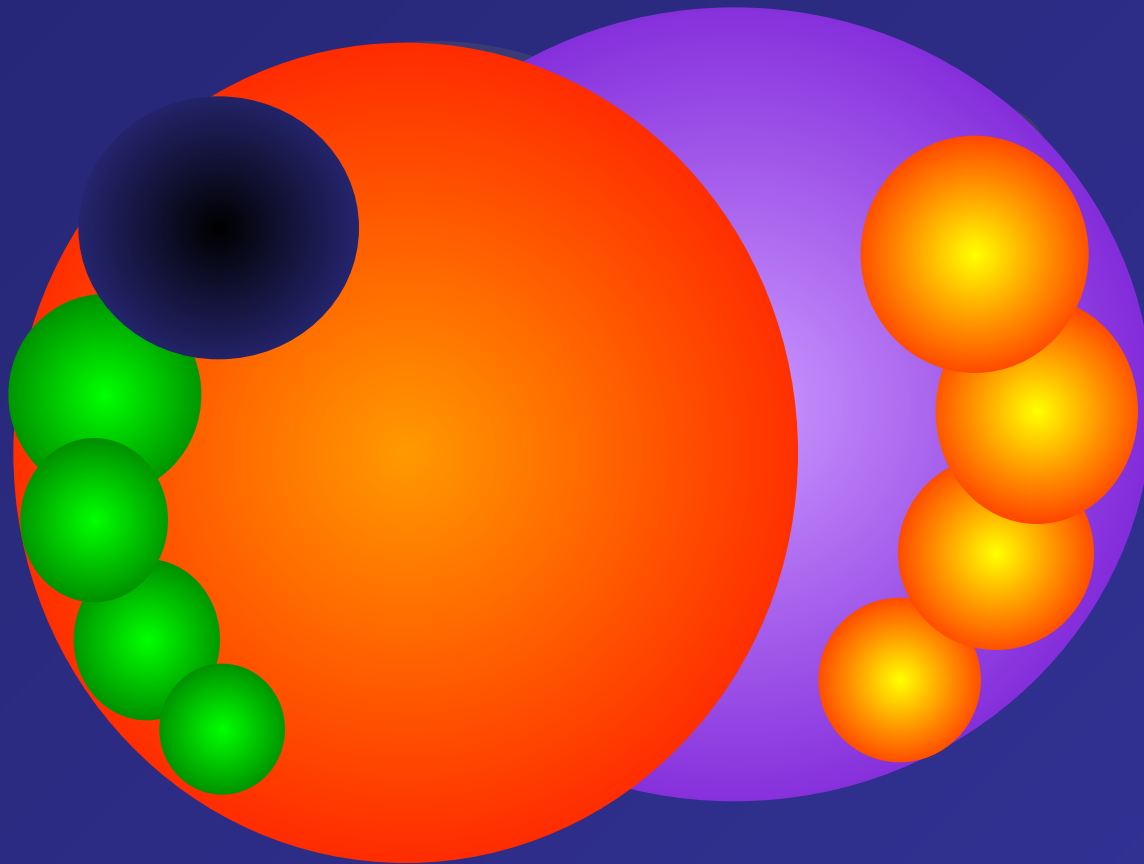
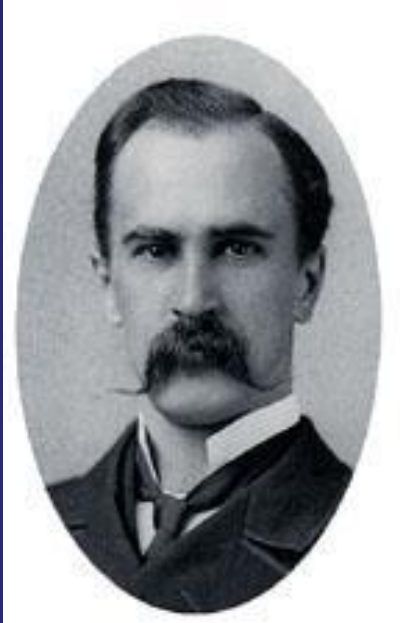


Сепсис

Современный взгляд на проблему



Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую)



«За исключением некоторых случаев, пациент скорее умирает от ответа организма на инфекцию, чем от самой инфекции.»

Sir William Osler – 1904

Критерии диагностики сепсиса и классификация (ACCP/SCCM)

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции	<u>Характеризуется 2-мя или более из следующих признаков:</u> t тела ≥ 38 или $\leq 36^{\circ}$ C ЧСС > 90 в 1 мин ЧД > 20 в 1 мин Лейкоциты > 12 тысяч или < 4 тысяч, или незрелые формы $> 10\%$
Сепсис	Наличие очага инфекции и 2-х или более признаков синдрома системного воспалительного ответа
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии (олигурия, повышение концентрации лактата)

Критерии диагностики сепсиса и классификация

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
Рефрактерный септический шок	Артериальная гипотония, сохраняющаяся несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

От Инфекции к Тяжелому Сепсису

Инфекция

Сепсис

Тяжелый Сепсис

Синдром Системного
Воспалительного ответа
на инфекцию

Сепсис с ≥ 1 органной
дисфункцией:

- Сердечно-сосудистая
- Дыхательная
- Почечная
- Печеночная
- Гематологическая
- Поражение ЦНС
- Метаболический ацидоз

Bone et al. *Chest*. 1992;101:1644

Wheeler and Bernard. *New Engl J Med* 1999; 340:207

Тяжелый Сепсис: Сложный и непредсказуемый Клинический Синдром

Непредсказуемое течение и прогрессирование заболевания

- Высокий уровень смертности (28%-50%, > 80% при синдроме ДВС с уровнем тромбоцитов < 30 000)



Бактериемия и сепсис

- Бактериемия является одним из возможных, но необязательных проявлений сепсиса
- При использовании самых современных микробиологических технологий частота выявления бактериемии не превышает 45% даже у самых тяжелых больных

