



Підгірний Я.М.

ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СЕПСИСУ У ВАГІТНИХ І ПОРОДІЛЬ У СВІТЛІ НАСТАНОВИ SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN: INTERNATIONAL GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK (2016)

*Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького*

Фізіологічні особливості вагітної жінки вносять корективи в класичну картину діагностики та лікування сепсису/септичного шоку у даної категорії хворих.

Метою дослідження було визначити особливості протікання сепсису та септичного шоку у вагітних та породіль враховуючи настанову Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Натомість проблема сепсису залишається на даний час дуже гострою і в тому числі в акушерстві. На теперішній час у світі інфекції займають третє місце в структурі материнської летальності і складають біля 15%.

В статті обговорено результати діагностики та лікування 14 вагітних/породіль з сепсисом, який виник внаслідок перитоніту на ґрунті хоріоамніоніту та після пологового ендометриту, які поступали в клініку анестезіології та інтенсивної терапії Львівської обласної клінічної лікарні з 2010 по 2016 р. Всім хворим було проведено інтенсивну терапію (волемічна ресусцитація, кардіо-респіраторна підтримка, антибактеріальна терапія) та операційне втручання (усунення причин перитоніту, санація та дренивання черевної порожнини). Загальний стан хворих оцінювали в 14,5±1,5 бали за шкалою APACHE 11, а стан поліорганної дисфункції оцінювали в 5,0±1 бал за шкалою SOFA.

Ключові слова: сепсис, септичний шок, вагітність.

ВСТУП

Сепсис до цього часу залишається надзвичайно важливою мультидисциплінарною медичною проблемою, що зумовлено дуже високою летальністю таких хворих (30-35%), яка за септичного шоку сягає 75-80% [1 Sakai A.F., Rocha L.L 2 Jende S., Austin S].

Проблема сепсису залишається на даний час дуже гострою і в акушерстві. Наразі в світі інфекції посідають третє місце в структурі материнської летальності, частота їх складає близько 15%. Зокрема, в РФ материнська летальність, пов'язана із сепсисом під час пологів і в післяпологовий період, у загальній структурі материнської летальності складає 3,4%. За даними Куликова А.В. і співавт. [3], з усіх пацієнток акушерського профілю, яких госпіталізували в критичному стані у відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної

терапії (АРІТ), у 43,2% випадків були гнійно-септичні ускладнення.

Треба враховувати ще й те, що фізіологічні особливості вагітної вносять корективи в класичну картину діагностики та лікування практично всіх захворювань, у тому числі й сепсису.

МЕТА дослідження – вивчити особливості діагностики та лікування сепсису/септичного шоку у вагітних і породіль з огляду на Міжнародну настанову з лікування сепсису/септичного шоку (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016) [4].

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У клініку анестезіології та інтенсивної терапії Львівської обласної клінічної лікарні 2016-2017 роками було госпіталізовано 14

хворих із сепсисом, який виник внаслідок перитоніту на тлі хоріоамніоніту та після пологового ендометриту. Всім хворим було проведено інтенсивну терапію (волемічну ресусцитацію, кардіо-респіраторну підтримку, антибіотикотерапію тощо) та операційне втручання (усунення причин перитоніту, санацію та дренивання черевної порожнини). Загальний стан хворих оцінювали в $14,5 \pm 1,5$ бала за шкалою APACHE II, а стан поліорганної дисфункції – в $5,0 \pm 1,0$ бал за шкалою SOFA.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ

ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з Міжнародною настановою Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [4], сепсис – це органна дисфункція, зумовлена дизрегуляторною відповіддю макро-

організму на інфекційний агент. Органну дисфункцію оцінюють за шкалою SOFA, починаючи з її спрощеного варіанта – qSOFA (рис. 1, табл. 1).

У висновках експертів, опублікованих у The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), вказується на обмеженість важливості проявів запалення, підкреслюється недостатня специфічність і чутливість критеріїв загальної відповіді організму на запалення (SIRS) [5]. Натомість є свідчення, що критерії SIRS не втратили своєї актуальності для діагностики сепсису [6].

Запалення – це комплексна судинно-мезенхімальна неспецифічна реакція на пошкодження тканин, викликана інфекційними та неінфекційними агентами. Цю реакцію спрямовано на видалення патогенного агента, відновлення структури та функцій пошкоджених тканин.

