂ менше 25 мм рт.ст.)
- Тахіпное більше 40 на 1 хв (або 24 – при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень) і прогресуюче збільшення хвилинного об'єму вентиляції
- Зниження комплаєнсу легень менше 60 мл/см вод.ст.
- Збільшення опору дихальних шляхів більше 15 см вод.ст./л/с
- Втома пацієнта, залучення допоміжних дихальних м'язів.

Терапія вибору:

1. Застосування дихального об'єму менше 10 мл/кг маси тіла (рекомендується 6 мл/кг)
2. Оптимальне ПДКВ (5–10 см вод.ст.)
3. Переважно застосування допоміжних режимів респіраторної підтримки
4. Застосування маневрів відкриття альвеол (рекрутмент-маневр)
5. За відсутності ефекту від п.п. 1–4 – застосування вентиляції у позиції лежачи на животі.

Вентиляція у позиції лежачи на животі виявляє низку цікавих фізіологічних функцій у дихальній системі, що призводить до часткового розвантаження правого шлуночка. Перевага вентиляції у положенні на животі пов'язана з перерозподіленням кровотоку та поліпшенням вентиляції/перфузії, а не до збільшення легеневої аерації. Позиція на животі також здатна зменшити можливість виникнення вентилятор-індукованого пошкодження легень (шляхом поліпшення розподілення напруження/деформації) та модуляції біотравми [50].

Терапія резерву:

6. За відсутності ефекту від п.п. 1–5 – застосування інверсного співвідношення вдиху та видиху
7. За відсутності ефекту від п.п. 1–6 – інгаляційне уведення оксиду азоту у дозі 5 ppm
8. При зниженні респіраторного індексу менше 70 мм рт.ст. і за відсутності ефекту від п.п. 1–6 – застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації.

NB! За відсутності протипоказань хворі на ШВЛ повинні перебувати у напівсидячому положенні (до 30–45 градусів) для зниження ризику вентилятор-асоційованої пневмонії. Гіперкапінія (або пермісивна гіперкапінія) у хворих ГРДС цілком допустима, якщо це необхідно для зниження плато тиску і ДО.

Принципи безпечної ШВЛ [19]:

1. Піковий тиск у дихальних шляхах не більше 30 см вод.ст.
2. Дихальний об'єм не більше 6–8 мл/кг маси тіла
3. Частота дихання і хвилинний об'єм вентиляції мінімально необхідні для підтримки PaCO₂ на рівні 30–40 мм рт.ст.
4. Швидкість пікового інспіраторного потоку у діапазоні від 3–40 до 70–80 л/хв
5. Профіль інспіраторного потоку – спадний (рампоподібний)
6. Фракція кисню у дихальній суміші – мінімально необхідна для підтримання достатнього рівня оксигенації артеріальної крові і транспорту кисню до тканин
7. Вибір ПТКВ – відповідно до концепції «оптимального ПТКВ», за якого транспорт кисню до тканин максимальний
8. Вибір ауто-ПТКВ – уникати появи високого ауто-ПТКВ: не більше 50% від величини загального ПТКВ
9. Тривалість інспіраторної паузи не більше 30% від тривалості часу вдиху
10. Співвідношення вдих/видих – не інвертувати відношення вдих/видих більше 1,5:1

Цільові параметри оксигенації та ШВЛ у режимі PCV

Оксигенація	Параметри ШВЛ
$\text{SaO}_2 \geq 90\%$	$\text{Pinsp (Ppeak)} \leq 35$ см вод. ст.
$\text{PaO}_2 \geq 65$ мм рт.ст.	$\text{Pcontrol} \leq 27$ см вод.ст., $\text{PEEP} \leq 15$ см вод.ст., $\text{Pmean} \leq 20$ см вод.ст
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$	$\text{I:E} = 1:1,5 - 1:1$ ($\text{Ti} = 1,5 - 2,5$ с)
$\text{PvO}_2 \geq 30$ мм рт.ст.	$\text{FiO}_2 \leq 60\%$
$\text{SvO}_2 \geq 65\%$	$\text{Ve} = 100 - 140$ мл/кг/хв $\text{VTE} = 6 - 8$ мл/кг

Таблиця 15

Профілактичні дози препаратів для тромбoproфілактики [21, 34]

Препарат	Доза
Нефракційний гепарин	5000 ОД підшкірно через 8–12 год
Еноксапарин	20–40 мг підшкірно 1 р/добу
Дальтепарин	2500–5000 МО підшкірно 1–2 р/добу
Надропарин	0,3–0,6 мл (2850–5700 МО) підшкірно 1 р/добу
Беміпарин	2500–3500 ОД підшкірно
Парнапарин натрію	0,3 (3200 анти-Ха МО) – 0,4 мл (4250 анти-Ха МО)

11. Синхронізація хворого з респіратором – використаннн седативної терапії та, за необхідності, – нетривала міоплегія, а не гіпервентиляція.

