



Совершенствование профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса

Доклад Секретариата

1. Сепсис развивается, когда ответ организма на инфекцию приводит к повреждению его собственных тканей и органов. Если сепсис не распознать на ранней стадии и не обеспечить своевременное лечение, он может вызвать септический шок, полиорганную недостаточность и смерть. В странах с низким и средним уровнем доходов сепсис является основной причиной материнской и неонатальной заболеваемости и смертности, а в странах с высоким уровнем доходов, где заболеваемость сепсисом растет быстрыми темпами, от него страдают миллионы госпитализированных пациентов. В настоящем докладе в краткой форме представлена информация о сепсисе как об одной из основных проблем в области здравоохранения в мире, о мерах, принимаемых Секретариатом для решения этой проблемы, и кратко обозначены приоритетные направления дальнейшей работы.

2. Недавно на основе международного консенсуса было рекомендовано использовать следующее определение сепсиса – «опасная для жизни дисфункция внутренних органов, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию», а также следующее определение септического шока – «разновидность сепсиса, при которой отмечаются особенно выраженные циркуляторные, клеточные и метаболические расстройства, сопровождающиеся увеличением риска летального исхода по сравнению с обычным сепсисом»¹. Оба определения сопровождаются клиническими критериями, предназначенными для использования на практике при постановке диагноза и оказании пациентам медицинской помощи.

3. Возникновение и частота развития сепсиса определяются сложным взаимодействием множества факторов, связанных с организмом, патогеном и принимаемыми в системе здравоохранения мерами. При некоторых хронических заболеваниях, например, при хронической обструктивной болезни легких, раке, циррозе печени, СПИДе и других иммунодефицитных состояниях, риск сепсиса возрастает. На развитие сепсиса еще влияют демографические и социальные факторы:

¹ Singer M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

питание и образ жизни (например, употребление табака и алкоголя), бедность, пол, раса. Кроме того, существует связь между развитием сепсиса и показателем его летальности и доступом к системам здравоохранения, особенно к интенсивной терапии, а также своевременностью и качеством медицинской помощи.

4. Сепсис может быть вызван большинством микроорганизмов, в том числе бактериями, грибами, вирусами и паразитами, например, возбудителями малярии. Чаще всего сепсис вызывают бактерии *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* и *Neisseria meningitidis*. Часто сепсис и септический шок могут являться смертельным следствием инфицирования сезонными вирусами гриппа, вирусами, вызывающими лихорадку денге, высокотрансмиссивными патогенами, представляющими угрозу с точки зрения общественного здравоохранения, например, вирусами птичьего и свиного гриппа, коронавирусами, вызывающими тяжелый острый респираторный синдром и ближневосточный респираторный синдром, а также, в последнее время, вирусами лихорадки Эбола и желтой лихорадки.

5. Глобальное эпидемиологическое бремя сепсиса не поддается точной оценке. По приблизительной оценке, рассчитанной на основе экстраполяции данных, собранных в Соединенных Штатах Америки, ежегодное число случаев сепсиса во всем мире может составлять 15–19 миллионов. По другим данным, число случаев сепсиса и септического шока в мире может составлять до 31 миллиона и до 24 миллионов, соответственно. При этом из-за клинических состояний, приводящих к сепсису, умирает примерно 6 миллионов человек. В 2008 г. в Соединенных Штатах Америки с сепсисом были госпитализированы 1,1 миллиона пациентов, что соответствует частоте 32,7 случаев на 10 000 пациентов – на 70% больше, чем в 2000 году. В 2004–2009 гг. летальность при сепсисе в Соединенных Штатах Америки составляла от 14,7% до 29,9%. Согласно расчетам, в 2013 г. финансовое бремя сепсиса превысило 24 млрд. долл. США, что составляет 6,2% от всех расходов на оказание стационарной медицинской помощи. По результатам проведенных в Европе и Канаде исследований, в 2000 г. ежедневные расходы на стационарное лечение одного пациента с сепсисом составляли от 710 евро до 1033 евро (что эквивалентно примерно 645 долл. США и 939 долл. США, соответственно). Эти расчеты основаны исключительно на данных из стран с высоким уровнем доходов; в странах с низким и средним уровнем доходов эпидемиологическое бремя сепсиса, вероятно, намного выше.

