

Сепсис

Рост распространенности сепсиса связывают с:

- ● постарением населения;
- ● увеличением продолжительности жизни лиц с тяжелыми хроническими инвалидизирующими заболеваниями (хронический обструктивный бронхит, почечная недостаточность, сахарный диабет, лейкозы и др.);
- ● более широким включением в схемы терапии глюкокортикоидов, цитостатиков;
- ● повышением инвазивности лечения, проявляющимся в расширении показаний к обширным радикальным операциям, длительной катетеризации вен и артерий, экстракорпоральной детоксикации.

Definitions and Epidemiology

1991-2002

Sepsis: 1991 ACCP / SCCM Definitions

- Infection
 - Inflammatory response to microorganisms, or
 - Invasion of normally sterile tissues
- Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)
 - Two or more of the following:
 - ◆ Core temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$ ($>100.4^{\circ}\text{F}$ or $<96.8^{\circ}\text{F}$)
 - ◆ Elevated heart rate (>90 beats/min)
 - ◆ Respiratory rate >20 breaths/min or $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg or mechanical ventilation for acute respiratory process
 - ◆ WBC count $>12,000/\text{mm}^3$ or $<4,000/\text{mm}^3$ or $>10\%$ immature neutrophils

Патогенез сепсиса

развитие органно-системных повреждений, прежде всего, связано с неконтролируемым распространением провоспалительных медиаторов из первичного очага инфекционного воспаления с последующей активацией под их влиянием макрофагов в других органах и тканях и выделением аналогичных эндогенных субстанций.

Патогенез сепсиса

- **Бактериемия - наличие бактерий в системном кровотоке является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Различают *первичную* бактериемию, когда отсутствует очаг инфекционного воспаления и *вторичную* - при наличии такового.**

Патогенез сепсиса

- **Отсутствие бактериемии не должно влиять на постановку диагноза при наличии обозначенных выше критериев сепсиса.**

Патогенез сепсиса

- *Факторы риска бактериемии:*
- ● пожилой возраст;
- ● нейтропения;
- ● обширная сопутствующая патология;
- ● несколько очагов инфекции;
- ● длительная иммуносупрессивная терапия;
- ● госпитальная инфекция.

Патогенез сепсиса

- Инфекцию следует рассматривать, прежде всего, как нарастающую интоксикацию, возникающую в совокупности реакций макроорганизма на действие продуктов жизнедеятельности микробов и активных эндогенных веществ, которые освобождаются из клеток и тканей макроорганизма под действием микробных токсинов.
- Важно подчеркнуть, что диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной. Однако, и этот «проскок» способен запускать выброс провоспалительных цитокинов на удалении от очага.

Патогенез сепсиса

- если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, развитию моно- и полиорганной дисфункции. На этой стадии ССВО с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов выделяют два периода

Патогенез сепсиса

- На этой стадии ССВО выделяют два периода
- Первый, начальный - *период гипервоспаления*, характеризующийся выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота, что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН).
- Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток - *период «иммунного паралича»*.

Патогенез сепсиса

- Развитие отдаленных пиемических очагов - один из клинических вариантов течения сепсиса, определяемый характером микрофлоры. В частности, он характерен для сепсиса стафилококковой этиологии

Патогенез сепсиса

- С практической точки зрения важно отметить, что скорость реакций септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

Патогенез сепсиса

- нарушения микроциркуляции при сепсисе носят неоднородный характер: сочетаются зоны вазодилатации и вазоконстрикции (ведущая роль в этом отводится оксиду азота (NO))

Патогенез сепсиса

- Нарушения микроциркуляции ведут к патологической проницаемости слизистой оболочки и сопровождаются транслокацией бактерий и эндотоксинов в мезентериальные лимфатические сосуды, портальную систему, а затем в систему общей циркуляции, поддерживая тем самым генерализованный инфекционно-воспалительный процесс

Патогенез сепсиса

- *Главным органом-мишенью при сепсисе являются легкие.*

Патогенез сепсиса

- Основная причина дисфункции легких - повреждение эндотелия. В значительной степени это повреждение есть результат активации нейтрофилов, прилипающих к эндотелиальной поверхности и освобождающих медиаторы воспаления. На этом фоне легко развивается микроэмболизация капилляров, а активированные нейтрофилы способны мигрировать через сосудистый эндотелий в интерстиций. Вода, электролиты, альбумин также проходят в ткани, нарушая газообменную функцию легких.