Не рекомендовано проведення високочастотної ШВЛ у дорослих пацієнтів із сепсис-індукованим ГРДС, а також тривале застосування м'язових релаксантів (понад 2 доби) [27, 34].

Респіраторну терапію потрібно проводити за технологією step by step. Стратегічні напрямки респіраторної підтримки (step by step)[5]:

1. При $\text{SpO}_2 < 90\%$ – інгаляція зволоженого кисню від 4–6 л/хв до 10–15 л/хв.
2. При неефективності й подальшому $\text{SpO}_2 < 90\%$ – інвазивна ШВЛ (CPAP або BiPAP).
3. При $\text{SpO}_2 < 90\%$, участі в акті дихання допоміжних м'язів та/або появи ознак церебральної дисфункції – інвазивна штучна вентиляція легень.
4. При $\text{SpO}_2 < 90\%$ – інвазивна ШВЛ + PEEP + IVR.
5. При $\text{SpO}_2 < 90\%$ – інвазивна ШВЛ + PEEP + IVR + FiO_2 0,6.
6. При $\text{SpO}_2 < 90\%$ – інвазивна ШВЛ + PEEP + IVR + FiO_2 0,6 + фуросемід 0,5–1 мг/кг.
7. При $\text{SpO}_2 < 90\%$ – інвазивна ШВЛ + PEEP + IVR + FiO_2 1,0 (не більше ніж 24 год). Інвазивна штучна вентиляція легень проводилася у режимі PCV. Намагалися досягнути цільових показників оксигенації за допомогою параметрів PCV, що подані у табл. 14.

Якщо зазначені вище параметри ШВЛ не забезпечують досягнення бажаних показників оксигенації, необхідно проводити їхню корекцію шляхом step by step.

Корекція незадовільної оксигенації при інвазивній ШВЛ. При незадовільній оксигенації:

- ↑PEEP до 10–14 см вод.ст.;
 - ↑Ti до 1,7–2,5 с (I:E = 1:1).
- Якщо і це не приводить до бажаного ↑ SaO_2 і PaO_2 :
- ↑Pressure control до 28–30 см вод.ст.;
 - ↑ FiO_2 до 65–70%.

У подальшому доцільно pressure control утримувати у межах 20–25 см вод.ст.

Респіраторну терапію слід проводити методом step-by-step, а за необхідності інвазивної механічної вентиляції легень – pressure control ventilation.

Седатія. Рекоменується звести до мінімуму подовжену та періодичну седатію пацієнтів з сепсисом, яким проводять ШВЛ. У протокол повинні бути включені такі критерії, як глибина седатії, що оцінюється на підставі стандартних шкал.

Режим проведення седатії може бути заснований або на болосному уведенні препаратів, або на їхній постійній інфузії зі щоденним перериванням седатії у денний час (або переведенням хворого у менш глибоку седатію), та застосовувати препарати **найкоротшого терміну дії**.

Застосування м'язових релаксантів при сепсисі необхідно по можливості уникати. Якщо потреба у їхньому застосуванні все таки є, то необхідний моніторинг глибини блоку (TOF).

Контроль глікемії. Безпечний рівень глюкози у плазмі крові – менше 8,3 ммоль/л (150 мг/дл). Починати уведення інсуліну слід за наявності рівня глюкози крові (після дворазового визначення) понад 180 мг/дл (>10 ммоль/л). Рекомендовано контролювати глікемію кожні 1–2 год до того часу, поки рівень глюкози крові та швидкість інфузії інсуліну не будуть сталими, після чого контроль глікемії проводиться кожні 4 год. Якщо у хворого встановлено артеріальний катетер, проби крові рекомендовано брати саме з нього (не капілярну кров) [27, 34, 37].

Уведення соди (натрію гідрокарбонату). Не рекомендується рутинне застосування розчину бікарбонату натрію з метою покращання показників гемодинаміки та/або зменшення потреби у вазопресорній підтримці за умови рівня $\text{pH} \geq 7,15$.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень. У хворих із сепсисом та СШ рекомендують проведення фармакологічної тромбoproфілактики шляхом застосування нефракціонованого гепарину (НФГ) або низькомолекулярного гепарину (НМГ) за умови відсутності протипоказань до застосування; перевагу віддають НМГ перед НФГ. За умови протипоказань до застосування фармакологічної профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ) рекомендоване використання механічних заходів профілактики (переміжна компресія нижніх кінцівок). Оптимальним методом профілактики ВТЕ у пацієнтів високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень є комбінація фармакологічних та механічних засобів.

Антикоагулянти. Не рекомендується застосування антитромбіну, немає даних щодо ефективності призначення тромбомодуліну та гепарину для лікування сепсису та СШ (табл. 15).

