

Сепсис сегодня: спорные вопросы

С.Б.Ляпустин

Билет № 13

- Определение сепсиса?
- Этиология сепсиса?
- Патогенез сепсиса?
- Критерии диагностики сепсиса?



Определение: выбери любимое

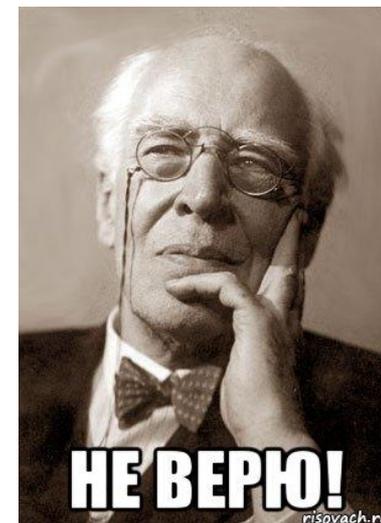
- Сепсис – это генерализованное воспаление, возникающее в ответ на избыток микроорганизмов и/или их фрагментов (Ю.Ф.Исаков, Н.В. Белобородова)
- Сепсис - неспецифическое инфекционное заболевание, характеризующееся синдромом системного ответа на воспаление, возникающее в условиях постоянного или периодического поступления из очага инфекции в циркулирующую кровь микроорганизмов и их токсинов и приводящее к развитию инфекционной полиорганной недостаточности вследствие неспособности иммунных сил организма к локализации инфекции (М. В. Гринев и соавт., Санкт-Петербургский государственный научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. 2001)
- Сепсис – системный воспалительный ответ на клинически и/или микробиологически доказанную инвазию микроорганизма (С.В. Сидоренко, С.В.Яковлев)
- Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) (В.С.Савельев, Б.Р.Гельфанд, В.А.Руднов, Д.Н.Проценко, И.Б.Заболотских, А.Л.Левит, Г.М.Галстян, Е.Б.Гельфанд, А.А.Звягин, Е.А.Евдокимов, В. Н.Лукач, А.И.Ярошецкий, Ю.Я.Романовский, Е.М.Кон)



Сепсис по А.Ф.Билибину (1967)

- Билибин описывает сепсис как «инфекционное заболевание лишенное типичных черт инфекционного заболевания».
- Сходство с инфекционными заболеваниями: 1) сепсис – бактериальное заболевание и 2) сопровождается клиническими симптомами, свойственными ряду инфекционных болезней (озноб, повышение температуры, поражение ретикуло-эндотелиальной и мезенхимальной системы, системы кроветворения, паренхиматозных органов и т.д.)
- Отличается же он от инфекционной болезни тем, что: 1) при сепсисе отсутствует специфический возбудитель; 2) в течение заболевания отсутствуют цикличность и планомерность; 3) сепсис лишен фазовости развертывающихся процессов и отсутствием закономерных периодов и главным образом инкубационного периода; 4) болезнь не сопровождается развитием иммунитета; 5) сепсис не сопровождается развитием типичных только для него анатомических изменений; 6) независимо от природы и свойств микроба болезнь всегда протекает шаблонно, выливаясь в стандартные реакции

- Сепсис: добавь прилагательное
 - характер течения (молниеносный, острый, подострый, хронический, рецидивирующий)
 - характеристика и локализация входных ворот (раневой, ожоговый, абдоминальный, билиарный, ангиогенный, катетерассоциированный, пульмогенный, пупочный, акушерско-гинекологический, уросепсис, криптогенный)
 - этиологические признаки (грамнегативный, грампозитивный, стафилококковый, стрептококковый, колибациллярный, псевдомонадный, вирусный, грибковый)
- Большинство специалистов, изучающих сепсис, не рекомендуют считать его отдельной нозологической формой (хотя септицемия включена в Международную классификацию болезней X пересмотра) и полагают, что он может быть фазой эволюции любого из 642 инфекционных заболеваний



Этиология

- **Грам (-) – 25-30%**
- *E. coli* – 9-27%
- *Pseudomonas aeruginosa* – 8-15%
- *Klebsiella pneumoniae* – 2-7%
- *Прочие энтеробактерии* – 6-16%
- *Haemophilus infl.* – 2-10%
- **Грам (+) – 30-50%**
- *Staphylococcus aureus* – 19-36%
- *Прочие стафилококки* – 1-3%
- *Streptococcus pneumoniae* – 9-12%
- *Прочие стрептококки* – 6-11%

Смешанная бактериальная флора – 25%

Грибы (*Candida* и др.) – 1-5%

Cohen J. et al. (1999)
Annane D. et al. (2005)

Бактериемия

- Наличие живых бактерий в крови
 - Сепсис – 17%
 - Тяжелый сепсис – 25%
 - Септический шок – 69%
-
- Инфекция подтверждается результатами посевов лишь в 45-55% случаев.

Category	All isolates in pure culture from all sites (from blood cultures only)	
	Severe sepsis/ early septic shock	Late septic shock
Gram-positive		
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (11)	20 (11)
Coagulase-negative staphylococci	9 (9)	3 (2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20 (13)	10 (9)
Enterococci	4 (3)	5 (2)
<i>S. pyogenes</i>	3 (2)	3 (0)
Other streptococci ^a	6 (2)	5 (2)
Obligate anaerobes ^b	1 (1)	5 (3)
Others ^c	4 (2)	6 (3)
Gram-negative		
<i>Escherichia coli</i>	28 (18)	26 (16)
KES ^d	12 (8)	9 (4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2)	5 (3)
Obligate anaerobes ^e	14 (3)	9 (7)
Others ^f	19 (5)	12 (6)
Fungal		
<i>Aspergillus</i>	1 (0)	0 (0)
<i>Candida albicans</i>	6 (2)	4 (2)
<i>Torulopsis glabrata</i>	1 (0)	0 (0)
Other yeasts	1 (0)	2 (0)

^a *S. milleri*, *S. agalactiae*, group G streptococci, viridans streptococci, non-hemolytic streptococci.

^b *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium difficile*.

^c *Listeria monocytogenes* (1), *Mycobacterium tuberculosis* (1), other unidentified bacteria.

^d *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*.

^e *Bacteroides capillosus*, *B. fragilis*, *B. caccae*, *B. thetaiotaomicron*, *B. loescheii*, *B. melaninogenicus*, *B. ovatus*, *B. uniformis*, *Fusobacterium nucleatum*.

^f *Acinetobacter baumannii*, *A. calcoaceticus*, *Escherichia fergusonii*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Capnocytophaga*, *Citrobacter freundii*.