Эпидемиология сепсиса

- Сепсис является причиной 2% всех поступлений в стационар
- Частота сепсиса – 3 случая на 1000 человек в год, а тяжелого сепсиса – 1 : 1000 человек в год
- Общая частота сепсиса возрастает \approx на 10% в год
- Пациенты с сепсисом составляют от 6 до 37% больных ОРИТ

Эпидемиология сепсиса

- В США ежегодно диагностируется более 700.000 случаев тяжелого сепсиса (около 2.000 случаев ежедневно)
- Септический шок развивается в 58% случаев тяжелого сепсиса
- Сепсис является основной причиной смерти в ОРИТ некоронарного профиля

Наиболее частые источники тяжелого сепсиса

- Патология органов дыхания – 40-50%
- Абдоминальная патология – 20-40%
- Инфекции мягких тканей
- Урологические заболевания
- Гинекологические заболевания
- Ангиогенный сепсис
- Менингеальный сепсис

Этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (нозокомиальная пневмония вне ОРИТ)	Streptococcus pneumoniae, Enterobacteriaceae (Klebsiella spp, E.coli), Staphylococcus aureus
Легкие (нозокомиальная пневмония в ОРИТ)	Pseudomonas aeruginosa, Staph.aureus, Enterobacteriaceae, Acinetobacter spp.
Брюшная полость	Enterobacteriaceae, Bacteroides spp., Enterococcus spp., Streptococcus spp.
Кожа и мягкие ткани	Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., Enterobacteriaceae
Почки	Enterobacteriaceae, Enterococcus spp.

Этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Ротоглотка и синусы	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., анаэробы
Состояние после спленэктомии	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae
Внутривенный катетер	Staphylococcus epidermis, Staphylococcus aureus, реже Enterococcus spp., Candida spp.

Патогенез сепсиса

- Неконтролируемое распространение из первичного очага инфекции воспалительных медиаторов
- Активация медиаторами макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов в различных органах и тканях
- Повреждение активированными клетками эндотелия
- Снижение органной перфузии и доставки кислорода к тканям

Патогенез сепсиса

- Основным провоспалительным медиатором является ФНО:
 - Повышает прокоагулянтные свойства эндотелия
 - Активирует адгезию нейтрофилов
 - Индуцирует синтез цитокинов
 - Стимулирует катаболизм

Патогенез сепсиса. СВР.

- Локальная продукция цитокинов Т-клетками и активированными в ответ на действие микроорганизмов
- Выброс цитокинов в системный кровоток, стимуляции ими образования в эндотелии молекул адгезии
- Генерализация воспалительной реакции

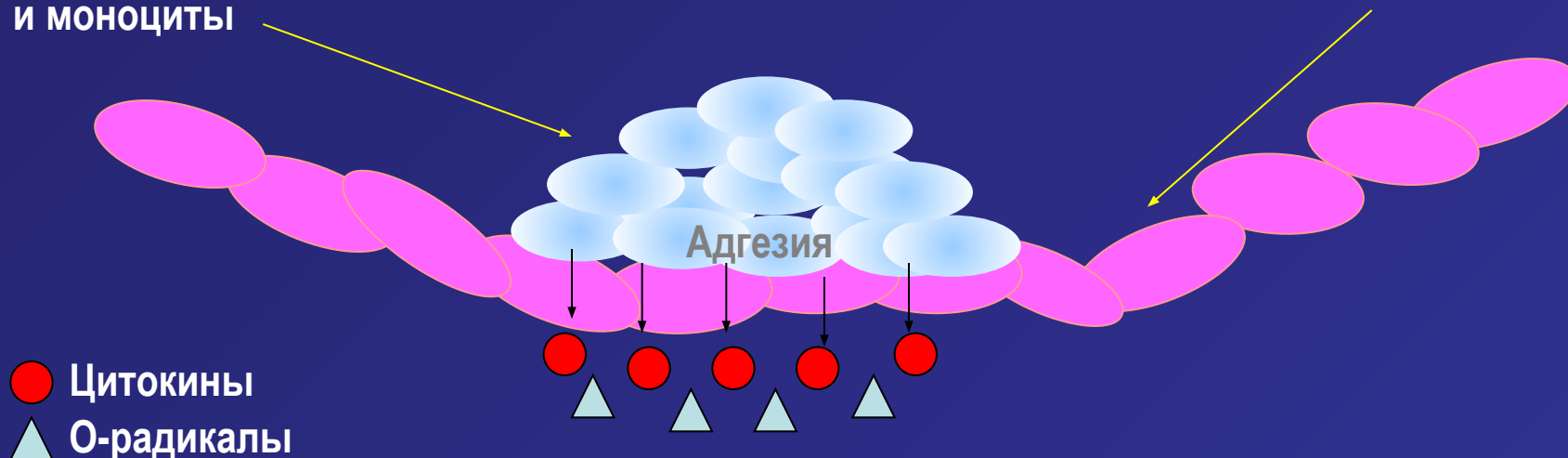
Патогенез сепсиса

- Генерализация повреждающих эффектов опосредована широкой распространенностью рецепторов к ФНО
- Скорость развития септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии, т.к. она способствует резкому увеличению числа цитокиновых рецепторов на поверхности клеток

Системный воспалительный ответ – тотальное повреждение эндотелия

Активированные нейтрофилы
и моноциты

Эндотелий



Тотальное повышение проницаемости эндотелия

Патогенез сепсиса

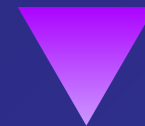
- В генезе сосудистой недостаточности ведущая роль отводится оксиду азота (NO), концентрация которой увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов ФНО и ИЛ-1
- Затем начинается секреция NO клетками гладкой мускулатуры сосудов
- При сепсисе зоны вазодилатации в микроциркуляторном русле чередуются с зонами вазоконстрикции