Патогенез сепсиса

Гемодинамические эффекты патологического процесса могут быть представлены тремя категориями:

- · системное влияние на периферический вазомоторный тонус и изменение в связи с этим нагрузки на миокард;
- · изменение функционирования миокарда под влиянием нейрогуморальных факторов септического шока,
- · местное воздействие инфекционного агента на сердце, включая прямое поражение миокарда.

Патогенез сепсиса

существенной особенностью сепсиса является
**неадекватность объемного
кровотока,**
а не уменьшение сердечного выброса

Патогенез сепсиса

- В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые повреждающие факторы: промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочеви́на, креатинин, билирубин); медиаторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей и др.); продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, спирты); вещества кишечного происхождения (индол, скатол и др.)

Патогенез сепсиса

синдром портальной бактериотоксинемии

Индуцируемое эндотоксином снижение
портального кровотока является одним из
факторов печеночной недостаточности

Патогенез сепсиса

- Различные механические и иммунологические воздействия на клеточные мембраны приводят к высвобождению большого количества простагландинов, которое начинается с активации фосфолипазы А, воздействующей на арахидоновую кислоту фосфолипидов, которые содержатся в биологических мембранах клеток.
- вызывает вазодилатацию,
- стимулирует синтез оксида азота.
- тормозит агрегацию тромбоцитов и препятствует их адгезии к стенкам
- повышает проницаемость сосудистой стенки.

Патогенез сепсиса

- Тромбоксан – другой представитель простагландинов.

Он увеличивает легочное сосудистое сопротивление, повышает тонус артериол и уменьшает их эластичность. Это приводит к увеличению транссосудистой миграции жидкости и развитию интерстициального отека.

