

СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА СЕПСИСА

Г. Ганчева

Катедра по инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина,
Факултет „Обществено здраве“, Медицински университет – Плевен

MODERN ASPECTS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SEPSIS

G. Gancheva

Department of Infectious Diseases, Epidemiology, Parasitology and Tropical Medicine,
Faculty of Public Health, Medical University – Pleven

Резюме. Сепсисът е глобален проблем на общественото здраве и една от най-честите причини за смърт в световен мащаб. Въпреки интензивните проучвания относно патогенетичните механизми и напредъка в терапевтичното поведение при септични пациенти леталитетът глобално е около 20%. Дефинициите, използвани в областта на сепсиса, се развиват динамично. В резултат на мултицентрови проучвания поради осъзната необходимост от стратегически промени в диагностично-терапевтичните подходи при сепсис през 2016 г. са утвърдени Третите международни консенсусни дефиниции за сепсис и септичен шок (Сепсис-3), публикувани от Европейското дружество по интензивна медицина и Дружеството по реанимационна медицина. Настоящият литературен обзор разглежда съвременни аспекти в диагностиката и лечението на сепсиса.

Ключови думи: сепсис, диагноза, лечение

Адрес за кореспонденция: Проф. Галя Ганчева, e-mail: galya_gancheva@abv.bg

Abstract. Sepsis is a global public health problem and one of the most common causes of death worldwide. Despite intensive studies on pathogenetic mechanisms and progress in therapeutic approach in septic patients, the global mortality rate is about 20%. The definitions used in the field of sepsis are developing dynamically. As a result of multicenter studies due to the recognized need for strategic changes in the diagnostic and therapeutic approaches to sepsis, the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) were approved in 2016, which were published by the European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Resuscitation Medicine. This literature review is focused on contemporary aspects in the diagnosis and treatment of sepsis.

Key words: sepsis, diagnosis, treatment

Address for correspondence: Prof. Galya Gancheva, e-mail: galya_gancheva@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Сепсисът е една от най-честите причини за смърт в световен мащаб. По данни от 2020 г. глобално са регистрирани 48,9 млн. случая със сепсис, от които 11 млн. с летален изход (20%) [1]. Около 20 млн. от всички случаи на сепсис в света са при деца под 5-годишна възраст. На всеки 1000 хоспитализирани пациенти 15 развиват сепсис като усложнение при получаване на здравни грижи. Въпреки че сепсисът може да засегне всеки индивид, съществуват значителни регионални различия в заболяемостта и смъртността – с най-високи нива в страните с по-нисък среден доход [2]. Средните разходи за болнично лечение са над 32 000 USD на пациент в страните с високи доходи [3].

ДЕФИНИЦИИ

Определенията за сепсис се развиват, но трудно се финализират, тъй като липсва „златен стандарт“. Съществуват варианти на дефиниции на сепсис, различаващи се на местно, регионал-

но, национално и международно ниво. Третите международни консенсусни дефиниции за сепсис и септичен шок (Сепсис-3) са публикувани от Европейското дружество по интензивна медицина и Дружеството по реанимационна медицина и са включени в международните насоки на Кампанията за оцеляване при сепсис (SSC) през 2016 г. Сепсисът и септичният шок сега са единствените консенсусно дефинирани понятия [4, 5]. **Сепсис е животозастрашаваща органна дисфункция, причинена от нерегулиран отговор на гостоприемника към инфекция. Септичен шок е сепсис с циркулаторна, клетъчна и метаболитна дисфункция с по-висок риск от смъртност** [4]. В миналото септичен шок е идентифициран при наличие на хипотония. Сега е признато, че тъканна хипоперфузия предшества хипотонията. Ниво на лактат (индиректен маркер за тъканна перфузия) е включено при диагностициране на септичен шок в допълнение към необходимостта от вазопресорна терапия за поддържане на средното артериално налягане (MAP) > 65 mm Hg. Насоките от 2016 г.