Тяжелый сепсис: патогенез

*Эндотелиальная дисфункция тромбоз в
системе микроциркуляции*



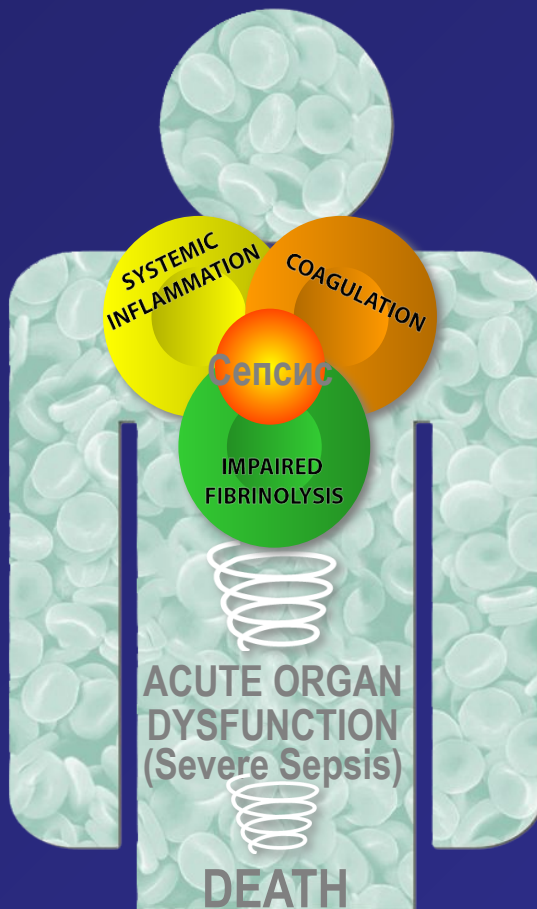
Гипоперфузия / Ишемия



*Острая органная дисфункция
(Тяжелый сепсис)*



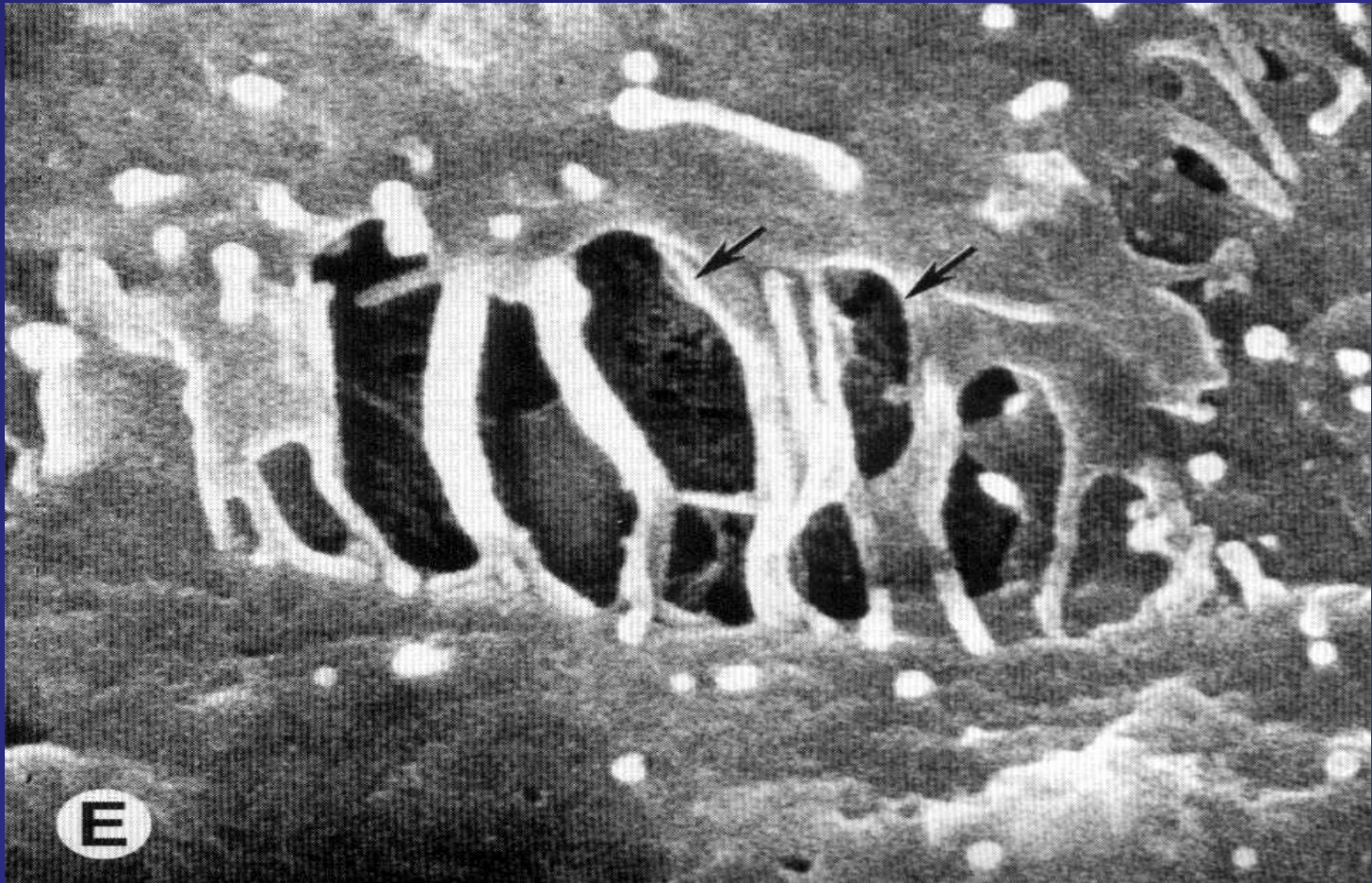
Смерть



Электронная микроскопия: эндотелий в нормальном состоянии



Электронный микроскопия эндотелия : после развития воспалительной реакции

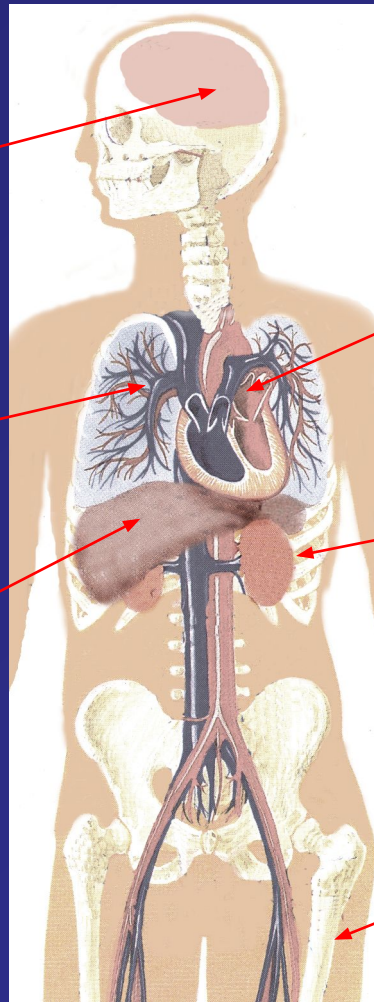


Острая Органная Дисфункция как маркер тяжелого сепсиса

Нарушение
сознания:
от спутанного
сознания,
психотических
нарушений
до комы

Одышка
 $PaO_2 < 70$ мм рт.ст.
 $SaO_2 < 90\%$
 $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ при
СОЛП и
 ≤ 200 при ОРДС

Желтуха
↑ Печеночные
ферменты
↓ Альбумин
↑ Протромбиновое
время



Тахикардия
Гипотония
↑ ЦВД
↑ ДЗЛА

Олигурия
Анурия
↑ Креатинин

↓ Тромбоциты
↑ ПВ/АЧТВ
↓ Протеин С
↑ D-димер

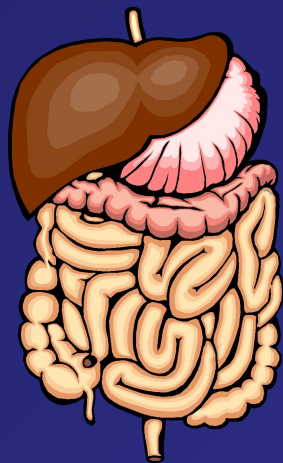
Критерии органной дисфункции при сепсисе

Система (орган)	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно - сосудистая	$АД_{сис\tau} < 90$ мм.рт.ст или $АД_{сред} < 60$ мм.рт.ст в течение не менее 1 часа
Мочевыделительная	Диурез $< 0,5$ мл/кг/час на фоне адекватной инфузионной терапии или повышение уровня креатинина в 2 раза от N
Дыхательная	Респираторный индекс $(PаO_2 / F_iO_2) \leq 250$ или наличие билатеральных очаговых инфильтратов на Rg или необходимость проведения ИВЛ
