

Сепсис: история

2735 лет до нашей эры -
китайский император
Шень Нунг предложил
использовать препарат
чанг-шань при лихорадке



Сепсис: история

4-й век до нашей эры – роль лихорадки при инфекции – Гиппократ

Сепсис - гниение

1-2 век нашей эры – воспаление: *rubor et tumor cum calore et dolore*

Шок

Сепсис: история

- 16-й век – хирургические вмешательства при инфицированных ранах – Паре
- 1841-47 гг. – внедрение методов антисептики
- 1879-80 гг. – идентификация микроорганизмов в крови больных с сепсисом - Пастер

Сепсис: история

- 1882 г. – открытие фагоцитоза – Мечников
- 1906 г. – открытие антител к эндотоксину – Безредка

Сепсис: история

- 1928 г. -
открытие пенициллина
- Флеминг
- 1989 г. – современные
определения сепсиса –
Боун



Сепсис

Wheeler AP et al. *NEJM* 1999;340:207-214

Angus DC et al. *Crit Care Med* 2001;29:S109-S116

Vincent JL et al. *Crit Care* 2002;6:S1-S18

Annan D et al. *Lancet* 2005;365:63-78

- Частота в год - 3 случая на 1000 чел.
- Частота каждый год возрастает на 9%
- Сепсис – 2% поступлений в стационар
- Основная причина летальных исходов в ОРИТ
- Неконтролируемая системная реакция в ответ на инфекционный процесс
- Быстро переходит в тяжелый сепсис с летальностью 30-50%

Сепсис: патогенез

Сепсис: концепция **PIRO** (Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction)

Предрасположенность: генетические факторы, иммунный дисбаланс, сопутствующая патология, возраст, пол, социально-экономические факторы

Инфекция

Реакция воспаления

Органная дисфункция

Интенсивная терапия



Генетические факторы и воспаление

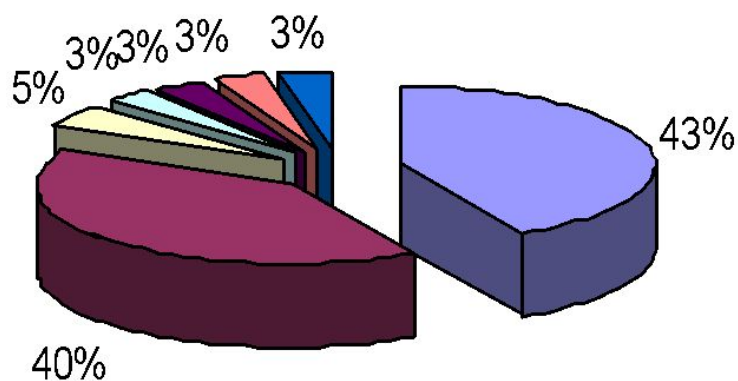
Fang XM et al. *Crit Care Med* 1999;27:1330-1334

Hotchkiss RS et al. *NEJM* 2003;348:138-150



Сепсис: ИСТОЧНИКИ

Kirov MY et al. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001;45:65.



- Легочный
- Абдоминальный
- Мягкие ткани
- Урологический
- Гинекологический
- Сосудистый
- Инфекции ЦНС

Характер инфекционного процесса при сепсисе

Cohen J et al. *J Infect Dis* 1999;180:116-121

Annane D et al. *Lancet* 2005;365:63-78

- Грам (-) сепсис – 25-30%
- *E. coli* – 9-27%
- *Pseudomonas aeruginosa* – 8-15%
- *Klebsiella pneumonia* – 2-7%
- Прочие энтеробактерии – 6-16%
- *Haemophilus influenzae* – 2-10%
- Анаэробы - 3-7%
- Прочие Грам (-) бактерии – 3-12%

Характер инфекционного процесса при сепсисе

Cohen J et al. *J Infect Dis* 1999;180:116-121

Annan D et al. *Lancet* 2005;365:63-78

- Грам (+) сепсис – 30-50%
- *Staphylococcus aureus* – 19-36%
- Прочие стафилококки – 1-3%
- *Streptococcus pneumoniae* – 9-12%
- Прочие стрептококки – 6-11%
- *Enterococcus* – 3-13%
- Анаэробы - 1-2%
- Прочие Грам (+) бактерии – 1-5%

Характер инфекционного процесса при сепсисе

Cohen J et al. *J Infect Dis* 1999;180:116-121

Annane D et al. *Lancet* 2005;365:63-78

- Смешанная бактериальная флора – 25%
- Грибы (*Candida* и др.) – 1-5%
- Вирусы – 1-4%
- Простейшие – 1-3%

Характер инфекционного процесса при сепсисе

Cohen J et al. *J Infect Dis* 1999;180:116-121

Annan D et al. *Lancet* 2005;365:63-78

- Инфекция подтверждена результатами посевов лишь в 55% случаев
- Течение сепсиса часто не зависит от характера возбудителя

Грам (-) сепсис

Opal SM et al. *Crit Care Med* 1999;27:1608-1616

- Ключевой токсический фактор - липополисахарид (LPS)

Грам (+) сепсис

Opal SM et al. *Crit Care Med* 1999;27:1608-1616

Noursadeghi M et al. *J R Coll Physicians* 2000;38:417-432

- Компоненты клеточной стенки – экзотоксины
 - липотейхоевая кислота
 - пептидогликан

Сепсис: микрофлора

Angus DC et al. *Crit Care Med* 2001;29:S109-S116

- Вирусы – лейкопения
- Грибы – риск при комплексной а/б терапии, пребывании в ОРИТ >4 дней, ИВЛ >48 ч, катетеризации центральной вены, парентеральном питании, абдоминальном сепсисе, нейтропении, сопутствующей патологии
- Кандидемия - летальность 30-40%

