

**НАО «Медицинский университет Астана»  
Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии №1**

**СЕПСИС**

# Эпидемиология (1 из 2)

- Сепсис был и продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения
- 2% поступлений всех больных в стационар
- 21 – 37% больных в ОРИТ
- В США регистрируется около 750 тыс. случаев ежегодно
- Умирает  $\approx$  215 тыс. пациентов
- Средняя стоимость лечения 1 пациента
- $\approx$  22100 \$
- Частота заболеваемости сепсисом ежегодно увеличивается на 10 – 15% (3 случая на 10 тыс. населения в год)
- В ОРИТ 60 – 65% случаев сепсиса – осложнение госпитальных инфекций

# Эпидемиология (2 из 2)

- Основная причина летальности в ОРИТ – 25-35% - сепсис, 40-60% - септический шок.
- **Сепсис** наиболее часто осложняет инфекции:
  - легочные – до 65% случаев;
  - абдоминальные – до 25%;
  - урологические – до 15%;
  - катетер – ассоциированные – до 5%.

# Рост частоты сепсиса

- **Широкое использование инвазивных методик**
- **Улучшение выживаемости тяжелых больных, в т.ч. с хроническими заболеваниями (преморбидный фон)**
- **Увеличение больных с иммуносупрессией**
- **Рост полирезистентной микрофлоры (неадекватная антибактериальная терапия), ассоциации микроорганизмов**

# С целью решения данной проблемы

- **2002 год:** начало работы «Surviving Sepsis Campaign» («Движение за выживание при сепсисе»).
- «Движение» было организовано Обществом терапии критических состояний («Society of Critical Care Medicine») и Европейским обществом интенсивной терапии («European Society of Intensive Care Medicine»).
- «Движение» является инициатором разработки и обновлением рекомендаций по терапии сепсиса и септического шока.

## Special Article

---

# Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

R. Phillip Dellinger, M  
Konrad Reinhart, MD;  
Jean-Francois Dhainat  
Graham Ramsay, MD;  
Janice L. Zimmerman



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

Clinical Review & Education

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

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

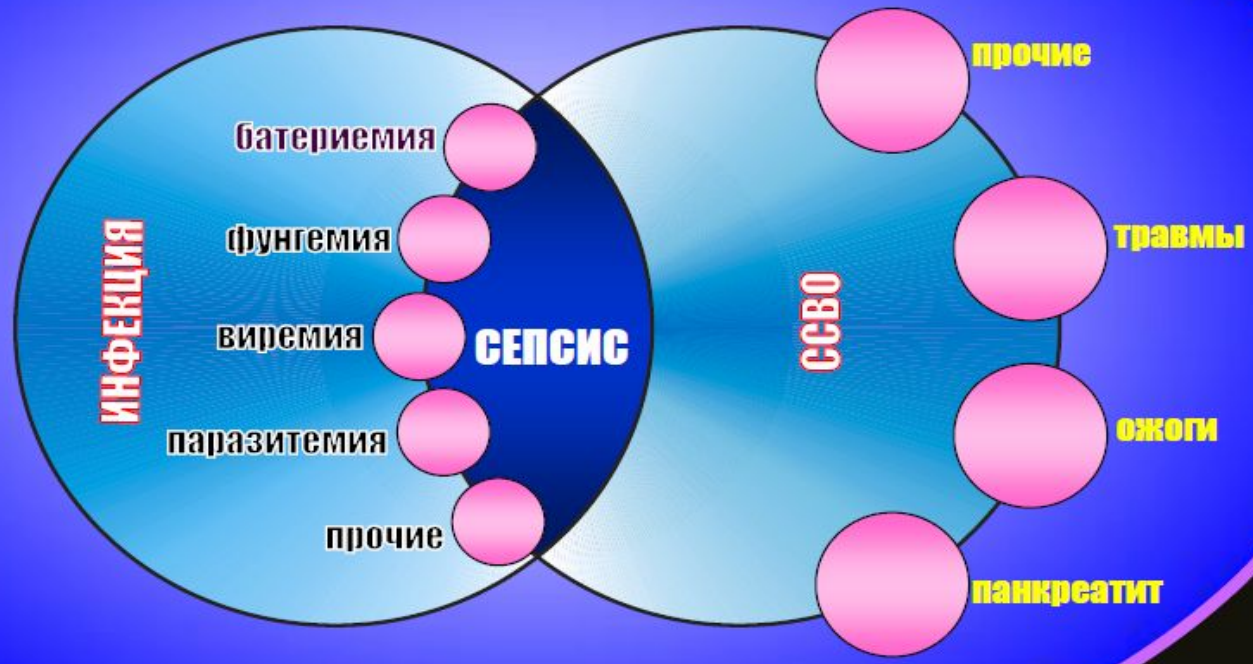
Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell 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

# Определение («Сепсис - 1»)

- **Сепсис** – патологический процесс, в основе которого лежит генерализованная (системная) воспалительная реакция на инфекцию (бактериальную, грибковую, вирусную)
- **Сепсис** = ССВО (SIRS - systemic inflammatory response syndrome) + инфекция

Чикаго, 1991 год

# сепсис





# Определение (2)

- **Сепсис** — инфекционное заболевание нециклического типа с гематогенной диссеминацией бактериального возбудителя и системной воспалительной реакцией в условиях неадекватной резистентности организма, характеризующееся широким спектром клинических проявлений с высокой летальностью.

**Сепсис — это проблема, прежде всего, макроорганизма. Однако значительную роль в развитии сепсиса играет микробный фактор.**

# Определение сепсиса («Сепсис-2»)

(Surviving Sepsis Campaign. Crit. Care Med. 2013; 41: 580 - 637)

- Сепсис - это доказанная (документированная) или подозреваемая инфекция с любыми признаками ССВО и с одним и более следующих признаков:
- **NB! Все пациенты с предполагаемой инфекцией – скрининг на предмет сепсиса!**

2012 год - Пересмотр рекомендаций по диагностике и ведению сепсиса и тяжелого сепсиса

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

- **выраженный отек тканей или положительный баланс жидкости ( $> 20$  мл/кг в течение 24 часов);**
- **гипергликемия (глюкоза плазмы  $> 7,7$  ммоль/л) при отсутствии диабета;**
- **воспалительные параметры:**
  - ✓ **плазменный С-реактивный белок  $>$  нормы в 2 раза (или на  $2\sigma >$  нормы),**
  - ✓ **плазменный прокальцитонин на  $2\sigma >$  нормы;**
- **сатурация смешанной венозной крови  $< 70\%$ ;**



# ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

- артериальная гипоксемия –  
 $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$  мм рт.ст.;
- олигурия – диурез  $< 0,5$  мл/кг/час на протяжении 2-х и более часов на фоне адекватной инфузионной терапии;
- увеличение креатинина более чем на  $44,2$  мкмоль/л;
- нарушение коагуляции – МНО  $> 1,5$  или АЧТВ  $> 60$  сек;
- тромбоцитопения  $< 100 \times 10^9$ /л;
- парез ЖКТ;
- билирубин  $> 70$  мкмоль/л.