Печень	Увеличение содержания билирубина > 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в 2 и более раза от N

Критерии органной дисфункции при сепсисе

Система (орган)	Клинико-лабораторные критерии
Свертывающая система	Число тромбоцитов < 100.000 или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней
Метаболическая дисфункция	pH \leq 7,3, дефицит оснований > 5 мЭкв/л, лактат плазмы в 1,5 раза выше нормы
ЦНС	Оценка по шкале Глазго менее 15 баллов

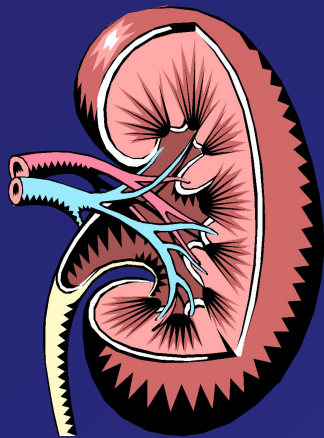
Органная дисфункция ЖКТ / печень



- ❑ Нарушение спланхического кровотока (мезентериально - портальный бассейн)
- ❑ Ишемия
- ❑ Парез кишечника
- ❑ Транслокация бактерий и токсинов
- ❑ Ишемия печени с развитием печеночной паренхиматозной недостаточности
- ❑ Холестаз

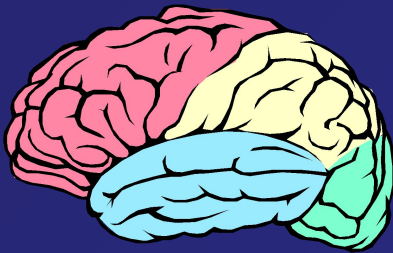
Органная дисфункция

Почечная недостаточность



- Ишемия почек
- Острый тубулярный некроз
- Олигоурия
- Анурия

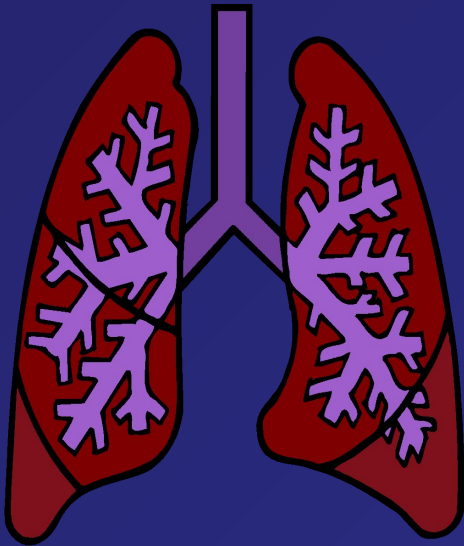
Органная дисфункция



- нарушения свертывания вследствие потребления факторов гемостаза

- Изменения ЦНС у 23% пациентов с сепсисом, у пожилых $> 50\%^*$ от спутанного сознания до комы
- Тромбоцитопения ($< 80\ 000$ или снижение на 50% в течение последних 3 дней)
- ДВС (3 и $>$ из следующих критериев: петехии или пурпура, тромбоциты $< 80\ 000$ или их снижение на 50% в течение последних 3 дней, ПВ < 21 сек., D-димер > 8 мкг/мл, протеин С $< 40\%$)