Table 3. Simplified Acute Physiology Score II (mean ± SD) and distribution of various microorganisms (%) in sepsis patients stratified according to the onset of sepsis and the type of admission

	No. (%)	Onset of Sepsis		Type of Admission	
		Non-ICU-Acquired (n = 898)	ICU-Acquired (n = 279)	Surgical (n = 509)	Medical (n = 668)
Gram-positive	466 (40)	335 (37)	131 (47) ^b	219 (43)	247 (37) ^a
Any <i>Staphylococcus</i>	353 (30)	241 (27)	112 (40) ^c	163 (32)	190 (28)
MRSA	164 (14)	115 (13)	49 (17) ^a	79 (16)	85 (13)
<i>Staphylococcus</i> , others	223 (19)	150 (17)	73 (26) ^c	101 (20)	122 (18)
Any <i>Streptococcus</i>	211 (18)	158 (18)	53 (19)	104 (20)	107 (16)
<i>Streptococcus</i> D group	123 (11)	90 (10)	33 (12)	77 (15)	46 (7) ^c
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	46 (4)	35 (4)	11 (4)	7 (1)	39 (6) ^c
<i>Streptococcus</i> , others	54 (5)	41 (5)	13 (5)	25 (5)	29 (4)
Cocci Gram-positive, others	23 (2)	17 (2)	6 (2)	11 (2)	12 (2)
<i>Bacillus</i> Gram-positive	29 (3)	23 (3)	6 (2)	15 (3)	14 (2)
Gram-negative	451 (38)	303 (34)	148 (53) ^c	209 (41)	242 (36)
<i>Escherichia coli</i>	158 (13)	110 (12)	48 (17) ^a	81 (16)	77 (12) ^a
<i>Klebsiella</i>	71 (6)	47 (5)	24 (9) ^a	35 (7)	36 (5)
<i>Enterobacter</i>	67 (6)	44 (5)	23 (8) ^a	35 (7)	32 (5)
<i>Proteus</i>	49 (4)	27 (3)	22 (8) ^c	24 (5)	25 (4)
<i>Pseudomonas</i> species	163 (14)	105 (12)	58 (21) ^c	82 (16)	81 (12)
<i>Haemophilus</i>	37 (3)	20 (2)	17 (6) ^b	14 (3)	23 (3)
<i>Acinetobacter</i>	42 (4)	26 (3)	16 (6) ^a	20 (4)	22 (3)
Gram-negative, others	82 (7)	63 (7)	19 (7)	35 (7)	47 (7)
Anaerobes	41 (4)	33 (4)	8 (3)	23 (5)	18 (3)
Atypical microorganisms	7 (1)	7 (1)	—	3 (1)	4 (1)
Fungi	195 (17)	140 (16)	55 (20)	96 (19)	99 (15)
<i>Candida albicans</i>	156 (13)	111 (12)	45 (16)	76 (15)	80 (12)
<i>Candida non-albicans</i>	49 (4)	37 (4)	12 (4)	21 (4)	28 (4)
Fungi, others	17 (1)	14 (2)	3 (1)	11 (2)	6 (1)
Viruses and parasites	13 (1)	12 (1)	1 (0)	2 (0)	11 (2)
Only clinical	468 (40)	398 (44)	70 (25) ^c	188 (37)	280 (42) ^a
Mixed infection	207 (18)	144 (16)	63 (23) ^a	109 (21)	98 (15) ^b

ICU, intensive care unit; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; *Staphylococcus*, others: methicillin-sensitive *S. aureus* and *Staphylococcus* coagulase negative methicillin sensitive; *Streptococcus*, others: *Streptococcus* A, B, C, G group and others; *Bacillus* Gram-positive: *Moraxella* and others; Gram-negative, others: *Salmonella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Campylobacter*, other enterobacteroids, other Gram-negative bacilli, Gram-negative cocci; Anaerobes: *Clostridium*, *Bacteroides*, anaerobic cocci, and others; atypical microorganisms: *Mycobacterium*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Legionella pneumoniae*, *Aspergillus*, and others; any: the microorganism was considered once per patient even if present in more than one site.

^a*p* < .05; ^b*p* < .01; ^c*p* < .001 compared with the corresponding group (non-ICU-acquired or surgical admission).

Table 6. Outcome according to microorganisms in patients with sepsis (n = 1177)

	No.	% ICU Mortality	% Hospital Mortality	OR (95% CI) ^a	p Value
Gram-positive	466	140 (30.0)	175 (37.6)	1.3 (1.0–1.7)	.031
Any <i>Staphylococcus</i>	353	111 (31.4)	139 (39.4)	1.4 (1.1–1.9)	.014
MRSA	164	54 (32.9)	70 (42.7)	1.4 (1.0–2.0)	.049
<i>Staphylococcus</i> , others	223	68 (30.5)	84 (37.7)	1.3 (0.9–1.8)	.146
Any <i>Streptococcus</i>	211	56 (26.5)	72 (34.1)	1.0 (0.7–1.4)	.987
<i>Streptococcus</i> D group	123	37 (30.1)	49 (39.8)	1.2 (0.8–1.8)	.395
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	46	6 (13.0)	9 (19.6)	0.4 (0.2–1.0)	.034
<i>Streptococcus</i> , others	54	15 (27.8)	18 (33.3)	1.1 (0.6–2.0)	.843
Other Gram-positive cocci	23	5 (21.7)	6 (26.1)	0.8 (0.3–2.0)	.594
<i>Bacillus</i> Gram-positive	29	10 (34.5)	16 (55.2)	1.6 (0.7–3.2)	.334
Gram-negative	451	119 (26.4)	159 (35.3)	1.0 (0.8–1.3)	.917
<i>Escherichia coli</i>	158	36 (22.8)	55 (34.8)	0.8 (0.5–1.2)	.242
<i>Klebsiella</i>	71	17 (23.9)	22 (31.0)	0.9 (0.5–1.5)	.600
<i>Enterobacter</i>	67	22 (32.8)	25 (37.3)	1.4 (0.8–2.3)	.237
<i>Proteus</i>	49	12 (24.5)	17 (34.7)	0.9 (0.5–1.7)	.731
<i>Pseudomonas</i> species	163	56 (36.2)	70 (42.9)	1.7 (1.2–2.4)	.002
<i>Haemophilus</i>	37	6 (16.2)	8 (21.6)	0.5 (0.2–1.3)	.146
<i>Acinetobacter</i>	42	11 (26.2)	11 (26.2)	1.0 (0.5–2.0)	.949
Gram negative, others	82	27 (32.9)	32 (39.0)	1.4 (0.9–2.2)	.180
Anaerobes	41	8 (19.5)	9 (22.0)	0.7 (0.3–1.4)	.298
Atypical microorganisms	7	4 (57.1)	6 (85.7)	3.7 (0.8–16.7)	.067
Fungi	195	62 (31.8)	76 (39.0)	1.4 (1.0–1.9)	.073
<i>Candida albicans</i>	156	53 (34.0)	63 (40.4)	1.5 (1.1–2.2)	.026
<i>Candida non-albicans</i>	49	14 (28.6)	21 (42.9)	1.1 (0.6–2.1)	.752
Fungi, others	17	3 (17.6)	4 (23.5)	0.6 (0.2–2.1)	.402
Viruses and parasites	13	8 (61.5)	7 (61.5)	4.5 (1.5–13.9)	.004
Only clinical	468	118 (25.2)	160 (34.3)	1.0 (0.7–1.4)	.844
Mixed infection	207	59 (28.5)	72 (34.8)	1.1 (0.8–1.6)	.499

ICU, intensive care unit; OR, odds ratio; CI, confidence interval; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; *Staphylococcus*, others: methicillin-sensitive *S. aureus* and *Staphylococcus coagulase negative methicillin sensitive*; *Streptococcus*, others: *Streptococcus* A, B, C, G group and others; *Bacillus* Gram-positive: *Moraxella* and others; Gram-negative, others: *Salmonella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Stenotrophomonas maltophilai*, *Campylobacter*, other enterobacteroids, other Gram-negative bacilli, Gram-negative cocci; Anaerobes: *Clostridium*, *Bacteroides*, anaerobic cocci and others; atypical microorganisms: *Mycobacteria*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Legionella pneumoniarum*, *Aspergillus*, and others; any: the microorganism was considered once per patient even if present in more than one site.