# Определение сепсиса

(Sepsis-3 // JAMA. – 2016. – Т. 315. – № 8. – С. 801-810.)

**Сепсис – жизнеугрожающая  
органный дисфункция вызванная  
нарушением регуляции ответа  
организма на инфекцию.**

**Органный дисфункция оценивается  
по увеличению количества баллов  
по шкале SOFA (Sequential Organ  
Failure Assessment) до двух и более, что  
ассоциируется с подъёмом внутрибольничной  
летальности более, чем на 10%.**



# СЕПСИС - 3

- **Сепсис** - вовлечение в процесс ранней активации как про- , так и противовоспалительного ответа на фоне выраженных изменений в кардиоваскулярной, нейронной, вегетативной, эндокринной, метаболической и антикоагуляционной системах, которые имеют определенное прогностическое значение.

# СЕПСИС - 3

- Рабочей группой признано, что сепсис есть синдром без приемлемых в настоящее время критериев для проведения стандартного диагностического теста. Нет никакого процесса, позволяющего измерять переменные определений сепсиса и септического шока – это существующий недостаток современных определений.

# СЕПСИС 3 - основные концепции

- Сепсис – ведущая причина смерти от инфекции, особенно при отсутствии своевременного распознавания и лечения.
- Отличие сепсиса от инфекции заключается в отклоняющемся от нормы или нарушенным ответом организма в сочетании с органной дисфункцией.



# Синдром системного воспалительного ответа (SIRS - systemic inflammatory response syndrome)

- Гипертермия более 38°C или гипотермия менее 36°C
- ЧСС более 90 ударов в минуту
- ЧД более 20 в минуту или  $P_aCO_2$  менее 32 мм Hg при спонтанном дыхании
- Лейкоцитоз более  $12 * 10^9/л$  или лейкопения менее  $4 * 10^9/л$  (в лейкоцитарной формуле более 10% незрелых форм нейтрофилов)

*Диагностируется при наличии 2-х и более указанных признаков*

**Летальность до 10%**

# диагностические значения признаков ССВО для возрастных групп

Национальное руководство по интенсивной терапии, Россия, 2009

<b>Возраст</b>	<b>ЧСС, в мин тахи-</b>	<b>ЧСС, в мин бради-</b>	<b>ЧД в мин</b>	<b>Число лейкоцитов</b>	<b>Сист. АД, мм рт.ст.</b>
<b>0-7 дней</b>	<b>&gt; 180</b>	<b>&lt; 100</b>	<b>&gt; 50</b>	<b>&gt; 34</b>	<b>&lt; 65</b>
<b>1 нед – 1 мес</b>	<b>&gt; 180</b>	<b>&lt;100</b>	<b>&gt; 40</b>	<b>&gt; 19,5 &lt; 5</b>	<b>&lt; 75</b>
<b>1 мес – 1 год</b>	<b>&gt; 180</b>	<b>&lt; 90</b>	<b>&gt; 34</b>	<b>&gt; 17,7 &lt; 5</b>	<b>&lt; 100</b>
<b>2-5лет</b>	<b>&gt; 140</b>		<b>&gt; 22</b>	<b>&gt; 15,5 &lt; 6</b>	<b>&lt; 94</b>
<b>6–12 лет</b>	<b>&gt; 130</b>		<b>&gt; 18</b>	<b>&gt; 13,5 &lt; 4,5</b>	<b>&lt; 105</b>
<b>13–18лет</b>	<b>&gt; 110</b>		<b>&gt; 14</b>	<b>&gt; 11 &lt; 4,5</b>	<b>&lt;117</b>

# Классификация сепсиса

- Бактериемия (септицемия)
- Синдром системной воспалительной реакции (ответа)
- Сепсис
- Тяжелый сепсис
- Септический шок
- Синдром мультиорганной дисфункции

Bone RC, Sprung Ch.L, Sibbald WJ.  
Crit Care Med 1992;20(6):724–6

# Бактериемия

Наличие живых бактерий в крови

- Сепсис – 17%
- Тяжелый сепсис – 25%
- Септический шок – 69%

***Бактериемия не является доказательством наличия или отсутствия сепсиса!***

***Инфекция подтверждается результатами посевов лишь в 55% случаев***

# Сепсис

ССВО на фоне инфекции или при наличии 4-х из указанных признаков

- Доказанный активный очаг инфекции
- Гипертермия более  $38^{\circ}\text{C}$  или гипотермия менее  $36^{\circ}\text{C}$
- Лейкоцитоз более  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  или лейкопения менее  $4 \cdot 10^9/\text{л}$
- Тромбоцитопения менее  $75 \times 10^9/\text{л}$
- Один из трех признаков:
  - ОДН, требующая ИВЛ
  - Олигурия менее 25 мл/ч
  - Уровень лактата более 4 ммоль/л

**Летальность - 10-20%**

# Тяжелый сепсис

(сепсис + дисфункция органов,

гипоперфузия или гипотензия)

(1 из 2)

- Микроателектазирование и пневмонии
- Кардиомиопатия и недостаточность кровообращения
- Кишечная недостаточность
- Неолигурическая ОПН
- Прогрессирующая анемия

# Тяжелый сепсис (2 из 2)

- Нарушение сознания (менее 14 баллов по шкале Глазго)
- Гипоксемия ( $P_{aO_2}$  менее 70 мм рт.ст. при  $F_iO_2 = 0,21$ )
- Метаболический ацидоз (рН менее 7,3 или ВЕ менее  $-10$  мМ/л)
- Олигурия менее 30 мл/ч
- Синдром ДВС (число тромбоцитов в течение суток снижается на 50%, увеличение ПВ или АЧТВ на 20%)

**Летальность – 20-40%**

# ТЕРМИНОЛОГИЯ

**Тяжелый сепсис** – сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией и гипоперфузией периферических тканей (гипотензия на фоне инфузионной терапии или лактат  $\geq 4$  ммоль/л, олигурия, ментальные нарушения). Летальность 20–40%.

**2016 г. – ОТКАЗ от термина «тяжелый сепсис» !**

**Сепсис – уже тяжелой состояние и соответствует термину «тяжелый сепсис» !!!**





# Септический шок

(при наличии сепсиса и одного из указанных признаков – 2012 г.)

- Выраженная гипотензия, несмотря на высокий темп инфузионной терапии
- Нормальное артериальное давление, поддерживаемое использованием вазопрессоров. Осложняет течение тяжелого сепсиса в 30 – 50% случаев.
- Высокий СИ на фоне низкого ОПСС.

*Летальность – 40-60%*

# ТЕРМИНОЛОГИЯ

**Септический шок** – подвид сепсиса в основе которого лежат выраженные нарушения циркуляции, патологические изменения в клетках и метаболизме достаточно глубокие, чтобы в значительной степени увеличивать летальность.