включват скалите SOFA и Quick SOFA (qSOFA) за подпомагане на диагностиката. Въпреки че критериите на синдрома на системен възпалителен отговор (SIRS) вече не са включени в насоките на SSC, те все още имат роля при идентифицирането на остра инфекция. Тези критерии обхващат: телесна температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, сърдечна честота > 90 уд./min, дихателна честота > 20 /min или $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg, левкоцити $> 12 \times 10^9/\text{L}$ $< 4 \times 10^9/\text{L}$ или пръчкоядрени неутрофили $> 10\%$ [4, 5].

ЕТИОЛОГИЯ

Респираторни, стомашно-чревни, пикочно-полови, кожни, мекотъканни инфекции са най-честите източници на сепсис – над 80% от всички случаи [6]. Вътрешни органи, ендокардит, менингит/енцефалит – всеки от тези източници представлява по 1% от случаите на сепсис [7]. Пневмонията е най-честа причина за сепсис [8]. Бактериални микроорганизми (Gram-отрицателни – 62%, или Gram-положителни – 37%) са най-честите причинители [7]. Някои пациенти със сепсис са инфектирани с множество микроорганизми. Малък брой случаи на сепсис са причинени от гъби, вируси или паразити. **Причинителят не може да бъде доказан при около 30-50% от пациентите – сепсис с отрицателна култура** [6, 9]. Инфекциите на дихателните пътища е по-вероятно да са с отрицателна култура, а инфекциите на пикочните пътища – културално положителни [9]. Честите локализации на инфекции и техните причинители са обобщени на табл. 1.

РИСКОВИ ГРУПИ

Всеки пациент с инфекция, тежко нараняване или сериозно неинфекциозно заболяване може да прогресира до сепсис, но с по-висок риск са възрастни, бременни, новородени, хоспитализирани пациенти, вкл. в интензивни отделения, имunosупресирани (HIV, туберкулоза, неоплазми и др.) [10, 11], с хронични заболявания (бъбречно заболяване, цироза, захарен диабет) [12, 13].

Сепсисът, придобит в здравни заведения, е едно от най-честите нежелани събития при предоставяне на здравни грижи и засяга ежегодно милиони пациенти по света. Инфекциите, свързани със здравеопазването, се причиняват от патогени, които често са резистентни към лекарства и могат бързо да доведат до влошаване. Антимикробната резистентност е основен фактор, определящ липсата на клиничен отговор към лечението и бързата еволюция до сепсис и септичен шок. Пациентите със сепсис от резистентни патогени са с по-висок риск от летален изход. През 2019 г. 4,95 млн. смъртни случая са свързани с антимикробна резистентност [14, 15].

ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ

Сепсисът е състояние, изискващо спешна медицинска помощ. Клиничните прояви са различни в зависимост от източника на инфекция и може да се проявят късно в хода на заболяването. Няколко състояния трябва да се имат предвид при диференциалната диагноза (напр. остра белодробна емболия, остър миокарден инфаркт, остър панкреатит, остра посттрансфузионна реакция, надбъбречна криза, остра алкохолна абстиненция, тиреотоксикоза) [16]. За подобряване на диагностиката на сепсис клиницистите трябва да снемат качествена анамнеза, да съберат клинични, лабораторни и образни данни, подкрепящи наличието на инфекция и органна дисфункция.

Треската е най-честата проява на сепсис. **Липсата на треска не изключва сепсис!** Сепсис-индуцираната хипотермия и отсъствието на треска са по-вероятни при пациенти в напреднала възраст, при лица с хроничен етилизъм или имunosупресия [17]. Хипотония е налице при около 40% от пациентите със сепсис [18]. При по-възрастни хора обща слабост, възбуда или раздразнение, променен психичен статус могат да бъдат единствена проява на сепсис. Симптомите при деца включват учестено дишане, гърчове, бледа кожа, летаргия, затруднено събуждане, хиперестезия. При деца под 5 години са налице безапетитие, често повръщане или липса на уриниране. Табл. 2 обобщава клиничните прояви на сепсис и септичен шок [19].

ЛАБОРАТОРНИ И МИКРОБИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина с диференциално броене; киселинно-алкално състояние, кръвногазов анализ; основен метаболитен панел; лактат, прокалцитонин, чернодробни ензими; коагулация; урина [20].