6. В обществе сепсис часто воспринимается как ухудшение клинического течения распространенных предотвратимых инфекций, например, инфекций дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, раневых и кожных инфекций. Частой проблемой является недостаточное диагностирование сепсиса на ранней стадии, когда процесс еще потенциально обратим. Для увеличения вероятности выживания большое значение имеют ранняя диагностика и своевременное, надлежащее клиническое ведение сепсиса. Надлежащее лечение сепсиса требует лечения не только основной инфекции, но и параллельного принятия медицинских мер по спасению жизни, например, возмещения потери жидкости в организме и поддержания функции жизненно важных органов. Проведенный ВОЗ объединенный анализ данных, собранных в 2004–2011 гг., показал, что даже при эпидемиях вирусных болезней,

например, болезни, вызванной вирусом Эбола, или птичьего гриппа А(Н5N1), оказание пациентам своевременной и надлежащей медицинской помощи позволяет добиться существенного снижения летальности (в 2014–2015 гг. летальность при болезни, вызванной вирусом Эбола, снизилась с 80–90% до 40%, а летальность при гриппе А(Н5N1) – с 60% до 30%).

7. Причиной сепсиса также могут стать внутрибольничные инфекции. Эти инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, вызваны, в основном, бактериями, которые часто устойчивы к антибиотикам, из-за чего клиническое состояние пациента может быстро ухудшаться. Согласно оценкам, от инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ежегодно страдают сотни миллионов пациентов. По оценкам в Европе в каждый отдельно взятый день приблизительно у 80 000 госпитализированных пациентов присутствует по меньшей мере одна связанная с оказанием медицинской помощи инфекция. В среднем, в странах с высоким уровнем доходов и странах с низким и средним уровнем доходов от подобных инфекций страдают 7% и 15% пациентов, соответственно. В странах с высоким уровнем доходов примерно у 30% пациентов отделений интенсивной терапии регистрируется по меньшей мере одна такая инфекция. А в странах с низким и средним уровнем доходов частота инфекций, приобретенных в отделениях интенсивной терапии, как минимум в два-три раза выше, чем в странах с высоким уровнем доходов, а частота инфекций, приобретенных в результате применения медицинских изделий, до 13 раз выше, чем в Соединенных Штатах Америки. В странах с низким и средним уровнем доходов дети, рожденные в больничных условиях, подвержены большему риску сепсиса новорожденных – частота инфекции в 3–20 раз выше, чем в странах с высоким уровнем доходов.

8. В 2015 г. на долю инфекционных болезней приходилось более 50% всех случаев смерти среди новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, особенно в Южной Азии и в странах Африки к югу от Сахары. При этом наиболее распространенными причинами смерти были пневмония (920 000 случаев смерти в год), диарея (526 000 случаев смерти в год), сепсис новорожденных (401 000 случаев смерти в год) и малярия (306 000 случаев смерти в год). Поскольку почти во всех этих случаях со смертельным исходом наблюдались признаки и симптомы сепсиса или септического шока, значительное влияние на показатели детской смертности во всем мире могло бы оказать применение более агрессивных подходов к совершенствованию ведения сепсиса с использованием простых средств. В 1995–2005 гг. заболеваемость тяжелым сепсисом среди детей всех возрастных групп в Соединенных Штатах Америки увеличилась с 0,56 до 0,89 случая на 1000 детей. В 2005–2008 гг. частота сепсиса новорожденных в Соединенных Штатах Америки составляла 0,77 случая на 1000 живорожденных, при этом наибольшая частота (5,14 случая на 1000 живорожденных) наблюдалась среди недоношенных детей афроамериканцев. В 2012 г. в Южной Азии, в странах Африки к югу от Сахары и в Латинской Америке число случаев возможной тяжелой бактериальной инфекции среди новорожденных, нуждающихся в лечении, составило приблизительно 6,9 миллиона при общей смертности примерно 10% или 670 000 человек. Инфекции являются третьей ведущей непосредственной причиной материнской смертности, вызывая примерно 11% случаев смерти матерей (более 30 000 случаев смерти в год); кроме того, ежегодно сепсис является дополнительным фактором во множестве других случаев материнской