^aAccording to univariate logistic regression analysis with ICU outcome as the dependent factor in patients with sepsis (n = 1177).

Некоторые компоненты нормальной микрофлоры человека

Acinetobacter spp.

Bacteroides spp.

Bifidobacterium

Burkholderia cepacia

Campylobacter spp.

Candida spp.

Citrobacter spp.

Clostridium spp.

Corynebacterium spp.

Entamoeba spp.

Enterobacter spp.

Enterococcus spp.

Escherichia coli

Escherichia spp.

Fusobacterium spp.

Gardnerella vaginalis

Hemophilus spp.

Helicobacter pylori

Klebsiella spp.

Lactobacillus spp.

Microsporium spp.

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Mycoplasma spp.

Neisseria spp.

Peptostreptococcus spp.

Proteus spp.

Providencia spp.

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Treponema spp.

Trichomonas vaginalis

Trichomonas spp.

Ureaplasma urealyticum

Yersinia frederiksenii

Возбудители инвазивных микозов (или возбудители грибкового сепсиса?)

- Дрожжевые:

да

ВОЗМОЖНО

Candida spp. (C.albicans, C.tropicalis, C.parapsilosis, C.glabrata и C.krusei, C.lusitaniae, C.guilliermondii, C.rugosa)

Cryptococcus spp.

Blastoschizomyces spp.

Saccharomyces spp.

- Мицелиальные:

ВОЗМОЖНО

Aspergillus spp.

Зигомицеты (Rhizopus, Rhizomucor, Mucor)

Гиалогифомицеты (Fusarium, Acremonium, Scedosporium, Trichoderma spp.)

Феогифомицеты

- Диморфные

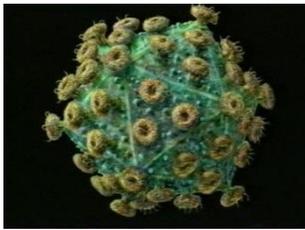
нет

Blastomyces spp.

Histoplasma capsulatum

Pneumocystis jiroveci

Sporothrix schenckii



- Облиг
- Клето
- Аппар
- Эндот
- Экзот
- Тропн

Other Viruses

In a recent study, 19% of ventilated patients with suspected VAP yielded positive serological tests for *Acanthamoeba polyphaga*, a mimivirus. Risk factors consisted of duration of mechanical ventilation, prior bronchoalveolar lavage and absence of enteral nutrition. These patients had mortality rates of about 50% [66].

A host of other viruses may spread between patients by various routes, including community-acquired viruses, as has been seen with measles, during the SARS epidemic, influenza, Avian flu, etc. Nosocomial infections may spread through needlestick injury or exposure to contaminated body fluids, as in HBV, hepatitis C and HIV. All of the above can be associated with a risk of transmission to healthcare workers.

Conclusion

Septic processes remain one of the main causes of morbidity-mortality in ICUs throughout the world. Viruses play a significant role in serious infections warranting admissions to the ICU. The role viruses play in unidentified sepsis may be just the tip of the iceberg. Diagnostic dilemmas and non-availability of appropriate laboratory tests may prevent early and definitive diagnosis of viral sepsis. The limited availability of effective anti-viral agents or vaccines limits therapy. However, certain viruses do respond effectively to appropriate agents (e.g., HSV and VRZ to acyclovir, CCHF to ribavirin, CMV to ganciclovir). ECMO played an important role in improving survival globally in the recent H1N1 epidemic. Advances in HIV therapy provide new hope to the large population of AIDS patients worldwide. A similar hope can be seen for patients with chronic hepatitis B and C infection. In the ICU, healthcare workers need to be cautioned during epidemics of influenza and Ebola virus, ensuring that ICUs follow the necessary protocols to prevent transmission. These microorganisms have been around since even before the era of dinosaurs and have found the means to survival for generations by mutations and alterations in their genetic structure. The question is, can humanity find the means to counter them?

References

1. Gelderblom HR (1996) Structure and Classification of Viruses. In: Baron S (ed) Medical Microbiology. The University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston
2. Belardelli F (1995) Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. APMIS 103:161–179
3. Ahmed RGD (1996) Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. Science 272:54–60
4. Alcami A (2003) Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors. Nat Rev Immunol 3:36–50
5. Gomersall CD, Loo S, Joynt GM, Taylor BL (2007) Pandemic preparedness. Curr Opin Crit Care 13:742–747

СТЬ

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, MD⁴; Herwig Gerlach, MD, PhD⁵; Steven M. Opal, MD⁶; Jonathan E. Sevransky, MD⁷; Charles L. Sprung, MD⁸; Ivor S. Douglas, MD⁹; Roman Jaeschke, MD¹⁰; Tiffany M. Osborn, MD, MPH¹¹; Mark E. Nunnally, MD¹²; Sean R. Townsend, MD¹³; Konrad Reinhart, MD¹⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS¹⁵; Derek C. Angus, MD, MPH¹⁶; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹⁷; Flavia R. Machado, MD, PhD¹⁸; Gordon D. Rubenfeld, MD¹⁹; Steven A. Webb, MB BS, PhD²⁰; Richard J. Beale, MB BS²¹; Jean-Louis Vincent, MD, PhD²²; Rui Moreno, MD, PhD²³; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup*

D. Antimicrobial Therapy

1. Administration of effective intravenous antimicrobials within the first hour of recognition of septic shock (grade 1B) and severe sepsis without septic shock (grade 1C) as the goal of therapy.

2a. Initial empiric anti-infective therapy of one or more drugs that have activity against all likely pathogens (bacterial and/or fungal or viral) and that penetrate in adequate concentrations into tissues presumed to be the source of sepsis (grade 1B).

2b. Antimicrobial regimen should be reassessed daily for potential deescalation (grade 1B).

3. Use of low procalcitonin levels or similar biomarkers to assist the clinician in the discontinuation of empiric antibiotics in patients who initially appeared septic, but have no subsequent evidence of infection (grade 2C).