Микробиологичните изследвания включват по два комплекта култури от периферна кръв и от централен венозен катетър (ако има такъв), култури от урина, фецес (за бактериални чревни патогени, вкл. *Clostridium difficile*), храчки (при респираторни симптоми), кожа и мека тъкан (при кожен абсцес, язва или дренаж); култури от цереброспинална, ставна, плеврална и перитонеална течност – според клиничните показания [21].

ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Образните изследвания обхващат рентгенография на гръдния кош с допълнителни изследвания според показанията (напр. ехокардиография при съмнение за ендокардит, компютърна томография – КТ, на гръдния кош при съмнение за емпием или параневмоничен излив, КТ на корема/таза за изключване на бъбречен или абдоминален абсцес) [21].

Таблица 1. Често срещани локализации на инфекция и микроорганизми причинители

Чести места на инфекция	Често срещани микроорганизми
Белодробен	Пневмококи, стафилококи, атипични инфекции, като <i>Mycoplasma</i> и <i>Legionella</i> , Gram-отрицателни бактерии, вируси
Абдоминални	Gram-отрицателни – <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , анаероби, <i>Enterococcus</i> , <i>Candida</i>
Ендокардит	MSSA, коагулазонегативни стафилококи
Уринарни	Gram-отрицателни, <i>Enterococcus</i>
ЦНС	<i>Neisseria meningitidis</i> , пневмококи, Gram-положителни
Кожа/меки тъкани	Стрептококи, MSSA <i>Staphylococcus aureus</i> , Gram-отрицателни
Интраваскуларни катетри	MRSA, коагулазонегативни стафилококи, Gram-отрицателни

Само 1/3 до 1/2 от пациентите със септичен шок имат положителни хемокултури. При пациенти, приети в интензивно звено със септичен шок от медицинските отделения или СО, сепсисът е с предимно белодробен произход. При пациенти, приети със септичен шок от операционна зала, сепсисът е предимно от коремен произход. При имунокомпрометирани пациенти, в допълнение към горните, трябва да се имат предвид опортюнистични инфекции от гъбички, *Pneumocystis jirovecii*.
MRSA – резистентен на метицилин *S. aureus*; MSSA – метицилин-чувствителен *S. aureus*

Таблица 2. Клинични прояви на сепсис и септичен шок

Система/проблеми	Клинични симптоми	Коментари
Конституционални	Треска или втрисане, неразположение, мускулни болки, изпотяване, анорексия	Треската е най-честата проява на сепсис, но може да липсва, особено при по-възрастни, при пациенти с хронична злоупотреба с алкохол или имunosупресия. Хипотермия, налична още при първия преглед на пациента, може да бъде свързана с по-висока смъртност!
Дихателна система	ГДП – възпалено гърло, дисфагия, тризмус ДДП – кашлица, задух, плеврална болка в гърдите, тахипнея или хипервентиляция	Пневмонията са най-честият източник на сепсис! Да се има предвид белодробна емболия за ранна диагноза, ако са налице рискови фактори. Остра белодробна травма и остър респираторен дистрес синдром са късни усложнения. Компютърна томография на гръдния кош – може да е необходима торакоцентеза и поставяне на дренаж при съмнение за параневмоничен излив или емпием.
Сърдечносъдова система	Тахикардия, хипотония, топла и зачервена кожа (вазодилатация), лошо капилярно пълнене, новопоявил се сърдечен шум при аускултация	Шокът е резултат от преразпределение на вътресъдовата циркулация, периферна вазодилатация и миокардна депресия. Септични пациенти с хипотония още при първия им преглед са с двойно по-висок риск от смърт – рано да се направи ехокардиография!
Храносмилателна система	Коремна болка, диария, повръщане, подуване на корема, дефанс, вяла до липсваща перисталтика	Ранна образна диагностика за по-нататъшна оценка! Подозрение за коремен хирургичен проблем изисква незабавна консултация; голяма загуба на кръв от стомашно-чревния тракт – хеморагията е необичайна при сепсис!
Пикочно-полова	Дизурия, често уриниране, хематурия, пиурия; болка в долната част на корема, костовъртебрална чувствителност, вагинално кървене	Ранна образна диагностика, за да се изключи бъбречна обструкция или бъбречен абсцес; възпалително заболяване на таза трябва да се има предвид при сексуално активни жени; отлепване на плацентата и застрашаващ или непълен спонтанен аборт да се има предвид при бременни; в следродилния период – плацентарни остатъци.
Нервна система	Главоболие, променено психично състояние, скованост, вратна ригидност, гърчове	По-възрастните хора могат да проявят лека възбуда или раздразнение; лумбалната пункция е диагностична за инфекция на централната нервна система; КТ на главата трябва да се извърши преди лумбалната пункция при пациенти с анамнеза за имunosупресия, припадък, оток на папилата или фокален неврологичен дефицит.
Мускулно-скелетна	Болки и оток на ставите; регионална мускулна болка (със или без оток); крепитации; седлова анестезия; слабост на крайниците	Септична става изисква ранна ортопедична консултация; съмнение за некротизираща инфекция на меките тъкани (напр. болка, непропорционална на резултатите от прегледа, крепитации, кожен обрив) изисква незабавна обща хирургична консултация; гръбначен абсцес, гръбначен остеомиелит и дисцит изискват незабавни неврохирургична консултация и лечение.
Дерматологични проблеми	Ехимози или петехии; булозни лезии; еритематозен, флукутиращ обрив, гноини лезии; разязвявания	Да се разграничава от директната бактериална инвазия (напр. абсцес, целулит, еризипел), вторични лезии на сепсис (напр. ДИК), вторични лезии на васкулит или микроемболия (напр. ендокардит); зони на постоянни устройства (напр. съдови, диализни катетри) трябва да бъдат контролирани.