Органная дисфункция ОРДС



- ❑ Повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны легких воспалительными цитокинами и др медиаторами воспаления
- ❑ Значительное повышение проницаемости основной мембраны с эксудацией в полость альвеол жидкости, богатой белком; отек интерстиция (синдром капиллярной утечки)
- ❑ Формирование гиалиновых мембран
- ❑ Снижение продукции сурфактанта и ускорение его распада с развитием микроателектазов вследствие коллапса альвеол в конце выдоха
- ❑ Развитие фиброзирующего альвеолита
- ❑ ИВЛ и гипероксия могут способствовать прогрессированию патологического процесса

Органная Дисфункция Септический Шок

- ❑ Снижение тонуса гладких мышц ведет к венозной и артериальной дилатации, снижается АД

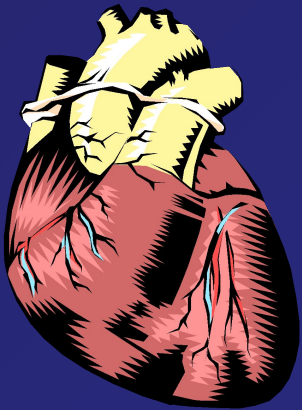


- ❑ Компенсаторно повышается сердечный выброс и ЧСС
Сердце вынуждено работать с усилием для поддержания минутного объема (гипердинамическая фаза)



- ❑ Снижение сократительной способности миокарда и сердечного выброса вследствие повышенной нагрузки в условиях интоксикации, тканевой гипоксии и метаболического ацидоза (гиподинамическая фаза)

- ❑ САД < 90 мм.рт.ст., Ср.АД < 60 мм.рт.ст, признаки гипоперфузии органов, резистентность к инфузии жидкости, зависимость от вазопрессоров (допамин, норадреналин)



Основные положения интенсивной терапии

- Эффективная интенсивная терапия сепсиса возможна только при условиях:
 1. Полноценной хирургической санации очага инфекции
 2. Адекватной антимикробной терапии
- Неадекватная стартовая антимикробная терапия является независимым фактором риска летального исхода у больных с сепсисом

Направления интенсивной терапии сепсиса, эффективность которых является доказанной

- Антимикробная терапия
- Коррекция гемодинамики
- Респираторная поддержка
- Нутритивная поддержка
- Гидрокортизон в «малых» дозах
- Активированный протеин при тяжелом сепсисе или недостаточности 2-х и более систем
- Профилактика осложнений (стресс-язвы и т.д.)
- Экстракорпоральная детоксикация

Не могут быть рекомендованы для использования в клинической практике в силу отсутствия клинических и экспериментальных доказательств эффективности:

- Гемосорбция
- Лимфосорбция
- Дискретный плазмоферез
- Ультрафиолетовое и лазерное внутрисосудистое облучение крови, лимфы, плазмы
- Инфузии озонированных растворов
- Иммуноглобулины для внутримышечного введения
- Эндолимфатическое введение антибиотиков

(Рекомендации конференции специалистов по антимикробной терапии по классификации, диагностике, профилактике и лечению сепсиса (2-3.10.01г. Москва)

Гемодинамическая поддержка

- Инфузионная терапия – стартовое мероприятие поддержания гемодинамики (прежде всего, сердечного выброса)
- Основные задачи инфузионной терапии при сепсисе –
 - 1) восстановление адекватной тканевой перфузии,
 - 2) нормализация клеточного метаболизма,
 - 3) снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов

Гемодинамическая поддержка

- При сепсисе с ПОН и септическом шоке в первые 6 часов после поступления необходимо стремиться достичь:
 - ЦВД – 8-12 см.вод.ст
 - АДср > 65 мм.рт.ст
 - Диурез $\geq 0,5$ мл/кг/час
 - Гематокрит $\geq 30\%$
 - Сатурация крови в ВПВ $\geq 70\%$

Гемодинамическая поддержка

- Для инфузионной терапии используются растворы и коллоидов, и кристаллоидов
- Объем инфузионной терапии определяется индивидуально
- Объем инфузии кристаллоидов должен превышать объем инфузии коллоидов в 3-4 раза
- Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) с молекулярной массой 130 / 0,4 имеют преимущество перед декстранами в силу меньшего риска капиллярной утечки и отсутствия негативного влияния на гемостаз

Аллергические реакции после введения коллоидов (%)



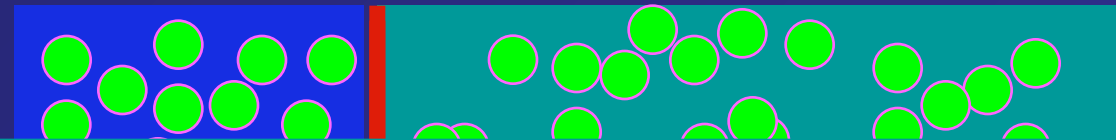
Проспективное многоцентровое исследование (~20.000 больных)

(Laxenaire et al.,
1994)

Гипоальбуминемия при системном воспалении

Внутрисосудистый

Интерстициальный



Капиллярная утечка: Отсутствие градиента альбумина между двумя пространствами

Вывод: У пациента с сепсисом наличие гипоальбуминемии является синонимом выраженной капиллярной утечки

Изначально дефицита альбумина нет



Метаболизм / Синтез

Альбумин в качестве маркера синдрома «утечки»