Робоча група прагнула диференціювати сепсис від неускладненої інфекції й вдоско-

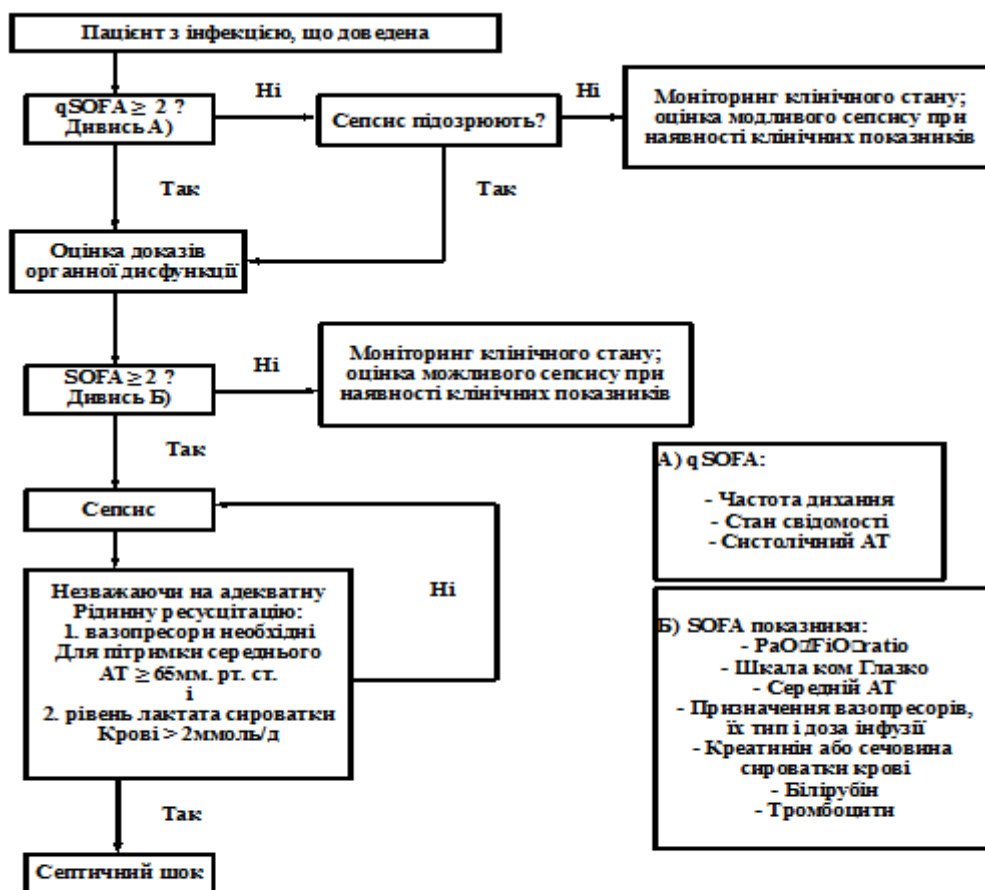


Рисунок Алгоритм діагностики сепсису згідно SEPSIS-3 (qSOFA: частота дихання; металічний статус; АТ_с; SOFA: p_a/FiO₂; шкала ком Глазго; САТ; інотропія та вазопресорна підтримка; креатинін; білірубін; тромбоцити)

Таблиця 1. Критерії діагностики сепсису та органних дисфункцій згідно з *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012; 2016 [4]*

Загальні ознаки	Ознаки запалення
Температурна реакція $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ або $\leq 36^{\circ}\text{C}$	Лейкоцити ≥ 12 або $\leq 4 \cdot 10^9/\text{л}$ Нормальна кількість лейкоцитів, але понад 10% незрілих форм.
Частота серцевих скорочень ≥ 90 уд./хв.	Рівень С-реактивного білка в плазмі більше ніж удвічі перевищує норму.
Частота дихальних рухів ≥ 20 за 1 хв.	Рівень прокальцитоніну в плазмі більше ніж удвічі перевищує норму.
Змінений психічний статус	
Гіпергідратація, або позитивний баланс рідини (≥ 20 мл/кг впродовж 24 год.)	
Гіперглікемія $\geq 7,7$ ммоль/л за відсутності цукрового діабету.	
Гемодинамічні зміни	
Артеріальна гіпотензія: $\text{AT}_{\text{сир}} \leq 90$ мм рт. ст.; $\text{CAТ} \leq 70$ мм рт. ст.; зниження $\text{AT}_{\text{сир}}$ більше ніж на 40 мм рт. ст. від вікової норми.	
Показники органної дисфункції	
Респіраторна: артеріальна гіпоксемія: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$.	
Ниркова: гостра олігурія – темп сечовиділення $\leq 0,5$ мл/кг/год. щонайменше 2 год. попри на волемічну ресусцитацію. Зростання показника креатиніну $\geq 0,5$ м/дл, або 0,442 ммоль/л.	
Коагуляція: $\text{INR} \geq 1,5$ і \ або $\text{AЧТ} \geq 60$ с. Тромбоцитопенія $\leq 100 \cdot 10^9/\text{л}$	
ШКТ: відсутність перистальтики.	
Печінка: білірубін ≥ 4 мг/дл (70 мкмоль/л).	
Ознаки гіперперфузії тканин	
Гіперлактатемія ≥ 1 ммоль/л.	
Знижена швидкість наповнення нігтьового ложа.	

налити визначення сепсису та септичного шоку з метою поглиблення розуміння патофізіології цього процесу. Підкреслюється, що зусилля клініцистів мають бути спрямованими на виявлення пацієнтів, які мають високий ризик розвитку органної дисфункції (асоційованої з інфекцією), що загрожує їх життю.

Основні механізми розвитку SIRS – це пошкодження ендотелію, активація лейкоцитів, зовнішнього та внутрішнього шляхів коагуляції, порушення фібринолізу, агрегація тромбоцитів, вплив на систему комплекменту, калікреїн-кінінову систему, обмін катехоламінів і глюкокортикоїдів, порушення адекватної імунної відповіді. Але пошкодження ендотелію лежать складають підґрунтя принаймня ще одного загрозливого

критичного стану – прееклампсії (гестозу). А якщо врахувати ще й зміни, які виникають в організмі вагітної, стають очевидними проблеми в діагностиці у вагітних ознак SIRS як компонента діагнозу «сепсис».