БИОМАРКЕРИ ЗА СЕПСИС

Прокалцитонинът е маркер за възпаление, причинено от цитокини и бактериални ендотоксини, използван широко като индикатор за бактериален сепсис. Стойност на прокалцитонин под 0.05 ng/mL се счита за нормална, а при нива под 0.25 ng/mL има малка вероятност за наличие на бактериален сепсис. Прокалцитонинът се повишава в рамките на 4 часа след началото на инфекцията и достига върхова стойност за 12 до 48 часа, като стойностите имат статистически значима корелация с тежестта на сепсиса [22]. В проучване е наблюдавано средно ниво на прокалцитонин 32.7 ng/mL при пациенти със септичен шок, изискващи вазопресори, в сравнение със средно ниво 9.6 ng/mL при сепсис без шок [23]. Поради краткия му полуживот, нивата на прокалцитонин са полезни за проследяване на отговора към терапията и за предоставяне на насоки за преустановяване на лечението с антибиотици, особено при бактериална пневмония. Невъзможност за редуциране на прокалцитонин с най-малко 80% в рамките на 72 часа корелира с по-висока сепсис-асоцирана смъртност при хоспитализирани пациенти [24].

Нивото на серумния лактат е неразделна част от диагнозата, лечението и прогнозата на сепсиса. Повишеното ниво на лактат е вследствие на тъканна хипоксия, аеробна гликолиза или намален клирънс (напр. чернодробна дисфункция). Ниво на лактат над 18 mg/dL (2 mmol/L) е диагностичен критерий за септичен шок според Сепсис-3. Повишеният лактат не трябва да се пренебрегва дори при нормално кръвно налягане. Измервания на лактат трябва да се правят на всеки 4 до 6 часа, до нормализирането му. Лактат-насочена реанимация с течности намалява общата смъртност [25, 26]. Невъзможността за изчистване на лактата налага преоценка на източника на инфекция [26].

ЛЕЧЕНИЕ

Реанимация с течности

Приоритети в лечението на ранния сепсис са установяване на съдов достъп и започване на реанимация с течности. Пациентите трябва да получат интравенозен кристалоиден разтвор по 30 mL/kg телесно тегло през първите 3 часа [21]. През първите 30 min се влива 1 l болус. Останалата част от необходимите разтвори трябва да се приложи чрез последващи болусни инфузии. Интравенозната инфузия повишава преднатоварването и сърдечния дебит, подобрява доставянето на кислород. Хемодинамичните ефекти на течните болуси обаче продължават само 1 час [27].