**Летальность > 40%,**

**2016 г.**



# ТЕРМИНОЛОГИЯ

Септический шок –  
диагностируется когда на  
фоне сепсиса сохраняется  
**гипотензия** требующая  
введения **вазопрессоров** для  
достижения среднего АД  $\geq$   
65 мм рт.ст., уровень  
**лактата**  $> 2$  ммоль/л при  
адекватной инфузионной  
терапии.



2016 г.

# ТЕРМИНОЛОГИЯ

Септический шок. NB.

↑ уровня лактата является ответом на клеточную дисфункцию при сепсисе, однако, имеется достаточно причин гиперлактатемии: ↓ доставка  $O_2$ , ускоренный аэробный гликолиз и т.д. (см. «Лактат»). Гиперлактатемия допустимый маркер тяжести заболевания и прогнозирует высокую летальность.



# Стадии сепсиса и септического шока (I-II - “теплая” гипердинамическая фаза, III-IV - “холодная” гиподинамическая фаза)

## Клинические стадии

Симптомы	I	II	III	IV
Цвет кожи	розовая	розовая	бледная	цианоз
Температура, С <sup>0</sup>	>38	>38	36-37	<36
ЧД	↑	↑↑	↑↑↑↑	↓
ЧСС	↑	↑↑	↑↑↑↑	↓ <b>N</b> ↑
АД	<b>N</b> ↑	↓ <b>N</b>	↓	↓↓
СИ	↑	↑↑↑↑	<b>N</b>	↓↓

# Синдром мультиорганной дисфункции

- **ОРДС** ( $PaO_2$  менее 70 мм рт.ст., билатеральные инфильтраты в легких,  $PaO_2/FiO_2$  менее 175, необходимость ИВЛ с ПДКВ более 5 см  $H_2O$ )
- **ОПН** (креатинин более 0,177 ммоль/л, натрийурия менее 40 ммоль/л, диурез менее 30 мл/ч)
- **ОпечН** (билирубин более 43 мкмоль/л, АсаТ, АлаТ, ЩФ в 2 раза выше нормы)
- **Синдром ДВС**
- **Нарушение сознания** (менее 15 баллов по шкале Глазго)

# СПОД. Сепсис 3

- Для оценки выраженности органной дисфункции в рекомедуется шкала **SOFA** (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment).
- **Высокие цифры оценки степени органной дисфункции по SOFA ассоциируются с высоким риском летальности.**
- Шкала SOFA оценивает степень отклонения функционирования систем органов от нормы и учитывает терапевтические вмешательства.



# SOFA

Показатель	Баллы				
	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> мм рт.ст.	≥ 400	399–300	299–200	199–100	< 100
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	≥ 150	149–100	99–50	49–20	< 20
Билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
АД среднее	≥ 70	< 70 без вазопрес- соров	Добутамин в любой дозе. Допамин < 5*	Допамин 5–15* или Эпинефрин ≤ 0,1*	Допамин > 15* или Эпинефрин > 0,1*

PaO<sub>2</sub> – в мм рт.ст., FiO<sub>2</sub> – от 0,21 до 1.

« \* » – доза мкг/кг/мин.

0 – оптимальный параметр, 4 – наиболее аномальный параметр.



# SOFA

Показатель	Баллы				
	0	1	2	3	4
Оценка по ШКГ	15	14–13	12–10	9–6	5–3
Креатинин, мкмоль/л	< 100	100–170	171–299	300–440	> 440
Диурез, мл/сут				499–200	< 200

**Оценивается 1 раз в сутки.**

**ИНФЕКЦИЯ + 2 и более балла SOFA (выше исходных) – ЯВЛЯЮТСЯ КЛИНИЧЕСКИМИ КРИТЕРИЯМИ СЕПСИСА у пациентов в ОИТР!**

**SOFA не работает у детей младше 12 лет!!!**

# ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА

# **Факторы, способствующие развитию сепсиса**

- **Резистентные к антибиотикам штаммы микробов**
- **Катетеризация сосудов**
- **Применение иммунодепрессантов**
- **Сниженный иммунитет**
- **Нарушение асептики и антисептики**

# **Риск возникновения сепсиса**

- **Комплексная антибиотикотерапия**
- **Пребывание в ОРИТ более 4 суток**
- **ИВЛ более 48 ч**
- **Катетеризация центральной вены**
- **Парентеральное питание**

# Этиология сепсиса

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

**Смешанная бактериальная флора – 25%**

Грибы (*Candida* и др.) – 1-5%

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

# НОВЫЕ «КОШМАРЫ» ИНФЕКТОЛОГИИ

- Метициллин - резистентные *St. aureus* (MRSA)
- Полирезистентные *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*
- Резистентные *Str. pneumoniae*
- Высокорезистентные стафилококки (*St. epidermidis*, *St. haemolyticus*)
- Мультирезистентная Гр (-) флора: энтеробактерии (клебсиелла, кишечная палочка, энтеробактер, серрация и др.), *Ps. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* др.
- Грибковая суперинфекция

В настоящее время реже стали выделяться грамположительные кокки и чаще грамотрицательные палочки, в частности, синегнойная палочка, эшерихии, клебсиеллы, а также анаэробы !!!

# Формы клинического течения сепсиса

- Молниеносный сепсис – наиболее тяжелое течение, неблагоприятный исход в первые 2–3 суток
- Острый сепсис – генерализация патологического процесса становится необратимой на протяжении первых 3–7 суток
- Подострый (затяжной) сепсис – длится до 3 мес



# ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА



# Концепция PIRO

(Predisposition, Infection, Response,  
Organ dysfunction)

- **П**редрасположенность:
  - генетические факторы
  - иммунный дисбаланс, сопутствующая патология
  - возраст, пол
  - социально-экономические факторы
- **И**нфекция
- **Р**еакция воспаления
- **О**рганная дисфункция

# Патогенез

Развитие сепсиса можно представить в виде каскада:

- **Пуск «септического каскада»** - высвобождение эндотоксина или аналогичных веществ в циркуляцию
- **Инициация** - очаг инфекции или разрушение тканей
- **Завершение** - повреждение эндотелия, нарушения гемодинамики и нередко смерть

# ПАТОГЕНЕЗ

**инфекционный агент**



**провоспалительные медиаторы**

**TNF, IL-1, IL-6, IL-8, эйкозаноиды,  
лекотриены, свободные радикалы,  
протеазы, эндотелеины и др.**



**патофизиологические эффекты**

**клеточный апоптоз, повреждения  
эндотелия, ↑ проницаемости  
капиллярной стенки, системная  
вазодилатация, отек легких,  
гипоксия, СПОН, ДВС**



# ПАТОГЕНЕЗ

Все проявления сепсиса обусловлены неконтролируемым нарастанием провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения с активацией макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток.



Эффекты провоспалительных медиаторов формируют ССВО, в развитии которого можно выделить три стадии.

