

Сепсис

Т.А. Хабелова

Сепсис – опасная для жизни дисфункция внутренних органов, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию

Септический шок – разновидность сепсиса, при которой отмечаются особенно выраженные циркуляторные, клеточные и метаболические расстройства, сопровождающиеся увеличением риска летального исхода по сравнению с обычным сепсисом

Эпидемиология сепсиса

- В мире ежегодно сепсис диагностируется у 15-19 млн
- В США (2008 г.) - 1,1 млн. чел.
- Заболеваемость сепсисом у детей в США (1995-2005) – увеличилась с 0,56 до 0,89 на 1000 детей
- Реальная эпидемиология сепсиса в РФ неизвестна
- В ОРИТ внутрибольничная инфекция – у 30% пациентов
- Септический шок развивается в 58% сепсиса
- Летальность при сепсисе – 45% (30-80%)
- Сепсис занимает 11 место среди всех причин смерти
- Средняя продолжительность жизни после перенесенного сепсиса – 5 лет;
8-летняя выживаемость – 18%

СЕПСИС

попытки решения проблемы

ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ

Сепсис многогранен

- Разные патогены
- Различный «фоновый статус» больных
- Демографические и социальные факторы
- Различны стадии сепсиса при установлении диагноза
- Своевременность и качество медицинской помощи

Патогенез сепсиса чрезвычайно сложен

- Воспаление и коагуляция «запускаются»
множеством медиаторов
- Процесс требует постоянной коррекции/изменений
в комплексе лечебных мероприятий

Факторы, способствующие развитию сепсиса

- Иммунная недостаточность
 - ВИЧ-инфекция
 - наркомания
 - бесконтрольное использование антибиотиков
 - цитостатическая терапия
 - ухудшение экологии
- Резистентные к антибиотикам штаммы м/о
- Катетеризация сосудов
- Нарушение асептики и антисептики

Проблемы сепсиса

- Инфекция часто остается не доказанной
- Доказанная инфекция не коррелирует с течением процесса/летальностью
- Гр (-) инфекции не преобладают в настоящее время
- Системный ответ организма часто сохраняется после эрадикации микроорганизмов
- Для сепсиса нет специфических маркеров
- Противовоспалительная терапия, в целом, не улучшила выживаемость

Классификация

По этиологии

- Бактериальный (95%):
 - Гр (+)
 - Гр(-)
 - Полимикробный
- Грибковый

По характеру заболевания

- Хирургический
- Урологический
- Терапевтический
- Акушерско-гинекологический

По локализации очага

- Тонзилогенный
- Отогенный
- Одонтогенный
- Ангиогенный
- Раневой и др.

По клиническому течению

- Молниеносный – 1-3 дня
- Острый – до 4 нед.
- Подострый – до 3 мес.
- Хронический – до 1 года

Характер инфекционного возбудителя

Грам (-) – 25-30%

- E. Coli 9-27%
- Pseudomonas aeruginosa 8-15%
- Klebsiella pneumonia 2-7%
- Прочие энтеробактерии 6-16%
- Haemophilus influenza 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%

Этиология сепсиса

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне АРО)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Enterobacteriaceae (<i>Klebsiella</i> spp., <i>E.coli</i>), <i>Staphylococcus aureus</i>
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в АРО)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, <i>Acinetobacter</i> spp.
Брюшная полость	Enterobacteriaceae, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , Enterobacteriaceae, <i>Enterococcus</i> spp, <i>P. aeruginosa</i> , коагулазоотрицательные стафилококки, <i>Clostridium</i> spp. и другие анаэробы
Почки	Enterobacteriaceae (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp. Ротоглотка <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., анаэробы
После спленэктомии	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Внутривенный катетер	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Реже – <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.

Проблемы инфектологии

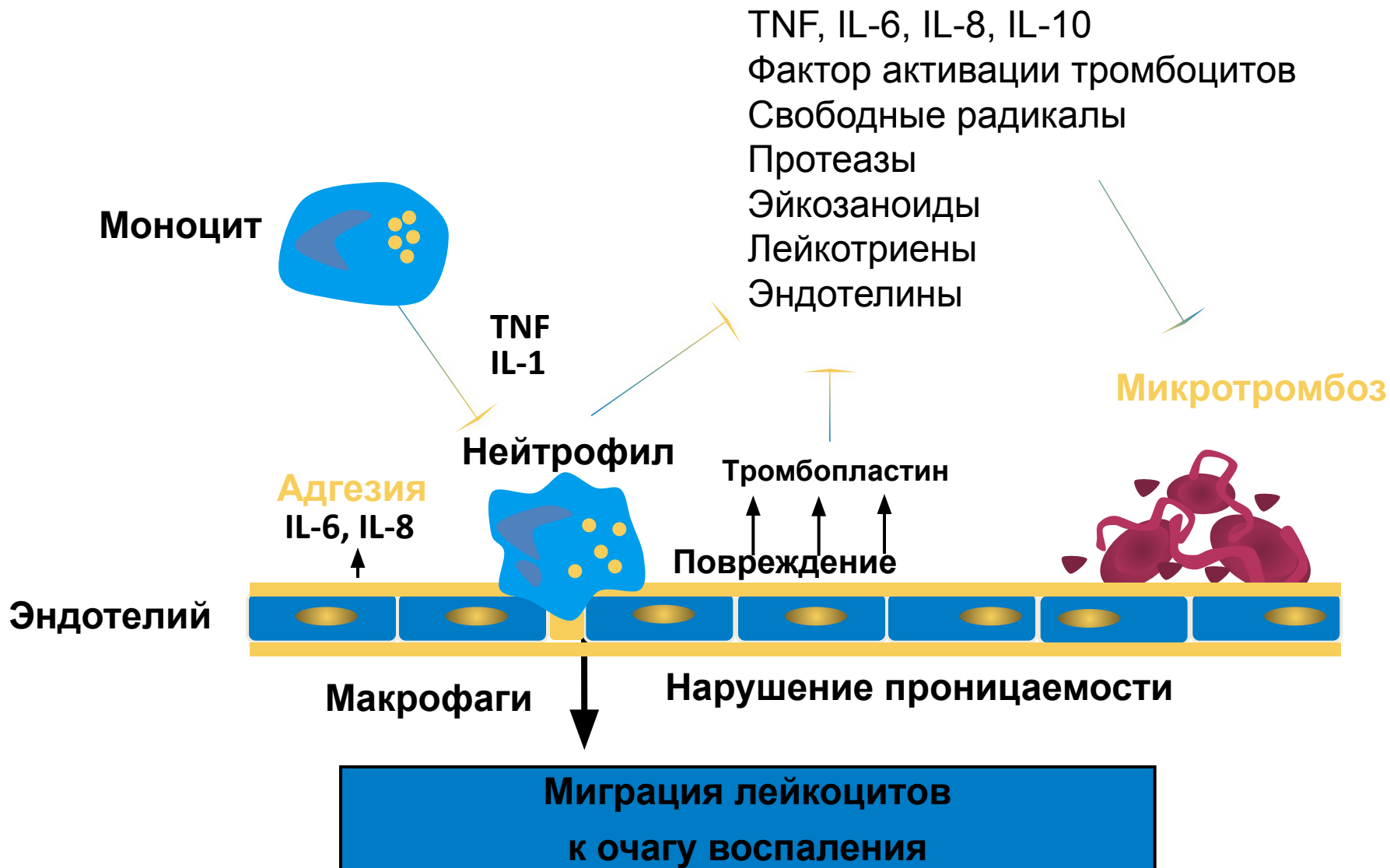
- Метициллинрезистентные St. Aureus
- Мультирезистентные Str. Epidermasticus
- Высокорезистентные стафилококки
- Мультирезистентная Гр (-) флора
- Микобактерии
- Грибковая суперинфекция
- Stenotrophomonas Maltophylia