смертности. В странах с низким и средним уровнем доходов бремя материнской смертности, непосредственно связанной с инфекцией, выше (10,7%), чем в странах с высоким уровнем доходов (4,7%), при этом максимальное бремя несут страны Южной Азии (13,7%) и страны к югу от Сахары (10,3%). В Африке у 20% женщин после кесарева сечения развивается раневая инфекция, влияющая на состояние здоровья и на способность осуществлять уход за ребенком.

9. Основным фактором, определяющим отсутствие клинического ответа на лечение и быстрое развитие сепсиса и септического шока, является устойчивость к противомикробным препаратам. Ежегодно во всем мире на долю лекарственно-устойчивых патогенов приходится примерно 214 000 случаев смерти новорожденных. Было отмечено, что среди пациентов с сепсисом, вызванным лекарственно-устойчивыми патогенами, повышен риск больничной летальности: например, в Европе было установлено, что у пациентов отделений интенсивной терапии с положительными культурами сепсис чаще всего вызван организмом *S. aureus*, в том числе метициллин-резистентным штаммом *S. aureus*. Согласно оценкам, смертность, связанная с метициллин-резистентным штаммом *S. aureus*, примерно на 50% выше, чем среди пациентов, инфицированных чувствительным к метициллину *S. aureus*.

МЕЖДУНАРОДНАЯ СИТУАЦИЯ – НЕДАВНО ПРЕДПРИНЯТЫЕ УСИЛИЯ ПО БОРЬБЕ С СЕПСИСОМ

10. Благодаря усилиям, предпринятым широким кругом субъектов государственного и частного сектора, в последние годы сепсис стали чаще признавать одной из основных причин предотвратимой заболеваемости и смертности по всему миру. Один из таких субъектов – некоммерческая организация «Глобальный альянс против сепсиса» – начал деятельность в 2010 г., чтобы углубить понимание сепсиса и повысить эффективность борьбы с ним. К основным инициативам, предпринятым до настоящего момента, относятся популяризация Всемирного дня борьбы с сепсисом (13 сентября) и проведение Всемирного конгресса по сепсису (первый конгресс состоялся в 2016 г.).

11. В целях снижения смертности, связанной с сепсисом, в рамках кампании «Пережить сепсис» были разработаны руководящие принципы, согласно которым у детей и взрослых рекомендуется начинать проведение эмпирической противомикробной терапии в течение 1 часа с момента диагностирования сепсиса или септического шока. Обсервационные исследования показали, что в странах с высоким уровнем доходов соблюдение этих руководящих принципов улучшает оказание медицинской помощи и повышает выживаемость. Однако их реализация в странах с низким и средним уровнем доходов представляет большую трудность. Опрос, проведенный в 2009 г. среди 185 африканских больниц, показал, что эти руководящие принципы внедрены менее чем в 1,5% из охваченных опросом учреждений.

12. Недавно комиссия журнала *Lancet Infectious Diseases* обсудила глобальное бремя сепсиса, его детерминанты, подходы к клиническому ведению сепсиса и, что важнее всего, новую дорожную карту по проведению дальнейших исследований¹.