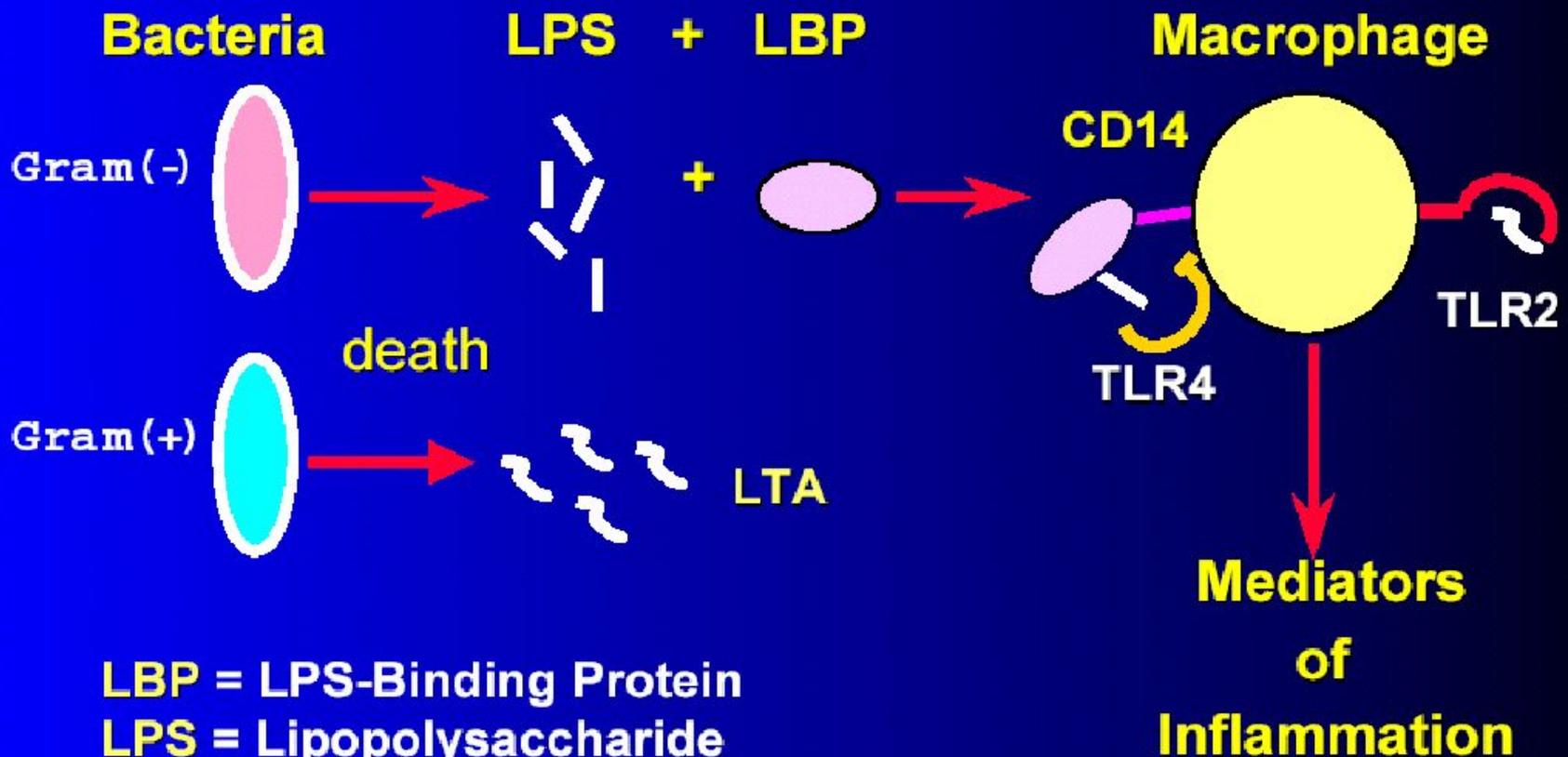
Патогенез сепсиса

несмотря на высокий сердечный выброс, отмечаются признаки нарушения окислительных процессов в тканях в виде накопления избытка лактата и конечного сдвига кислотно-основного состояния в сторону ацидоза.

Иммунологические аспекты сепсиса

1. Инфект, экзо-, эндотоксин служат факторами, инициирующими в тканях организма сложный комплекс иммуновоспалительных реакций - "септический каскад".
2. Сепсис представляет, в сущности, системный ответ на инфект, заключающийся в неконтролируемом выбросе из макрофагов, лимфоцитов и эндотелия целого комплекса медиаторов - цитокинов

Bacterial-Mediated Sepsis



LBP = LPS-Binding Protein

LPS = Lipopolysaccharide

LTA=Lipoteichoic acid

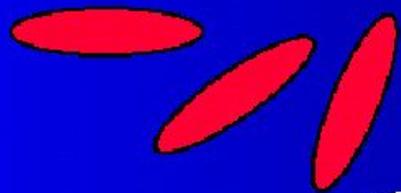
TLR= Toll-like receptor

Иммунологические аспекты сепсиса

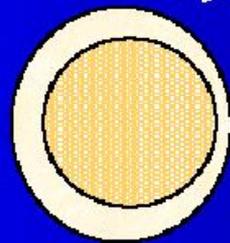
Механизм формирования септического ответа, инициированного эндотоксином

- 1 ФАЗА. Индукция сепсиса. В этот период происходит связывание мукополисахарида с LPS-связывающим белком. Образованный комплекс в 1000 раз активнее эндотоксина.
- 2 ФАЗА. Синтез и секреция цитокинов. Наиболее важными органами в отношении биосинтеза TNF являются почки, печень, поджелудочная железа, легкие, сердце.
- 3 ФАЗА. Септический каскад, заключающийся в воздействии цитокинов на органы-мишени с последующим вторичным выделением этих медиаторов.