В організмі жінки вже на початку вагітності виникають фізіологічні зміни, які можна назвати «нормою вагітності», але вони суттєво впливають на діагностику та лікування сепсису. Так, середнє збільшення кількості води впродовж вагітності в організмі жінки складає від 6 л до 8 л, з яких 4-6 л припадає на позаклітинний простір.

Крім того, існують й певні особливості антибіотикотерапії вагітних.

Легшому перебігу сепсису у вагітних сприяють молодий вік, як правило відсутність соматичних захворювань, обмежене

джерело інфекції (у більшості випадків порожниною малого таза), заходи національної програми надання допомоги вагітним і породіллям.

Швидкий прогрес септичного процесу може бути зумовлений у вагітних зниженням активності клітинної ланки імунітету (зміни співвідношення Th1/ Th2), наявністю внутрішньоклітинних збудників (бактерії, віруси, паразити), лейкоцитозом, збільшенням кількості D-димерів, дисфункцією ендотелію, зниженням рівня антитромбіну III (АТІІІ), протеїнів С і S, активності фібринолізу, зростанням під час пологів рівня прозапальних цитокінів. До цього ще слід додати наявність запальної реакції у випадках ускладнень вагітності (пре-/еклампсія, HELPE-синдром) – «материнської відповіді на запалення» (MSIR – maternal systemic inflammatory response).

Системні прояви сепсису (в тому числі розвиток поліорганної дисфункції) можуть значно випереджати локальні зміни гнійного джерела.

Можна погодитися з А.В. Куликовим і співавт. у тому, що розвиток сепсису/ септичного шоку за наявності первинного джерела інфекції в матці далеко не завжди супроводжується симптомами «класичного» метроендометриту, що ускладнює діагностику та затримує радикальну санацію джерела інфекції, провокуючи прогресування поліорганної дисфункції [3].

Питання про санацію первинного джерела інфекції оптимально треба вирішити в перші 6 годин перебування вагітної/породіллі у відділенні ВАІТ [7, 8]. За розвитку тяжкого сепсису / септичного шоку мова йде не про локальне гнійне джерело, а про загальну відповідь організму на запалення. У такому випадку традиційні симптоми післяпологового ендометриту можуть бути стертими та невиразними. Слід зауважити, що ані бімануальне дослідження, ані ультросонографія матки не завжди дають необхідну інформацію. Також існує велика ймовірність вторинного інфікування.

У таблиці 2 наведено клінічні ситуації, що вимагають відповіді на питання про необхідність проведення оперативного втручання.

Первинним джерелом сепсису в акушерстві зазвичай є вагітна, післяабортна або післяродова матка. Класична «септична матка»: наявність гнійного або гнійнонекротичного запалення децидуальної оболонки та біометрію зазвичай поєднується з тромбофлебітом вен матки та малого таза. Морфологічними наслідками SIRS є васкуліти, інтерстиційне запалення, гіперплазія лімфоїдної тканини та органів кровотворення. Компонентом септичного шоку в більшості випадків є ДВЗ-синдром. Залежно від переважаючого процесу (коагуляція або фібриноліз) проявами ДВЗ-синдрому будуть утворення фібринових згортків у мікроциркуляторному руслі або коагулопатичні кровотечі.

Таблиця 2. **Клінічні ситуації, що вимагають оперативного втручання**

Доцільність гістеректомії	Доцільність органозберігаючої тактики
Крім матки, не виявлено інших джерел інфекції, які б були причиною тяжкості стану.	Верифіковано/сановано інше джерело інфекції, яке зумовлювало тяжкість стану.
Невідповідність погіршення стану пацієнтки та симптомів основного захворювання (наростання органної дисфункції).	Стабільні показники SIRS.
Наростання симптомів загальної відповіді організму на запалення попри адекватно інтенсивну терапію.	Не прогресує СПОД.
Наростання рівнів С-реактивного білка та прокальцитоніну.	Не зростає рівень прокальцитоніну.
Аntenатальна смерть плода на тлі інфекційного процесу будь-якої локалізації.	Живий плід.
Ознаки появи або прогресу поліорганної дисфункції.	Немає клініки септичного шоку.

Щодо загальноклінічних ознак сепсису слід зауважити, що у вагітних і породіль є певні особливості. У першому триместрі вагітності задишка турбує близько 15% жінок, до 19 тижнів вагітності до 50% жінок мають її прояви, до 31 тижня – 75%. У 60% вагітних задишка виникає лише на тлі фізичного навантаження, а у 20% – у спокої (таблиця 3).

Збільшення ЧСС є нормальним проявом регуляції серцевого викиду, це так звана «ритмоінотропна залежність». Вона характеризується зростанням сили серцевих скорочень у міру збільшення їх частоти. (Тахикардію вагітних, крім патологічних тахикардій, коригувати не слід!)

В організмі вагітної іони натрію накопичуються в позаклітинному просторі (інтерстицій і внутрішньосудинне русло) внаслідок чого тканини стають гідрофільними, розвиваються «фізіологічні набряки».

Розглядаючи ознаки запалення як критерії діагностики сепсису, слід зауважити, що й на

тлі нормального перебігу вагітності зростає кількість лейкоцитів. До 30-го тижня вагітності кількість лейкоцитів зростає до $12-16 \cdot 10^9/\text{л}$ (табл. 4).