Критерії гострої ниркової недостатності – RIFLE

Клас	Критерії клубочкової фільтрації (КФ)	Критерії сечовиділення
R	Збільшення креатиніну в 1,5 рази, або зниження КФ > 25%	Діурез менше 0,5 мл/кг/год за 6 год
I	Збільшення креатиніну у 2 рази, або зниження КФ > 50%	Діурез менше 0,5 мл/кг/год за 12 год
F	Збільшення креатиніну у 3 рази, або зниження КФ > 75%	Діурез менше 0,3 мл/кг/год за 24 год, або анурія 12 год
L	Втрата функції нирок більше 4 тиж	
E	Термінальна ниркова недостатність	

Таблиця 17

Стадії гострої ниркової недостатності (AKIN, 2005)

Стадія	Критерії клубочкової фільтрації	Критерії сечовиділення
1	Збільшення креатиніну >0,3 мг/дл (26,4 ммоль/л), або в 1,5–2 рази від норми	Діурез менше 0,5 мл/кг/год за 6 год
2	Збільшення креатиніну 2–3 рази від норми	Діурез менше 0,5 мл/кг/год за 12 год
3	Збільшення креатиніну у 3 рази від норми, або >4,0 мг/дл (354 ммоль/л), або гостре підвищення на 0,5 мг/дл (44 ммоль/л)	Діурез менше 0,3 мл/кг/год за 24 год, або анурія 12 год

Таблиця 18

Стадії гострого ураження нирок (KDIGO, 2012)

Стадія	Рівень креатиніну у крові	Об'єм виділеної сечі
1	В 1,5–1,9 рази вище вихідного або підвищення на >0,3 мг/дл (>26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/год за 6–12 год
2	У 2,0–2,9 рази вище вихідного	<0,5 мл/кг/год за >12 год
3	У 3,0 рази вище вихідного, або підвищення до >4,0 мг/дл (>353,6 мкмоль/л), або початок терапії, або у хворих <18 років, зниження рСКФ до <35 мл/хв на 1,73 м ²	<0,3 мл/кг/год за >24 год, або анурія протягом >12 год

Профілактика стресових виразок ТТ. Настанови рекомендують проводити профілактику стрес-індукованих виразок у пацієнтів із сепсисом та СШ за умов наявності факторів ризику розвитку шлунково-кишкової кровотечі (ШКК). З метою профілактики ШКК рекомендоване застосування препаратів групи інгібіторів протонної помпи або антагоністів H₂-гістамінових рецепторів. Не рекомендовано проводити профілактику стресових виразок у пацієнтів без факторів ризику розвитку ШКК.

Нутритивна підтримка. Слід надавати перевагу ентеральному харчуванню пацієнтів з сепсисом та СШ, якщо це можливо. Автори рекомендацій пропонують застосування раннього трофічного/низькокалорійного ентерального харчування у пацієнтів у критичному стані з сепсисом та/або СШ залежно від переносимості харчування хворим. Не рекомендовано використання омега-3-жирних кислот, аргініну та глутаміну у якості імунного додатку до нутритивної підтримки у пацієнтів у критичному стані. Також настанова не рекомендує проведення постійного моніторингу залишкового об'єму шлунка (застою) у пацієнтів з сепсисом та СШ. Контроль залишкового шлункового об'єму можна проводити у хворих з високим ризиком аспірації (для пацієнтів з нехірургічним сепсисом та СШ). Хворим з порушенням моторики шлунка рекомендоване застосування прокінетиків (метоклопрамід або еритроміцин – парентеральна форма еритроміцину в Україні на сьогодні не зареєстрована) або проведення постпільоричного харчування шляхом встановлення інтестинального зонда.

Після останніх публікацій щодо визначення поняття сепсису та СШ, рекомендацій щодо проведення заходів інтенсивної терапії у профільних медичних часописах активно продовжуються обговорення та наукові дискусії, особливої