Gram-negative organism

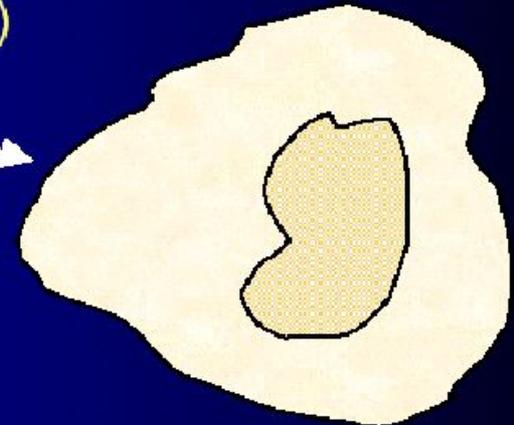


LPS (endotoxin)



IL-2

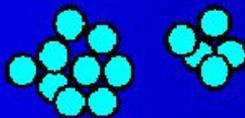
IFN- γ



Macrophage

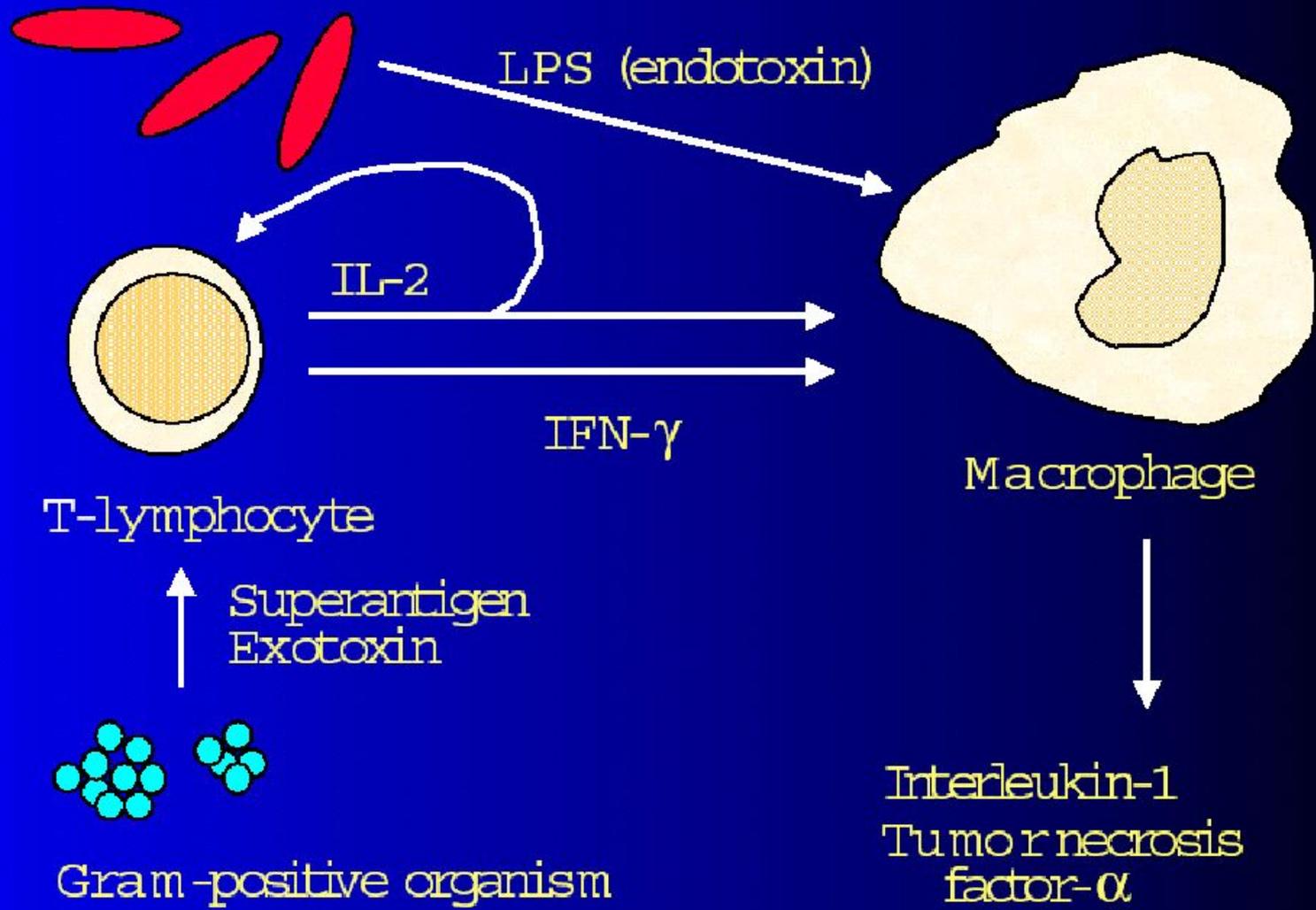
T-lymphocyte

Superantigen
Exotoxin



Gram-positive organism

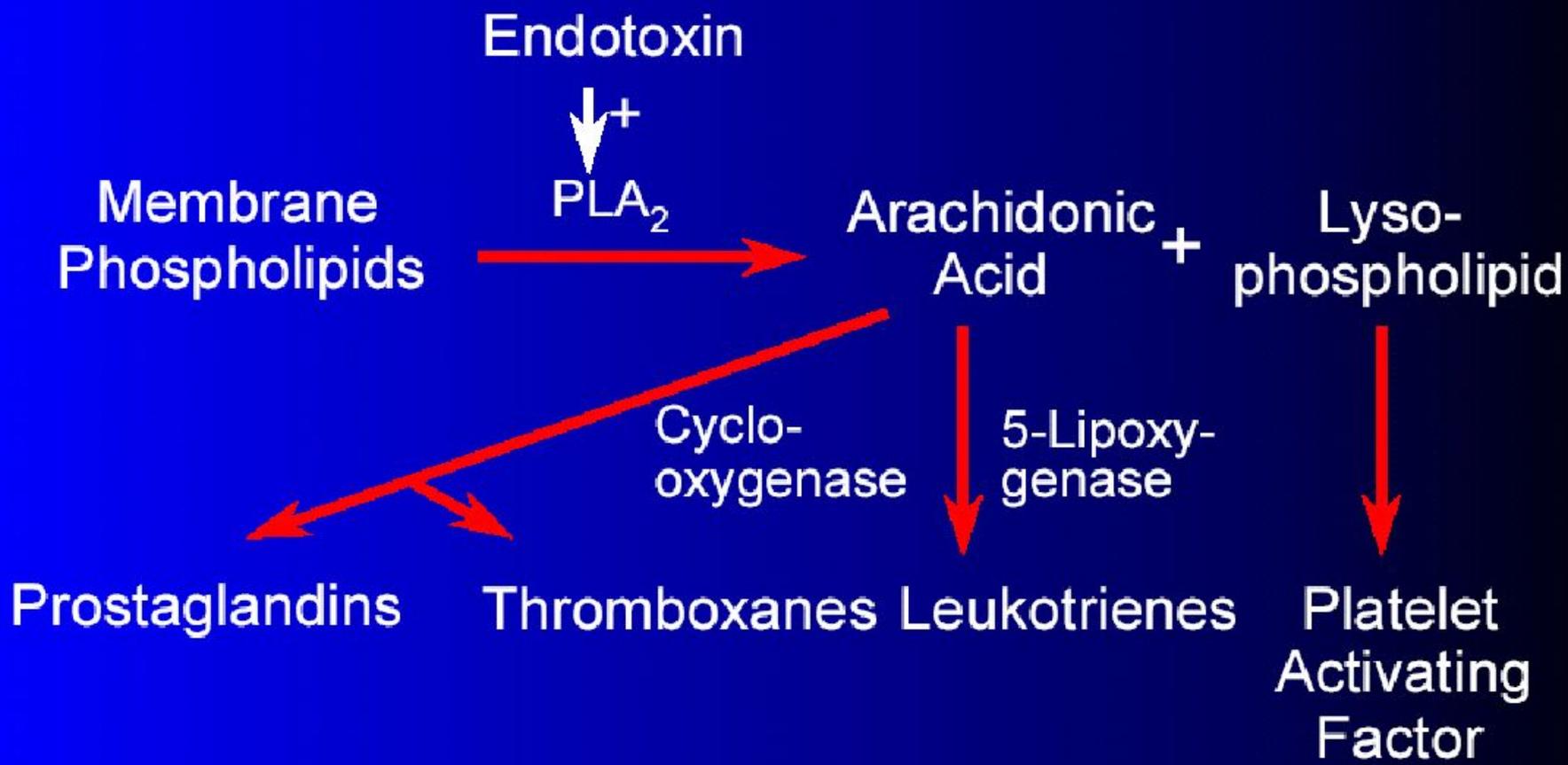
Interleukin-1
Tumor necrosis
factor- α



Иммунологические аспекты сепсиса

3. Последующее течение заболевания и прогноз определяются концентрацией эндотоксина и/или отдельных цитокинов (TNF, IL-6, IL-1) в тканях и кровотоке, состоянием механизмов, контролирующих их освобождение, тяжестью возникших органических повреждений.

4. Медиаторами септического воспалительного ответа помимо цитокинов являются: компоненты комплемента, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, гистамин, клеточные адгезивные молекулы, токсические метаболиты кислорода, кинин-калликреиновая система.



Патогенез сепсиса

Ключевым медиатором сепсиса является TNF

Патогенез сепсиса

Эффекты TNF на ткани и клетки

Эндотелий:

- стимуляция синтеза IL-6, PAF (фактора активации тромбоцитов)
- повышение прокоагулянтной активности
- подавление активности протеина С
- изменение электрического потенциала мембраны эндотелиоцита