Утечка меченого альбумина из сосудистого русла меньше при экспериментальном септическом шоке на фоне ГЭК –130, чем ГЭК – 200 / 0,5

G.Marx et al. Anesth Analg 2006;34:3005-3110

Альбумин и системное воспаление

Оценка 2-х вариантов инфузионной терапии

J.Boldt et al. Anesth Analg 2006;103:191-199

	Альбумин	ГЭК - 130 / 0.4	Рингер	ИЛ-6
1-я группа	3960±590	-	5070±1030	↑ ↑ ↑
2-я группа	-	3500±530	4550±880	↔

Гемодинамическая поддержка

- Применение альбумина при критических состояниях может способствовать повышению летальности (категория доказательств «В»)
- При инфузии альбумина увеличение КОД имеет транзиторный характер, затем за счет синдрома капиллярной утечки происходит экстравазация альбумина (*rebound syndrome*)
- Показанием для инфузии альбумина является его снижение ниже уровня 21 г/л и отсутствие признаков утечки

Минимальная концентрация
гемоглобина у пациентов с тяжелым
сепсисом должна быть в пределах
90-100 г/л

Гемодинамическая поддержка

- Низкое перфузионное давление требует немедленного включения препаратов, повышающий сосудистый тонус (ОПСС) и имеющих положительный инотропный эффект
- Препараты выбора – допамин и / или норадреналин

Гемодинамическая поддержка

- Допамин в дозах < 5 мкг/кг/мин стимулирует допаминергические рецепторы почечных, мезентериальных сосудов, вызывая их дилатацию, увеличение гломерулярной фильтрации и экскреции Na^+
- Допамин в дозах до 10 мкг/кг/мин увеличивает сердечный выброс с минимальным воздействием на ОПСС
- Допамин в дозах > 10 мкг/кг/мин оказывает α -адренергический эффект, что приводит к артериальной вазоконстрикции

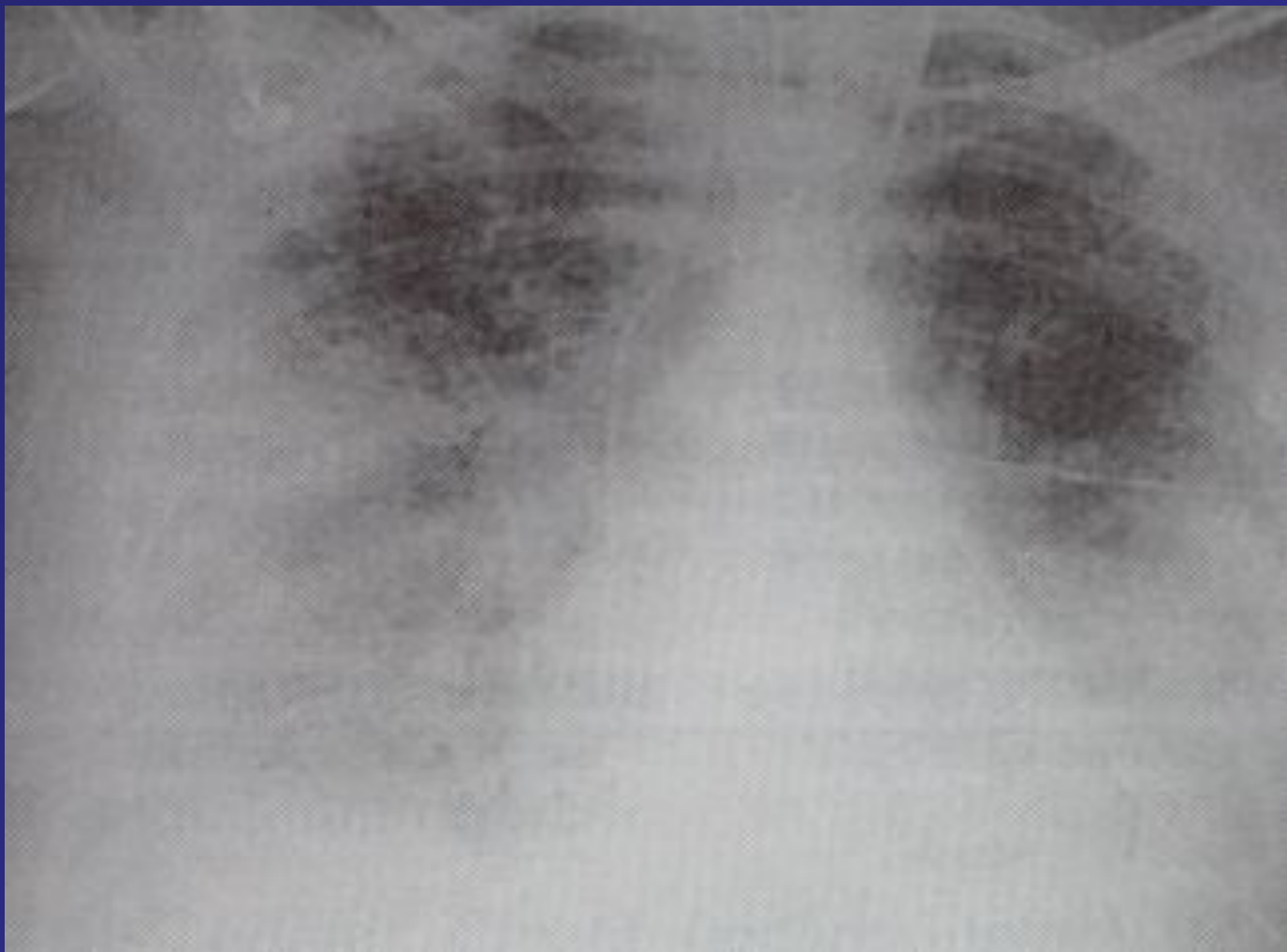
Гемодинамическая поддержка

- Адреналин – адренергический препарат с наиболее выраженными побочными эффектами
- Увеличение АД_{сред.}, ЧСС, сердечного выброса сопровождается тахикардиями, снижением чревного кровотока, гиперлактатемией
- Применение адреналина должно быть ограничено случаями рефрактерности к другим катехоламинам (или их отсутствием)