Волемічна ресусцитація до цього часу викликає чимало дискусій у літературі [7]. E.P. Rivers et al. 2001 року в надзвичайно рейтинговому журналі *New England Journal of Medicine* опублікували статтю, яка до цього часу цитується різними авторами, на підставі викладених у ній фактів було розроблено загально відомий алгоритм волемічної та інотропної терапії хворих із сепсисом/септичним шоком. Метою цього алгоритму є досягнення рівня центрального венозного тиску (ЦВТ) 8-12 мм рт. ст. Ми вважаємо, що оптимальними орієнтирами адекватної інфузійної терапії є САТ >65-70 мм рт. ст. і темп сечовиділення >0,5-1 мл/кг/год. ЦВТ – ми вимірюємо лише внутрішньосудинний тиск, але не можемо судити про внутрішньосудинний об'єм. На нашу думку,

Таблиця 3. Загальноклінічні ознаки сепсису під час вагітності

Ознака сепсису	Норма для вагітності
1. $t^{\circ}\text{C} \geq 38,3^{\circ}\text{C}$ або $\leq 36^{\circ}\text{C}$.	1. $t^{\circ}\text{C}$ – норма.
2. ЧСС ≥ 90 уд./хв. або більше за два стандартних відхилення від нормального значення для даного віку.	2. \uparrow ЧСС.
3. Тахипное.	3. \uparrow Частота дихання.
4. Порушення свідомості.	4. Сонливість.
5. Значні набряки, або позитивний баланс рідини (≥ 20 мл/кг/24 год.).	5. «Фізіологічні набряки».
Гіперглікемія $\geq 7,7$ ммоль/л за відсутності цукрового діабету.	6. Норма.

Таблиця 4.

Ознаки запалення	
не вагітні	вагітні
Лейкоцити ≥ 12 або $\leq 4 \cdot 10^9/\text{л}$	Лейкоцити \uparrow з третього триместру ($5-12 \cdot 10^9/\text{л}$) досягаючи max до 30-го тижня вагітності (інколи до $16 \cdot 10^9/\text{л}$), із початком схваток – до $25-30 \cdot 10^9/\text{л}$
Нормальна кількість лейкоцитів, але незрілих їх форм понад 10%.	Лейкоцитарна формула – \uparrow гранулоцитоз (у крові до 3% мієлоцитів і метамієлоцитів), кількість лімфоцитів і моноцитів стабільна.
Показник С-реактивного білка плазми крові вищий більше, ніж на два стандартних відхилення від норми.	Показовий
Показник прокальцитоніну плазми крові вищий більше, ніж на два стандартних відхилення від норми.	Показовий

показник ЦВТ має значення як динамічний і може давати лікарю інформацію про адекватний темп інфузійної терапії для конкретного хворого. J.H. Boyd et al. (2011) вказують, що показники ЦВТ у хворих із септичним шоком корелювали з водним балансом лише в перші 12 год. інфузійної терапії (ІнфТ) [9]. Наступними 4 днями позитивний водний баланс, який ґрунтувався на ЦВТ було пов'язано з ризиком збільшення летальності. Автори дійшли висновку, що ЦВТ можна використовувати для контролю ІнфТ лише в перші 12 годин. Marik P.E. et al. [10] на підставі результатів великого мета-аналізу роблять висновок, що моніторинг ЦВТ не може передбачити відповідь на волемічне навантаження в процесі ІнфТ, і тому з такою метою використовувати ЦВТ у клініці недоцільно. A Cessoni M. et al. [11] зазначають, що АТ, ЦВТ і темп сечовиділення є грубими індикаторами гемодинамічного статусу. Золотим стандартом для моніторингу відповіді на ІнфТ є постійне вимірювання серцевого викиду [10, 11, 12].

Vincent J.L. і De Backer D. у своїй статті "Circulatory shock" виділили декілька етапів інфузійної терапії та визначили її цілі на кожному етапі. На етапі волемічної ресусцитації основною метою є корекція шоку та рятування життя. Тривалість цього етапу, як правило, складає хвилини, а інфузійна терапія проводиться болюсним введенням рідини. На етапі оптимізації впродовж годин необхідно забезпечити тканинну перфузію шляхом титрування інфузії рідини плюс fluid challenge. У фазі стабілізації необхідно забезпечити нейтральний або від'ємний

баланс рідини шляхом мінімальної підтримуючої інфузії, якщо оральне вживання рідини неможливо. В подальшому, у фазі деескалації необхідно забезпечити виведення з організму надміру рідини та проведення нутритивної терапії (табл. 5).

На етапі ресусцитації в хворих із септичним шоком інфузійну терапію проводили за ліберальною технологією, якщо після введення кристалоїдних препаратів у дозі 25-30 мл/кг маси тіла (МТ) не досягали САТ>70 мм рт. ст. приєднували інотропні препарати. На етапі оптимізації інфузійну терапію проводили за рестриктивною технологією (1-1,5 мл/кг МТ) і контролювали темпом сечовиділення пацієнтки.