Патогенез сепсиса

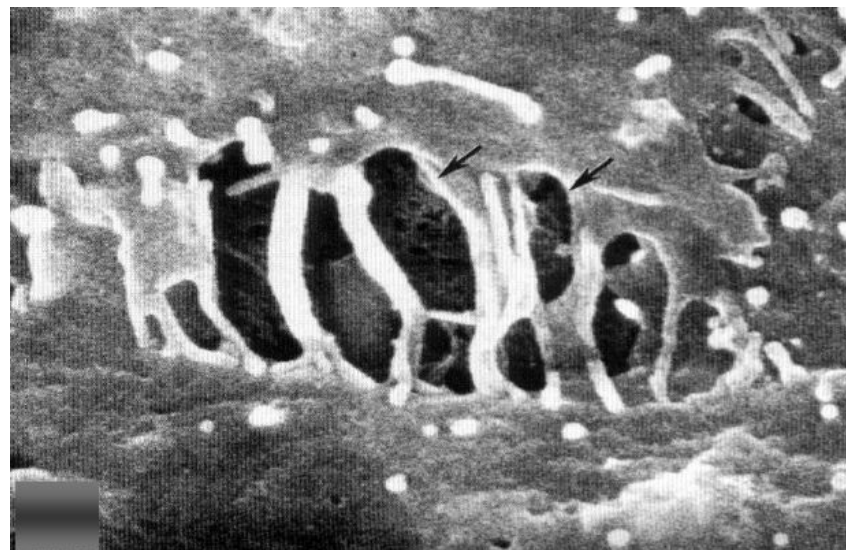
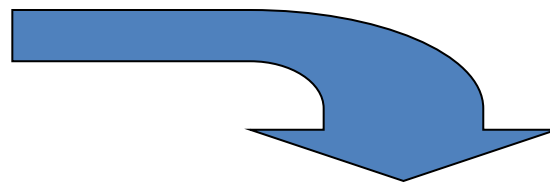
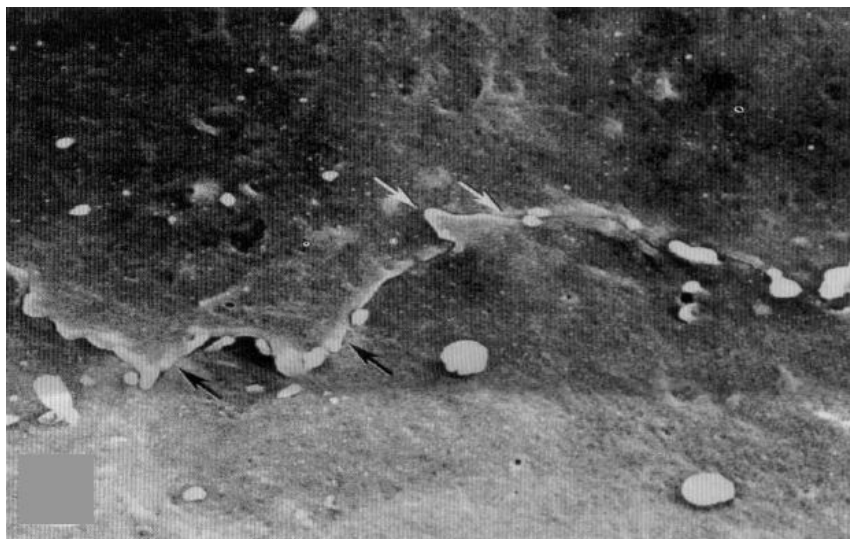
Грамнегативный сепсис: быстрое развитие ПОН, более высокая (> 2 р) летальностью в популяции

Грамполозитивный сепсис: медленное начало, раннее развитие выраженного воспалительного компонента, склонность к абсцедированию и проградидентному длительному течению с постепенным развитием ПОН

Сепсис и воспаление



Повреждение эндотелия - краеугольный камень развития МОД



Формы клинического течения сепсиса

- Острейший (молниеносный) – 1- 3 дня
- Острый – до 4 нед.
- Подострый – 3- 4 мес.
- Рецидивирующий – до 6 мес.
- Хронический – до 1 год и более

Классификация сепсиса (Bone R.C.)