ОТВЕТНЫЕ МЕРЫ ВОЗ В СВЯЗИ С СЕПСИСОМ

13. Ответные меры ВОЗ в связи с сепсисом представлены различными программами Секретариата и являются частью более широкомасштабной деятельности Организации по борьбе с причинами неонатальной, детской и материнской смертности во всем мире, по профилактике инфекций, сопутствующих оказанию медицинской помощи, и инфекций с эпидемическим потенциалом, вызываемых высокотрансмиссивными патогенами, а также по совершенствованию клинического ведения инфекционных болезней, в том числе по определению наиболее эффективных режимов лечения для их включения в Примерный перечень основных лекарственных средств. Профилактика сепсиса и уменьшение ущерба от него актуальны для осуществления задач 3.1, 3.2, 3.3, 3.8, 3b, 3d Цели 3 (обеспечение здоровья и благополучия для всех в любом возрасте) и Цели 6 (обеспечение наличия и рационального использования водных ресурсов и санитарии для всех) Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г.², принятой Организацией Объединенных Наций Глобальной стратегии охраны здоровья женщин, детей и подростков, Глобального плана действий ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, а также для реализации Международных медико-санитарных правил (2005 г.) и принятых ВОЗ принципов предоставления комплексных социально ориентированных услуг здравоохранения.

14. Чтобы ускорить темпы снижения материнской и неонатальной смертности, ВОЗ и другие ключевые заинтересованные стороны ведут работу по созданию глобальной сети по оказанию качественной медицинской помощи в области материнского, неонатального и детского здоровья, что включает профилактику, раннюю диагностику и своевременное лечение сепсиса, в частности, за счет внедрения пакетов услуг по оказанию основной медицинской помощи новорожденным и организации медицинской помощи на дому. Данная инициатива призвана обеспечить оказание каждой беременной женщине и каждому новорожденному качественной медицинской помощи во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Кроме того, ВОЗ разработала следующие материалы: руководство по раннему выявлению возможной тяжелой бактериальной инфекции у новорожденных и младенцев, комплексные пакеты услуг для диагностики и лечения сепсиса в специализированных медицинских учреждениях, а также руководство по ведению серьезных бактериальных инфекций у новорожденных и детей грудного возраста при отсутствии возможности направления в специализированное медицинское учреждение.

15. ВОЗ выпустила рекомендации по профилактике и лечению послеродовых инфекций у матерей. Кроме того, недавно ВОЗ выработала новое определение

¹ Cohen J et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):581-614. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70112-X.

² См. резолюцию 70/1 Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций (2015 г.).

материнского сепсиса и в сотрудничестве с организацией Jhpiego и другими ключевыми партнерами начала реализацию международной инициативы в области борьбы с материнским и неонатальным сепсисом. В рамках этой инициативы предлагается инновационный, основанный на совместной работе подход, объединяющий научно-исследовательскую деятельность, реализацию программ в области оказания услуг и ведение информационно-разъяснительной работы в целях активизации мер реагирования на проблему материнского и неонатального сепсиса.

16. Что касается профилактики сепсиса у детей и снижения его доли в глобальном бремени детской смертности, то за последние несколько лет Ассамблеей здравоохранения были приняты следующие резолюции: «О деятельности, направленной на снижение перинатальной и неонатальной смертности» (WHA64.13 (2011 г.)), «Глобальный план действий в отношении вакцин» (WHA65.17 (2012 г.)) и «План действий в области охраны здоровья новорожденных» (WHA67.10 (2014 г.)).

17. В сотрудничестве с несколькими ключевыми партнерами – ФАО, МЭБ и ЮНИСЕФ – ВОЗ разработала глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Резолюция WHA68.7 в отношении данного плана была одобрена на Шестьдесят восьмой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, состоявшейся в 2015 году. С точки зрения снижения бремени сепсиса во всем мире актуальны все пять принципов, изложенных в глобальном плане действий, поскольку они направлены на повышение уровня осведомленности об этой проблеме, укрепление потенциала в области эпиднадзора и распространения данных, борьбу с устойчивостью к противомикробным препаратам за счет профилактики и контроля инфекций, улучшение качества воды и санитарии, а также на популяризацию более рационального использования антибиотиков и проведение исследований по разработке новых лекарственных средств для преодоления проблемы устойчивости к противомикробным препаратам. Чтобы выполнить свой мандат в области борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам, ВОЗ разработала различные рекомендации, руководящие документы, инструменты и запустила несколько новых инициатив. Работа с государствами-членами по осуществлению глобального плана действий через национальные планы действий и сопутствующие мероприятия ведется на всех трех уровнях Организации.