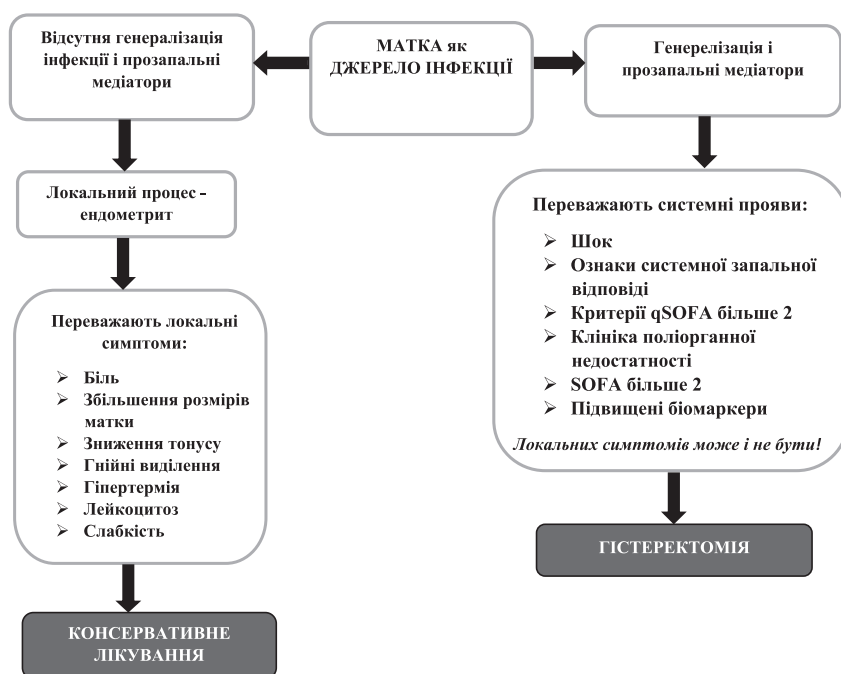
уваги заслуговують питання обґрунтування об'єму та складу інфузійної терапії сепсису та СШ. L. Bурне, F. Van Haren роблять висновок, що новітня історія інфузійної терапії вчить тому, що надмірно агресивні спроби «нормалізувати фізіологію», зосередивши увагу на цифрах, можуть бути шкідливими для хворого. Найбільш важливим внеском, спрямованим на покращання лікування пацієнтів інтенсивної терапії, було вилучення неефективних та потенційно небезпечних методів лікування сепсису та СШ [29].

Ниркова замісна терапія. Рекомендована за наявності ниркової недостатності, а постійна гемофільтрація показана для регулювання водного балансу у гемодинамічно нестабільних пацієнтів. Сьогодні оцінювання ступеня тяжкості ниркової дисфункції/недостатності проводиться за шкалами RIFLE (показання для ниркової замісної терапії стадія «F»; табл. 16), AKIN (показання для ниркової замісної терапії стадія «3»; табл. 17), стадія «3» за критеріями гострого ниркового пошкодження – за шкалою KDIGO (табл. 18). Знання цих критеріїв особливо важливе, тому що тяжкий сепсис і септичний шок в акушерстві у 70–80% випадків перебігають з ураженням функції нирок [21].

РОЗРОДЖЕННЯ

Рішення про те, чи слід переривати вагітність або пролонгувати, залежить від низки факторів, включаючи стан пацієнтки, гестаційний термін плода, стан плода, наявність хоріоамніоніту. Спроби раннього розродження у пацієнтки з тяжкою серцево-судинною недостатністю через сепсис може збільшити смертність, як матері, так і плода, якщо немає достовірних даних, що хоріоамніоніт є джерелом сепсису. Якщо ризик пролонгації вагітності переважає ризик передчасних пологів, слід розглянути уведення антенатально гормонів і сульфату магнію для поліпшення показників плода при передчасних пологах.

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ



Мал. 4. Алгоритм визначення тактики санації вогнища інфекції (гістеректомія)

Таблиця 19

Перелік основних лікарських засобів (100% імовірність використання)

Лікарська група	Лікарський засіб	Показання	Рівень доказовості
Пеніциліни з інгібіторами β-лактамаз	Амоксицилін/клавуланова кислота – порошок для приготування розчину для ін'єкцій. По 1,2 г кожні 8 год внутрішньовенно	Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані	1A
Цефалоспорини II покоління	Цефуроксим – порошок для приготування розчину для ін'єкцій 1,5 г. Кожні 8 год внутрішньовенно	Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані	1 A
Цефалоспорини III покоління	Цефтріаксон – порошок для приготування розчину для внутрішньовенного і внутрішньом'язового уведення 1 г. Кожні 8 год внутрішньовенно	Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані	1A
Похідні імідазолу	Метронідазол – розчин для інфузій 500 мг/100 мл. Кожні 8 год внутрішньовенно	Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий, для покриття анаеробних збудників	1A
Антибактеріальні препарати системної дії, макроліди	Кларитроміцин – порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузії, 500 мг кожні 12 год внутрішньовенно	Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані	1 A
Аміноглікозиди	Гентаміцину сульфат – розчин для ін'єкцій 4%, 3–5 мг/кг на день у розділених дозах кожні 8 год	Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий, для покриття анаеробних збудників	1A
Макроліди	Еритроміцин – таблетки, 250 мг кожні 6 год	Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані	1B
Пеніциліни	Ампіцилін – порошок для приготування розчину для ін'єкцій, 1000 мг кожні 6 год внутрішньовенно	Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані	1A
Розчини, що впливають на водно-електролітний баланс	Внутрішньовенне уведення розчинів кристалоїдів (перевага віддається збалансованим розчинам) у формі інфузії, 500–1000 мл	Сепсис	1A

Перелік додаткових лікарських засобів
(Менша імовірність використання)