- Бактериемия
- Синдром системного воспалительного ответа (ССВО/SIRS)
- Сепсис
- Тяжелый сепсис
- Септический шок
- Синдром мультиорганной дисфункции

Патологические синдромы	Клинические признаки
Бактериемия	Наличие живых бактерий в крови
ССВО (наличие 2-х и более признаков) Летальность до 10%	<ul style="list-style-type: none"> - Гипертермия > 38°C или гипотермия <36°C - ЧСС 90 и более в 1 мин - ЧД 20 и более в 1 мин - Лейкоцитоз > 12 x 10⁹/л (юные формы более 10%)
Сепсис (ССВО+инфекционный очаг или наличие 4-х признаков) Летальность 20-30%	<ul style="list-style-type: none"> - Доказанный активный очаг инфекции - Гипертермия > 38°C или гипотермия < 36°C - Лейкоцитоз > 12x10⁹ или лейкопения < 4x10⁹ (юные формы > 10%) - Тромбоцитопения - Один из 3-х признаков: ОДН, требующая ИВЛ; Олигурия < 25 мл/час; Лактат > 4 ммоль/л
Тяжелый сепсис (дисфункция органов, гипотензия, гипоперфузия) Летальность 20-40%	<ul style="list-style-type: none"> - Нарушение сознания - Гипоксемия - Метаболический ацидоз (pH < 7,3) - Олигурия < 30 мл/ч - ДВС – синдром (тромбоциты - 25% ниже нормы, Д-димеры 1:40)
Септический шок (наличие сепсиса и 1-го из признаков) Летальность 40-60%	<ul style="list-style-type: none"> - Гипотензия, несмотря на высокий темп инфузионной терапии - Потребность в вазопрессорах для поддержания АД - Высокий сердечный выброс на фоне низкого ОПСС
Синдром мультиорганной дисфункции (дисфункция по 2 и более системам органов)	<ul style="list-style-type: none"> - ОРДС (PaO₂ < 70 ммоль/л, необходимость ИВЛ с ПДКВ > 5 см.вд.ст - ОПН (креатинин > 175 мкмоль/л, Na < 40 ммоль/л, олигурия < 30 мл/ч) - ОПечН: билирубин > 34 ммоль/л; АСТ, АЛТ 2 N - ДВС – синдром - Нарушение сознания

Бактериемия

Наличие живых бактерий в крови:

- сепсис – 17%;
- тяжелый сепсис – 25%;
- септический шок – 69%

Инфекция подтверждается результатами посевов лишь в 55-60% случаев

**Однократное или кратковременное
выделение микробов из крови
(бактеремия) возможно при многих
несептических заболеваниях**

Синдром системного воспалительного ответа (минимум два из указанных состояний)

- **ЧСС** более 90 ударов в минуту;
- **тахипноэ** — более 20 дыханий в минуту или PaCO_2 менее 32 mm Hg;
- **лейкоцитоз** более $12,0 \times 10^9/\text{л}$, или лейкопения менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$, или более 10% палочкоядерных нейтрофилов;
- **температура** выше 38°C или ниже 36°C .

Синдром системного воспалительного ответа у детей

- **ЧСС** более 2 SD выше возрастной нормы или у детей раннего возраста брадикардия менее десятого перцентиля от возрастной нормы;
- **температура** тела, измеренная орально, ректально, через катетер Foley или центральный венозный катетер, более $38,5^\circ\text{C}$ или менее 36°C ;
- **тахипноэ** более 2 SD выше возрастной нормы, или необходимость механической вентиляции, не связанная с нейромышечными заболеваниями или с использованием анестезии;
- **лейкоцитоз или лейкопения**, не связанные с химиотерапией, или $> 10\%$ п/я нейтрофилов.

ССВО

Возраст	ЧСС (уд/мин)		ЧД (дых/мин)	Лейкоциты (*10 ³ /мм ³)	Сист. АД (мм рт.ст.)
	тахикардия	брадикардия			
Ранний новорожденный (0-7 дней)	> 180	< 100	> 50	> 34	< 59
Поздний новорожденный (1 нед – 1 мес)	> 180	< 100	> 40	> 19,5 или < 5	< 79
Младенец (1 мес – 1 год)	> 180	< 90	> 34	> 17,5 или < 5	< 75
Дошкольник (1 год – 5 лет)	> 140	-	> 22	> 15,5 или < 6	< 74
Школьник (5-12 лет)	> 130	-	> 18	> 13,5 или < 4,5	< 83
Подросток (12-18 лет)	> 110	-	> 14	> 11 или < 4,5	< 90

Респираторные дисфункции

(при отсутствии заболеваний сердца с цианозом или диагностированных хронических заболеваний легких):

- острое повреждение легких $PaO_2/FiO_2 < 300$, или
- гиперкапническая дыхательная недостаточность, $PaCO_2 > 20$ мм рт. ст., или
- потребность в кислороде более чем $FiO_2 0,5$ для поддержания $SatO_2 \geq 92\%$.

Неврологические дисфункции

Шкала комы Глазго ≤ 11 или изменения сознания со снижением на 3 и более пунктов по данной шкале у пациентов с развивающимся торможением.

Гематологические дисфункции

- число тромбоцитов $< 80 \times 10^9$ /л, или падение числа тромбоцитов на 50% и более от максимальных значений у пациентов с хронической тромбоцитопенией, или
- МНО > 2 ;
- ДВС-синдром.

Кардиоваскулярные дисфункции

(после инфузии как минимум 40 мл/кг)

- **артериальная гипотензия** — снижение систолического давления < 2 SD или необходимость использования вазопрессоров, или 2 критерия:
 - **необъяснимый метаболический ацидоз** с дефицитом оснований > 5 mEq/L;
 - **лактат ацидоз**: сывороточный лактат > 2 норм;
 - **олигоурия** ($< 0,5$ мл/кг/час);
 - **симптом «белого пятна»** (пятно, появляющееся при надавливании пальцем на кожу над III–IV плюсневыми костями лежащего на спине пациента) > 5 с;
 - **разница между центральной и периферической температурой** $> 3^{\circ}\text{C}$.

Почечные дисфункции

Повышение сывороточного креатинина ≥ 2 раза от возрастной нормы или 2-кратное повышение от базовых значений у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Печеночные дисфункции (для детей старше 1 месяца)

- общий сывороточный билирубин ≥ 4 mg/dl, или
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) ≥ 2 норм.