18. С целью снижения эндемического и эпидемического бремени инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Секретариат предоставляет странам поддержку в принятии мер по разработке и укреплению программ в области профилактики и контроля инфекций. В рамках оказания поддержки в принятии в странах мер по укреплению потенциала, включая разработку национальных планов действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, в ноябре 2016 г. были опубликованы новые, составленные на основе фактических данных руководящие принципы, в которых указаны основные компоненты эффективных программ по профилактике и контролю инфекций на национальном уровне и на уровне медицинских учреждений. В опубликованном недавно глобальном докладе ВОЗ и ЮНИСЕФ были обозначены основные пробелы в области гигиены, санитарии и обеспечения доступа к чистым и надежным источникам водоснабжения в учреждениях здравоохранения и определены приоритетные направления работы в рамках глобального плана действий.

ВОЗ опубликовала несколько документов и методических пособий с рекомендациями по стандартам водоснабжения, санитарии и гигиены, а также управления медико-санитарными отходами; также были установлены соответствующие показатели мониторинга для учреждений здравоохранения. Благодаря глобальной кампании ВОЗ «Спасайте жизни – мойте руки», основанные на фактических данных рекомендации ВОЗ по улучшению практики в области гигиены рук в учреждениях здравоохранения и стратегии их осуществления были внедрены более чем в 19 000 учреждений здравоохранения в 177 странах. Кроме того, разрабатываются конкретные рекомендации и процедуры по профилактике сепсиса, сопутствующего инвазивным вмешательствам, например, хирургическим операциям и использованию инвазивных медицинских изделий (например, сосудистых катетеров), а также инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам бактериями.

19. С целью предоставления соответствующих инструкций по клиническому ведению больных в ходе принятия мер в ответ на вспышки болезней ВОЗ в 2011 г. разработала *«Руководство ВОЗ для районных врачей по интегрированному ведению болезней у подростков и взрослых: оказание стационарной помощи подросткам и взрослым. Руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний в условиях ограниченных ресурсов»*, в котором содержатся рекомендации по ведению сепсиса и тяжелых респираторных инфекций. В 2009 г. во время пандемии гриппа А(Н1N1) ранее составленные руководства по ведению тяжелобольных пациентов в странах с низким и средним уровнем доходов были оперативно адаптированы и направлены на места. Во время вспышек болезней ВОЗ использовала вышеуказанное руководство для обучения тысяч медицинских работников на местах в пострадавших, соседних и входящих в группу риска странах. Во время вспышки болезни, вызванной вирусом Эбола, в Западной Африке в 2013–2016 гг. эти руководящие принципы в отношении сепсиса у взрослых были включены ВОЗ в руководство по ведению пациентов (*«Клиническое ведение пациентов с вирусной геморрагической лихорадкой: карманное руководство для медицинских работников на местах. Временное экстренное руководство по страновой адаптации»*, впервые опубликовано в марте 2014 г., обновлено в феврале 2016 г.). Кроме того, организовано предоставление поддержки в обучении ведению сепсиса в условиях ограниченных ресурсов за счет разработки программы обучения – учебного курса *«IMAИ Quick Check+: роль врача в осуществлении эпиднадзора и принятии ответных мер (QC+)»*. Дополняя существующие руководящие принципы ВОЗ, эта программа обучения концентрируется на сортировке больных в чрезвычайных ситуациях, оказании поддержки в проведении дифференциальной диагностики и раннем выявлении болезней, требующих направления уведомления, а также на профилактике и контроле инфекций, ведении тяжелых состояний, например, сепсиса, в чрезвычайных ситуациях.