Стартовими розчинами для волемічної реанімації на даний час розглядаються кристалоїди. Найважливішими характеристиками кристалоїдів є ступінь збалансованості та наявність носіїв резервної лужності. З огляду на те, що в процесі перебігу токсико-септичного шоку виникає артеріоло-венулярне шунтування (небезпека виникнення лактат-ацидозу), з кристалоїдів у даній роботі було обрано стерофундин. Носієм резервної лужності у даного кристалоїду є ацетат. Слід зауважити, що реакція перетворення в печінці лактату на бікарбонат вимагає великої кількості кисню, що провокує тканинну гіпоксію, яка супроводжує всі критичні стани. Тому препарати, в яких носієм резервної лужності є лактат, слід обережно застосовувати практично в усіх критичних станах. Ацетат і малат перетворюються на бікарбонат у клітинах

Таблиця 5. **Фази інфузійної терапії**

	Ресусцитація	Оптимізація	Стабілізація	Деескалація
Принцип	рятування життя	рятування порушених вітальних функцій	підтримка органичних функцій	органне видужання
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 підтримуюча інфузія, якщо оральне вживання рідини неможливо	оральне вживання рідини, уникнення за можливості в/в інфузій

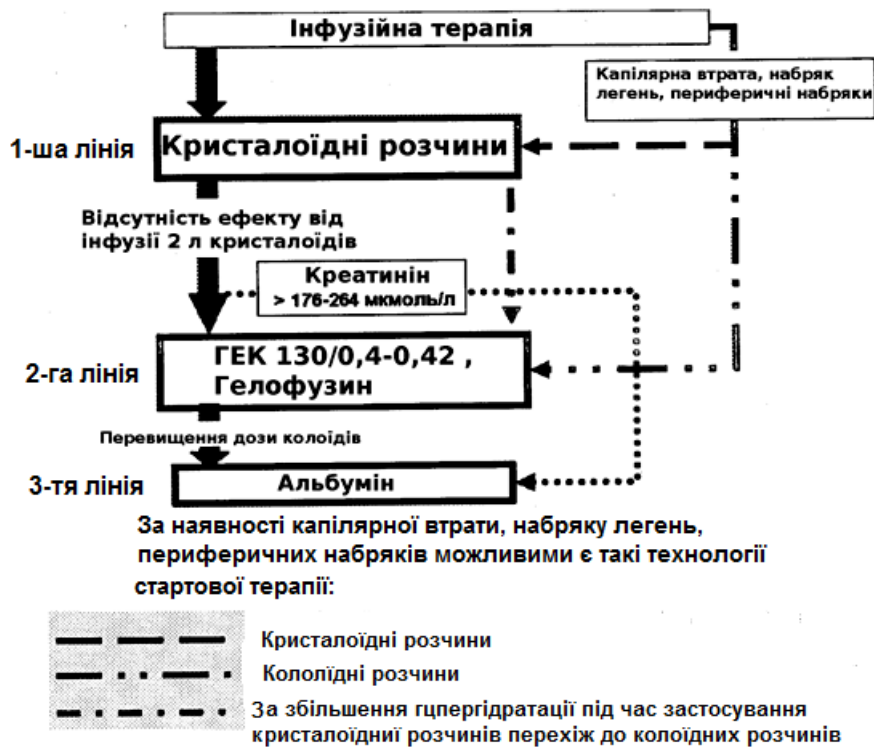


Рис. 2. ГЕК – гідроксиетил крохмалі.

усіх тканин організму, що є надто важливим у хворих із гострим пошкодженням печінки. І ацетат, і малат метаболізуються в еквівалентну кількість бікарбонату (1 моль ацетату = 1 моль гідрокарбонату, 1 моль малату = 2 молі гідрокарбонату) протягом 1-1,5 години. Для перетворення малату й ацетату на бікарбонат необхідно в 1,5-2 рази менше кисню, ніж для аналогічної реакції лактату, а для критичних хворих – це вкрай важливий момент, оскільки гіпоксія – це універсальний чинник поглиблення мультиорганної дисфункції.

Призначаючи стерофундин, враховували й те, що малат – субстрат орнітинового циклу синтезу сечовини, і безпосередньо бере участь у зв'язуванні аміаку в м'язах, що значно поліпшує детоксикаційну функцію печінки. Крім того, лактат бере участь у виникненні інтерстиційного набряку головного мозку, підвищує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів.

Недоліками всіх кристалоїдів є низький волемічний ефект і невеликий час їх перебування в судинному руслі. Для «затримки» рідини в судинному руслі ми застосовували гідроксиетил крохмалі (ГЕК) у дозі щонайбільше 5-10 мл/кг МТ. Незважаючи на те, що в настанові Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and

Septic Shock: 2016 «не рекомендується» (але й не забороняється) використання ГЕК, ми застосовували їх у хворих із сепсисом на тлі попередньо призначених кристалоїдів. Препаратами вибору ми вважаємо ГЕКи з молекулярною масою 130 кДа і ступенем молярного заміщення – 0,4-0,42 (венофундин, тетраспан 6% і 10%). Тетраспан – це комбінований препарат, який містить гідроксиетилкрохмаль (130/0,42) і кристалоїд. Аніони в цьому препараті представлено хлоридами, ацетатом і малатом, що нівелює ризик гіперхлоремії та ацидозу. Доза ГЕК становила 5-10 мг/кг/добу.