Диагностические критерии сепсиса

Инфекция подтвержденная или предполагаемая в сочетании с общими симптомами:

- гипертермия ($> 38,3^{\circ}\text{C}$);
- гипотермия ($< 36,6^{\circ}\text{C}$);
- тахикардия (более 2 SD);
- тахипноэ;
- нарушение сознания;
- ретенция жидкости (> 20 мл/кг);
- гипергликемия ($> 7,7$ ммоль/л).

Crit Care Med. 2013; 41: 580.

Диагностические критерии сепсиса

Симптомы воспаления:

- лейкоцитоз или лейкопения ($< 4,0 \times 10^9$ /л);
- левый сдвиг ($> 10\%$ незрелых форм);
- повышение СРБ и ПКТ (> 2 SD).

Гемодинамические показатели:

- артериальная гипотензия ($< 2\text{SD}$).

Органные дисфункции:

- артериальная гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$);
- олигоурия;
- повышение креатинина ($> 44,2$ мкмоль/л);
- гемокоагуляционные расстройства ($\text{MHO} > 1,5$, $\text{aЧТВ} > 60$ с);
- парез кишечника;
- тромбоцитопения ($< 100,0 \times 10^9$ /л);
- гипербилирубинемия (> 70 мкмоль/л).

Crit Care Med. 2013; 41: 580–637

Диагностические критерии сепсиса у детей

Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании:

- с гипер- или гипотермией;
- тахикардией

+ не менее одного из проявлений органических дисфункций:

- нарушенное сознание;
- гипоксемия;
- повышение сывороточного лактата;
- переменный пульс.

Crit Care Med. 2013; 41: 580–637

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

JAMA. 2016;315(8):801-810.
doi:10.1001/jama.2016.0287

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

Основные выводы из полученной доказательной базы:

- предыдущие определения ограничены, поскольку чрезмерно сфокусированы на воспалении;
- идея о том, что развитие сепсиса следует через тяжелый сепсис к септическому шоку скорее, вводит в заблуждение;
- критерии синдрома системной воспалительной реакции недостаточно специфичны, недостаточно чувствительны.

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

Рабочая группа пришла к выводу, что термин тяжелый сепсис является лишним.

Тяжелый сепсис - сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания (по АССP\SCCM(1992)).

Дефиниции	IPCSS 2005 [14]	Педиатрический «Сепсис-3»
<i>Подход</i>	Экспертный консенсус	
<i>Клинические критерии</i>	ССВР Сепсис Тяжелый сепсис Септический шок	Экспертный консенсус Сепсис Септический шок
<i>Определения клинических критериев</i>		
Сепсис	ССВР, связанная с инфекцией	Угрожающая жизни дисфункция органов, вызываемая дисрегуляцией ответа на инфекцию
Тяжелый сепсис	Сепсис с кардиоваскулярной дисфункцией или ОРДС, или дисфункцией двух или более других систем	Отсутствует
Септический шок	Сепсис с кардиоваскулярной дисфункцией	Варианты сепсиса, когда кардиоваскулярные и метаболические расстройства ассоциированы с повышенной летальностью
<i>Клинические критерии дополнительно к инфекции</i>		
Сепсис	≥ 2 критериев ССВР	Комбинация легко измеряемых клинических переменных, валидных по прогнозу летальности (шкала pSOFA или PELOD-2)
Тяжелый сепсис	Кардиоваскулярная дисфункция, ОРДС или дисфункция двух или более других систем	Отсутствует
Септический шок	Кардиоваскулярная дисфункция	Сепсис со снижением перфузии или гипотензии, нуждающейся в поддержке вазопрессорами ± гиперлактатемия

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

JAMA. 2016;315(8):801-810.
doi:10.1001/jama.2016.0287

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

ВЫВОДЫ:

наиболее вероятно наличие сепсиса можно предположить, если у пациента будут выявлены изменения, по крайней мере 2-х из 3-х критериев qSOFA:

- частота дыхания ≥ 22 в мин или более,
- нарушение сознания
- систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст. или менее.

Published online 17.07.2016

COMMENTARY

Open Access



qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis

Jean-Louis Vincent^{1*}, Greg S. Martin² and Mitchell M. Levy³

Jean-Lois Vincent et al (2016):

“...We would like to stress that , although SIRS was part of the definition of sepsis in 1992, the qSOFA is not part of the new sepsis definitions...”

“...Мы хотели бы подчеркнуть, что SIRS был частью дефиниций сепсиса с 1992 года, а qSOFA не является частью новых дефиниций/определений сепсиса...”