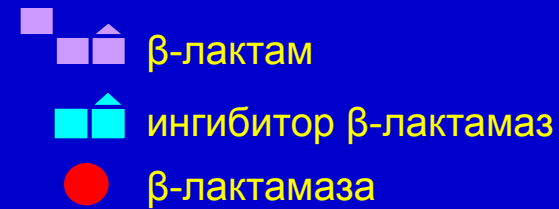
Сепсис: микрофлора

Finch RG. *J R Coll Physicians* 2000;34:528-532

- Резистентность микрофлоры к антибиотикам повышает частоту летальных исходов
- Нозокомиальная инфекция - 9% госпитализированных больных
 - мультирезистентный *Staphylococcus aureus*
 - ванкомицин-резистентные энтерококки
 - антибиотик-резистентные Грам (-) бактерии

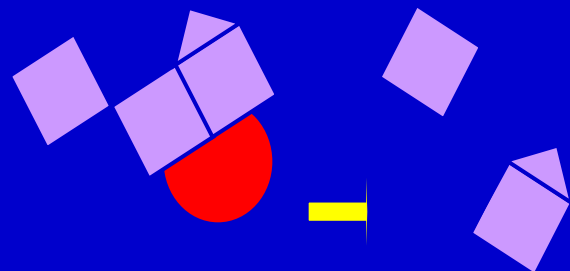
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ β -ЛАКТАМАЗ

Williams JD. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12(Suppl 1):S3-S7.