Лікарська група	Лікарський засіб	Показання	Рівень доказовості
Комбінація бета-лактамів з інгібіторами β-лактамаз	Піперацилін і тазобактам – порошок для приготування розчину для ін'єкцій, 4,5 г 3–4 рази на добу	Сепсис, септичний шок	1А
Фторхінолони без антисиньогнійної властивості	Моксифлоксацин – 400 мг 1 раз на добу Офлоксацин – 400 мг 2 рази на добу Пефлоксацин – 400 мг 2 рази на добу внутрішньовенно	Сепсис, септичний шок	1В
Фторхінолони з антисиньогнійною властивістю	Ципрофлоксацин – розчин для інфузії 0,2%, по 100 мл по 600 мг 2 рази на добу або 400 мг 3 рази на добу внутрішньовенно	Сепсис, септичний шок	1В
Карбапенеми	Меропенем – порошок для приготування розчину для внутрішньовенного уведення 0,5 г по 1,0 г кожні 8 год внутрішньовенно Ертапенем – ліофілізат для приготування розчину для внутрішньовенного уведення 1 г, по 1,0 г кожні 8 годин внутрішньовенно Іміпенем – порошок для приготування розчину для інфузії 500 мг 4 рази на добу або 1 г 3–4 рази на добу внутрішньом'язово	Сепсис, септичний шок	1В
Антибіотики глікопептидної структури, активні по відношенню до MRSA	Ванкомицин – порошок для приготування розчину для інфузії 1 г Рифампіцин – 300–450 мг	Сепсис, септичний шок	1В
Кардіотонічні препарати, за виключенням серцевих глікозидів	Норадреналін – концентрат для приготування розчину для внутрішньовенного уведення 2 мг/мл 4 мл	При низькому серцевому викиді	Е
	Допамін – концентрат для приготування розчину для інфузії 5 мг/мл по 5 мл		
	Добутамін – ліофілізат для приготування розчину для інфузії 250 мг		
Інгібітори нейрамінідази	Озелтамівір – капсули 75 мг	При вірусній етіології	С
Кортикостероїди	Гідрокортизону ацетат – суспензія для ін'єкцій 2,5% 2 мл, 200–300 мг/добу протягом 7 днів, поділена на 3 або 4 уведення, або безперервною інфузією	Септичний шок	С
Антикоагулянти	Фраксипарин – розчин для ін'єкцій 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл	Профілактика тромбоемболічних ускладнень	А
Блокатори гістамінових H ₂ -рецепторів	Фамотидин – таблетки 40 мг	Профілактика стресових виразок	А

Ситуації, за наявності яких слід вирішити питання про доцільність гістеректомії:

- крім матки, не виявлено інших джерел інфекції, які б були причиною тяжкості стану;
- при невідповідності погіршення стану пацієнтки та симптомів основного захворювання (наростання органної дисфункції);
- наростання симптомів загальної відповіді організму на запалення, незважаючи на адекватно інтенсивну терапію;
- наростання рівнів С-реактивного білка та прокальцитоніну;
- антенатальна смерть плода на тлі інфекційного процесу будь-якої локалізації;
- ознаки появи або прогресування поліорганної дисфункції.

Первинним джерелом сепсису в акушерстві зазвичай є вагітна, післяабортна або післяпологова матка. Ознаки класичної септичної матки: наявність гнійного чи гнійно-некротичного запалення децидуальної оболонки й міометрія, як

правило, поєднується з тромбофлебітом вен матки та малого таза. Морфологічними наслідками SIRS є васкуліти, інтерстиційне запалення, гіперплазія лімфоїдної тканини та органів кровотворення. Компонентом септичного шоку зазвичай є ДВЗ-синдром. Залежно від переважаючого процесу (коагуляція чи фібриноліз) проявами ДВЗ-синдрому будуть утворення фібринових згустків у мікроциркуляторному руслі або коагулопатичні кровотечі (мал 4).

Показання до органозберігальної тактики:

- верифіковане/сановане інше джерело інфекції, що зумовлювало тяжкість стану хворої;
- стабільні показники SIRS;
- не прогресує синдром поліорганної дисфункції;
- не зростає рівень прокальцитоніну;
- живий плід;
- немає клініки септичного шоку.