20. ВОЗ обновит Примерный перечень основных лекарственных средств в марте 2017 г. и пересмотрит информацию по антибиотикам посредством рассмотрения протоколов лечения 20 наиболее тяжелых и самых распространенных в мире синдромов. Чтобы помочь странам в реализации рекомендаций, основанных на фактических данных, в 2017 г. в пересмотренный перечень будет включен отдельный документ по сепсису новорожденных.

21. На протяжении последних лет ВОЗ совместно с Инициативой по лекарственным средствам против забытых болезней работали над формированием Глобального партнерства в интересах исследований и разработок по антибиотикам, цель которого заключается в создании новых антибиотиков для удовлетворения глобальных потребностей в области здравоохранения и в обеспечении устойчивого и справедливого доступа к ним, включая рациональное отношение к использованию противомикробных препаратов. В сотрудничестве с несколькими экспертами данное некоммерческое партнерство организовало проект по разработке новой терапии первой линии для лечения сепсиса новорожденных, а также новых антибиотиков против патогенов с множественной лекарственной устойчивостью. В рамках проекта организуются и проводятся исследования в условиях, где распространена множественная лекарственная устойчивость, для определения эффективности и безопасности новых режимов лечения в сравнении с существующими вариантами терапии.

ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАБОТЫ

22. Для ВОЗ и других заинтересованных сторон Секретариат выделил следующие приоритетные направления деятельности по борьбе с сепсисом:

- (a) проведение совместной работы по углублению понимания эпидемиологического и финансового бремени сепсиса по всему миру и совершенствованию его постоянного мониторинга за счет обеспечения достоверных данных в соответствии со стандартизированными определениями;
- (b) устранение существующих в системах здравоохранения факторов, способствующих развитию сепсиса и препятствующих обеспечению надлежащих диагностики и клинического ведения заболевания, в частности, приоритетное внимание к вопросу повышения эффективности программ в области профилактики и контроля инфекций, внедрению передовых практик в данной области в пунктах оказания медицинской помощи, особенно при оказании помощи при схватках, родах и в послеродовом периоде, а также в отделениях интенсивной терапии и местных сообществах;
- (c) расширение доступа к имеющимся вакцинам для профилактики наиболее распространенных инфекций, способных привести к сепсису, и расширение использования этих вакцин;
- (d) приоритетное внимание к мероприятиям, способствующим повышению уровня осведомленности о клинических проявлениях сепсиса среди государственных и общинных врачей-практиков, для оказания содействия в принятии мер по обеспечению качества медицинской помощи, направленных на совершенствование ранней диагностики и надлежащего клинического ведения;
- (e) оказание поддержки в использовании надлежащих диагностических средств, в том числе лабораторного контроля качества, и в дальнейшем изучении чувствительных и отдельных новых биомаркеров и микробиологических анализов для раннего выявления сепсиса и оценки степени его тяжести;

(f) обеспечение бесперебойного оказания базовой медицинской помощи, в том числе доступности спасающих жизни препаратов, необходимых для лечения сепсиса и снижения показателей летальности и инвалидизации в результате сепсиса, в рамках принятия глобальных мер по достижению всеобщего охвата высококачественными услугами здравоохранения;

(g) расширение доступа к услугам по ведению сепсиса у новорожденных и младенцев в случае невозможности направления в специализированное медицинское учреждение;

(h) обеспечение координации, поддержки и проведения высококачественных исследований по поиску новых лекарственных средств и способов лечения для профилактики и ведения инфекций, которые чаще всего приводят к сепсису, в частности, вызываемых патогенами с множественной лекарственной устойчивостью.

ДЕЙСТВИЯ ИСПОЛНИТЕЛЬНОГО КОМИТЕТА

23. Исполкому предлагается принять настоящий доклад к сведению и предоставить дальнейшие руководящие указания.

= = =