Респираторная поддержка

- Легкие – один из основных органов-мишеней, поражаемых при сепсисе
- ОДН – один из ведущих компонентов полиорганной дисфункции
- Клинические проявления соответствуют синдрому ОПЛ (двусторонние инфильтраты в легких, гипоксемия), а при прогрессировании – ОРДС
- При ОПЛ респираторный индекс $P_{aO_2} / F_{iO_2} \approx 200-250$, при ОРДС ≤ 150

ОРДС



Респираторная поддержка

- При снижении респираторного индекса < 200 показаны интубация трахеи и начало ИВЛ
- При респираторном индексе 200-250 показания к переводу на ИВЛ определяются индивидуально

Респираторная поддержка

- При высокообъемной ИВЛ (ДО – 12 мл/кг) возможно усиление секреции цитокинов легкими и утяжеление ПОН
- Необходимо придерживаться концепции безопасной ИВЛ:
 - Пиковое давление < 35 см.вод.ст
 - $FiO_2 < 0,6$
 - ДО < 6 мл/кг

Респираторная поддержка

- Критерии адекватности ИВЛ при сепсисе:
 - $PaO_2 > 60$ мм.рт.ст
 - $SaO_2 > 93\%$
 - $PvO_2 - 35-45$ мм.рт.ст
 - $SvO_2 > 55\%$

Респираторная поддержка

- Одним из эффективных методов оптимизации газообмена является проведение ИВЛ в положении пациента на животе («*Prone Positioning*»)

Нутритивная поддержка

- Развитие ПОН при сепсисе сопровождается проявлениями гиперметаболизма
- При этом покрытие энергетических потребностей организма происходит за счет деструкции собственных клеток, что усугубляет органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз

Нутритивная поддержка

- НП предотвращает развитие белково-энергетической недостаточности
- Включение энтерального питания в комплекс ИТ:
 - предупреждает транслокацию флоры из кишечника
 - повышает функциональную активность энтероцита и защитные свойства слизистой
 - снижает степень эндотоксикоза и риск вторичной инфекции

Нутритивная поддержка

- Необходимо руководствоваться следующими рекомендациями:
 - в острой фазе – 25-35 ккал/кг/24 часа
 - в фазе стабильного гиперметаболизма – 35-50 ккал/кг/24 часа
 - глюкоза – менее 6 г/кг/24 часа
- Раннее начало НП (в сроки 24-36 часов) более эффективно, чем с 3-4 суток интенсивной терапии

Нутритивная поддержка

- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:
 - рефрактерный шок (доза допамина > 15 мкг/кг/мин и АД сист. < 90 мм.рт.ст.)
 - Непереносимость сред для проведения НП
 - Тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия
 - Некорригированная гиповолемия
 - Декомпенсированный метаболический ацидоз