Патогенез сепсиса

Эффекты TNF на ткани и клетки

Мышечная ткань:

- **снижение трансмембранного потенциала клетки**
- **активация процессов гликогенолиза**
- **активация гексозного транспорта**
- **усиленный выброс лактата и аминокислот из периферических тканей**
- **активный распад протеинов**

Патогенез сепсиса

Эффекты TNF на ткани и клетки

Печень:

- усиление синтеза острофазовых протеинов
 - снижение синтеза альбумина
 - стимуляция липогенеза
- активация глюкагон - зависимого захвата
аминокислот**

Патогенез сепсиса

Эффекты TNF на ткани и клетки

Мозг:

- гиперпродукция простагландинов -> лихорадка
- снижение активности глюкозозависимых нейронов
 - Гипоталамуса -> анорексия
 - усиление выброса АКТГ

Патогенез сепсиса

Эффекты TNF на ткани и клетки

Соединит. Ткань:

- стимуляция синтеза IL-6
 - синтез простагландинов и коллагеназ
 - резорбция костной ткани и выброс кальция
- выброс фактора роста фибробластов

Метаболические аспекты сепсиса

Основной чертой всех изменений обмена веществ является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам

Синдром гиперметаболизма представляет собой метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию

Критерии клинической диагностики сепсиса

- **Диагноз сепсиса не вызывает сомнений при наличии 3-х критериев: инфекционного очага, определяющего природу патологического процесса; ССВО (критерий проникновения медиаторов воспаления в системную циркуляцию); признаков органно-системной дисфункции (критерий распространения инфекционно-воспалительной реакции за пределы первичного очага).**

Терминология сепсиса

■ 1. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) - это реакция на воздействие агрессивных факторов (травма, операция, инфект)

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)

Характеризуется двумя или более из следующих признаков:

- · температура тела >38 С или $<38^{\circ}\text{C}$, ЧСС $>90/\text{мин}$
- · ЧД $>20/\text{мин}$
- · $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт.ст.
- · лейкоциты крови $>12 \cdot 10^9$ или $<4 \cdot 10^9$, или незрелых форм $>10\%$

Синдром системного воспалительного ответа ССВО (**SIRS**).

- **Стадия 1.** Локальная продукция цитокинов в ответ на травму или инфекцию.
- **Стадия 2.** Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.
- **Стадия 3.** Генерализация воспалительной реакции.