За гіповолемії, крім кристалоїдів і ГЕК, використовували препарати желатини – геласпан (4%) і гелофузин. Препарати не впливають негативно на систему гемостазу, їх можна застосовувати у хворих з ознаками ДВЗ-синдрому, тромбоцитопенією та тромботичною мікроангіопатією. Слід зазначити, що наразі цілу низку ускладнень у вагітних пов'язують із тромботичною мікроангіопатією (тяжка прееклампсія, катасторфічний антифосфоліпідний синдром, гепарин-індукована тромбоцитопенія, гемолітико-уремічний синдром, HELLP-синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура). Гелофузин і геласпан швидко метаболізуються в організмі та не справ-

ляють негативного впливу на нирки й печінку.

Комбінуючи застосування кристалоїдів, ГЕК і препаратів желатини, ми намагалися якомога скоріше ліквідувати ознаки гіповолемії, збільшити серцевий викид і, отже, відновити адекватну перфузію всіх органів і систем. Комбінація кристалоїдів, ГЕК і препаратів желатини дозволяла зменшити сумарний об'єм інфузійної терапії, затримувати рідину у внутрішньосудинному руслі та зменшувати інтерстиційні набряки. Таким чином нам вдалося швидше відновити ОЦК і забезпечити ліпшу перфузію периферичних органів (відновлення темпу сечовиділення $>0,5-1$ мл/кг/год.; зменшення часу наповнення капілярного ложа нігтя до 2 с; зниження рівня лактату в крові до 2-2,5 ммоль/л).

Респіраторну терапію проводили за технологією *step by step*, за неефективності попереднього кроку ($SpO_2 < 90\%$) вдавалися до наступного:

- 1) інгаляція зволоженого кисню від 4-6 л/хв. до 10-15 л/хв.;
- 2) неінвазійна МВЛ (CPAP або BiPAP);
- 3) за $SpO_2 < 90\%$, участі в акті дихання допоміжної мускулатури та/або появи ознак церебральної дисфункції – інвазійна штучна вентиляція легень (ШВЛ);
- 4) інвазійна ШВЛ + РЕЕР + IVR;
- 5) інвазійна ШВЛ + РЕЕР + IVR + $FiO_2 0,6$;
- 6) інвазійна ШВЛ + РЕЕР + IVR + $FiO_2 0,6$ + фуросемід 0,5-1 мг/кг;
- 7) інвазійна ШВЛ + РЕЕР + IVR + $FiO_2 1,0$ (щонайбільше 24 год.).

Інвазійну ШВЛ проводили в режимі PCV. Намагалися досягти цільових показників оксигенації за допомогою параметрів PCV, наведених у таблиці 6.

Коли вище вказані параметри ШВЛ не забезпечували досягнення бажаних показників оксигенації, проводили їх корекцію шляхом *step by step*: підняття РЕЕР до 10-14 см вод. ст. і Ti до 1,7-2,5 с ($I:E=1:1$), якщо і це не приводило до бажаного підйому SaO_2 і PaO_2 – підняття $P_{control}$ до 28-30 см вод. ст. і FiO_2 до 65-70%. у подальшому доцільно $P_{control}$ утримувати в межах 20-25 см вод. ст.

За даними FDA (США), не існує жодного «безпечного» антибіотика. До умовно безпечних відносять пеніциліни, цефалоспори, монобактами, макроліди/азаліди

(крім кларитроміцину), фосфоміцин, трометалол, ніфуроксазид, карбапенеми. Потенційно небезпечними визнано рифампіцин, гентаміцин, кларитроміцин, нітрофурані, сульфаніламід, нітросолін, метронідазол, ізоніазид, піразинамід, етамбутол. А аміноглікозиди, тетрацикліни, фторхінолони та хлорамфенікол вважаються небезпечними антибактеріальними препаратами для вагітних.

Виходячи з даних літератури, крім анаеробів, у понад 80% випадків збудниками сепсису є бактерії з родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli* – 45%, *K. pneumoniae* – 17%). У нашому дослідженні *E. coli* виділяли у 40% випадків, а *K. pneumoniae* – у 23%. З огляду на результати досліджень, в яких продукцію β -лактамаз розширеного спектру (БЛРС) було виявлено у 21% позалікарняних і 59% нозокоміальних штамів бактерій із родини *Enterobacteriaceae*, за важкого сепсису препаратами вибору до отримання результатів бактеріологічного обстеження ми вважали карбапенеми.

З огляду на фармакокінетику та фармакодинаміку антибіотиків їх поділяють на так звані дозо-залежні та час-залежні (табл. 7).

Для час-залежних антибіотиків чинником, якій визначає їх клінічну ефективність, є термін, впродовж якого концентрація препарату в плазмі крові перевищує мінімально пригнічуючу концентрацію (МПК) для певного збудника. Клінічна ефективність дозо-залежних антибіотиків визначається площею під фармакокінетичною кривою AUC_{24}/MIC (рис. 3).

Таблиця 6. Цільові параметри оксигенації та ШВЛ у режимі PCV

Оксигенація	Параметри ШВЛ
$SaO_2 \geq 90\%$	$P_{insp} (P_{peak}) \leq 35$ см вод. ст.
$PaO_2 \geq 65$ мм рт. ст.	$P_{control} \leq 27$ см.вод.ст.,
	$PEEP \leq 15$ см.вод.ст.,
	$P_{mean} \leq 20$ см.вод.ст
$PaO_2/FiO_2 \geq 200$	$I:E=1:1,5 - 1:1$ ($Ti=1,5-2,5$ с)
$PvO_2 \geq 30$ мм рт. ст.	$FiO_2 \leq 60\%$
$SvO_2 \geq 65\%$	$V_e=100-140$ мл/кг/хв.
	$VTE=6-8$ мл/кг

Антибіотикотерапію призначали за деескалаційною технологією, беручи до уваги нозокоміальну або позалікарняту етіологію сепсису (табл. 8).