## 3 стадии ССВО



**1-я стадия – локальная продукция цитокинов в ответ на воздействие патогенного фактора (инфекция, травма), они сначала действуют в очаге воспаления, выполняя защитную функцию.**

## 3 стадии ССВО



2-я стадия – выброс цитокинов в системный кровоток. Активируются макрофаги, тромбоциты, ↑ продукция гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными (IL-1, IL-6, IL-8, TNF и др) и противовоспалительными (IL-4, IL-10, IL-13) медиаторами. За счет поддержания баланса между про- и противовоспалительных медиаторов создаются условия для поддержания гемостаза.

## 3 стадии ССВО



**3-я стадия – генерализация воспалительной реакции. Регулирующие системы неспособны поддержать гомеостаз – доминируют деструктивные эффекты цитокинов → нарушение проницаемости и функции эндотелия капилляров, формирование отдаленных очагов системного воспаления, развитие СПОД и запуск ДВС-синдрома.**

# ПАТОГЕНЕЗ

**Сепсис развивается на фоне вторичного иммунодефицита. Сепсис и СПОД – следствие неконтролируемого генерализованного воспаления.**



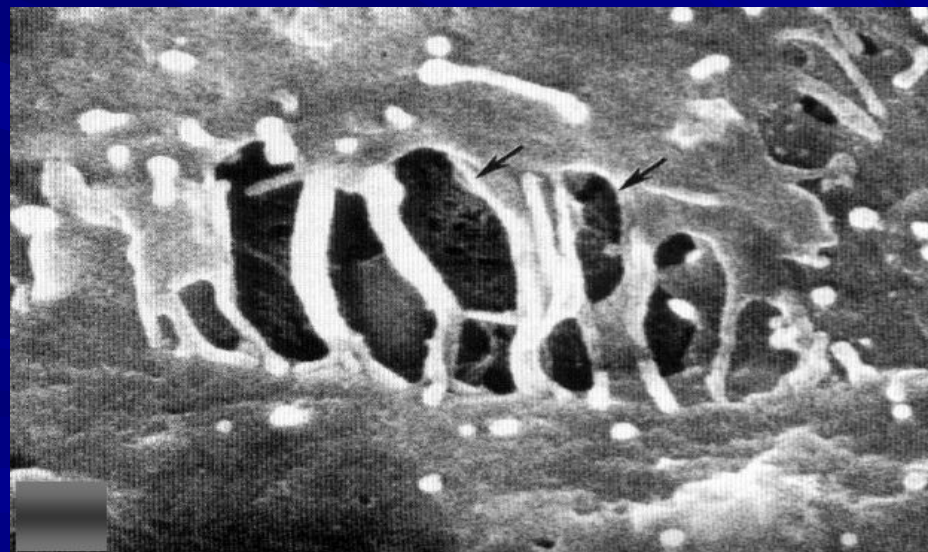
**Ключевым провоспалительным медиатором является TNF – ↑ прокоагулянтные свойства эпителия, активирует адгезию нейтрофилов, стимулирует катаболизм, вызывает иммуносупрессию и лихорадку.**



# Патогенез сепсиса



# Повреждение эндотелия - краеугольный камень развития МОД



# Оксид азота и патогенез сепсиса



# Развитие синдрома ДВС

- Агрегаты эритроцитов + фибрин
- Активация фибринолитической системы
- Выделение из тромбов вазоактивных веществ, повреждающих стенку сосудов
- Истощение коагуляционных протеинов

**СИНДРОМ ДВС В 100% СЛУЧАЕВ  
СОПРОВОЖДАЕТ СЕПСИС !**

# ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

## **ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА**

- **общий анализ крови с тромбоцитами (имеет место ↓ уровня тромбоцитов);**
- **коагулограмма (отмечается ↑ АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени, ↓ содержания фибриногена и ↑ уровня D-димеров);**
- **группа крови и Rh-фактор;**
- **биохимический анализ крови – общий белок, альбумин, билирубин, мочевины, креатинин,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ , трансаминазы, амилаза (при болях в животе), ЦРБ;**

# ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

- глюкоза крови;
- КОС (рН и газы артериальной крови, лактат);
- рентгенография органов грудной клетки;
- ЭКГ;
- микроскопия и посев мочи, слизистых ротоглотки, кала;
- посев крови – как минимум дважды



# Маркеры сепсиса

(1 из 3)

- Гипертермия (более 38°C)
- Тахикардия (ЧСС более 90 уд/мин)
- Лейкоцитоз (более  $12 \cdot 10^9/\text{л}$ )
- Тромбоцитопения ( менее  $75 \cdot 10^9/\text{л}$  или снижение на 50% ниже нормы в течение суток)
- Лактат (более 2 ммоль/л)
- Прокальцитонин
- Пресепсин
- С - реактивный белок
- TNF, IL-6, IL-8



# Маркеры сепсиса (2 из 3)

- Прокальцитонин (норма: менее 0,05 нг/мл)
  - диагностика сепсиса и тяжелых бактериальных инфекций
  - диф. диагностики инф. и неинф. заболеваний
  - мониторинг состояния больных с сепсисом
- 0,05 - 0,5 нг/мл - возможность местного воспалительного процесса
- 0,5 - 2,0 нг/мл - развитие SIRS (тяжелая травма, операции и т.п.) – «серая зона»
- более 2 нг/мл (5 нг/мл), но менее 10 нг/мл - развитие сепсиса
- уровень 10 нг/мл и выше - тяжелый бактериальный сепсис, МОД

# Прокальцитонин – маркер сепсиса

Его концентрация повышается через 2–3 часа от начала развития сепсиса, составляя  $> 2$  нг/мл. Концентрация прокальцитонина у детей составляет при:

- генерализованной бактериальной инфекции в среднем 29,7 нг/мл;
- локальном очаге инфекции – 0,1–4,9 (1,7) нг/мл;
- вирусной инфекции – 0–1,5 (0,28) нг/мл.



# Биохимический механизм: mCD14-sCD14-sCD14-ST (Пресепсин)

- Мембранный гликопротеин – рецептор моноцитов макрофагов (mCD14);
- С помощью рецептора (TLR4) связывает циркулирующий липополисахарид (ЛПС) ЛПС связывающий белок (ЛПС СБ) и активирует специфический провоспалительный каскад TLR4, действующий против инфекционных агентов;
- Одновременно комплекс [ЛПС- ЛПС СБ CD14] выходит в кровь за счет отщепления CD14 из клеток, образующих растворимый CD14 (sCD14); mCD14 регулирует ранний провоспалительный ответ на ЛПС;
- При сепсисе уровень sCD14 в плазме повышен;
- Протеаза плазмы образует другой фрагмент - растворимый субтип CD14 (sCD14-ST или пресепсин)



## Biochemical background

mCD14 – sCD14 – sCD14-ST (= Presepsin)

- Glycoprotein membrane anchored receptor of monocytes/macrophages (mCD14).
- Captures with toll-like receptor 4 (TLR4) circulating lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein (LPBP) and activates the TLR4-specific proinflammatory signaling cascade against infectious agents.
- Simultaneously the LPS-LPBP-CD14 complex is released into circulation by shedding of CD14 from the cell, forming soluble CD14 (sCD14).