За течна реанимация се препоръчват кристалоидни разтвори (небалансиран – 0.9% физиологичен

разтвор; балансиран – Ringer lactate, Plasma-Lyte). В проучване, сравняващо балансиран с небалансиран кристалоиден разтвор при критично болни, балансираният кристалоиден разтвор е довел до незначително намаляване на смъртността (10.3% спрямо 11.1%; $p > 0.05$) и по-ниска честота на бъбречна дисфункция (14.3% срещу 15.4%; $p < 0.05$) [28]. Препоръчва се честа преоценка на водния баланс след първоначалната реанимация. Управлението на оптималното количество течности се подпомага чрез ултразвуково изследване за оценка на съгваемост/разтегливост на долната куха вена, вариация на пулсовото налягане (промяна в разликата между систолното и диастолното налягане) и тест за пасивно повдигане на краката (оценява дали кръвното налягане се увеличава при повдигане на краката от легнало положение на 45°) [29]. Приемането на течности трябва да се ограничи през късните фази на лечение. На 72-рия час нетната течност следва да е близо до нула (т.е. диурезата да е равна на влетите течности) или леко отрицателна (диурезата да е малко повече от влетите течности). Всеки 1 L увеличение на нетния баланс на 72-рия час е свързан с повишен риск от смърт [30].

Антибактериална терапия

Проучванията показват, че ранното започване на антибактериална терапия е свързано с подобрени клинични резултати [31-33]. Точното време за начало е спорно. Указанията на SSC препоръчват започване на антибиотици в рамките на първия час [21], но такава кратка времева рамка е трудноосъществима [21, 34] и не е ясно потвърдена от протоколи, базирани на доказателства. През 2019 г. *Обществото по медицина за критични грижи и Американската колегия по спешна помощ* правят съвместно изявление срещу едночасовата цел [35]. Метаанализ на 11 проучвания, включващи 16 178 пациенти, преценява времето за начало на прилагане на антибиотици. Пациенти на възраст ≥ 18 год. са постъпили в спешно отделение (СО) с приемна диагноза тежък сепсис/септичен шок. Няма разлика в смъртността между пациентите, които са започнали антибиотици до 3 часа след триажа в СО, и тези с начало на антибиотична терапия до 1 час [36]. Ретроспективно проучване оценява резултатите при над 10 000 пациенти, постъпили в СО със сепсис. Едногодишните нива на смъртност са по-високи при започналите антибиотици след 3 часа в сравнение с тези, започнали антибиотици до 3 часа. Няма статистически значима разлика в нивата на смъртност между пациенти, започнали антибиотици до 1 час, срещу тези след 1 час, поддържайки мнение, че целта от 1 час може да е ненужна. Проучването заключава, че един смъртен случай на 61 пациенти може да се предотврати, ако антибиотиците са приложени до 90 min след постъпване в СО [37].

Първоначалната антибиотична терапия трябва да бъде широка и започната емпирично въз основа

на предполагаемия източник на инфекция, вероятния патоген, клиничния контекст (придобита в обществото или в болница) [38-40]. Използването на неподходящи антибиотици се свързва с до 34% увеличение на смъртността [41]. Антибиотичната терапия трябва да се стесни или преоцени, след като причинителят е идентифициран. Този подход редуцира риска от резистентност към антимикробни средства и лекарствената токсичност. Табл. 3 обобщава препоръките за емпирична терапия с антибактериални средства при възрастни със сепсис/септичен шок.

Няма консенсус относно деескалацията на комбинацията от антибиотици. Фактори за преценка са клинично подобрение от лечение, намаляване на прокалцитонин и фиксирана продължителност на комбинирана терапия. Антибиотична терапия за 10 дни е достатъчна за някои инфекции, свързани със сепсис, вкл. сепсис с отрицателна култура [21]. Ендокардит, остеомиелит, колонизирани ендоваскуларни устройства, постоянен ортопедичен хардуер изискват по-продължителна антибиотична терапия.