Надавали перевагу моно антибіотикотерапії, за винятком інфікування Г-неферментуючими паличками.

Таблиця 7. Фармакодинамічна класифікація антибіотиків

Дозо-залежні	Час-залежні
Амінолікозиди	β-лактами
Макроліди (азитроміцин, кларитроміцин)	Еритроміцин
Фторхінолони	Глікопептиди
Амфотеріцин В	Кліндаміцин
Метронідазол	
Стрептограміни (хінупристин/дальфодальфопристин)	

ВИСНОВКИ

1. Підозрюючи у вагітної/породіллі сепсис/септичний шок, необхідно враховувати зміни в їх організмі – «фізіологічну норму вагітної».
2. Приоритетними ознаками сепсису у вагітних/породіль є температурна реакція, рівень С-реактивного білка та прокальцитоніну.
3. Критеріями адекватної інфузійної терапії слід вважати досягнення САТ > 65-70 мм рт. ст. і темпу сечовиділення > 0,5-1,0 мл/кг/год.
4. З метою інфузійної терапії слід призначати кристалоїди, в яких носієм резервної лужності є ацетат.
5. Респіраторну терапію слід проводити методом «step by step», а за необхідності інвазійної механічної вентиляції легень – presser control ventilation.
6. За нозокоміального сепсису, зумовленого неферментуючими Г- паличками, доцільно застосовувати комбінацію двох антибактеріальних препаратів, до яких вони зберігають активність.

PIDHIRNYY Y.

THE DIAGNOSTICS OF SEPSIS IN PREGNANT WOMEN AND DURING POSTPARTUM PERIOD: THE CONTROVERSIAL QUESTIONS OF SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (INTERNATIONAL GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK), UPDATED IN 2016

Lviv National Danylo Halytsky Medical University Department of Anesthesiology and Intensive Care

Sepsis and septic shock clinical criteria were agreed in *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016*. Despite the imperfections of SIRS criteria (low specificity), their sensitivity reaches 100%.

According to modern ideas, sepsis is a systemic inflammatory response to infection (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) always associated with the presence of infectious agent in the body. Clinical and metabolic manifestations of sepsis are similar to symptoms and criteria of system inflammatory response syndrome.

Physiological features of pregnant women are making adjustments to the classical picture of diagnosis and treatment. In the first trimester of pregnancy 15% of women are suffering from dyspnea. Increased heart rate is normal manifestation of the third mechanism of regulation of cardiac output (volume of circulating blood – first, the contractile ability of the

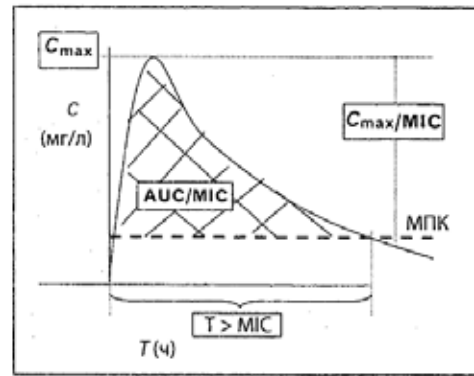


Рисунок 3. Фармакокінетика та фармакодинаміка антибіотиків

C – концентрація антибіотика; T – час; МПК – мінімально пригнічуюча концентрація (мг/л); AUC – площа під концентрацією антибіотика протягом певного часу; C_{max} – максимальна концентрація антибіотика; $T > MIC$ – час протягом якого концентрація антибіотика перевищує МПК

7. У виборі антибактеріальних препаратів слід враховувати їх дозо- або час-залежний ефект.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sakai A.F., Rocha L.L., Pessoa M.S., Correa T.D., de Assuncao M.S. Patterns of organ dysfunction in severe sepsis and septic shock patients admitted to the ICU from the emergency department: a 4-year retrospective cohort // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 78
2. Jende S., Austin S., Rhodes A., Finfer S. et al. Long-term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials // *Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 44, issue 8. — P. 1461-1467
3. Куликов А.В. Особенности септического шока в акушерстве / Куликов А.В., Спирич А.В., Левит А.Л., Малкова О.Г. // *Анест и реаниматология.* - 2012. - №6. - С58-62
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
5. Singer M., Deutschman C.S. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis — 3) // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315, № 8. — P. 801-810.
6. Vincent J.L., Martin G.S., Levy M.M. SOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis // *Crit. Care.* — 2016. — Vol. 20. — P. 210
7. Шифман Е.М. Гиповолемический шок во время беременности // *Анест и реаниматология.* - 2012. - №6. - С63-66.
8. Серов В.Н. (2011) Неотложная помощь в акушерстве. -М.: ГЭОТАР-Медиа. - 254с.
9. Boyd J. et al Fluid resuscitation in septic shock // *Crit.Care Med.* - 2011. - Vol. 39, №2. - P.259-265
10. Marik P.E. et al Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense // *rit.Care Med.* - 2013. - Vol. 41, Is7. - P.1774-1781
11. Cessoni M et al What is fluid challenge? // *Current opinion in CC.* - 2011. - Vol. 17. - P.290-295
12. Sadaka F. et al Fluid re suscitation in septic shock the effect of increasing fluid balance on mortality // *J. Int Care Med.* - 2013. - doi:10.1177/0885066613478899