- mCD14 regulates early proinflammatory LPS response.
- sCD14 plasma concentrations are elevated in sepsis.

- Plasma protease activity generates another molecule fragment named soluble CD14 subtype (sCD14-ST or Presepsin).

- First clinical studies revealed superior results compared to sCD14.

# Маркеры сепсиса (3 из 3)

## Клиническое применение пресепсина

### Clinical use of Presepsin

Быстрый диагноз и прогнозирование сепсиса

» Rapid diagnosis and prognosis of sepsis

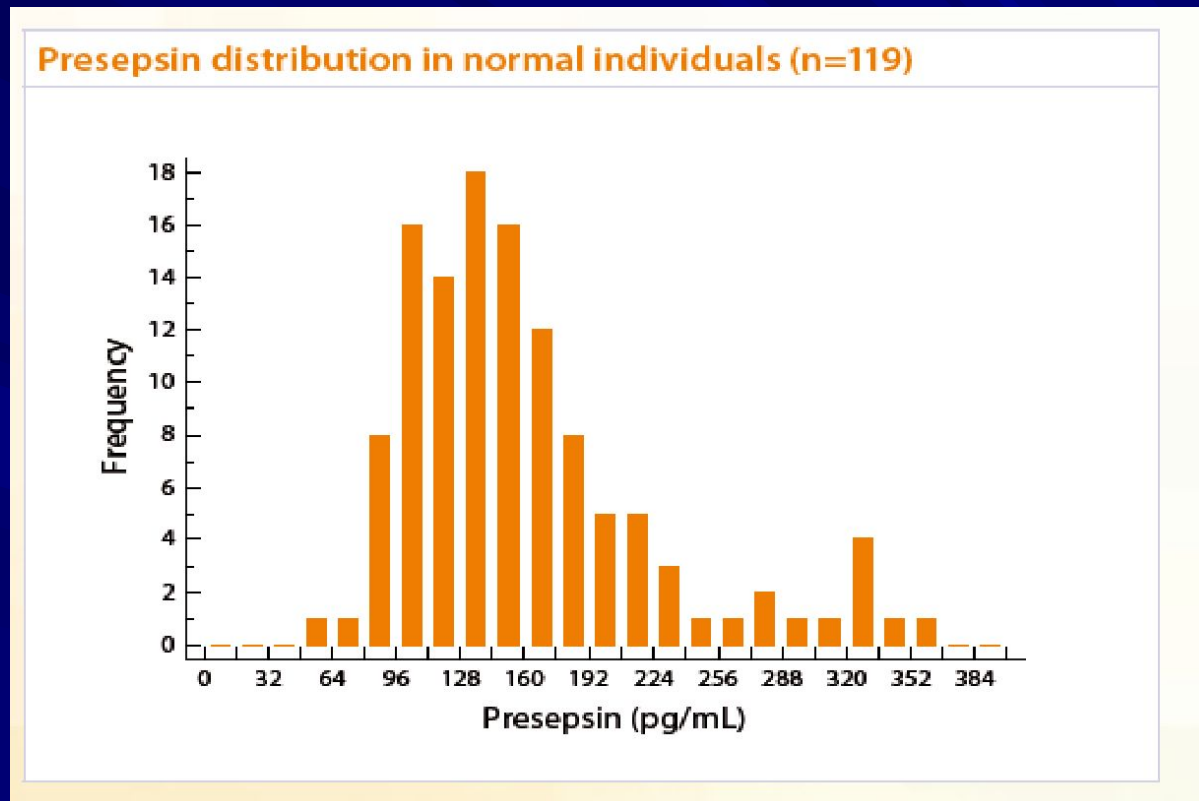
Высокое прогностическое значение при поступлении

» High prognostic value at presentation

Предназначен для отделений неотложной и интенсивной терапии

» For emergency and intensive care use

## Распределение уровней пресепсина в здоровой популяции



Уровни пресепсина находятся в диапазоне от 60 до 365 пг/мл, среднее арифметическое 160 пг/мл

The Presepsin values ranged from 60 to 365 pg/mL with an arithmetic mean of 160 pg/mL. The 95th percentile was 320 pg/mL.<sup>7</sup>

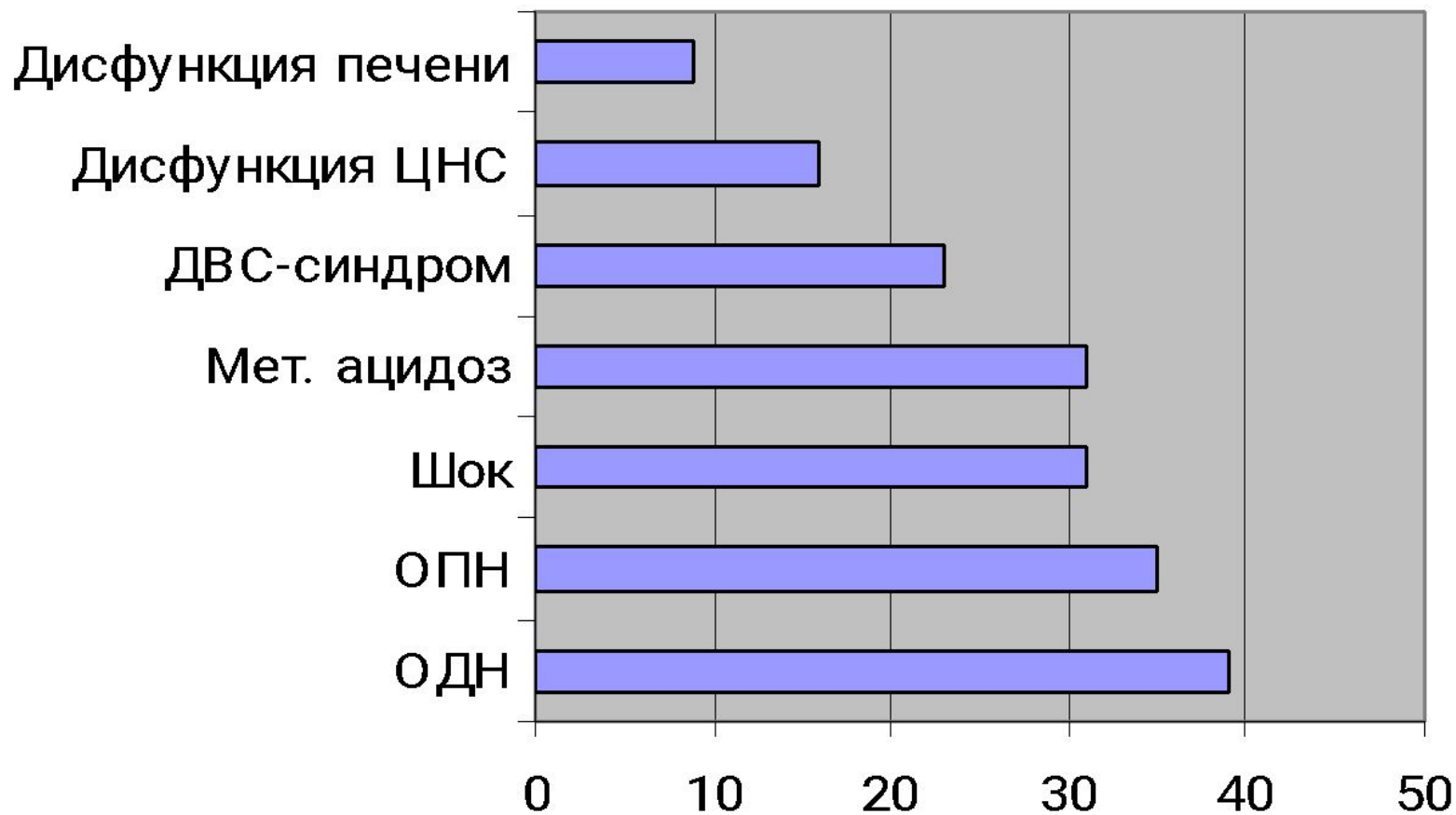
# ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