4a. Combination empirical therapy for neutropenic patients with severe sepsis (grade 2B) and for patients with difficult-to-treat, multidrug-resistant bacterial pathogens such as *Acinetobacter* and *Pseudomonas* spp. (grade 2B). For patients with severe infections associated with respiratory failure and septic shock, combination therapy with an extended spectrum beta-lactam and either an aminoglycoside or a fluoroquinolone is for *P. aeruginosa* bacteremia (grade 2B). A combination of beta-lactam and macrolide for patients with septic shock from bacteremic *Streptococcus pneumoniae* infections (grade 2B).

4b. Empiric combination therapy should not be administered for more than 3–5 days. De-escalation to the most appropriate single therapy should be performed as soon as the susceptibility profile is known (grade 2B).

5. Duration of therapy typically 7–10 days; longer courses may be appropriate in patients who have a slow clinical response, undrainable foci of infection, bacteremia with *S. aureus*; some fungal and viral infections or immunologic deficiencies, including neutropenia (grade 2C).

6. Antiviral therapy initiated as early as possible in patients with severe sepsis or septic shock of viral origin (grade 2C).

7. Antimicrobial agents should not be used in patients with severe inflammatory states determined to be of noninfectious cause (UG).

6. We suggest that antiviral therapy be initiated as early as possible in patients with severe sepsis or septic shock of viral origin (grade 2C).

Rationale. Recommendations for antiviral treatment include the use of: a) early antiviral treatment of suspected or confirmed influenza among persons with severe influenza (eg, those who have severe, complicated, or progressive illness or who require hospitalization); b) early antiviral treatment of suspected or confirmed influenza among persons at higher risk for influenza complications; and c) therapy with a neuraminidase inhibitor (oseltamivir or zanamivir) for persons with influenza caused by 2009 H1N1 virus, influenza A (H3N2) virus, or influenza B virus, or when the influenza virus type or influenza A virus subtype is unknown (97, 98). Susceptibility to antivirals is highly variable in a rapidly evolving virus such as influenza, and therapeutic decisions must be guided by updated information regarding the most active, strain-specific, antiviral agents during influenza epidemics (99, 100).

The role of cytomegalovirus (CMV) and other herpesviruses as significant pathogens in septic patients, especially those not known to be severely immunocompromised, remains unclear. Active CMV viremia is common (15%–35%) in critically ill patients; the presence of CMV in the bloodstream has been repeatedly found to be a poor prognostic indicator (101, 102).

What is not known is whether CMV simply is a marker of disease severity or if the virus actually contributes to organ injury and death in septic patients (103). No treatment recommendations can be given based on the current level of evidence. In those patients with severe primary or generalized varicella-zoster virus infections, and in rare patients with disseminated herpes simplex infections, antiviral agents such as acyclovir can be highly effective when initiated early in the course of infection (104).

Патогенез

- Современные представления о патогенезе основаны на концепции синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) как главной составляющей генеза сепсиса.
- Воспаление – основной типовой патологический процесс, запрограммированный на любое флогогенное воздействие.
- Природа повреждающего или флогогенного (от греч. *phlox, phlogos* - пламя) фактора может быть физической, химической или биологической
- С позиций иммунологии биологическая роль воспаления заключается в концентрации различных защитных факторов в зоне повреждения для ликвидации патогенного материала и последующего восстановления структуры и функции поврежденной ткани

Патогенез 2

- Иммунная система: палеоиммунитет (врожденный, древний, базисный – секунды, минуты, часы) и неоиммунитет (адаптивный, приобретенный – включается при неэффективности врожденного)
- Главным местом реализации как врожденного, так и адаптивного иммунитета является очаг воспаления. Врожденный иммунитет распознает образы патогенности, адаптивный – антигены
- Первым барьером для любого чужеродного объекта являются механические препятствия, обеспеченные строением кожи и слизистых и содержащимися в их секретах биологически активными веществами. Если микроорганизм способен его преодолеть, то в дальнейшем он запускает эффекторные механизмы врожденного иммунитета: фагоцитоз (за счет воспалительной мобилизации нейтрофилов и макрофагов) и опсонизация (антитела, C3b-компонент комплемента, С-реактивный белок, фибронектин и пр.). Внеклеточно расположенные микроорганизмы уничтожаются с помощью цитолиза путем активации системы комплемента и формирования мембранатакующего комплекса, который вызывает локальную деструкцию мембраны бактериальной клетки (с участием и без участия антител). Уничтожение внутриклеточных бактерий и вирусов происходит также с помощью цитолиза, но при этом объектом разрушения являются собственные инфицированные клетки. Их деструкцию вызывают цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры (самостоятельно или при посредничестве антител). После деструкции или связывания чужеродного объекта он удаляется макрофагами (клетки Купфера в печени, местные тканевые макрофаги)
- Согласно современным представлениям, приоритетным для иммунной системы является не чужеродность объекта, а его опасность или патогенность. Для распознавания всех существующих в природе опасных для макроорганизма структур иммунитет должен обладать столь же широким спектром распознающих рецепторов.