АНЕСТЕЗІЯ

На сьогодні жодне велике рандомізоване дослідження не торкнулося питання про те, чи приведе виконання нейроак-

Вибір антибактеріального препарату залежно від збудника [21]

Staphylococcus spp.	Enterococcus spp.	S. pneumoniae	Стрептококи груп А, В, С и G
Оксацилін Еритроміцин Кліндаміцин Левофлоксацин Моксифлоксацин Ванкоміцин Лінезолід Даптоміцин Тігециклін Сульфаметоксазол/ триметоприм Гентаміцин Хлорамфенікол Тетрациклін Доксициклін Рифампіцин	Ампіцилін Ампіцилін/сульбактам Амоксицилін/клавулат Іміпенем Гентаміцин Стрептоміцин Ванкоміцин Тігециклін Даптоміцин Лінезолід Нитрофурантоїн	Бензилпеніцилін Ампіцилін Цефуроксим Цефотаксим Цефтріаксон Іміпенем Меропенем Еритроміцин Левофлоксацин Моксифлоксацин Кліндаміцин Рифампіцин Хлорамфенікол Тетрациклін Доксициклін Лінезолід Сульфаметоксазол/ триметоприм	Бензилпеніцилін Левофлоксацин Моксифлоксацин Ванкоміцин Еритроміцин Кліндаміцин Тетрациклін Доксициклін Тігециклін Хлорамфенікол Даптоміцин Лінезолід Нітрофурантоїн Рифампіцин

Таблиця 22

Стратифікація ризику використання антибактеріальних та антифунгіцидних засобів під час вагітності [21]

Протипоказані	Використовуються з обережністю	Безпечні
Доксициклін Сульфаметоксазол/триметоприм Метронідазол (у I триместрі) Сульфаніламід Тетрациклін Фторхінолони Хлорамфенікол Аміноглікозиди (крім гентаміцину) Ванкоміцин (у I триместрі) Лінезолід Флуконазол Каспофунгін Вориконазол Міконазол (у II–III триместрах) Кліндаміцин Кларитроміцин	Гентаміцин Амфотерицин В Ванкоміцин (у II–III триместрах) Кетоконазол Міконазол (тільки у I триместрі) Лінкоміцин Нітрофурантоїн Рифампіцин Тейкопланін Триметоприм Метронідазол (у II–III триместрах) Іміпенем/циластатин	Меропенем Азитроміцин Еритроміцин Джозаміцин Пеніциліни Цефалоспорины

сіальної або загальної анестезії до кращих або гірших результатів при акушерському сепсисі. Нейроаксіальні методи зазвичай вважаються відносно протипоказаними у септичного пацієнта. По-перше, наявність і ступінь системної вазодилатації і скомпрометованої серцево-судинної системи при сепсисі роблять подальшу симпатичну блокаду вкрай небезпечною. По-друге, може бути наявною супутня тромбоцитопенія або коагулопатія, що збільшує ризик ускладнень і кровотечі. По-третє, може виникнути підвищений ризик виникнення менінгіту, епідурального або спинномозкового абсцесу.

Існує мало рекомендацій щодо застосування нейроаксіальних методів у породіль із сепсисом або бактеріємією. Слід відзначити, що епідуральні абсцеси також виникали у породіль з низьким ризиком після пологів, які не отримували епідуральної аналгезії. Ризик інфікування ЦНС при застосуванні нейроаксіальних методів вважається дуже низьким у пацієнтів, які отримують антибіотики. Поточні рекомендації передбачають, що пацієнтам з ознаками системної інфекції можна безпечно виконати одноразову (single shot) спінальну анестезію, за умови, що пацієнтку лікували антибіотиками і була отримана

клінічна відповідь на їхнє застосування. Однак метод з встановленням постійного епідурального катетера більш суперечливий. У вкрай тяжких пацієнток у разі виконання індукції загальної анестезії препаратом вибору може стати кетамін. Під час анестезії необхідно проводити інвазивний моніторинг гемодинаміки, щоб виявити ранні зміни гемодинаміки і почати вазопресорну та інотропну підтримку [6].

Подальше ведення: проведення реабілітаційних заходів з метою відновлення репродуктивного здоров'я, грудне вигодовування, післяпологова контрацепція, лікувально-оздоровча гімнастика, за наявності проявів поліорганної патології – консультація суміжних спеціалістів.

Індикатори ефективності лікування:

- Санація (видалення) вогнища інфекції
- Зменшення, відсутність ознак інфекційного процесу
- Нормалізація гемодинамічних показників (АТ, ЧСС)
- Нормалізація функції нирок
- Відновлення свідомості
- Відсутність ознак ГРДС і/або пневмонії
- Припинення ШВЛ.

**Акушерский сепсис
(Клиническая лекция)****Т.Г. Романенко, С.А. Дубров, Е.Н. Сулименко,
О.Н. Сулименко**

В статье приведен обзор данных с особенностями диагностики сепсиса в акушерской практике, ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком. Обзор обновленных рекомендаций позволит внедрить современные принципы диагностики и интенсивной терапии данной категории пациентов. Кроме того, обсуждаются стратегии, связанные с анестезиологическим ведением беременных, рожениц и родильниц с сепсисом или с риском развития сепсиса во время беременности и в послеродовой период.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, Sepsis-3, интенсивная терапия сепсиса, антибактериальная терапия, жидкостная рецитация, акушерство.