Таблиця 8. Стартова антибіотикотерапія у вагітних/породіль із сепсисом/септичним шоком

Позалікарняний сепсис		Нозокоміальний сепсис	
ймовірний збудник	антибіотикотерапія	ймовірний збудник	антибіотикотерапія
<i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> * Зрідка <i>Pseudomonas spp.</i>	ЦІІІ (без антисинегнійної активності) цефтріаксон, цефотаксим або карбвпенем без антисинегнійної активності	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>S. aureus (MSSA/MRSA)</i> <i>Enterococcus spp.</i> Колонізація <i>Pseudomonas spp.</i> зростає з терміном госпіталізації: за 7 діб колнізується 23% хворих, а за 14 діб – 60%	Карбапенем з антисинегнійною активністю або інгібітор захищений цефалоспорин з антисинегнійною активністю або інгібітор захищений уреїдопеніцилін з антисинегнійною активністю + (за наявності Г+ флори) лінезолід або ванкоміцин

Примітка: * - за MRSA – лінезолід.

myocardium – second). Increase in the number of leukocytes in peripheral blood of pregnant/postpartum women is a physiological process and creates difficulties in diagnostic process. The aim of study was to determine peculiarities of sepsis and septic shock in pregnant and postpartum women according to instructions of Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. The problem of sepsis is currently very severe in obstetrics. In now days, infections occupy third place in the structure of maternal mortality and make up about 15%. Systemic manifestations of sepsis/septic shock in pregnant/postpartum women (including the development of multiple organ dysfunction) can significantly outpace local changes of purulent source. If the primal source of infection is located in the uterus, the development of septic shock is not always accompanied by symptoms of "classical" metroendometritis, making it difficult to diagnose. It also retains radical sanation of the infectious source contributing to progression of multiple organ dysfunction. In 2001 E.P. Rivers et al. published an article in highly ranked journal N Eng J Med, which is cited by various authors until now. The whole algorithm of infusion and inotropic therapy was developed on its basis for patients with sepsis and septic shock. Despite this, in present time many authors doubt in expediency of achieving CVP 8-13 mmHg (J.H.Boyd et al 2011; M.Cessoni et al 2011; Marik P.E. et al 2008)., sodium ions accumulate in the extracellular space (interstitial and intravascular) in pregnant; as a result tissues become hydrophilic and tissue "physiological edema" develops. Given the presence of capillary loss syndrome in pregnant/ postpartum women (preeclampsia / eclampsia) controversial is the question of the qualitative composition of the infusion therapy.

There are no safe antibiotics for pregnant women according to *Food and Drug Administration* – FDA (USA). Therefore, the problem of antibiotic therapy in these patients also have its own features.

Physiological features of pregnant woman are making adjustments to the classical picture of diagnosis and treatment of sepsis/septic shock in this group of patients. The aim of study was to determine peculiarities of sepsis and septic shock in pregnant and postpartum women according to instructions of Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. The problem of sepsis is currently very severe in obstetrics. In now days, infections occupy third place in the structure of maternal mortality and make up about 15%.

In this article we have discussed the results of the diagnosis and treatment of 14 pregnant /postpartum women with sepsis, who came to the clinic of anesthesiology and intensive care of the Lviv Regional Hospital from 2010 to 2016. Chorioamnionitis and endometritis were the main reasons of peritonitis and sepsis. Intensive therapy (volemics resuscitation, cardio-respiratory support, antibiotic therapy) and surgical intervention (eliminating the causes of peritonitis, sanitation and drainage of the abdominal cavity) were conducted to all the patients. The patient's general condition was evaluated by APACHE II scale at $14,5 \pm 1,5$ points and multiple organ dysfunction was evaluated at $5,0 \pm 1$ points by SOFA scale.

Key words: sepsis, septic shock, pregnancy.

ПІДГІРНИЙ Я.

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА У БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ ДИСКУСИОННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ – SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN INTERNATIONAL GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: 2016

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Физиологические особенности беременных имеют свои особенности которые вносят свои коррективы в классическую картину диагностики и лечения сепсиса/септического шока в данной категории больных.

Целью этой работы было изучить особенности сепсиса и септического шока в беременных и рожениц учитывая протокол Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock:2016. Проблема сепсиса актуальна в том числе и в акушерстве. В настоящее время инфекции занимают третье место в структуре материнской летальности и составляют около 15%.

В статье обсуждаются результаты диагностики и лечения 14 беременных/рожиц с сепсисом, который возник вследствие перитонита как следствия хориманионита и после родового эндометрита. Больные поступали в клинику в 2101-2016 г. Всем больным было проведено интенсивную терапию (воле-мическая ресусцитация, кардио-респираторная поддержка, антибактериальная терапия) и операционное вмешательство (ликвидация перитонита, санация и дренирование брюшной полости). Состояние болных было оценено в $14,5 \pm 1,5$ балы за шкалой APACHE II, а состояние полиорганной дисфункции в – $5,0 \pm 1$ бал за шкалой SOFA.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, беременность.