- **Базируется** на совокупности клинических, лабораторных, биохимических и бактериологических данных с учетом того, что сепсис есть динамический процесс, часто развивающийся по непрогнозируемому сценарию
- **Характерно** несоответствие изменений в очаге инфекции тяжести общей реакции организма с прогрессирующим ухудшением общего состояния при отсутствии других заболеваний и осложнений
- **Лихорадка** с ознобами сопровождается лейкоцитозом, резким сдвигом формулы влево, увеличением СОЭ
- **Прогрессируют** гипохромная анемия, гипоальбуминемия, нарушения кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса
- **Происходят** изменения в агрегатном состоянии крови с гипер-, гипокоагуляцией и фибриногенемией
- **Постоянно** или периодически обнаруживается бактериемия при других признаках генерализации инфекции

# ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

- До получения данных бактериального посева и при необходимости начала проведения антибактериальной терапии следует ориентироваться на наиболее вероятных возбудителей в зависимости от локализации первичного очага
- Так, при распространении инфекции из легких возможными возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*
- Из брюшной полости - *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.
- Из почек - *E. coli* и др. грам (-) бактерии, *Enterococcus* spp.
- Из ротоглотки - *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., анаэробы
- При пользовании внутривенным катетером - *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*
- После спленэктомии - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

# Частота мультиорганной дисфункции





# Признаки органной дисфункции

- **Дисфункция гемостаза** (ПДФ  $>10$  мг/мл: D-димеры  $> 0,5$  мкг/мл; ПТИ  $< 65$ , тромбоциты  $< 75 \cdot 10^9$ /л, фибриноген  $< 2$  г/л)
- **Дыхательная система** ( $P_{aO_2} < 70$  мм рт. ст., легочные инфильтраты,  $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 175$ , необходимость ИВЛ с ПДКВ  $> 5$  см  $H_2O$  при ДЗЛК  $> 18$  мм Hg)

# Признаки органной дисфункции

- **Почечная дисфункция** (креатинин крови  $> 0,177$  ммоль/л; натрий мочи  $< 40$  ммоль/л; диурез  $< 30$  мл/час)
- **Печеночная дисфункция**
  - билирубин крови  $> 43$  мкмоль/л
  - увеличение АсАТ, АлАТ или ЩФ в 2 раза
- **Дисфункция ЦНС**
  - менее 15 баллов по шкале Глазго

# КЛИНИКА СЕПСИСА

# Клиника сепсиса

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

# Стафилококковый сепсис

- **Острейший (молниеносный)** сепсис наблюдается редко, но протекает исключительно тяжело, с потрясающим ознобом, высокой лихорадкой, тяжелой интоксикацией, цианозом, быстрым падением АД. Может привести к смерти больного в течение 1 - 2 дней
- Воротами инфекции служат поражения кожи и подкожной клетчатки или слизистых оболочек зева, респираторного тракта и мочевых путей
- Температурная кривая гектического, неправильного, реже постоянного типа. На коже отмечаются геморрагии, может быть гнойничковая сыпь. Кровоизлияния в слизистые оболочки. Гепато- и спленомегалия. Часто наблюдаются многочисленные гнойные метастазы (в легких, почках, эндокарде, в мышцах), остеомиелиты, артриты.
- Стафилококковый сепсис может принимать рецидивирующее течение (до полугода и больше). Хронический стафилококковый сепсис может длиться несколько лет.

# СИНЕГНОЙНЫЙ СЕПСИС

- При сепсисе, обусловленном ***Pseudomonas aeruginosa*** на первый план выступают признаки общей интоксикации, он развивается как осложнение локализованной инфекции (раны, ожоги и др.). Часто отделяемое ран окрашивает повязки в сине-зеленый цвет, такого же цвета могут быть фибриновые налеты на раневой поверхности
- Обильное жидкое отделяемое имеет гнилостный запах. Сепсис развивается чаще при ожогах III и IV степени, после флегмон, перитонитов и др. Лихорадка и другие проявления общей интоксикации резко выражены и быстро нарастают
- Вторичные очаги (метастазы) могут локализоваться в легких, суставах, мочеполовых органах

# Анаэробный сепсис

**Чаще начинается** с локальных поражений в области головы и шеи (язвенно-некротический гингивит, поражение миндалин, глотки, синуситы, отиты, остеомиелиты), а также после операций на органах брюшной полости.

**Сепсис начинается бурно**, протекает тяжело. Может развиваться септический шок.

**Развиваются абсцессы мозга** (85% всех абсцессов связано с анаэробной инфекцией), **абсцесс печени, легких**. Чаще это связано с инфекцией ***B. fragilis***.

# СИМПТОМЫ КАНДИДЕМИИ

**Лихорадка на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия**

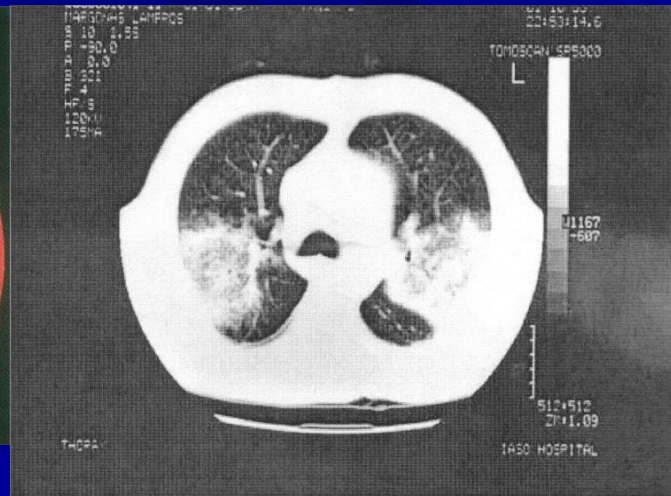
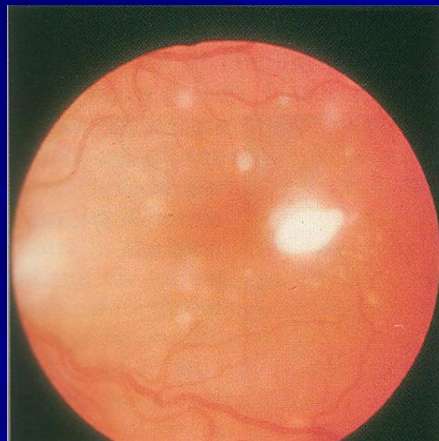
Папулезная сыпь - 10-15%