Без ингибитора

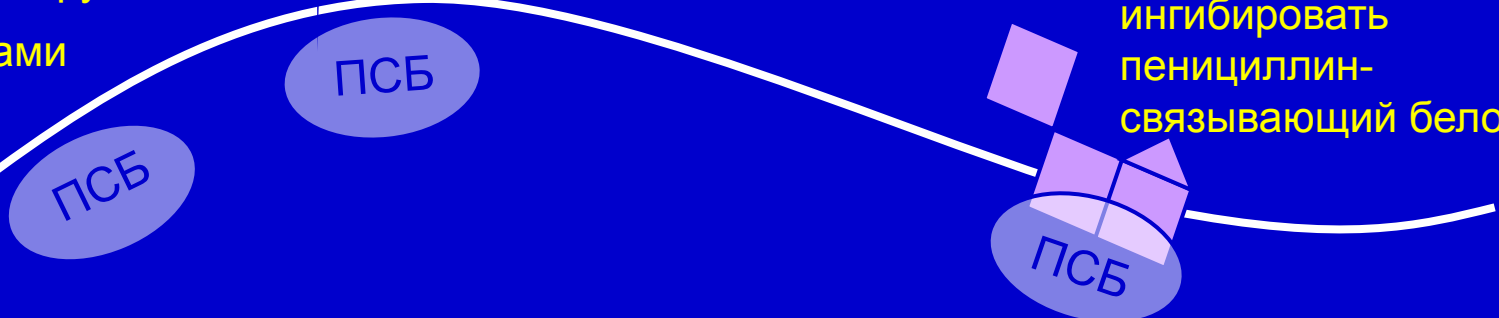
С ингибиторами



β -лактам разрушается
 β -лактамазами

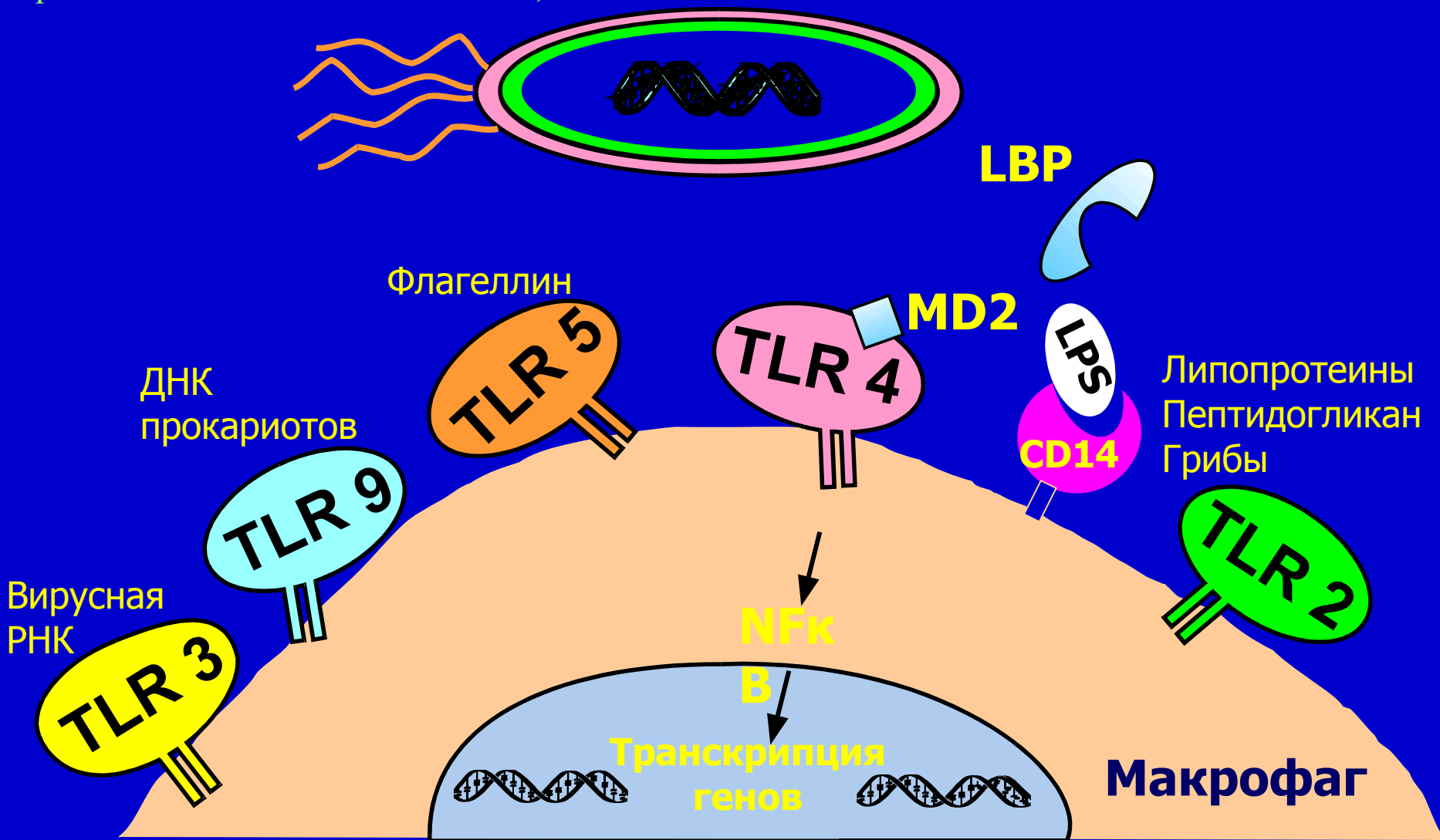
Ингибитор
инактивирует
 β -лактамазу

β -лактам может
ингибировать
пенициллин-
связывающий белок



Сепсис: модуляция транскрипции генов

Opal SM et al. *Crit Care Med* 2003;21:S57-S64



Сепсис и воспаление



Дисфункция митохондрий при сепсисе

Fink MP et al. *Intensive Care Med* 2002;28:369-375

- Нарушение метаболизма возникает даже при адекватной перфузии тканей и нормальном АД
- Возникновение тканевой гипоксии в результате нарушения усвоения кислорода
- Медиаторы воспаления могут угнетать внутреннее дыхание на уровне митохондрий
- Дисфункция митохондрий играет важную роль в полиорганной недостаточности

Патогенез сепсиса и септического шока

Инфекционный агент



Медиаторы воспаления

NF-κB, цитокины (TNF, IL), эйкозаноиды (TxA₂, PG), лейкотриены, NO, свободные радикалы, протеазы, эндотелины (ET-1) и др.



Патофизиологические эффекты

Скопление лейкоцитов и тромбоцитов, гибель клеток, повреждение эндотелия, ↑ проницаемости капилляров, системная гипотензия, легочная гипертензия и отек легких, ДВС, ПОН

Системная воспалительная реакция - 2 и более
из следующих симптомов в течение 24 ч:

- $t < 36^{\circ}\text{C}$ или $> 38^{\circ}\text{C}$
- ЧСС > 90 уд/мин
- ЧД > 20 в мин

или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст. при спонтанном
дыхании

или потребность в ИВЛ

- лейкоциты $> 12 \times 10^9$ /л или $< 4 \times 10^9$ /л
или $> 10\%$ незрелых форм

Летальность при СВР - до 10%.

Терминология

Сепсис - СВР на фоне инфекции

Летальность - 10-20%

Тяжелый сепсис - сепсис + органная дисфункция, нарушения тканевой перфузии, гипотензия

Летальность - 20-40% , встречается у 6-8% пациентов ОРИТ

Септический шок - тяжелый сепсис + гипотензия, которая не устраняется инфузионной терапией

Летальность - 40-60% , осложняет течение тяжелого сепсиса в 30-50% случаев

Гипотензия:

- АДср < 70 мм Hg (АДсист < 90 мм Hg) в течение по меньшей мере 30 мин несмотря на адекватную инфузионную терапию (ЦВД=N),
или
- использование в течение по меньшей мере 30 мин для поддержания АДср > 90 мм Hg (АДсист > 120 мм Hg) одного или нескольких вазопрессоров:
 - адреналин или норадреналин > 0,05 мкг/кг/мин,
 - допамин > 5 мкг/кг/мин,
 - мезатон > 0,5 мкг/кг/мин

Клиника органной дисфункции - один и более из следующих признаков

(в отсутствие исходной патологии каждой из систем):

- ЦНС - нарушение сознания (*шкала Глазго* < 14 б)
- Дыхательная система - гипоксемия ($PaO_2/FiO_2 < 300$ мм Hg или $SatHbO_2 < 90\%$)
- Почки - олигурия (диурез $< 0,5$ мл/кг/ч) или креатинин $> 0,177$ ммоль/л
- Метаболизм - лактат > 2 ммоль/л или BE < -5
- ЖКТ – о. язвы, парез