Published online 17.07.2016

COMMENTARY

Open Access

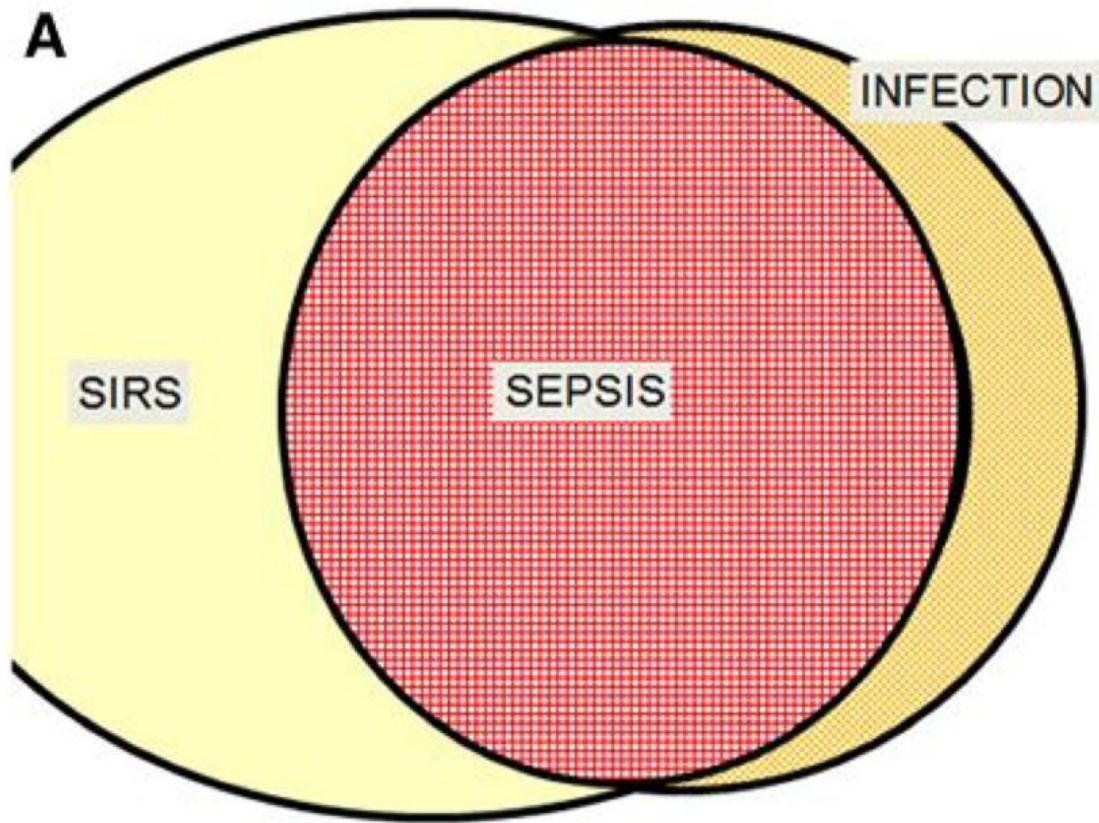


qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis

Jean-Louis Vincent^{1*}, Greg S. Martin² and Mitchell M. Levy³

Jean-Lois Vincent et al (2016):

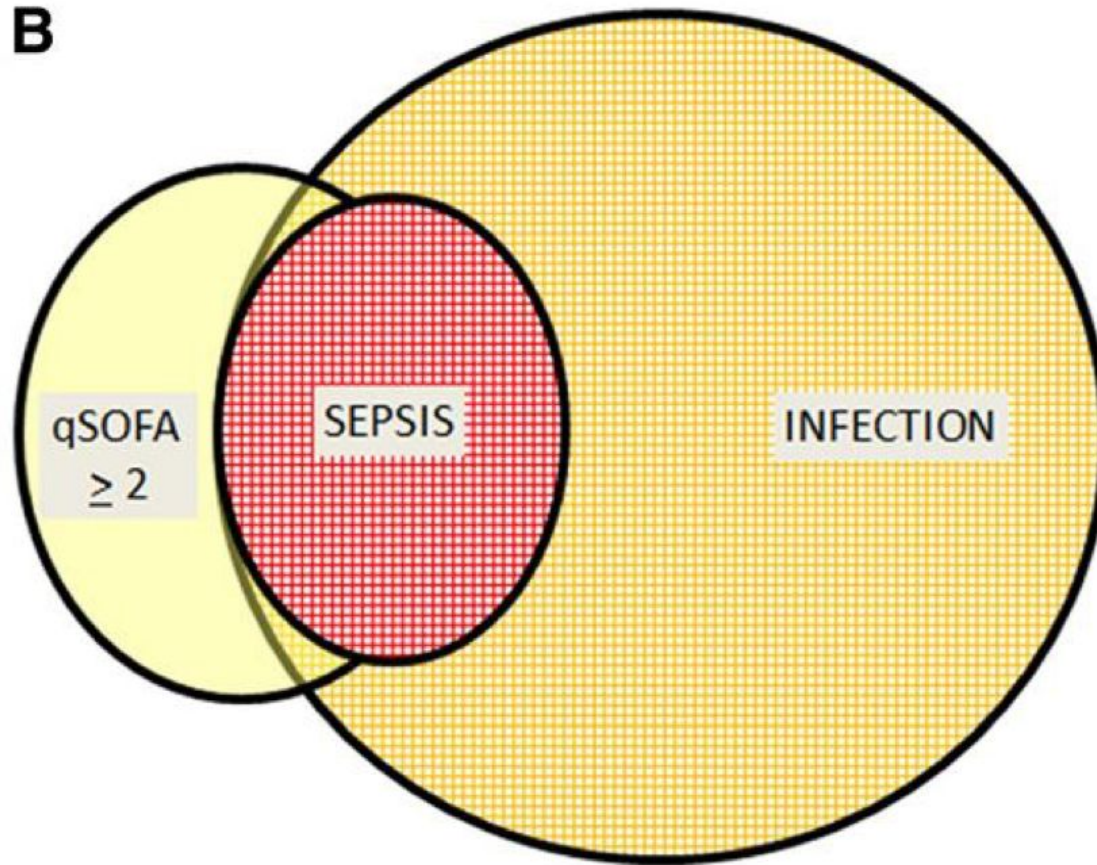
“...qSOFA предназначена для повышения настороженности на наличие сепсиса с последующими действиями - qSOFA – это не замена SIRS и не является частью определения сепсиса.”



Инфекция без проявлений SIRS - довольно редкое явление. Отмечается почти полное перекрытие полей «сепсис» и «инфекция» по критериям SIRS 1992 года.

Jean-Lois Vincent et al (2016)

B



Вместе с тем, у пациентов могут отмечать $qSOFA \geq 2$ без инфекции, например при гиповолемии, тяжелой сердечной недостаточности или массивной тромбозии.

Jean-Lois Vincent et al (2016)

Новая дефиниция и терминология сепсиса

Определение	Сепсис – жизнеугрожаемая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию
Патофизиологическая характеристика	Нарушение регуляции ответа макроорганизма на инфект проявляется повреждением собственных тканей и органов
Критерии сепсиса	Подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключают по индексу шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения
Септический шок	Септический шок – клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания АД _{ср} более 65 мм рт. ст.
Шкала Quick SOFA (Экспресс SOFA)	ЧД ≥ 22; изменения ментального статуса; АД _{сист} ≤ 100 мм рт. ст.