Боли в мышцах в покое

**Может быть поражение любого органа**

Эндофтальмит - исследование глазного дна

Кандидоз легких





# Диагноз и дифференциальный диагноз

- **Распознавание** сепсиса часто вызывает трудности. Решающая роль в диагностике принадлежит тщательному анализу клинических симптомов болезни
- **Следует учитывать**, что однократное или кратковременное выделение микробов из крови (бактериемия) возможно при многих несептических заболеваниях
- **Вместе с тем** посевы крови могут давать при сепсисе отрицательные результаты, особенно при антибиотикотерапии. Микробы в крови могут появиться лишь во время прорыва гноя из септического очага и затем быстро исчезнуть из крови
- **Посев крови** лучше делать во время озноба (В. Г. Бочоришвили, 1987): Кровь лихорадящего больного нужно засеять сразу в две пробирки, чтобы отличить загрязнение от истинной бактериемии. Такие посевы проводятся 5 раз в сутки (обычно через каждые 2 ч) в течение первых двух суток поступления больного. Так получают 10 двойных посевов крови. Если **из 10 будет 5 положительных** двойных посевов и **выделен условно-патогенный микроб**, то **можно говорить не просто о бактериемии, а именно о сепсисе**

# ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА

# Сепсис: санация очага инфекции

- **Диагностика очага инфекции**
- **Дренирование очага инфекции**
- **Некрэктомия, удаление инородного тела**
- **Хирургическое вмешательство при очаге инфекции в полном органе (ушивание, удаление, выведение стомы и пр.)**

# Интенсивная терапия сепсиса

- Адекватная оксигенация ( $O_2$ , ИВЛ)
- Инфузионная терапия
- Инотропная терапия и вазоактивные препараты
- Антибактериальная терапия
- Глюкокортикоиды
- Эфферентные методы (плазмаферез, гемоультрафильтрация, LPS- сорбция)
- Иммунотерапия
- Нутритивная поддержка

# Респираторная поддержка

Цель:  $SpO_2 > 90\%$ ,  $PaO_2 > 60$  Нг,  $FiO_2 < 0,6$

Приподнятый головной конец на  $45^\circ$   
(профилактика пневмонии)

- ИВЛ: при ЧД  $> 40$  в мин, энцефалопатии,  $SpO_2 < 90\%$  на фоне  $O_2$
- Защита легких :  $Vt$  6-7 мл/кг,  $P_{reak} < 30$  см  $H_2O$ , выбор оптимального ПДКВ
- Стратегия «открытых легких» - рекрутмент, положение на животе
- Раннее отучение от респиратора, важность элементов спонтанного дыхания

# Инфузионная терапия (1)

## Цель:

- **Коррекция гемодинамики**
- **Улучшение транспорта кислорода и его утилизации тканями**
- **Коррекция гиповолемии и анемии**

# Инфузионная терапия (2)

- Катетеризация центральной вены
- Установка мочевого катетера
- Объем жидкости 40 мл/кг
- Темп инфузии:
  - ЦВД менее 9 см  $H_2O$  – высокий
  - ЦВД более 14 см  $H_2O$  - нитраты