Клиника органной дисфункции - один и более из следующих признаков

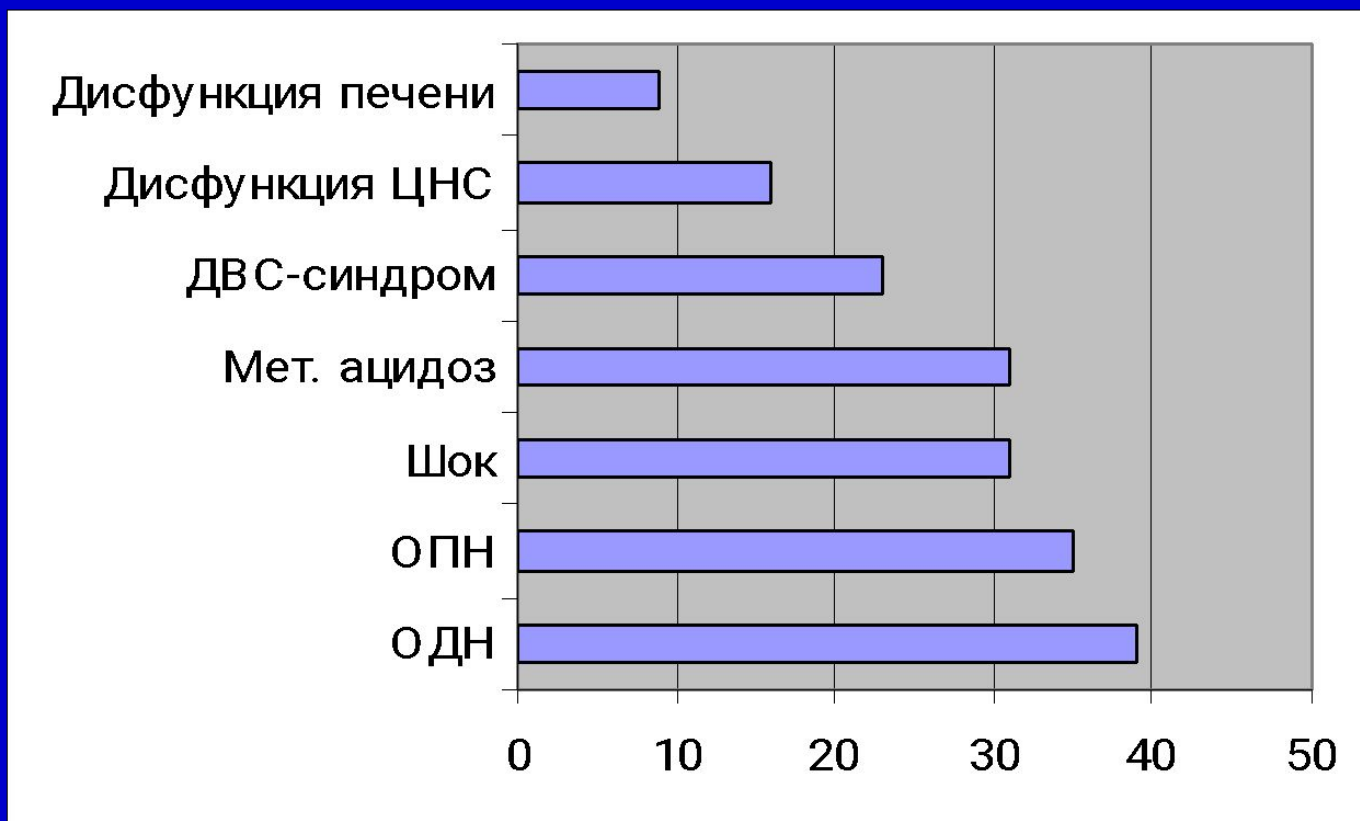
(в отсутствие исходной патологии каждой из систем):

- Печень - по меньшей мере 2 из следующих признаков:
 - билирубин >43 мкмоль/л
 - АлАТ $>N$ более, чем в 2 раза
 - МНО >1.5 или протромбиновое время (ПВ) $>N$ более, чем в 1,5 раза (ПТИ $<65\%$)
- ДВС - по меньшей мере 2 из следующих признаков:
 - тромбоциты $<75 \times 10^9$ /л или их снижение за сутки более, чем на 50%
 - МНО >1.5 или ПВ $>N$ более, чем в 1,5 раза (ПТИ $<65\%$)
 - продукты деградации фибрина РФМК, ПДФ $>N$ (ЭТ/ПСТ ++)



Сепсис: органная дисфункция

Kirov MY et al. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001;45:65.



n = 62

Сепсис, ПОН и прогноз



Стадии сепсиса и септического шока

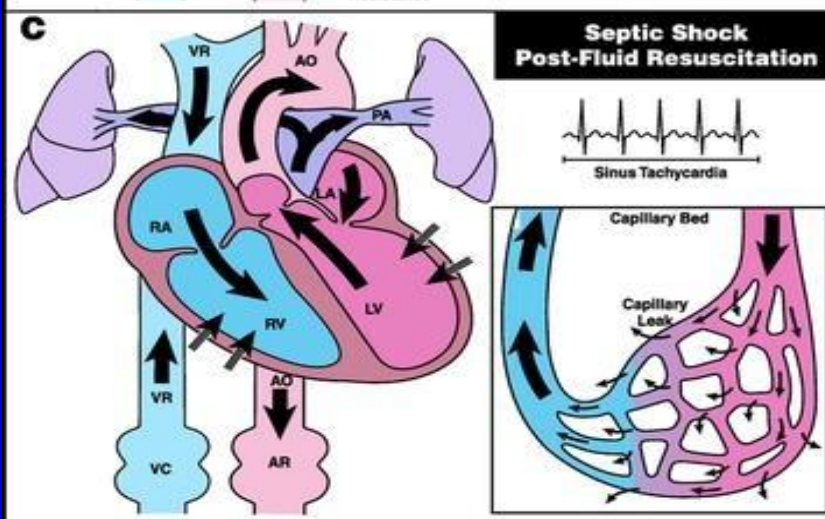
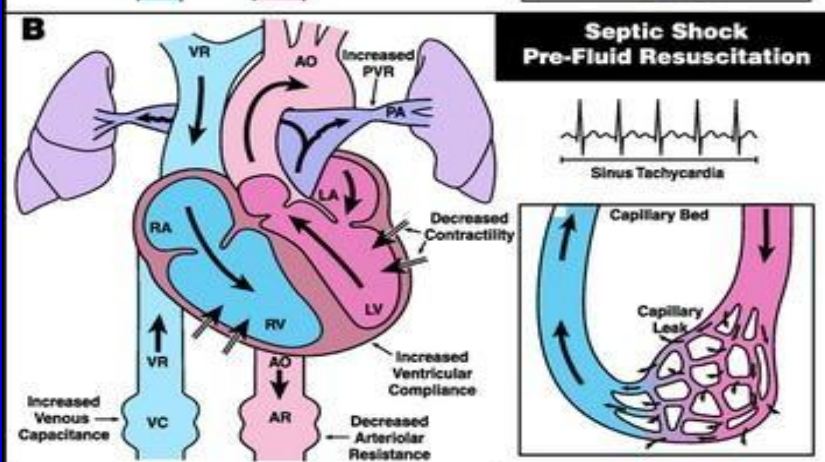
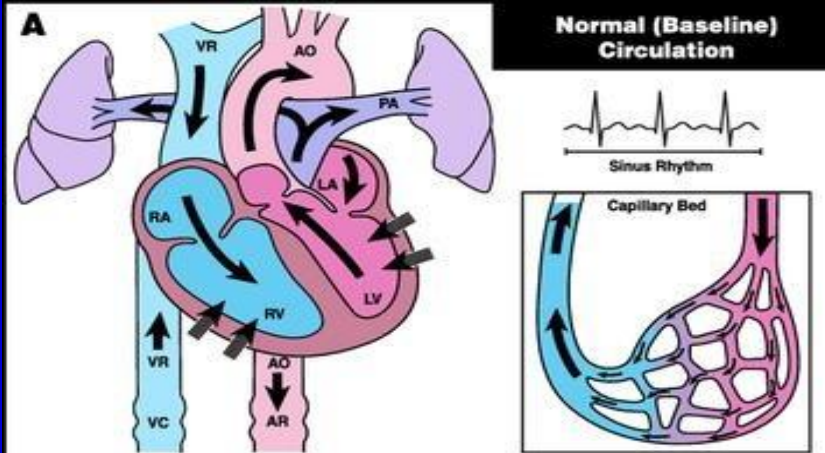
(I-II - "теплая" фаза, III-IV - "холодная" фаза)