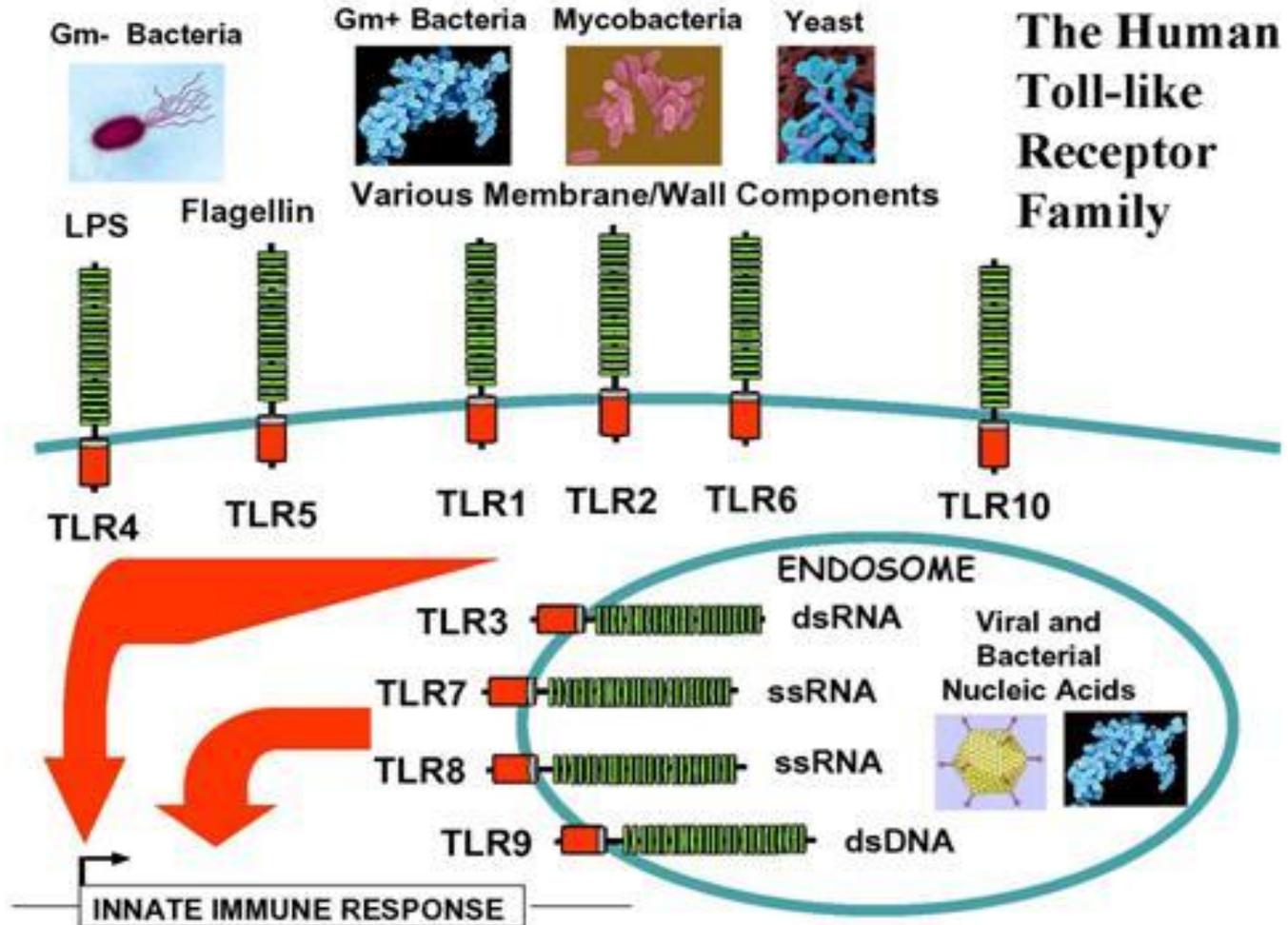
Патогенез 3

- Количество микроорганизмов, живущих на планете, так велико (а многие до сих пор не известны), что заведомо превышает число генов человеческой ДНК ответственных за синтез белков-рецепторов к ним.
- Дополнительная сложность состоит в возможности микробов как приобретать, так и терять факторы патогенности со временем.
- Поэтому в процессе эволюции были созданы и отобраны рецепторы, распознающие не все структуры патогенов, а только те из них, которые являются базовыми для микроорганизма и не подвержены мутациям: липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликан грамположительных бактерий, липотейхоевая кислота, липопептиды, одно- и двунитчатая РНК, флагеллин, ДНК, маннан и др. Они были названы (Ч.Джейнуэй) PAMPs (pathogen-associated molecular patterns – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), а распознающие их рецепторы макроорганизма – PRR (PAMP recognition receptors – рецепторы, распознающие PAMPs)
- В дальнейшем были открыты также эндогенные молекулы «опасности» (алармины) – протеины теплового шока, фибронектин, мочева кислота, интерфероны I типа, АТФ, ДНК и РНК собственных клеток, которые могут выделяться при повреждении тканей, в том числе в стерильных условиях и вызывать воспалительную реакцию (П. Матзингер). Связывание PAMPs с различными видами PRR приводит к активации внеклеточных факторов врожденного иммунитета, включая систему комплемента и воспалительной трансформации многих типов клеток через активацию внутриклеточных сигнальных путей, факторов транскрипции (NF- κ B - ядерный фактор каппа-В и др.), которые контролируют экспрессию генов иммунного и воспалительного ответа.

Патогенез 4

- Среди всех PRR ключевая роль принадлежит TLR - толл-подобным рецепторам (TLR – Toll-like receptor).
- Они находятся на поверхности макрофагов и дендритных клеток и способны взаимодействовать с различными бактериальными и вирусными структурами.
- TLR-2 распознает пептидогликан и липопротеины грамположительных бактерий
- TLR-3 – РНК вирусов
- TLR-4 – липополисахариды грамотрицательных микробов
- TLR-5 – флагеллин (белок жгутиковых)
- TLR-9 – бактериальную ДНК.
- Основным импульсом от TLR направлен к транскрипционным факторам NF- κ B - ядерному фактору каппа-B и AP-1 (активирующий протеин-1) которые стимулируют «считывание» информации с большого числа генов, ответственных за развитие воспалительных и иммунных реакций, активируя синтез цитокинов (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 и т.д.), ферментов (циклооксигеназа-2, индуцибельная NO-синтетаза, металлопротеиназы) и ряда других белков. Не для всех TLR пока обнаружены соответствующие PAMPs, но отмечено, что эффекты, индуцируемые толл-подобными рецепторами, имеют провоспалительный характер и могут дублироваться – так TLR-4, распознающие главным образом липополисахариды грамотрицательных бактерий, способны инициировать противовирусную защиту и др.
- Таким образом PAMPs, являясь триггерами воспалительной реакции, посредством толл-подобных рецепторов способны стимулировать внеклеточную секрецию различных белковых регуляторов (цитокины, эйкозаноиды, биогенные амины и др.) – медиаторов воспаления.

Как-то так!

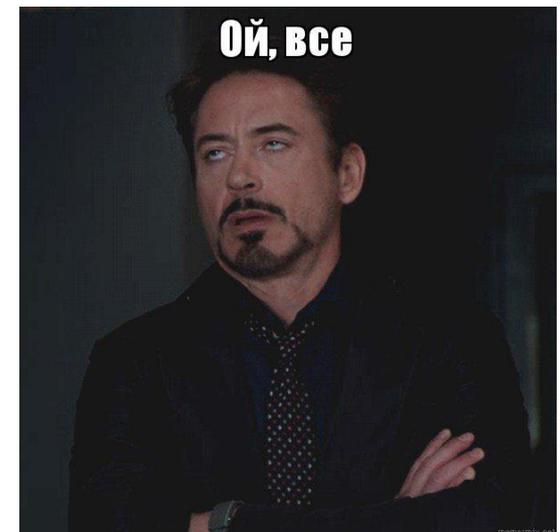


Патогенез 5

- Ключевая роль в координации воспалительных механизмов принадлежит цитокинам. Они образуются почти всеми клетками организма и регулируют дифференцировку и созревание многих иммунокомпетентных клеток, поддерживают их пролиферацию, направляют миграцию, контролируют продукцию антител и цитотоксическую активность, определяя таким образом интенсивность и продолжительность иммунного ответа. Ситуация, при которой на клетку действует лишь один цитокин, возможна только в эксперименте *in vitro*. Отсутствие линейности во взаимодействиях клеток и цитокиновой сети, определяемое как медиаторный «хаос», является тормозом в практическом применении результатов научных исследований последнего времени.
- Местная воспалительная реакция контролируется такими провоспалительными цитокинами, как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , GM-CSF, интерферонами, а также их эндогенными антагонистами – IL-10, антагонистом IL-1 и растворимыми рецепторами к TNF- α . В дальнейшем при повреждении барьерных структур в зоне воспаления возможен «прорыв» воспалительных медиаторов в системный кровоток, что приводит к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов и расстройству микроциркуляции за пределами первичного очага, запуску ДВС-синдрома и развитию органной недостаточности.
- Продукция цитокинов за пределами очага воспаления, а именно в микроциркуляторном русле, является главным отличием системного воспаления от местного. Клиническим отражением системной цитокинемии являются синдром «капиллярной утечки», артериальная гипотензия, метаболический ацидоз, ДВС-синдром и нарушение микроциркуляции в жизненно важных органах.
- Ведущей причиной сосудистой недостаточности и септического шока, по-видимому, является оксид азота (NO), концентрация которого может увеличиваться в десятки раз в ответ на стимуляцию макрофагов цитокинами, а также благодаря секреции клетками гладкой мускулатуры сосудов.
- Расстройство органной микроциркуляции приводит к формированию локальных некрозов, появлению новых повреждающих факторов и превращает системное воспаление в аутокаталитический процесс, поддерживающий себя даже в условиях устранения первичного повреждающего фактора.