Шкала PELOD 2

Дисфункция	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
Неврологическая							
Балл по шкале ком Глазго*	≥ 11	5–10			3–4		
Реакция зрачков	Оба реагируют				Оба фиксированы		
Сердечно-сосудистая							
Лактат крови (ммоль/л)		<5,0	5,0–10,9			≥11,0	
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.) (месяцы)							
0–<1	≥ 46		31–45	17–30			≤ 16
1–11	≥ 55		39–54	25–38			≤ 24
12–23	≥ 60		44–59	31–43			≤ 30
24–59	≥ 62		46–61	31–43			≤ 31
60–143	≥ 65		49–64	36–48			≤ 35
≥ 144	≥ 67		52–66	38–51			≤ 37
Почечная, креатинин (мкмоль/л) (месяцы)							
0–<1	≤ 69		≥ 70				
1–11	≤ 22		≥ 23				
12–23	≤ 34		≥ 35				
24–59	≤ 50		≥ 51				
60–143	≤ 58		≥ 59				
≥ 144	≤ 92		≥ 93				
Респираторная							
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 61		≤ 60				
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	≤ 58	59–94		≥ 95			
ИВЛ	Нет			Да			
Гематологическая							
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)		> 2		≤ 2			
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	≥ 142	77–141		≤ 76			
Вероятность гибели = 1/(1+exp [–logit (mortality)]);							
Logit (mortality) = –6,61+0,47 × балл по PELOD-2;							

Шкала pSOFA

Дисфункция	Баллы				
	0	1	2	3	4
Респираторная					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	300–399	200–299	100–199	< 100
SpO ₂ /FiO ₂	> 292	264–291	221–264	148–220	< 148
Сердечно-сосудистая Средн. артериальное давление (мм рт. ст) или вазопрессоры (мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹)					
0– < 1 мес.	≥ 46	< 46	Допамин < 5 мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹ или добутамин в любой дозировке	Допамин > 5 мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹ Адреналин или норадреналин ≤ 0,1 мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹	Допамин > 5 мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹ Адреналин или норадреналин > 0,1 мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹
1–11 мес.	≥ 55	< 55			
12–23 мес.	≥ 60	< 60			
24–59 мес.	≥ 62	< 62			
60–143 мес.	≥ 65	< 65			
144–216 мес.	≥ 67	< 67			
≥ 216 мес.	≥ 70	< 70			
Почечная, креатинин (мг/дл)					
0– < 1 мес.	< 0,8	0,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥ 1,6
1–11 мес.	< 0,3	0,3–0,4	0,5–0,7	0,8–1,1	≥ 1,2
12–23 мес.	< 0,4	0,4–0,5	0,6–1,0	1,1–1,4	≥ 1,5
24–59 мес.	< 0,6	0,6–0,8	0,9–1,5	1,6–2,2	≥ 2,3
60–143 мес.	< 0,7	0,7–1,0	1,1–1,7	1,8–2,5	≥ 2,6
144–216 мес.	< 1,0	1,0–1,6	1,7–2,8	2,9–4,1	≥ 4,2
≥ 216 мес.	< 1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	≥ 5,0
Гематологическая					
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	≥ 150	100–149	50–99	20–49	< 20
Почечная					
Билирубин (мг/дл)	< 1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥ 12
Неврологическая					
Шкала ком Глазго*	15	13–14	10–12	6–9	< 6

Диагностические критерии сепсиса

- тяжесть;
- ациклическое течение;
- прогрессирующее ухудшение;
- нарастающая анемизация;
- неправильная лихорадка с повторными ознобами и профузными потами;
- септический шок;
- появление новых очагов

Особенности сепсиса у детей

Эпидемиология

- Смертность при сепсисе ниже в педиатрической практике (8,9-10%), чем во взрослой (20-30%)
- Некоторые возбудители относительно специфичны для неонатального периода (Group Streptococcus, E. coli, Listeria, HSV1-2)

Патофизиология

- Дисфункция миокарда значительна в клинической картине сепсиса у детей
- Новорожденные и дети младшего возраста с большей вероятностью нуждаются в инотропной поддержке при сепсисе
- Детская смертность чаще связана с уменьшением сердечного выброса, а не с низким системным сосудистым сопротивлением

Проявления

- Большой объем внеклеточной жидкости увеличивает риск развития гиповолемического шока
- Ограниченный резерв ЧСС по сравнению со взрослыми, т.к. их нормальные показатели выше
- Холодный шок более частое явление при сепсисе у детей, приводящие к нему катехоламин-рефрактерный низкий СВ и высокое ОПСС редко встречается у взрослых
- Новорождённые и дети младшего возраста подвергаются большему риску возникновения ОРДС
- У новорождённых особенно высокий риск развития ДВС-синдрома в результате сепсиса
- Гипокальциемия и гипогликемия чаще осложняют сепсис

Предрасполагающие факторы

- врожденные заболевания обмена веществ, врожденные пороки сердца, внутриутробные инфекции

Ранняя диагностика и лечение

- **Выявление сепсиса до развития гипотонии играет решающую роль в педиатрической смертности**
- Гипотермия, как признак сепсиса, больше свойственна новорожденным и детям раннего возраста
- Новорождённые, с их относительно большой площадью поверхности тела и незрелыми механизмами термогенеза, требуют постоянного поддержания оптимальной температуры
- Возможны специфичные для детского возраста сосудистые доступы и пути введения препаратов: катетеризация пупочной артерии, вены, внутрикостные доступы

СЕПСИС У НОВОРОЖДЕННЫХ

• РАННИЙ СЕПСИС

развивается в течение первых 7 дней жизни (3 дней для недоношенных новорожденных)

- Инфицирование обычно через половые пути матери
- Возбудители: GBS, E coli, Listeria
- Обычно имеет место респираторный дистресс (пневмония)
- Позитивная культура крови или ЦСЖ (определение CDC)
- Смертность 5-50%

• ПОЗДНИЙ СЕПСИС

развивается после 7 дня жизни

- Инфицирование внутрибольничное или внебольничное
- Возбудители: GBS, HBV, E coli, Staphylococcus, candida
- Присутствует менингит
- Частота ~ 2 на 1000 живорожденных
- 10-15% of neonates evaluated for sepsis
- Только у 3-8% из них культура положительная
- Смертность 2-6%

Факторы, способствующие развитию неонатального сепсиса

Недоношенность - риск одинаков как для развития раннего так и позднего сепсиса

- **Ранний сепсис**

- дистресс плода неясной этиологии (тахикардия плода, пассаж мекония)
- гипотермия

- **Поздний сепсис:**

- поражения кожи
- использование катетеров центральных и периферических
- механическая вентиляция
- неблагоприятный эпид. режим отделений
- нарушения мытья рук ухаживающих