Симптомы	Клинические стадии			
	I	II	III	IV
Цвет кожи	розовая	розовая	бледная	цианоз
Температура, °C	>38	>38	36-37	<36
ЧД	↑	↑↑	↑↑↑	↓
ЧСС	↑	↑↑	↑↑↑	↓N↑
АД	N↑	↓N	↓	↓↓
Сердечный индекс	↑	↑↑↑	N	↓↓

Стадии сепсиса и септического шока

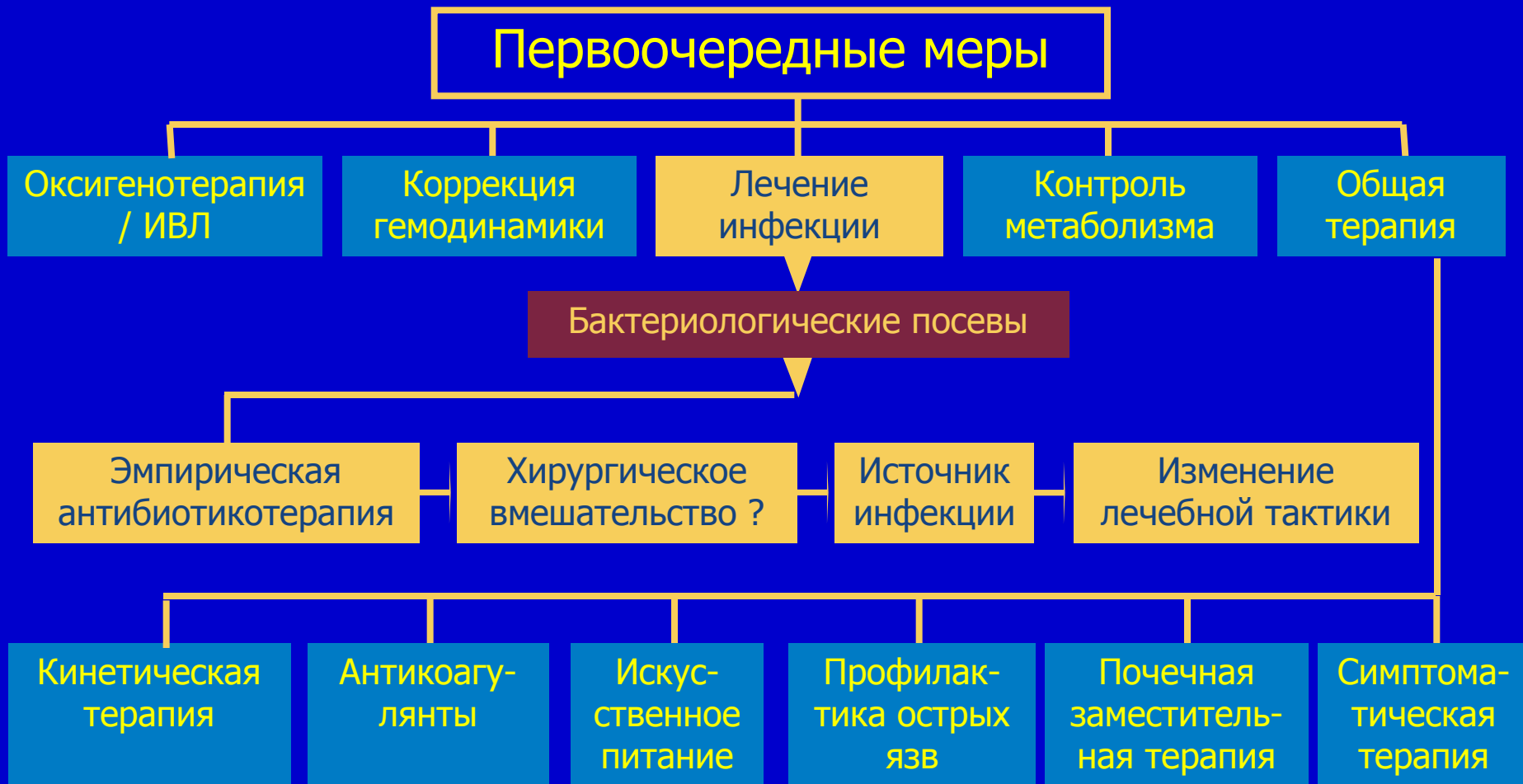
(I-II - "теплая" фаза, III-IV - "холодная" фаза)

Симптомы	Клинические стадии			
	I	II	III	IV
ЦВД и ДЗЛК	↓ N	↓ N	N ↑	↑↑
ОПС	↓ N	↓↓↓	↓↓	N ↑
ЛСС	N	N ↑	↑	↑↑
Легочная вода	N ↑	↑	↑↑	↑↑↑
Оксигенация	N	↓	↓↓	↓↓↓



Лечение сепсиса: общий подход

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2008;36:296-327 – www.sepsisforum.org



Национальный проект «Здоровье»



Федерация анестезиологов и реаниматологов
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям



ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

Том I



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



РАСХИ
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

СЕПСИС

классификация
клинико-диагностическая
концепция
лечение

Под редакцией

В.С. САВЕЛЬЕВА, Б.Р. ГЕЛЬФАНДА

Сепсис: санация очага инфекции

1800 лет до нашей эры

“Если врач, вскрывая абсцесс, убьет больного, то надлежит отрубить ему руки”.