Изменения метаболизма при синдроме системного воспалительного ответа

Метаболизм протеинов:

Перераспределение протеинов на глюконеогенез, синтез острофазовых белков, цитокинов. Несмотря на повышенный синтез белка - преобладает распад белковых субстанций (катаболизм) - отрицательный азотистый баланс

Изменения метаболизма при синдроме системного воспалительного ответа

Метаболизм углеводов:

- Толерантность клеток периферических тканей к инсулину и глюкозе
- Скорость продукции глюкозы гепатоцитами возрастает с 2,5 до 4,4-5,1 мг/кг/мин
- Мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и висцеральных клеток на глюконеогенез

Сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и активного глюконеогенеза

Изменения метаболизма при синдроме системного воспалительного ответа

Метаболизм липидов:

- ❑ Активация липолиза
- ❑ Сниженная утилизация жирных кислот и триглицеридов тканями
- ❑ Снижение активности липопротеинлипазы

Терминология сепсиса

- Сепсис - системный воспалительный ответ на инвазию микроорганизмов

Наличие очага инфекции и 2-х или более признаков СВО

Терминология сепсиса

3. Тяжелый сепсис

- Сепсис, ассоциирующийся с органной дисфункцией, нарушением тканевой перфузии, артериальной гипотонией

Терминология сепсиса

4. Сепсис-индуцированная гипотония

Снижение систолического ДА менее 90 мм рт.ст. у "нормотоников" или на 40 мм рт.ст. и более от "рабочего" АД у лиц с артериальной гипертензией при условии отсутствия других причин. Гипотония устраняется в короткий срок с помощью инфузии (гиповолемический шок при наличии системного воспалительного ответа, токсико-резорбтивного синдрома)

Терминология сепсиса

5. Септический шок

Тяжелые сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией. Не устраняется, несмотря на адекватную инфузионную терапию. Требуется инотропной и вазопрессорной поддержки

Терминология сепсиса

6. Сепсис с полиорганной недостаточностью
(дисфункцией)

Тяжелый сепсис с дисфункцией 2-х и более систем.

Терминология сепсиса

7. Рефрактерный септический шок

Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию и применение инотропной и сосудистой поддержки.

Органная дисфункция

О наличии судят по следующим клинико-лабораторным признакам (достаточно одного из перечисленных):

- *Дисфункция в системе гемостаза (коагулопатия потребления)*
- *Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)*
- *Почечная дисфункция*
- *Печеночная дисфункция*
- *Дисфункция ЦНС*

Органная дисфункция

- *Дисфункция в системе гемостаза (коагулопатия потребления):* продукты деградации фибриногена $>1/40$; димеры >2 ; протромбиновый индекс $<70\%$; тромбоциты $<150 \times 10^9/\text{л}$; фибриноген <2 г/л.

Органная дисфункция

- *Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС):* парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 71 мм рт. ст.; билатеральные легочные инфильтраты; отношение PaO_2 к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) < 175 ; необходимость ИВЛ с положительным давлением конца выдоха (ПДКВ) > 5 см вод. ст. при давлении заклинивания капилляров легочной артерии (ДЗКЛА) < 18 мм рт. ст.

Органная дисфункция

- *Почечная дисфункция*: креатинин крови $>0,176$ мкмоль/л; натрий мочи <40 ммоль/л; диурез <30 мл/час.

Органная дисфункция

- *Печеночная дисфункция*: билирубин крови > 34 мкмоль/л; увеличение АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы в 2 раза и более от верхней границы нормы.

Органная дисфункция

- *Дисфункция ЦНС*: менее 15 баллов по шкале Глазго.

Органная дисфункция

- Развитие синдрома ПОН при сепсисе, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма.