Лабораторная диагностика

- Определение группы крови, резус-фактора
- Общий анализ крови с лейкоформулой
- Лактат плазмы крови
- С-реактивный белок
- Прокальцитонин
- Коагулограмма
- Биохимия крови: общий белок, белковые фракции, билирубин, мочеви́на, креатинин, глюкоза
- КОС: электролиты и осмолярность плазмы
- Общий анализ мочи, по Нечипоренко
- Бактериологическое исследование крови и отделяемого из предполагаемого источника сепсиса до начала антибактериальной терапии

Дополнительные методы исследования

- ЭКГ
- УЗИ
- Рентгенография
- Дополнительные диагностические мероприятия, зависящие от особенностей клинической ситуации

- Консультация профильных специалистов
- Консилиум

Требования к бактериологическому исследованию крови и/или контаминированных жидкостей

- до начала антимикробной терапии или за 1 час до введения а/б;
- не менее 2 посевов из периферических вен с интервалом до 30 мин;
- из сосудистых катетеров, кроме установленных < 48 ч назад (1С);
- взятие крови во время лихорадки;
- Объем крови 5-10 мл;

- питательные среды: сахарный бульон, среда Тароцци, мясопептонный бульон, асцит-агар;
- использование сред промышленного производства и автоматических анализаторов роста бактерий;
- анализ крови на 1,3-D-гликан (2В) и на антитела к грибковым антигенам (2С)

Современные автоматизированные методы исследования гемокультуры позволяют зафиксировать рост колоний в течение 6-8 ч инкубации (до 24 ч), что обеспечивает точную идентификацию возбудителя уже через 24-48 ч

Задачи интенсивной терапии

- Восстановление адекватной тканевой перфузии
- Нормализация клеточного метаболизма
- Коррекция расстройств гомеостаза
- Снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов

Достижение целевых показателей в течение 6 ч.

- ЦВД – 8-12 мм рт. ст.
- АД ср. - более 65 мм. рт. ст.
- диурез - 0,5 мл/кг/ч
- гематокрит - более 30%
- сатурация крови в верхней полой вене - не менее 70%

Интенсивная терапия сепсиса

- Антибактериальная терапия
- Адекватная оксигенация (O_2 , ИВЛ)
- Инфузионная терапия
- Инотропная терапия и вазоактивные препараты
- Глюкокортикоиды
- Переливания крови и её компонентов

Антибактериальная терапия

- Ранее назначение а/б терапии: в течение 1-го часа как при сепсисе, так и при септическом шоке (1В)
- Внутривенный способ введения
- Назначение а/б терапии после стабилизации гемодинамики
- Эмпирическая а/б терапия широкого спектра действия с использованием одного или более препаратов, активных в отношении всех потенциальных патогенов у пациентов с сепсисом и септическим шоком (1В)
- Длительность а/б терапии 7–10 дней, длительный курс у пациентов со слабым клиническим ответом, не санированным очагом инфекции, иммунодефицитом, нейтропенией (2С)
- Хирургическая санация очага - в течение 12 ч

Раннее начало адекватной антибиотикотерапии повышает выживаемость пациентов с сепсисом

Многоцентровое исследование, 1989-2004 гг., 14 ОРИТ, 2731 пациентов с септическим шоком



Каждый час отсрочки назначения адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациентов на 7,6%

Время от развития рефрактерной гипотензии (септического шока) до начала адекватной антибиотикотерапии

Показания к комбинированной антибактериальной терапии

- Тяжелые госпитальные инфекции, сепсис, септический шок
- Тяжелые инфекции на фоне нейтропении
- Выделение полирезистентных возбудителей
- Высокая вероятность этиологической роли анаэробов MRSA, энтерококков, грибов
- Пересмотр режима а/б терапии ежедневно с целью оптимизации ее активности, предотвращения развития резистентности, уменьшения токсичности и снижения стоимости (1С)
- Возникновение вторичных очагов инфекции, связанных с внутригоспитальным инфицированием

Факторы, влияющие на выбор и режим эмпирической антибактериальной терапии

- Спектр предполагаемого возбудителя в зависимости от локализации первичного очага
- Условия возникновения инфекции/сепсиса – внебольничный или госпитальный
- Уровень резистентности госпитальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга
- Наличие факторов риска полирезистентных возбудителей
- Тяжесть состояния пациента и выраженность ПОН


Антибактериальная терапия сепсиса с неустановленным первичным очагом

Условие возникновения	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Внебольничный сепсис	<ul style="list-style-type: none"> · Амоксициллин/клавуланат +/- АГ · Ампициллин/сульбактам +/- АГ · Цефотаксим +/- метронидазол · Цефтриаксон +/- метронидазол · Левофлоксацин +/- метронидазол · Моксифлоксацин 	<ul style="list-style-type: none"> · Амоксициллин/клавуланат +/- АГ · Ампициллин/сульбактам +/- АГ · Ципрофлоксацин +/- метронидазол · Офлоксацин +/- метронидазол · Пефлоксацин +/- метронидазол · Левофлоксацин +/- метронидазол · Моксифлоксацин
Нозокомиальный сепсис, APACHE <15 без ПОН	<ul style="list-style-type: none"> · Цефепим +/- метронидазол · Цефоперазон/сульбактам 	<ul style="list-style-type: none"> · Имипенем, Меропенем · Цефтазидим +/- метронидазол · Ципрофлоксацин +/- метронидазол
Нозокомиальный сепсис, APACHE >15 и/или ПОН ²	<ul style="list-style-type: none"> · Имипенем, Меропенем 	<ul style="list-style-type: none"> · Цефепим +/- метронидазол · Цефоперазон/сульбактам · Ципрофлоксацин +/- метронидазол


При высоком риске MRSA целесообразно присоединения ванкомицина или линезолида к любому режиму терапии

Противомикробные препараты, наиболее приемлемые для лечения тяжелых госпитальных инфекций и сепсиса

Активные в отношении Гр(-) возбудителей

- **Карбапенемы**
- Цефепим + тобрамицин/**БРАКСОН**[®]  Юрія-ФАРМ
- Цефоперазон/сульбактам
- Пиперациллин/тазобактам
- Коломицин

Активные в отношении Гр(+) возбудителей

- Ванкомицин или Тейкопланин
- Линезолид/**ЛИНЕЛИД**[®]  Юрія-ФАРМ
- Тайгециклин
- Даптомицин