Сборник законов Хаммураби

Сепсис: санация очага инфекции

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:858-873

- Диагностика очага инфекции – роль УЗИ, КТ, других методов
- Дренирование очага инфекции
- Некрэктомия, удаление инородного тела
- Хирургическое вмешательство при очаге инфекции в полном органе
 - ушивание
 - удаление
 - выведение стомы

Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:858-873

- **Контроль посевов !**

Посев крови до а/б - минимум 2 раза

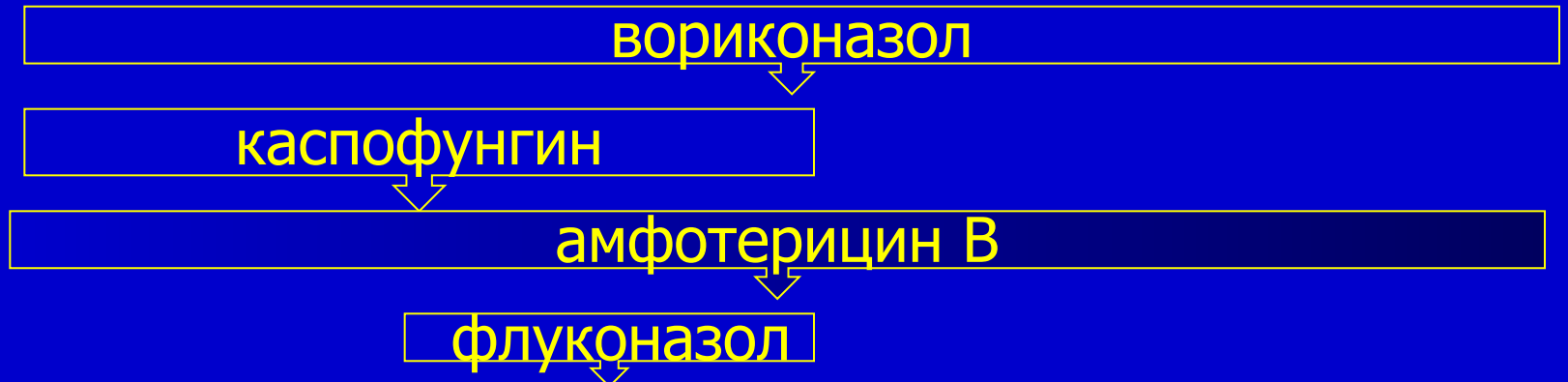
- **Эмпирическая а/б терапия в течение 1 ч после постановки диагноза:**
 - β-лактамы (амоксциллин) +аминогликозид (амикацин)
 - цефалоспорины 3-4 поколения
 - карбапенемы (меронем)
- **Переоценка а/б терапии через 48-72 ч**
- **Продолжительность в среднем 7-10 дней**

Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

- Грам (-) инфекция
 - β-лактамы+аминогликозид
 - фторхинолоны
- Анаэробная флора: метронидазол
- Катетер-зависимый и MRSA-сепсис:
ванкомицин, линезолид (зивокс),
даптомицин (кубицин)

Противогрибковая терапия



РОД	<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Scedosporium</i>
ВИД	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>A flavus</i> ▪ <i>A fumigatus</i> ▪ <i>A terreus</i> ▪ <i>A niger</i> ▪ <i>A nidulans</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>C albicans</i> ▪ <i>C glabrata</i> ▪ <i>C krusei</i> ▪ <i>C parapsilosis</i> ▪ <i>C tropicalis</i> ▪ <i>C dubliniensis</i> ▪ <i>C inconspicua</i> ▪ <i>C guilliermondii</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Fusarium spp</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>S apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i>) ▪ <i>S prolificans</i>

Сепсис: антибиотики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

- Грибковая инфекция: флюконазол или амфотерицин
- Избегать эмпирического применения ванкомицинов и флюконазола
- Деэскалационная терапия
- Селективная деконтаминация кишечника (?) - при абдоминальном сепсисе

Сепсис: профилактика инфекции

Brower RG et al. *Chest* 2001;120:1347-1367

Руднов В.А., 2004, Иркутск

Salgado CD et al. *Crit Care Med* 2005;33:2373-2382

- Обучение персонала
- Эпидемиологический контроль
- Ограничение использования препаратов, повышающих риск инфицирования
- Рациональное использование антибиотиков

Сепсис: профилактика инфекции

Brower RG et al. *Chest* 2001;120:1347-1367

Руднов В.А., 2004, Иркутск

Salgado CD et al. *Crit Care Med* 2005;33:2373-2382

- Нозокомиальная инфекция – пневмония, урологическая, катетер-зависимая, раневая инфекция
- Прерывание механизмов передачи инфекции с больными и медперсоналом
- Использование высококачественных одноразовых расходных материалов и стерильных наборов

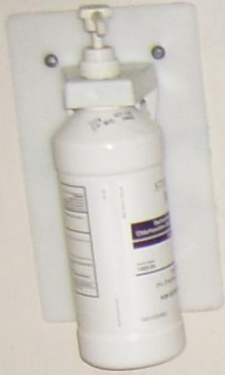
Сепсис: профилактика инфекции

Salgado CD et al. *Crit Care Med* 2005;33:2373-2382

Ruffell A. *International Hospital* 2008;34:23-25

Асептические меры:

- обработка рук мылом и спирт-содержащим антисептиком
- перчатки
- гигиена полости рта и носа – чистка зубов, промывание и санация полости рта и носа, деконтаминация полости рта хлоргексидином



Сепсис: профилактика инфекции

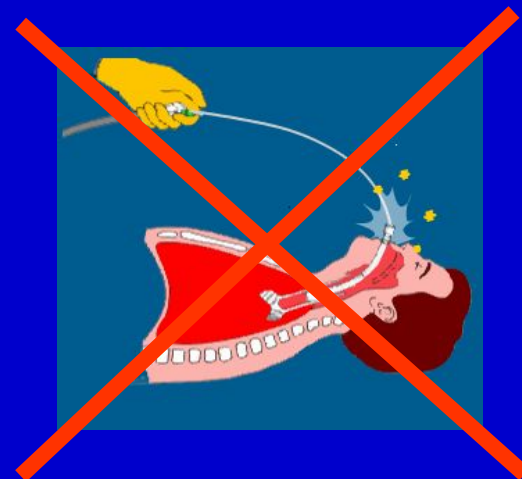
- Одноразовые комплексы: дыхательные фильтры, контуры, эндотрахеальные и трахеостомические трубки



Сепсис: профилактика инфекции

Закрытые аспирационные системы:

- Санация трахеи без прерывания ИВЛ
- Существенно снижается негативное влияние процедуры санации трахеи и риск осложнений



Сепсис: профилактика инфекции

- Защитные фиксирующие наклейки для операционных ран, венозных, артериальных, эпидуральных катетеров



Сепсис: профилактика инфекции

- Закрытые системы «катетер Фолея-мочеприемник» и высококачественные уриметры с высокой степенью защиты от восходящей уроинфекции



Сепсис: коррекция гемодинамики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:S451-S455

- Инфузионно-трансфузионная терапия – коррекция гиповолемии и анемии

Кристаллоиды/коллоиды (?) –раствор Рингера 500-1000 мл или желатин/гидроксиэтилкрахмал 130 кДа 300-500 мл в течение 30 мин

НЬ – 70-90 г/л (90-100 г/л при ИБС, кровотечении и ацидозе)

Инвазивный мониторинг гемодинамики

Инвазивный мониторинг гемодинамики при септическом шоке

- Катетеризация артерии (лучевая, бедренная)
- Катетеризация легочной артерии (?)
- Транспульмональная термодиллюция – при шоке и ОРДС позволяет достоверно снизить длительность ИВЛ и период пребывания в ОРИТ, летальность и частоту осложнений