Таблица 3. Препоръки за емпирична антибактериална терапия при възрастни със сепсис и септичен шок

Източник на сепсис	Режим	Коментари
Белодробна инфекция	Придобита в обществото пневмония без рискови фактори за множествена лекарствена резистентност (<i>Pseudomonas</i> или резистентни Gram-отрицателни микроорганизми): Ceftriaxone и Azithromycin <i>или</i> Ceftriaxone и Doxycycline <i>или</i> флуорохинолони (напр. Levofloxacin, Moxifloxacin). Пневмония, придобита в обществото с рискови фактори за лекарствена резистентност или придобита в болница: флуорохинолони (напр. Ciprofloxacin, Levofloxacin) и Piperacillin/Tazobactam <i>или</i> Cefepime, <i>или</i> Carbapenem При известна бета-лактамна алергия: Aztreonam и флуорохинолони (напр. Ciprofloxacin, Levofloxacin)	Изследване на плеврална течност и дрениране на емпием, ако има такъв. Да се добави покритие за MRSA (Vancomycin) при некротизирала или кавитарна пневмония и емпием. Рисковите фактори за инфекция с <i>Pseudomonas</i> включват хронично белодробно заболяване (напр. кистозна фиброза, бронхиектазии, ХОББ), честа употреба на антибиотици или глюкокортикоиди, Gram-отрицателни пръчковидни бактерии при изследване на храчки. За пациенти, настанени в интензивно отделение или с рискови фактори за множествена лекарствена резистентност, да се добави втори антипсевдомонасен антибиотик (бета-лактама и флуорохинолон). Избягва се двойна бета-лактамна терапия!
Интраабдоминална инфекция	Piperacillin/Tazobactam <i>или</i> Carbapenem <i>или</i> Imipenem/Cilastatin <i>или</i> Cefepime и Metronidazole При известна бета-лактамна алергия: Vancomycin и Aztreonam, и Metronidazole	Ранната образна диагностика е силно препоръчителна! Консултация за хирургична интервенция. Стабилни високорискови хирургични пациенти могат да се възползват от перкутанен или отворен дренаж
Менингит/менингоенцефалит	Vancomycin и Ceftriaxone и Ampicillin* и Dexamethasone† При известна бета-лактамна алергия: Vancomycin и Moxifloxacin (Avelox) и Trimethoprim/sulfamethoxazole*	Прилагайте Acyclovir, ако има съмнение за херпесен енцефалит (напр. променен психичен статус, фокални неврологични аномалии)
Инфекции на уринарния тракт	Без риск за мултирезистентност: Ceftriaxone <i>или</i> флуорохинолон (напр. Ciprofloxacin, Levofloxacin). При наличие на постоянен катетър на Foley или рискови фактори за мултирезистентност, или бета-лактамаза с разширен спектър: Cefepime <i>или</i> Piperacillin/Tazobactam <i>или</i> Levofloxacin и Gentamicin <i>или</i> Carbapenem и Vancomycin	Флуорохинолоните не трябва да се използват, ако локална антибиограма показва повече от 10% резистентност към <i>Escherichia coli</i> . Ранна образна диагностика, за да се изключи обструкция на урината или бъбречен абсцес. Да се използва Carbapenem за разширен спектър на бета-лактамазно покритие
Инфекции на кожата и меките тъкани	Vancomycin <i>или</i> linezolid и Piperacillin/tazobactam, <i>или</i> Carbapenem, <i>или</i> Cefepime и Metronidazole	При съмнение за некротизираща инфекция – Carbapenem, Vancomycin и Clindamycin. Незабавна консултация с хирург за тъканен дебридман!
Неутропения с инфекция	Cefepime <i>или</i> Piperacillin/tazobactam, <i>или</i> Carbapenem, <i>или</i> Ceftazidime При известна бета-лактамна алергия: Aztreonam и Vancomycin <i>или</i> Ciprofloxacin и Clindamycin	Добавянето на Vancomycin се препоръчва при септичен шок, пневмония, Gram-положителна бактериемия, съмнение за инфекции, свързани с венозен катетър, инфекция на кожата или меките тъкани, или тежък мукозит.
Неизвестен	Vancomycin и Levofloxacin (ако се подозира атипична пневмония) и Piperacillin/Tazobactam <i>или</i> Carbapenem, <i>или</i> Cefepime. При известна бета-лактамна алергия: Aztreonam	Да се приложи бета-лактама преди анти-MRSA антибиотик (по-бързо време на инфузия и по-широко покритие). Да се идентифицира източникът на инфекция (напр. с рентгенография на гръдния кош, абдоминална ехография, абдоминална/тазова компютърна томография или лумбална пункция)