Критерии смены антибиотиков

- Клиническая неэффективность в течение 48-72 часов
- Возникновение нежелательных реакций
- Высокая потенциальная токсичность

Инфузионная терапия

- инфузионные р-ры: соотношение коллоидов к кристаллоидам 2:1, 1:1
- кристаллоидные растворы - препараты выбора в начальной стадии инфузионной терапии при тяжелом сепсисе (1А);
- альбумин в начальной инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока (2В);
- не рекомендуется использовать ГЭК для замещения ОВЖ у пациентов с сепсисом и септическим шоком;
- преимущественное использование р-ров кристаллоидов по сравнению с жалатином

Инотропная и вазопрессорная терапия

- Норадреналин 0,05-0,1 мкг/кг/мин (препарат выбора) в качестве первого вазопрессора
- Добавление адреналин 0,05-0,1 мкг/кг/мин при неэффективности стартовой терапии норадреналином
- Вазопрессин 0,03 ЕД/мин может дополнить терапию норадреналином
Допамин - альтернативный вазопрессор, у пациентов с низким риском развития тахикардий и абсолютной/относительной брадикардией
- Добутамин при дисфункции миокарда или сохранении признаков гипоперфузии (при адекватной инфузионной терапии и АД_{ср} > 65 мм.рт.ст.

Инфузионная терапия, вазопрессоры/инотропы

0 мин
5 мин

Оценка сознания и перфузии, поддержание дыхания, сосудистый доступ согласно PALS guidelines

Болюс 20 мл/кг солевого раствора или коллоидного до 60 мл/кг. Коррекция гипогликемии и гипокальциемии, назначение антибиотика

15 мин

Шок, рефрактерный к инфузии

Ответ на инфузию-наблюдение

Установить центральный венозный доступ, допамин или добутамин, артериальный мониторинг

Шок, рефрактерный к инфузии, допамину/добутамину

Титровать адреналин при холодном шоке, норадреналин — при теплом; конечная задача: S_vO_2 — 70%

Катехоламин-рефрактерный шок

Гидрокортизон при риске надпочечниковой недостаточности

АД нормальное
Холодный шок
 $S_vO_2 < 70\%$

Инфузионная терапия вазодилатация

АД низкое
Холодный шок
 $S_vO_2 < 70\%$

Инфузионная терапия адреналин

АД низкое
Теплый шок
 $S_vO_2 \geq 70\%$

Инфузионная терапия норадреналин

Измерение сердечного выброса, инфузионная, инотропная, вазопрессорная, вазодилатационная, гормональная терапия до достижения сердечного индекса $> 3,3$ и $< 6,0$ л/мин на m^2

Кристаллоиды

Опасности:

- гиперволемиа (перегрузка миокарда);
- гипергидратация малого круга кровообращения;
- тканевой отек

Показания к терапии ГКС

- Начальная стадия септического шока при одномоментном массивном поступлении инфекта в кровь
- Септический шок в стадии декомпенсации (снижение СВ, распространенная вазоконстрикция)
- Синдром - ДВС (стадия гипокоагуляции)
- ОПН (олигурия в сочетании с тяжелыми метаболическими нарушениями)
- Гидрокортизон 200-300 мг/сут у взрослых больных септическим шоком; у детей 50 мг/м² - не менее 5 дней
- Применение ГКС при отсутствии септического шока и/или признаков адреналовой недостаточности на фоне сепсиса необоснованно

Гемотрансфузия

- Трансфузия эритроцитов при Hb < 70 г/л (1В)
- Не рекомендуется применение СЗП для коррекции лабораторных показателей свертываемости при отсутствии кровотечения или планируемого инвазивного вмешательства
- Трансфузия тромбоцитов при снижении их уровня < 10×10^9 /л при отсутствии кровотечения или $>20 \times 10^9$ /л при высоком риске кровотечения

Поддерживающая терапия

- ИВЛ при СОПЛ/ОРДС
- Седатация, обезболивание и нейромышечная блокада
- Контроль гликемии в/в введением инсулина каждые 1-2 ч до стабилизации, затем каждые 4 ч (глюкоза ≤ 10 ммоль/л (1А))
- Профилактика стрессорных язв Н2-блокаторами или ингибиторами протонной помпы (1В)

Экстракорпоральная детоксикация

- Плазмаферез - в первые 6 ч. шока, 30-40 мл/кг
- Гемофильтрация – объем УФ > 30 л со скоростью УФ 6-8 л/ч
- Продленная гемофильтрация при нестабильной гемодинамике
- Диализ (креатинин > 0,4 ммоль/л или диурез < 200 мл за 12 часов)
- ГБО - при анаэробном сепсисе

Нутритивная поддержка

- энергетическая ценность питания 25–30 ккал на 1 кг массы тела в сутки
- белки 1,3–2,0 г/кг/сут
- глюкоза 30–70% небелковых калорий с поддержанием уровня гликемии ниже 6,1 ммоль/л
- липиды: 15–20% небелковых калорий

Питательные смеси: Изокал, Нутрилан, Нутризон и др.

Дифференциальная диагностика

- Тифо-паратифозные заболевания
- Генерализованная форма сальмонеллеза
- Брюцеллез
- Лептоспироз
- Малярия
- Риккетсиозы
- Хронические гнойно-септические заболевания
- Неспецифические заболевания соединительной системы
- Милиарный туберкулез
- Онкологические заболевания

Профилактика

- Обучение персонала
- Эпидемиологический контроль
- Прерывание механизмов передачи инфекции
- Предупреждение переноса бактерий персоналом
- Ограничение использования препаратов, повышающих риск инфицирования
- Профилактика нозокомиальных инфекций

Использование высококачественных одноразовых расходных материалов (дыхательные фильтры, эндотрахеальные и трахеальные трубки)



- Максимальное предупреждение передачи внутрибольничной инфекции пациенту
- Санация трахеи без прерывания ИВЛ
- Специальные катера (риск травмы слизистых)



- Защитные фиксирующие наклейки для операционных ран, венозных, артериальных, эпидуральных катетеров
- Закрытые системы - «катетер Фолея-мочеприемник»