Патогенез 6

- SIRS – Systeemic Inflammatory Response Syndrome (концепция гипервоспаления)
- CARS - Compensatory Antiinflammatory Reaction Syndrome (концепция иммунодепрессии и анэргии)
- MARS - Mixed Antagonists Response Syndrome (концепция двухфазного ответа)
- Концепция «хаоса»



Критерии диагностики сепсиса и классификация АССР/SCCM (1992 г.)

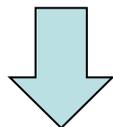
Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
<p>Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)</p> <p>Сепсис – ССВР на инвазию микроорганизмов</p> <p>Тяжелый сепсис</p> <p>Септический шок (СШ)</p>	<p>Характеризуется двумя из следующих признаков или более: – температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$ – ЧСС>90 уд/мин – ЧД>20/мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст.) – лейкоциты крови $>12 \times 10^9/\text{мл}$, или $<4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелых форм $>10\%$</p> <p>Наличие очага инфекции и 2 признаков синдрома системного воспалительного ответа или более</p> <p>Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания</p> <p>Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов</p>
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по 2 системам органов и более
Рефрактерный СШ	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

Этапы развития сепсиса

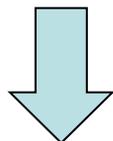
Контаминация + местное воспаление =



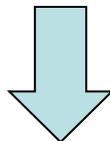
До 12%
сепсиса
без СВР



Инфекция + системное воспаление (СВР) = сепсис



Сепсис + СПОН = Тяжёлый сепсис



Тяжёлый сепсис + артериальная гипотензия =
септический шок

Попытка совместить факторы патогенности инфекционного агента и несостоятельность защитных механизмов макроорганизма нашла отражение в концепции PIRO (**P**redisposition, **I**nfection, **R**esponse, **O**rgan dysfunction), которая предполагает 4 звена этиопатогенеза сепсиса (2001)

Фактор	Проявления
Predisposition (предрасположенность)	Возраст, генетические факторы, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия и др.
Infection (инфекция)	Локализация очага инфекции, возбудитель инфекции
Response (реакция)	Клинические проявления инфекционного процесса (температура тела, ЧСС, уровень лейкоцитоза, концентрация прокальцитонина, С-реактивного белка и др.)
Organ dysfunction (органная дисфункция)	Для оценки степени органной дисфункции используется шкала SOFA

А.Ваие и соавторы в 2000 году сформулировали критерии оценки органной дисфункции, которые явились основой для раннего выявления тяжелого сепсиса с помощью доступных клинических и лабораторных тестов.

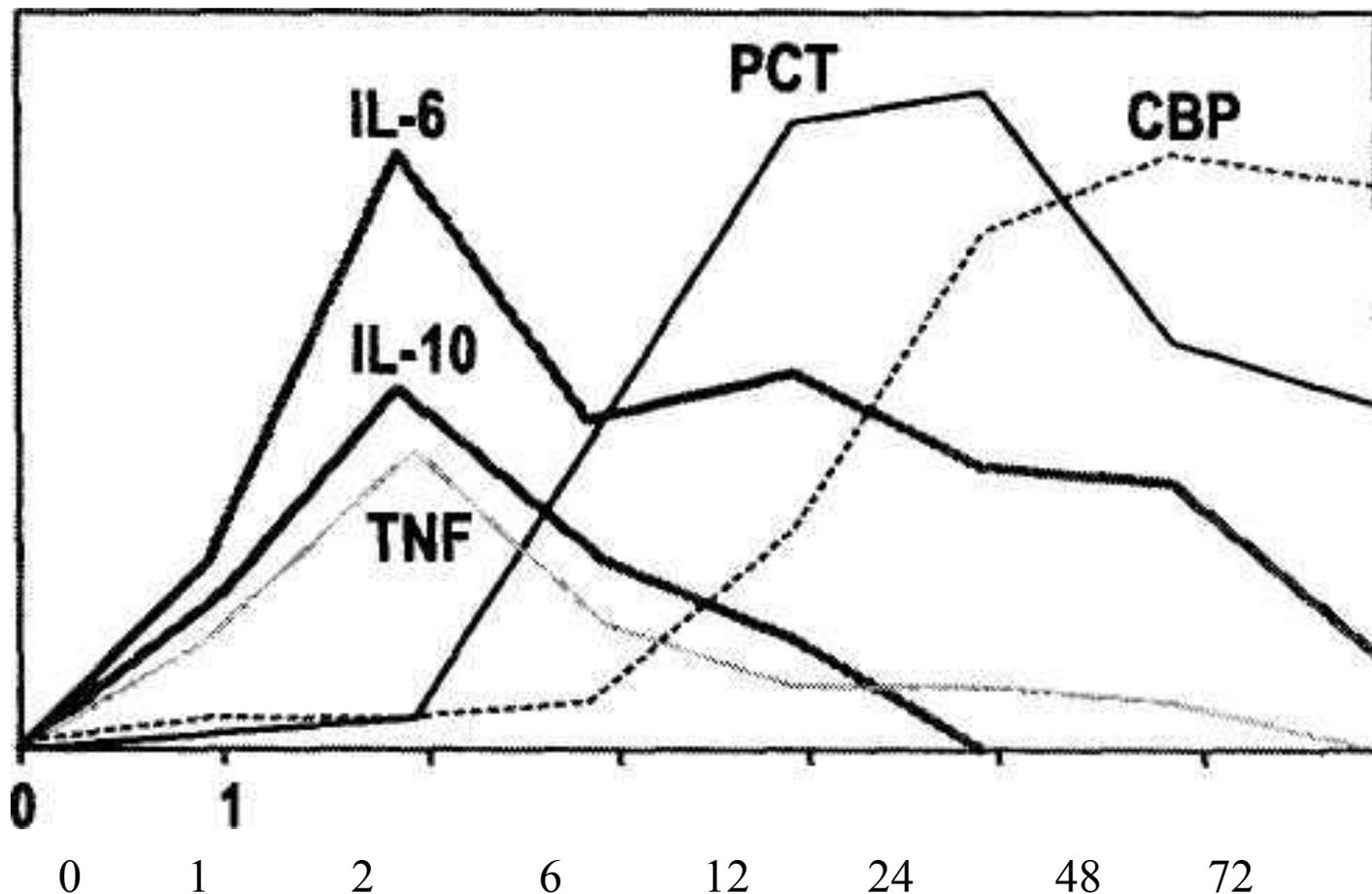
Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая система	САД \leq 90 мм рт. ст. или АДср \leq 70 мм рт. ст. в течение не менее 1 ч, несмотря на коррекцию гиповолемии
Мочевыделительная система	Мочеотделение $<0,5$ мл/кг/ч в течение 1 ч при адекватном волевическом восполнении или повышение уровня креатинина в 2 раза от нормального значения
Дыхательная система	Респираторный индекс (PaO ₂ /FiO ₂) \leq 250, или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения ИВЛ
Печень	Увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2 дней или повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более от нормы
Свертывающая система крови	Число тромбоцитов $<100\ 000$ мм ³ или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3 дней
Метаболическая дисфункция	рН \leq 7,3. Дефицит оснований \geq 5,0 мк/л. Лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы
Центральная нервная система (ЦНС)	Балл по шкале Глазго менее 15