Вазопресорна терапия

Noradrenaline е вазопресорният агент от първа линия при септичен шок, ако първоначалната течностна реанимация не успее да възстанови MAP ≥ 65 mm Hg [21, 42]. Вазопресорната терапия трябва да започне през първия час след първоначалната течностна реанимация [42]. Неуспешно започване на ранна вазопресорна терапия при септичен шок повишава смъртността с 5% за всеки час закъснение [43]. Прилагането на Noradrenaline започва с 2 до 5 mcg/min и се титрира от 35 до 90 mcg/min, за да се постигне MAP ≥ 65 mm Hg. Ако Noradrenaline не успява да възстанови MAP до това ниво, може да се добави Vasopressin като средство от втора линия, последван от Adrenaline (20 до 50 mcg/min), ако е необходимо [44]. Вазопресорната терапия се прилага чрез централен венозен катетър с динамично проследяване на кръвното налягане. Периферно приложение на Noradrenaline може да започне, ако поставянето на централен венозен катетър се забави (очакване на консултация, неуспешно поставяне на централен венозен катетър). Това е предпочитано пред продължително приложение на течности, ако шокът не се повлияе от течна реанимация [45]. Вазопресорната терапия следва да се титрира до поддържане на адекватна хемодинамика и да се използва за възможно най-кратък срок [46, 47].

Допълнителни терапии

В ретроспективно проучване е оценен ефектът от добавяне на аскорбинова киселина (1500 mg на всеки 6 часа i.v.), хидрокортизон (50 mg на всеки 6 часа) и тиамин (200 mg на всеки 12 часа) [48]. Пациентите с това лечение са с намалена смъртност (8.5% спрямо 40%; $P < 0.001$) и по-кратко време на вазопресорна терапия в сравнение с контролната група [48, 49]. Проучване анализира над 20 000 пациенти със сепсис с цел идентифициране на тези с най-голям риск от смърт чрез използване на клинични фенотипи. Изведени са 4 фенотипа въз основа на 27 биомаркера. Пациентите с най-ниска смъртност (5%) са приемали най-ниски дози вазопресори, а тези с най-висока (40%) – при чернодробна дисфункция и септичен шок. Данните подчертават клиничната хетерогенност на сепсиса [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, сепсисът е глобален проблем с ненамаляваща тежест за общественото здраве. Успешното решаване на диагностично-терапевтични проблеми, свързани със сепсиса, изисква координирани мултицентрови усилия на наднационално ниво и интердисциплинарен подход.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2023, 118(Suppl 2):68-74.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020, 395(10219):200-211.
3. Arefian H, Heublein S, Scherag A, et al. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. *J Infect*, 2017, 74(2):107-117.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
5. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [published correction appears in *JAMA*. 2016; 315(20): 2237]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
6. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-negative severe sepsis: nationwide trends and outcomes. *Chest*, 2016, 150(6):1251-1259.
7. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 2014, 5(1):4-11.
8. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [published correction appears in *N Engl J Med*, 2013, 369(21):2069]. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):840-851.
9. Nannan Panday RS, Lammers EMJ, Alam N, et al. An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients. *Crit Care*, 2019, 23(1):182.
10. Pakov I. Immune reconstitution in late-presenting HIV-positive case with idiopathic liver cirrhosis and ischemic brain stroke. *JBCR*, 2023, 16(1):66-73.
11. Паков И, Дойчинова Ц. HIV-асоциирана смъртност и причини за настъпването ѝ при късно представящи се пациенти. *Мединфо*, 2020, (3), 58-62. [Pakov I, Doychinova T. HIV-associated mortality and causes of its occurrence in late-presenting patients. *Medinfo*, 2020, (3), 58-62.]
12. Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock. *Lancet*, 2018, 392(10141):75-87.
13. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 2016, 23:353:i1585.
14. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022, 399(10325):629-655.
15. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3):259-272.
16. Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin*, 2008, 24(2):313-334, ix.
17. Dongkwan H, Seung HK, Young WU, et al. Temperature trajectories and mortality in hypothermic sepsis patients. *Am J Emerg Med*, 2024, 84:18-24.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network; Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med*. 2023, 388(6):499-510.
19. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0170152.
20. White HD, Vazquez-Sandoval A, Quiroga PF, et al. Utility of venous blood gases in severe sepsis and septic shock. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2018, 31(3):269-275.