**Obstetric sepsis
(Clinikal lecture)****T. Romanenko, S. Dubrov, Y. Sulimenko,
O. Sulimenko**

The article provides an overview of data with features of diagnosis of sepsis in obstetric practice, management of patients with sepsis and septic shock, including new data. Review of the updated recommendations will allow to introduce modern principles of diagnosis and intensive therapy of sepsis and septic shock and to improve the results of treatment of this category of patients. In addition, strategies are discussed that are associated with the anesthetic management of pregnant women, parturients and puerperas with sepsis or with the risk of developing sepsis during pregnancy and the postpartum period.

Key words: sepsis, septic shock, Sepsis-3, intensive therapy of sepsis, antibiotic therapy, fluid resuscitation, obstetrics.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

Дубров Сергей Александрович – Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца МЗ Украины, 01601, г. Киев, бул. Т.Шевченко, 13.

Сулименко Евгений Николаевич – Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Сулименко Ольга Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Т. 315, № 8. – P. 801-810.
- World Health Organization. Statement on maternal sepsis. Geneva: WHO; 2017. Accessed 20 Feb 2017].
- SOGC Clinical Practice Guideline. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease No. 298, October 2013. 10 p (Replaces 149, September 2004).
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Eng J Med 2015;372:1629-38.
- Підгірний Я.М. Особливості діагностики сепсису у вагітних та породіль // Медицина невідкладних станів. – 2017. – № 3 (82).
- Шифман Е.М., Куликов А.В. Сепсис во время беременности и послеродовом периоде // Вестник акушерской анестезиологии. – 2018. – № 7 (9).
- Burlinson C., Sirounis D., Walley K., Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. Int J Obstet Anesth. 2018 Jun 16.
- Chhabra S., Kaipa A., Kakani A. Reduction in maternal mortality due to sepsis. J. Obstet. Gynaecol. 2005; 25 (2): 140–142.
- French L.M., Smail F.M. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. Cochrane Database Syst. Res. 2007; Issue 1.
- Kankuri E., Kurki T., Carlson P., Hilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2003; 82 (8): 730-735.
- Neligan P.J., Laffey J.G. Clinical review: Special populations critical illness and pregnancy. Crit. Care 2011; 15 (4): 227.
- Foley M.R., Strong T.H., Garite T.J., eds. Obstetric intensive care manual. 3-rd ed. New York: McGraw-Hill Comp.; 2011.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy: Green-top guideline N 64a; 2012.
- Sheffield J. S. Sepsis and septic shock in pregnancy. Crit. Care Clin. 2004; 20: 651-660.
- Smaill F., Hofmeyr G.J. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; Issue 1.
- SOGC clinical practice guideline: Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures N 247; 2010.
- Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12 (11): 1638-1643.
- Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice / Chestnut D.H. et al. 4-th ed. New York: Elsevier Science; 2009.
- Bacterial Sepsis in Pregnancy NICE Green-top Guideline No. 64a 1st edition April 2012.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis following Pregnancy// Green-top guideline. – 2012. – № 64b.
- Шифман Е.М., Куликов А.В. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения: Септические осложнения в акушерстве. – 2017. – С. 340-394.
- Vincent J.L. et al. Textbook of critical care. 6-th ed. / Elsevier Saunders; 2011.
- Vincent J.L., et al. Annual update in intensive care and emergency medicine 2012. Springer; 2012.
- Куликов А.В., Спиринов А.В., Левит А.Л., Малкова О.Г. Особенности септического шока в акушерстве // Анестезия и реаниматология. – 2012. – № 6. – С. 58-62.
- Серов В.Н. Неотложная помощь в акушерстве. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 254 с
- Wu C, Lan H, Han S, Chaou C, Yeh C, Liu S, Li C, Blaney G 3rd, Liu Z, Chen K. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. Ann Intensive Care. 2017 Sep 6;7(1):91.
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // Intensive Care Med. – 2017. – P. 1-74.
- Rivers E.P., Katranji M., Jaehne K.A. et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. Minerva Anestesiologia. 2012; 78 (6): 712-724.
- Byrne F, Van Haren Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? // Ann Intensive Care. 2017; 7: 4.
- Marik P.E. et al. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, Is. 7. – P. 1774-1781.
- Cessoni M. et al. What is fluid challenge? // Current opinion in CC. – 2011. – Vol. 17. – P. 290-295.
- Vincent J.L, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013 Oct 31;369(18):1726-34.
- Sadaka F. et al Fluid resuscitation in septic shock the effect of increasing fluid balance on mortality // J. Int. Care Med. – 2013.
- С.О. Дубров, О.Ю. Сорокина, К.А. Дуброва, Г.Б. Славута. Актуальність проблеми сепсису у світі та в Україні // Медична газета «Здоров'я України». – 22.03.2017.
- Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in septic shock. Crit. Care Clin. 2009; 25 (4): 733-751.
- Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 2006; 34: 1589-1596.
- Дубров С.А. и соавт. Сепсис и септический шок: Новые определения. Диагностика. Интенсивная терапия. Особенности в акушерстве // Акушерство. Гинекология. Генетика. – 2018. – Т. 4, № 3 (13).