Синдром гиперметаболизм

Синдром гиперметаболизма представляет собой метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию

Синдром гиперметаболизма

проявлениях гиперметаболизма:

- лихорадка, лейкоцитоз, тахикардия и тахипноэ.
- появление диффузных легочных инфильтратов на рентгенограммах,
- прогрессирующая артериальная гипоксемия, увеличение увеличением сердечного выброса и сердечного индекса более 4,5 л/мин/м²,
- снижением общего сосудистого сопротивления меньше 600 дин/сек/см⁻⁵

Синдром гиперметаболизма

проявлениях гиперметаболизма:

- гипергликемией,
- гиперлактатемией,
- увеличением потребления кислорода выше 180 мл/мин/м^2
- экскреции с мочой азота более 15 г/сутки
- увеличение уровней креатинина и билирубина сыворотки крови
 - развивается неолигурическая ОПН

Методы интенсивной терапии

Все методы интенсивной терапии, применяемые в лечении сепсиса, по степени приоритетности могут быть подразделены на две группы:

- ● методы, эффективность которых доказана обширной клинической практикой (приоритетные методы);
- ● методы, использование которых целесообразно с позиций патогенеза, однако их результативность не является общепризнанной или доказана лишь экспериментально (дополнительные методы).

Приоритетные методы интенсивной терапии

- **Антибиотикотерапия (АБТ)**
- **Инфузионная терапия**
- **Респираторная поддержка**
- **Восстановление органной и тканевой перфузии**
- **Нутритивная поддержка**
- **Коррекция иммунных нарушений**

Антибиотикотерапия (АБТ)

- **1.** Для эмпирической АБТ выбирают антибиотик широкого спектра с бактерицидным типом действия или комбинацию препаратов, обладающих активностью в отношении потенциально возможных в данной клинической ситуации возбудителей.
- **2.** Внутривенный путь введения антимикробных средств является обязательным у пациентов с сепсисом.
- **3.** Выбор дозы и кратности введения препарата зависят от типа бактерицидности и наличия постоянного эффекта.

Инфузионная терапия

- Инфузионная терапия при сепсисе способствует восстановлению адекватной тканевой перфузии, коррекции гомеостатических расстройств, снижению концентрации токсических субстанций и медиаторов септического каскада.
- Сердечная недостаточность служит основанием для включения инфузии *добутамина* 5-7,5 мкг/кг/мин или *допамина* 5-10 мкг/кг/мин. При развитии септического шока выбор симпатомиметиков определяется конкретной гемодинамической ситуацией.

Респираторная поддержка

Респираторная поддержка

Восстановление органной и тканевой перфузии

- Восстановлению адекватной тканевой и органной перфузии может способствовать применение *низкомолекулярных декстранов, плазмозаменителей на основе крахмала, гепарина 10-20 тыс. ед./сут. в/в, допамина 0,5-3 мкг/кг/мин, добутамина 2,5-5 мкг/кг/мин и др.*

Нутритивная поддержка

Коррекция иммунных нарушений

- При тяжелом течении сепсиса наблюдается развитие вторичного иммунодефицита.
- Основной принцип иммунокоррекции при сепсисе - восполнение недостающего звена иммунной защиты. Однако ее адекватность при хирургическом сепсисе, прежде всего, зависит от радикальности санации гнойных очагов.
- В острый период патологического процесса показана *пассивная (заместительная) терапия иммуноглобулинами*, предназначенными для внутривенного введения: *интраглобин (IgG) 2-5 мл/кг в течение 2-3 дней; пентаглобин (IgG и IgM) по 5 мл/кг/сут. трижды.*

Дополнительные методы интенсивной терапии

- **Экстракорпоральная детоксикация**
- **Глюкокортикоиды**
- **Ингибиторы свободных радикалов**

Экстракорпоральная детоксикация

гемофильтрация и плазмаферез.

Глюкокортикоиды

- Глюкокортикоиды применялись в лечении септического шока, начиная с 50-х годов.
- С расшифровкой механизмов контроля синтеза и секреции цитокинов появились новые аргументы в пользу их применения, но уже в весьма умеренных дозах 60-120 мг *преднизолона* или 200 мг *гидрокортизона* в сутки.

Ингибиторы свободных радикалов

Их назначение показано в силу активации при сепсисе процессов свободно-радикального окисления и развития дисбаланса в системе перекисного окисления липидов, усиливающего структурные органические повреждения.

Для повышения антиокислительного потенциала возможно применение витамина С, токоферола.