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; АДср — среднее АД; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Клиника сепсиса (или нет?)

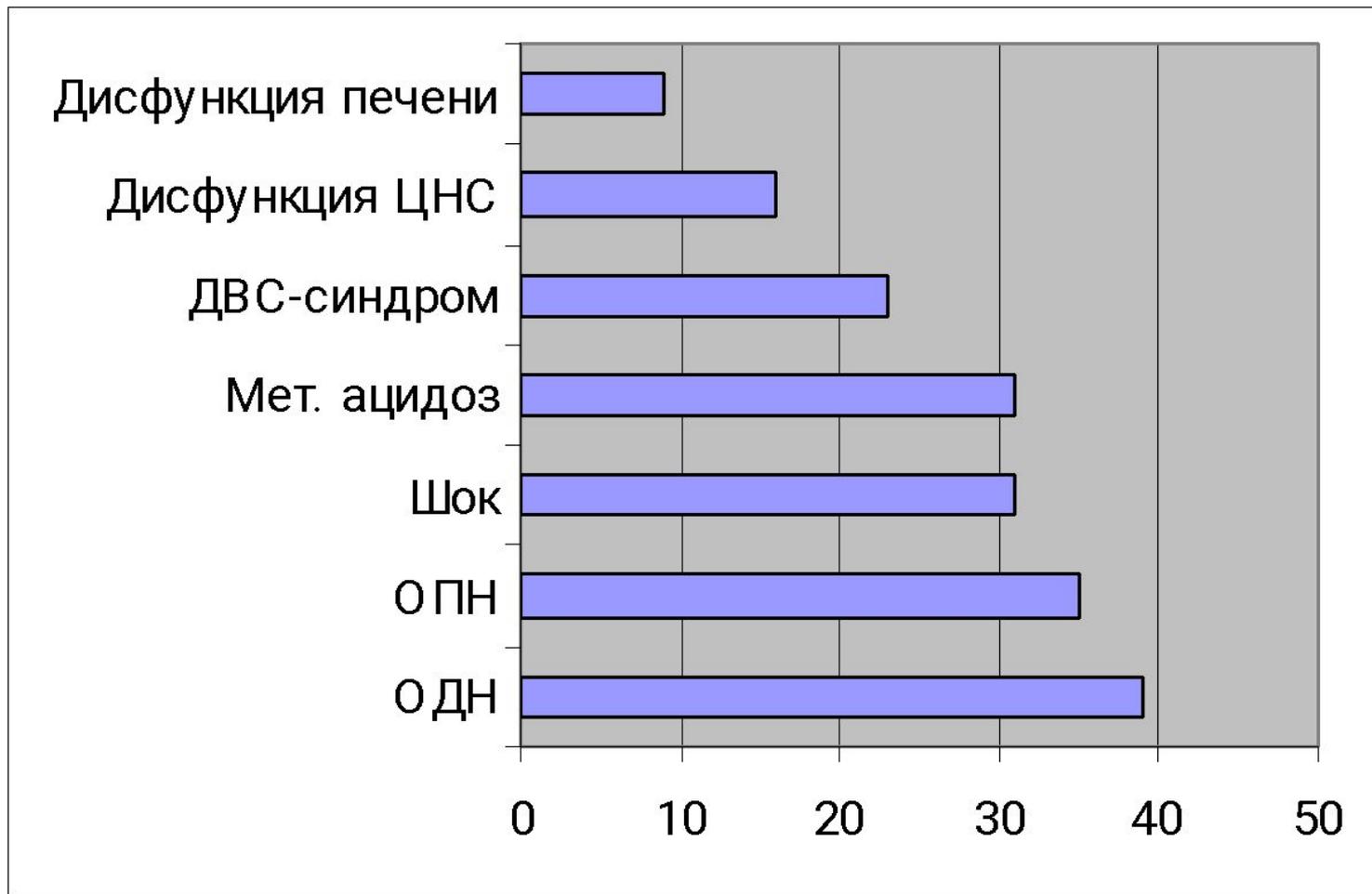
- **Лихорадка** - главный диагностический признак сепсиса (повышенный уровень IL - 1 и Pg E2).
- **Гипотермия в острой фазе заболевания** - неблагоприятный признак (нарушение терморегуляции, либо о грубых микроциркуляторных нарушениях).
- **Поражение ДС** Варьирует от одышки усталости дыхательных мышц до РДС.
- **Гемодинамические нарушения**
концепция о переходе гипердинамической (в начале) в гиподинамическую фазу (в поздней стадии). Мониторинг ССС обязателен.
- **ОПН** - снижение диуреза или азотемия.
- **Тромбоцитопения** - ранний и прогностически неблагоприятный признак поражения эндотелия и синдрома ДВС.
- **ЦНС** - расстройства поведения и сознания.