38. SOGC Clinical Practice Guideline. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease No. 298, October 2013. 10 p (Replaces 149, September 2004).
39. Netto CM, Whitten M, Shetty N. Postpartum sepsis. Br J Hosp Med (Lond). 2015 Aug; 76(8):C118-21.
40. Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Apr; 28(2):73-8.
41. В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / 23-е изд., доп. и перер. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011.– 352 с.
42. Jiang LB, Zhang M, Jiang SY, Ma YF. Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISE, and ARISE. Crit Care. 2016 Jul 1;20(1):160.
43. Sartelli M, Weber DG, Ruppe E, Bassetti M, Wright BJ et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). World J Emerg Surg. 2016 Jul 15;11:33.
44. Zampieri FG, Mazza B. Mechanical Ventilation in Sepsis: A Reappraisal. Shock. 2016 Jul 21.
45. Gonzales JN, Lucas R, Verin AD. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Mechanisms and Perspective Therapeutic Approaches. Austin J Vasc Med. 2015 Jun 4;2(1).
46. Goligher EC, Doufle G, Fan E. Update in Mechanical Ventilation, Sedation, and Outcomes 2014. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun 15;191(12):1367-73.
47. Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016 Apr;79(2):53-7.
48. Takeuchi M, Tachibana K. Mechanical ventilation for ARDS patients-for a better understanding of the 2012 Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2015;15(1):41-5.
49. Martensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. Crit Care Clin. 2015 Oct;31(4):649-60.
50. Zampieri F.G., & Mazza B. (2017). Mechanical Ventilation in Sepsis. SHOCK, 47, 41–46.
51. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. Crit Care Med. 2017 May;45(5):781-789.

Статья поступила в редакцию 15.01.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Сепсис – це:

- Загрозна життю органна недостатність, спричинена порушеною відповіддю організму на інфекцію
- Місцева запальна реакція у відповідь на збудник
- Системна відповідь на підозрювану або підтвержену інфекцію, що супроводжується мінімум двома критеріями синдрому системної запальної відповіді
- Інфекційне захворювання, збудником якого є *Borrelia burgdorferi*.

2. Септичний шок характеризується:

- Циркуляторною недостатністю, що проявляється артеріальною гіпотензією
- Підвищенням рівня лактату більше 2 ммоль/л
- Підвищенням рівня лактату більше 4 ммоль/л
- Вимогою уведення вазопресорів
- Усі відповіді правильні.

3. Спектр дослідження при підозрі на сепсис:

- Посів крові до призначення антибіотиків
- Визначення лактату у сироватці крові
- Рентгенограма легень, УЗД органів черевної порожнини, ехоКС
- Клінічний аналіз крові, тромбоцити, аналіз сечі, коагулограма, електроліти плазми, біохімічний аналіз крові
- Бактеріологічне дослідження
- Біомаркери
- Усі відповіді правильні.

4. Основні загальні критерії сепсису:

- Температура тіла понад 38,3 ° C або менше 36 ° C
- ЧСС більше 90 за 1 хв
- Тахіпноє (частота дихання > 20 на 1 хв)
- Змінений психічний статус
- Усі відповіді правильні.

5. «Комплект допомоги» у перші 3 год включає:

- Визначення рівня лактату
- Посів крові на гемокультуру після призначення антибактеріальної терапії

- Уведення антибіотиків широкого спектра дії
- Інфузію кристалоїдів 30 мл/кг (за перші 3 год) при гіпотонії або рівень лактату >4 ммоль/л.

6. Шкала QuickSOFA включає такі параметри:

- Коагуляція (тромбоцити <10⁹/мм³)
- Тахіпноє (> 22 за 1 хв)
- Гіпотонія (систолический тиск ≤ 100 мм рт.ст.)
- Діурез
- Зміни рівня свідомості (немає/порушена).

7. Пріоритетними ознаками сепсису у вагітних/породіль є:

- Рівень С-реактивного білка
- Температурна реакція
- Тахікардія
- Рівень лактату
- Лейкоцитоз
- Рівень прокальцитоніну
- Усі відповіді правильні.

8. Інфузійну ресусcitaцію слід розпочинати з:

- Колоїдів
- Альбуміну
- Кристалоїдів
- Препаратів гідроксиетилкрохмалю
- Желатинів.

9. Препаратом вибору для вазопресорного підтримання є:

- Дофамін
- Нордреналін
- Фенілефрин
- Левосимендан.

10. Антибактеріальними препаратами вибору при MRSA-інфекції є:

- Цефоперазон
- Левофлоксацин
- Лінезолід
- Ванкоміцин
- Амікацин.