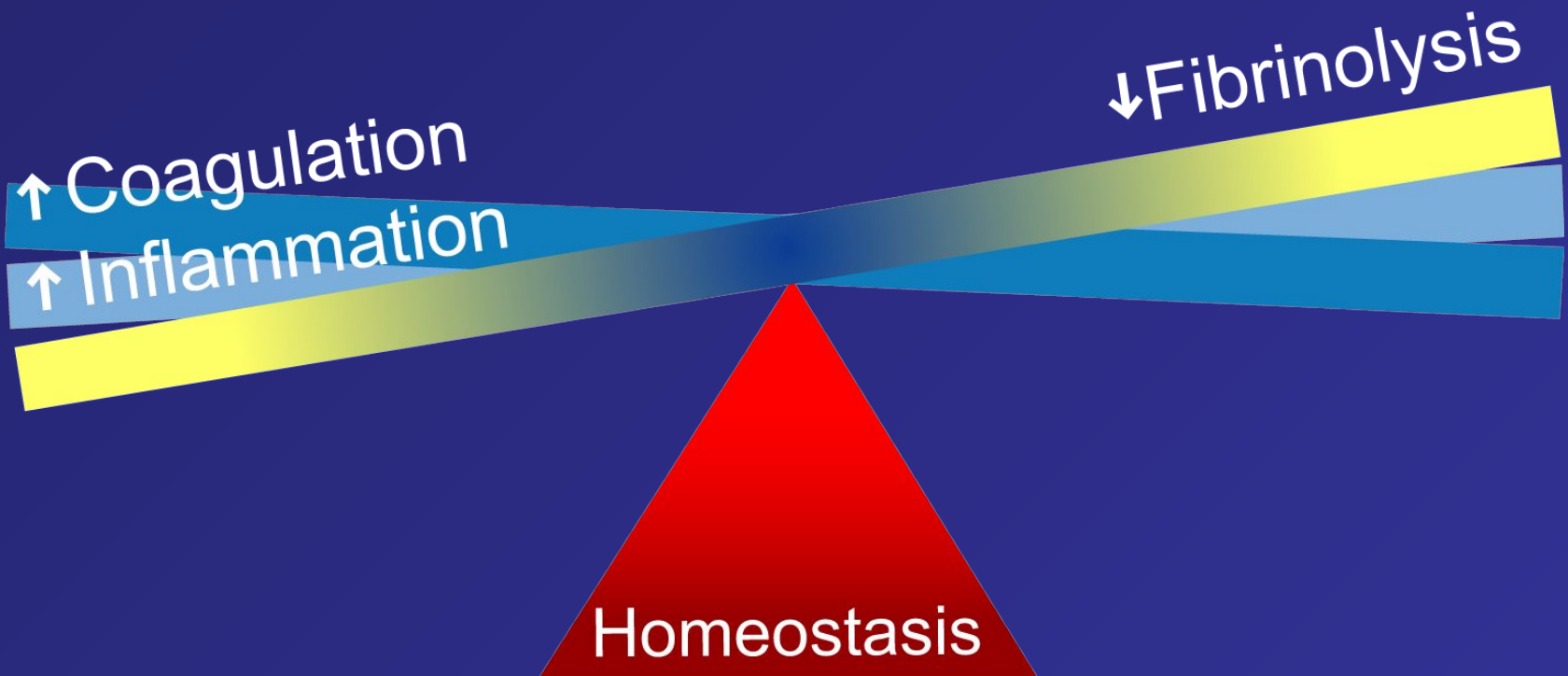
Контроль гликемии

- Высокий уровень гликемии и необходимость инсулинотерапии являются факторами неблагоприятного исхода у больных с сепсисом
- Необходимо стремиться к поддержанию уровня гликемии в пределах 4,5-6,1 ммоль/л
- При гликемии $> 6,1$ ммоль/л должна проводиться инфузия инсулина в дозе 0,5-1 Ед/час

Кортикостероиды (ГКС)

- Применение ГКС (преднизолон, дексаметазон) при отсутствии клиники септического шока и /или адреналовой недостаточности не обосновано и опасно увеличением риска госпитальной инфекции
- Добавление гидрокортизона (240-300 мг/сут.) на протяжении 5-7 дней к комплексу ИТ септического шока способствует стабилизации гемодинамики, отмене вазопрессоров, снижению летальности

Нарушения гомостаза при тяжелом сепсисе



Carvalho AC, Freeman NJ. *J Crit Illness*. 1994;9:51-75; Kidokoro A et al. *Shock*. 1996;5:223-8; Vervloet MG et al. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24:33-44.

Молниеносная пурпура



ДВС

Сепсис на фоне пневмонии, вызванной
Streptococcus Pneumoniae



Активированный протеин С (зигрис)

- Одно из ключевых проявлений сепсиса – нарушение гемокоагуляции (активация коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза)



- Гипоперфузия и органная дисфункция

Активированный протеин С

- ❑ Снижает высвобождение цитокинов из моноцитов
- ❑ Блокирует адгезию лейкоцитов
- ❑ Обладает противовоспалительным действием, обусловленным подавлением ФНО, а также ограничением тромбин-индуцированной воспалительной реакции в эндотелии капилляров
- ❑ Оказывает антикоагулянтное действие за счет угнетения Va и VIIIa факторов свертывания и активации фибринолиза

Активированный протеин С (зигрис)

- Введение в дозе 24 мкг/кг/час в течение 96 часов снижает риск летального исхода на 19,4% (категория доказательств А)
- Показания к применению АПС – сепсис тяжестью более 25 баллов по шкале APACHE II или развитие 2-х компонентной полиорганной недостаточности
- Обязательное условие – устранение очага инфекции и как можно более раннее начало инфузии АПС

Эндогенный активированный протеин С модулирует коагуляцию, фибринолиз и воспаление при тяжелом сепсисе

Активированный протеин С

Активированный протеин С

Коагуляция ▯ Воспаление
▯

▯ Фибринолиз

Гомеостаз

Иммунозаместительная терапия

- Внутривенное введение иммуноглобулинов при тяжелом сепсисе и септическом шоке является единственным доказанным методом иммунокоррекции при сепсисе
- Иммуноглобулины IgG и IgM ограничивают действие провоспалительных цитокинов, повышают клиренс эндотоксинов, усиливают эффект бета-лактамовых антибиотиков

Иммунозаместительная терапия

- Наилучший эффект зарегистрирован при использовании комбинации IgG и IgM – «ПЕНТАГЛОБИН» (категория доказательств А)
- Стандартный режим дозирования – 3-5 мл/кг/сутки в течение 3-х дней подряд
- Показания: тяжелый сепсис с индексом тяжести по APACHE II – 20-25 баллов

Профилактика тромбоза глубоких вен

- Профилактика ТГВ существенно влияет на результаты лечения больных с сепсисом
- Препараты выбора для профилактики – низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Профилактика образования стресс-язв ЖКТ

- Частота возникновения стресс-язв у пациентов в критическом состоянии без профилактики может достигать 50-52%
- Летальность при кровотечениях из стресс-язв ЖКТ составляет 64-87%
- Профилактика – назначение ингибиторов протонной помпы и раннее начало энтерального питания

Методы экстракорпоральной детоксикации

- Метод выбора – гемодиализация. Позволяет элиминировать:
 - провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-1,6,8)
 - анафилотоксины C3a, C5a
 - креатинфосфокиназу
 - трансаминазы
 - циркулирующие иммунные комплексы

Тяжелый сепсис:

Стандарты терапии и снижение смертности

- Ранняя адекватная **антибактериальная терапия** и устранение очага инфекции
- При СОЛП/ОРДС **снижение объема вентиляции при РЕЕР до 6 мл/кг** (> в контрольной группе 10-15 мл/кг) привело к снижению смертности с 71% до 38%
- Внедрение ранней целенаправленной терапии - быстрое, в течение 6 часов с момента развития шока, достижение нормальных значений ЦВД (8-12 см вод. ст.) посредством вolemического возмещения, а также > Ht до 30% при анемии и сатурации Hb крови из подключичной вены (ScvO₂) более 70% за счет постепенного повышения скорости введения добутамина (до 20 мкг/кг/мин), привело к снижению 28 дневной летальности с 49.2% до 33.3%

Тяжелый сепсис:

Стандарты терапии и снижение смертности

- **Строгий контроль гликемии (цель нормогликемия).** Смертность в группе интенсивной инсулинотерапии была почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе
- Средние дозы кортикостероидов (гидрокортизон 200-300 мг/день в виде нескольких болюсов) при рефрактерном септическом шоке особенно у пациентов с относительной адреналовой недостаточностью позволили снизить смертность при септическом шоке с **63%** (плацебо) до **53%**