21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*, 2017, 45(3):486-552.
22. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*, 2017, 5:51.
23. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0206527.
24. Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, et al. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(1):466-479.
25. Weinberger J, Klompas M, Rhee C. What Is the Utility of Measuring Lactate Levels in Patients with Sepsis and Septic Shock? *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(5):650-661.
26. Ryoo SM, Lee J, Lee YS, et al. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by Sepsis-3. *Crit Care Med*, 2018, 46(6):e489-e495.
27. McIntyre L, Rowe BH, Walsh TS, et al.; Canadian Critical Care Trials Group. Multicountry survey of emergency and critical care medicine physicians' fluid resuscitation practices for adult patients with early septic shock. *BMJ Open*, 2016, 6(7):e010041.
28. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*, 2018, 378(9):829-839.
29. Long B, Koefman A, Modisett KL, et al. Practical considerations in sepsis resuscitation. *J Emerg Med*. 2017; 52(4): 472-483.
30. Brown RM, Semler MW. Fluid management in sepsis. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(5):364-373.
31. Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, et al. Does early and appropriate antibiotic administration improve mortality in emergency department patients with severe sepsis or septic shock? *J Emerg Med*, 2017, 53(4):588-595.
32. Rhee C, Chen T, Kadri SS, et al.; CDC Prevention Epicenters Program. Trends in Empiric Broad-Spectrum Antibiotic Use for Suspected Community-Onset Sepsis in US Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2024, 7(6):e2418923.
33. Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased time to initial antimicrobial administration is associated with progression to septic shock in severe sepsis patients. *Crit Care Med*, 2017, 45(4):623-629.
34. Seymour CW, Kahn JM, Martin-Gill C, et al. Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis. *Crit Care Med*. 2017, 45(5):759-765.
35. Levy MM, Rhodes A, Evans LE. Steering and Executive Committee of the Surviving Sepsis Campaign. Counterpoint: should the surviving sepsis campaign guidelines be retired? No. *Chest*, 2019, 155(1):14-17.
36. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2015; 43(9): 1907-1915.
37. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, et al. ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis. *Chest*, 2019, 155(5):938-946.
38. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [published corrections appear in *Clin Infect Dis*. 2017; 64(9): 1298, *Clin Infect Dis*. 2017; 65(8): 1435, and *Clin Infect Dis*. 2017; 65(12): 2161]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5):e61-e111.
39. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al.; CDC Prevention Epicenters Program. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(4):e202899.
40. Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, et al. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care*, 2021, 25(1):360.
41. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. *Neoreviews*, 2022, 23(11):738-755.
42. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*, 2018, 44(6):925-928.
43. Bai X, Yu W, Ji W, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care*, 2014, 18(5): 532.
44. Kalimoutou A, Kennedy JN, Feng J, et al. Optimal Vasopressin Initiation in Septic Shock: The OVISS Reinforcement Learning Study. *JAMA*, 2025, 333(19):1688-1698. Erratum in: *JAMA*. 2025 May 6;333(17):1549.
45. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER): a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(9):1097-1105.
46. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, 2021, 49(11):p e1063-e1143.
47. Chaudhuri D, Nei A, Rochwerf B, et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Critical Care Medicine*, 2024, 52(5):e219-e233.
48. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*, 2017, 151(6):1229-1238.
49. Rubin R. Wide interest in a vitamin C drug cocktail for sepsis despite lagging evidence. *JAMA*, 2019, 322(4):291-293.
50. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*, 2019, 321(20):2003-2017.