Динамика концентрации в плазме крови различных маркеров сепсиса



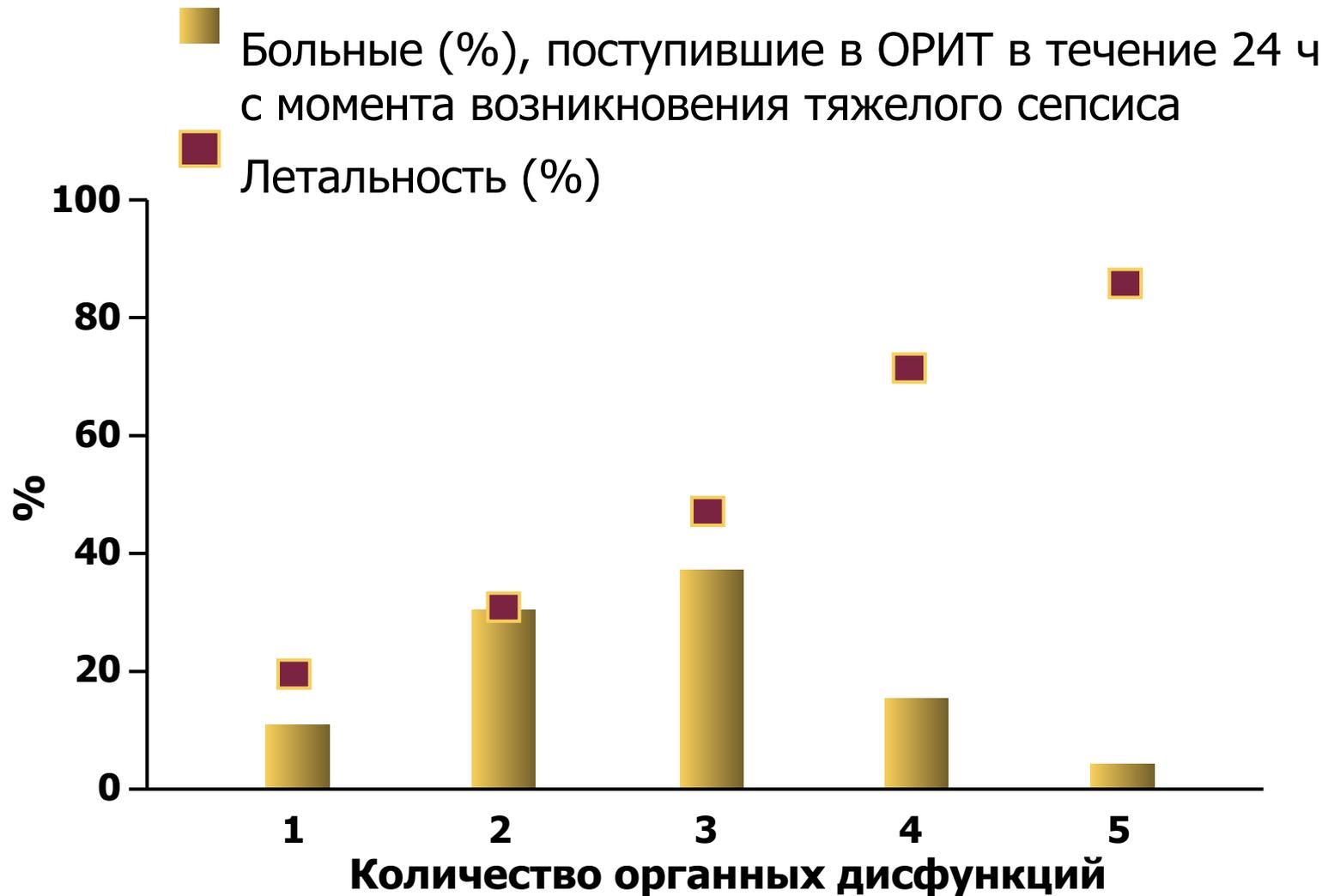
РСТ, С-реактивный белок, TNF, IL-6 и IL-8

Частота мультиорганной дисфункции (n = 62)



Kirov MY et al. (2001)

Сепсис, мультиорганная дисфункция и прогноз



Сепсис для «чайников»

- Сепсис = очаг инфекции + СВР ± СПОН ± СШ
- Диагностика: клиника + ОАК + м/б исследования + СРП, ПКТ
- Лечение:
 1. санация очага
 2. деэскалационная а/б терапия
 3. стабилизация гемодинамики: инфузия(кристаллоиды=коллоиды) до ЦВД 8-12 мм.рт.ст, вазопрессоры (н/адреналин-дофамин), инотропы (добутамин)
 4. Препараты крови – целевой Нв 70-90 г/л
 5. Респираторная поддержка: ДО 6 мл/кг, Рплато<30 см.вод.ст
 6. Нутритивная поддержка (предпочтительно энтеральная): не < 2000 ккал/сут
 7. Контроль гликемии: < 8,3 ммоль/л
 8. Заместительная иммунотерапия (3-5 мл/кг/сут 3 суток)
 9. Профилактика тромбоза глубоких вен: компрессия + гепарины (НФГ=НМГ)
 0. Профилактика стресс-язв ЖКТ: Н₂-блокаторы или ИПП
 1. Глюкокортикоиды: только при рефрактерном СШ, только гидрокортизон 200-300 мг 3-4 раза в день

Сепсис для «чайников» (версия 2.0)

- Сепсис = очаг инфекции + ± СПОН ± СШ
- Диагностика: клиника + ОАК + м/б исследования (до а/б в первые 45 мин) + СРП, ПКТ (наиболее значим отр. рез-т)
- Лечение:
 1. санация очага – первые 12 часов! (исключение – панкреонекроз)
 2. деэскалационная а/б терапия (при СПОН и СШ в теч. первого часа!)
 3. стабилизация гемодинамики: инфузия (кристаллоиды 30 мл/кг за 6 часов; коллоиды? альбумин?) до ЦВД 8-12 мм.рт.ст, вазопрессоры (н/адреналин>адреналин, вазопрессин; дофамин при особых показаниях), инотропы (добутамин)
 4. Препараты крови – целевой Нв 70-90 г/л
 5. Респираторная поддержка: ДО 6 (8) мл/кг, Рплато<30 или PIP < 35 см.вод.ст, при ОРДС пошаговое увеличение РЕЕР – prone-позиция - ЭКМО
 6. Нутритивная поддержка (предпочтительно энтеральная без добавок): с постепенным увеличением до 2000 ккал/сут
 7. Контроль гликемии: < 10,0 ммоль/л
 8. Заместительная иммунотерапия – эффективность не доказана
 9. Профилактика тромбоза глубоких вен: компрессия + гепарины (НФГ<НМГ)
 0. Профилактика стресс-язв ЖКТ: H₂-блокаторы < ИПП
 1. Глюкокортикоиды: только при рефрактерном СШ, только гидрокортизон 200 мг/сут
 2. Тромбоконцентрат при <10 тыс., при высоком риске < 20 тыс., при операциях < 50 тыс.
 3. Бикарбонат при pH≤7,15

Не доказана эффективность

- Селен
- Эритропоетин
- Глюкокортикоиды
- Гранулоцит-стимулирующий фактор
- Пентаглобин?
- Коллоиды?
- Дротрекогин – доказан, но снят с производства

Сепсис – 3 SOFA и qSOFA

Оцениваемый показатель		Баллы				
		0	1	2	3	4
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 с респираторной поддержкой	≤ 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция	Уровень тромбоцитов, 10 ⁹ /л	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Печень	Билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Нет гипотензии	АД среднее < 70 мм рт. ст.	Допамин ≤ 5 или любая доза добутамина*	Допамин > 5, или адреналин ≤ 0,1, или норадреналин ≤ 0,1*	Допамин > 15, или адреналин > 0,1, или норадреналин > 0,1
Центральная нервная система	Показатель по шкале комы Глазго, баллы	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки	Креатинин, мкмоль/л или диурез	< 110	110–170	171–299	300–440 или < 500 мл мочи/сут	> 440 или < 200 мл мочи/сут

* Введение препаратов не менее одного часа в дозировке мкг/кг/мин; оценку по шкале комы Глазго см. выше.

qSOFA: АД сист < 100 мм.рт.ст. + ЧДД > 22 в мин + нарушения ментального статуса