Транспульмональная термодилуция

Центральный венозный катетер

Датчик температуры вводимого раствора

Соединительный кабель

Кабель датчика температуры

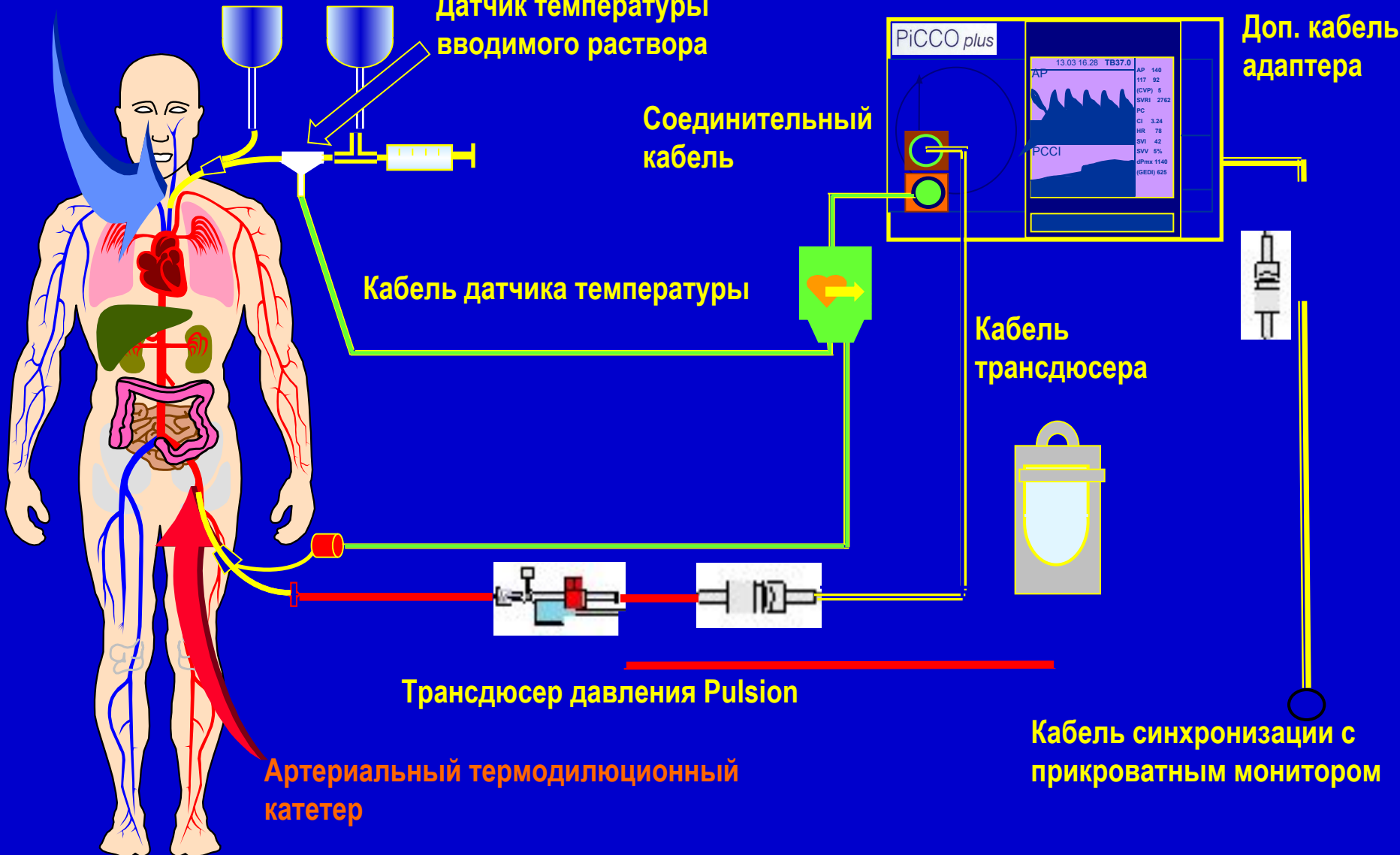
Кабель трансдюсера

Доп. кабель адаптера

Трансдюсер давления Pulsion

Артериальный термодилуционный катетер

Кабель синхронизации с прикроватным монитором





Сепсис: коррекция гемодинамики

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:S455-S465

- Инотропная/вазопрессорная поддержка
 - при ЦВД < 5 см H₂O, ДЗЛК < 6 мм Hg - инфузионная терапия
 - при ЦВД = 5-12 см H₂O, ДЗЛК = 6-15 мм Hg, СИ > 3 л/мин/м² - допамин 5-10 мкг/кг/мин, норадреналин 0,01-3 мкг/кг/мин
 - при ЦВД > 12 см H₂O, ДЗЛК > 15 мм Hg, СИ < 3 л/мин/м² – норадреналин 0,01-3 мкг/кг/мин + добутамина 2-20 мкг/кг/мин

Сепсис: контроль метаболизма

Van den Berghe G et al. *NEJM* 2001;345:1359-1367

Hotchkiss RS et al. *NEJM* 2003;348:138-150

- Устранение метаболического ацидоза
Не использовать бикарбонат при $\text{pH} > 7,15$
- Коррекция электролитных нарушений
- Коррекция гипергликемии
 - поддержание глюкозы крови 4-10 ммоль/л
 - инсулин снижает частоту инфекционных осложнений, так как снижает агрегацию лейкоцитов

Сепсис: респираторная поддержка

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:858-873

- $\text{SatHbO}_2 > 90\%$, $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст., $\text{FiO}_2 < 0,6$
- ИВЛ при ЧД > 40 в мин, энцефалопатии, $\text{SatHbO}_2 < 90\%$ на фоне ингаляции O_2
- избегать риска баро- и волютравмы - ДО = 6 мл/кг, $P_{\text{плато}} < 30$ см H_2O , ПДКВ
- при потребности в $\text{FiO}_2 > 0,6$ – положение на животе, ингаляция $\text{NO}(?)$
- приподнятый головной конец на 45° - профилактика пневмонии
- раннее отлучение от респиратора

Терапия сепсиса

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:858-873

- Антикоагулянты
 - гепарин 2,5-5 т.е. x 3 p/сут
 - низкомолекулярные гепарины
 - компрессия нижних конечностей
- Профилактика стрессовых язв
 - блокаторы протонной помпы (омепразол, лосек, контролок)
 - H₂-блокаторы (зантак, квамател)
- Седатация/анальгезия, избегать введения миорелаксантов

Терапия сепсиса

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

- Искусственное питание
 - раннее энтеральное питание
 - потребность 30 ккал/кг/сут, белок 1,3-2 г/кг, углеводы/жиры=70%/30% калорий)
 - иммунное питание (?): глутамин (дипептивен), антиоксиданты (вит. С, Е), ω_3 -жирные кислоты (рыбий жир, омегавен, оксепа), пищевые волокна (файбер)

Терапия сепсиса:

дополнительные компоненты (?)

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:858-873

- Симптоматическая коррекция проявлений органной дисфункции
- Экстракорпоральная детоксикация
 - плазмаферез (?) - в первые 6 ч шока, 30-40 мл/кг
 - гемофильтрация – высокий объем УФ (>30 л со скоростью УФ 6-8 л/ч), продленная гемофильтрация при нестабильной гемодинамике
 - диализ – при креатинине >0,26 ммоль/л или диурезе <200 мл за последние 12 ч
 - ГБО - при анаэробном сепсисе

Терапия сепсиса: дополнительные компоненты (?)

Intensive Care Med 2001; 27 (suppl.1) – www.sepsisforum.org

Crit Care Med 2004;32:858-873

- Иммунотерапия – Ig (пентаглобин)
- Глюкокортикоиды
 - При рефрактерном септическом шоке и адреналовой недостаточности (до 60% больных с СШ) - в течение 5-7 сут.
гидрокортизон 200-300 мг/сут в/в

Терапия сепсиса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ (?)

Vincent J Let al. *Crit Care Med* 2007; 35[Suppl.]:S436–S440

Kreymann KG et al. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–2685

Laupland KB et al. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–2692

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2008;36:296-327

- Иммунотерапия
 - Ig M, G, A (пентаглобин) –снижает риск полинейропатии, может снизить летальность у взрослых на 34%, у новорожденных - до 50%, показан у детей (2C)

Терапия сепсиса:

дополнительные компоненты (?)

Crit Care Med 2004;32:S534-S541

Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2008;36:296-327

Активированный протеин С (дротрекогин, Зигрис) – снижение летальности на 6,1%

Эффекты:

- антикоагулянтный
- профибринолитический
- противовоспалительный

Постоянная инфузия 24 мкг/кг/ч – 4 сут.

Может быть назначен при дисфункции > 2 органов и >25 баллов по шкале APACHE II (2B, у послеоперационных больных 2C)

Терапия сепсиса: заключение

- Лечение сепсиса должно быть комплексным и патогенетическим
- Будущее терапии сепсиса - в прерывании медиаторного каскада