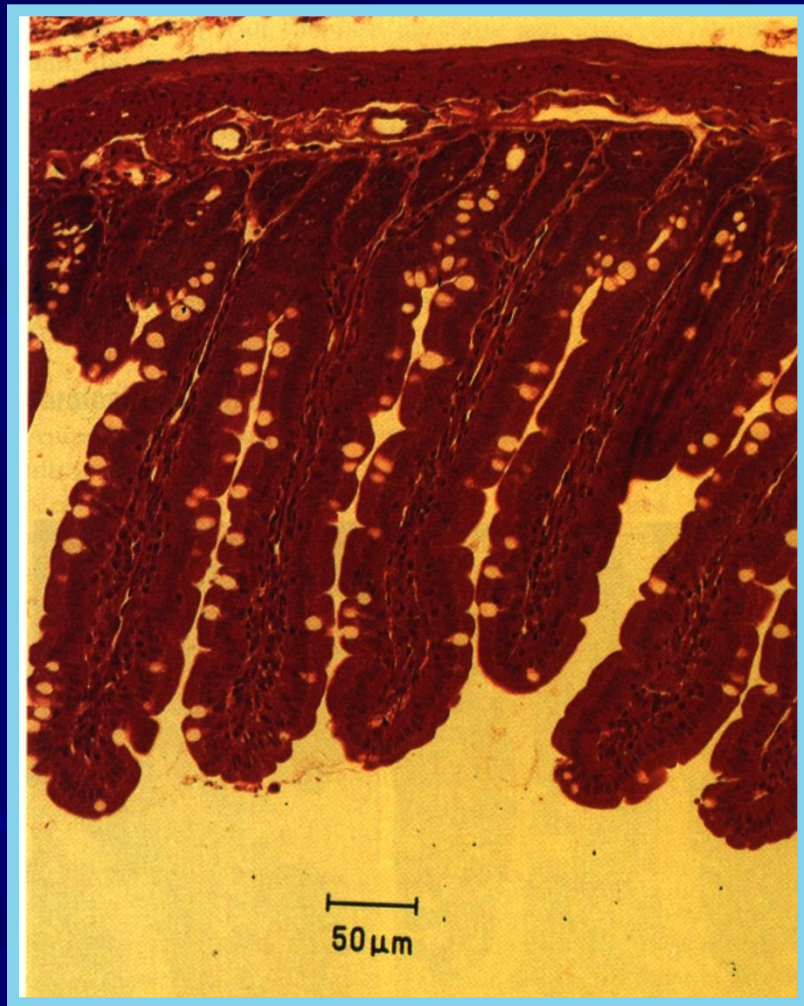
# Кристаллоиды

## Опасности:

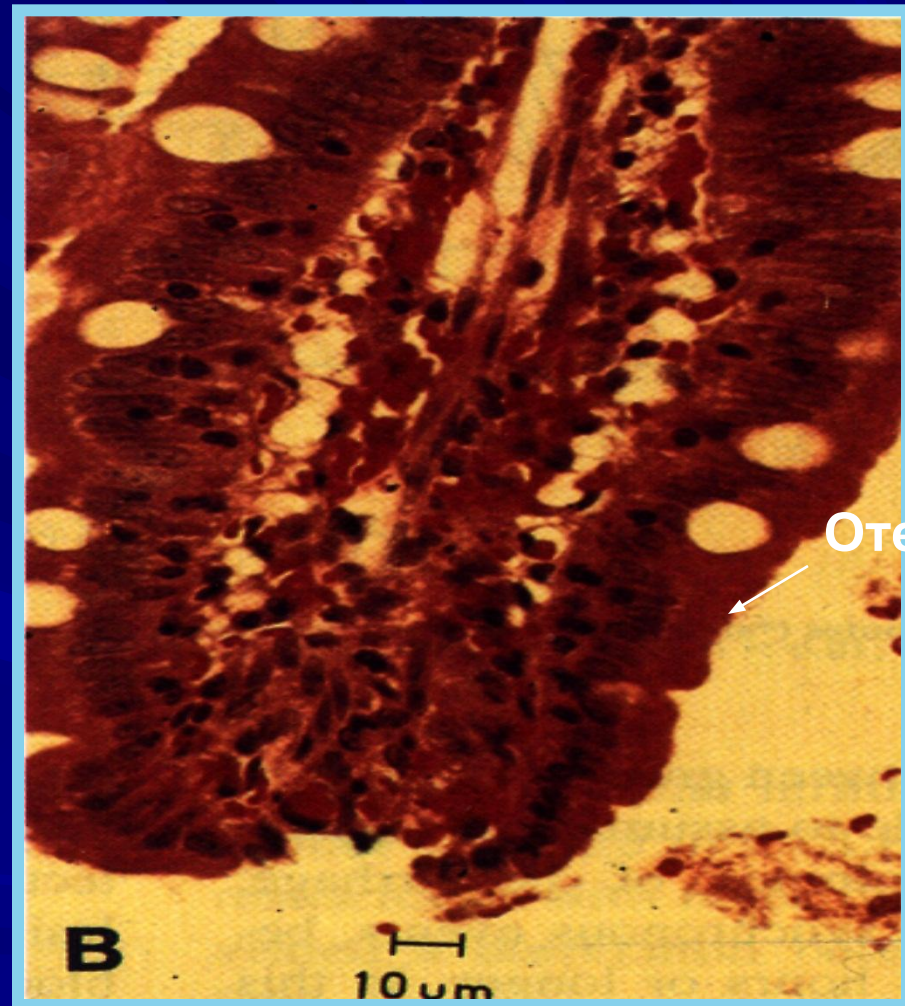
- Гиперволемия (перегрузка миокарда)
- Гипергидратация малого круга кровообращения
- Тканевой отек



# Нарушения микроциркуляции ЖКТ на фоне инфузии кристаллоидов



Норма



После введения раствора  
Рингера лактат

# Коллоиды

- Препараты желатины
- короткое действие
- аллергические реакции
- Альбумин
- высокая стоимость
- клиническая эффективность (?)
- Гидроксиэтилкрахмалы в настоящее время не применяются !

# Гемодилюция

- Улучшение реологических свойств крови (рост УО, МОК)
- Улучшение газообмена в легких (увеличение диффузии кислорода в результате снижения капиллярного сопротивления)
- Повышение устойчивости сурфактанта
- Предупреждается агрегация форменных элементов крови в микрососудах легких
- Способствует понижению порога пропускания токсинов почками
- Увеличение диуреза

# Методика гемодилюции (1 из 2)

- Низкомолекулярные коллоидные растворы (желатина) и кристаллоиды
- Одновременно вводят препараты, улучшающие микроциркуляцию за счет уменьшения ОПСС (гепарин, курантил, трентал)

# Методика гемодилюции (2 из 2)

- Общий объем растворов – 25-40 мл/кг
- Скорость инфузии составляет 10-25 мл/мин
- Кристаллоиды/коллоиды – сочетание в соотношении 1,3 - 1,7/1
- Кристаллоиды – коррекция ВЭБ
- Коллоиды – объемозамещение (15 мл/кг)

1. Гелофузин ( 12 - 15 мл/кг ), раствор Рингера, стерофундин

2. 10% раствор альбумина ( 3 мл/кг ), гелофузин (6-8 мл/кг),  
раствор Рингера, стерофундин

Альбумин – клиническая эффективность при гипопроотеинемии по сравнению с кристаллоидами, улучшает оксигенацию, возможны детоксицирующие свойства. Может усилить интерстициальный отек при повышенной проницаемости сосудистой стенки?

# ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВАЗОДИЛЯТАТОРОВ ПРИ СЕПСИСЕ

- Отсутствие улучшения состояния больного на фоне массивной инфузии
- Повышенная активность СНС системы (бледность, холодные кожные покровы, низкое пульсовое давление, низкий СВ, высокое ОПСС)
- ЦВД более 14 см H<sub>2</sub>O
- Снижение темпа диуреза

# ИНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

- ДОПАМИН 5-10 мкг/кг \* мин
- ДОПАМИН 2-5 мкг/кг \* мин + НОРАДРЕНАЛИН 0,5-1,0 мкг/кг \* мин
- ДОПАМИН 2-10 мкг/кг \* мин + НОРАДРЕНАЛИН 0,15 мкг/кг \* мин + ДОБУТАМИН 2,0-7,5 мкг/кг \* мин
- ЛЕВОСИМЕНДАН (Симдакс) – сенситайзер ионов Са<sup>+2</sup> (3 – 6 мкг/кг болюсно, затем 24 - часовая инфузия 0,05 – 0,2 мкг/кг/мин, при гипотензии + норадреналин)
- СИ ДОЛЖЕН ПОДДЕРЖИВАТЬСЯ НА УРОВНЕ НЕ МЕНЕЕ 4,0 л/мин \* м<sup>2</sup>

# Особенности применения норадреналина и адреналина при септическом шоке

- Улучшение функции миокарда
- Отсутствует специфический эффект в отношении почечного кровотока
- Изменение кровотока внутренних органов менее выражено, чем при использовании допамина
- Часто необходимо применение дополнительных вазопрессоров
- Значительно увеличивается САД, ОПСС, СВ,  $DO_2$  и  $VO_2$
- Снижение перфузии внутренних органов и pH желудочного сока
- Увеличение уровня лактата плазмы
- В условиях септического шока значение адреналина ограничено



# СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК: КОРРЕКЦИЯ ГЕМОДИНАМИКИ

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

## Вазопрессорная поддержка

- Поддержание АДсред.  $> 65$  мм Hg
- Препараты выбора – **допамин** 5-10 мкг/кг/мин  
или **норадреналин** 0,5-1,0 мкг/кг/ мин
- При сохраняющейся гипотензии - **адреналин**
- Не использовать допамин в дозах  $< 5$  мкг/кг/ мин
- Мезатон – снижение ударного объема
- $SvO_2 < 70\%$  и  $Ht > 30\%$  - **добутамин** 2.5-10 мкг/кг/мин

# **Рекомендации по выбору эмпирического режима терапии сепсиса**

- **Спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага**
- **Уровень резистентности нозокомиальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга**
- **Условия возникновения сепсиса (внебольничный или нозокомиальный)**
- **Тяжесть инфекции, оцененная по наличию полиорганной недостаточности или по шкале APACHE II**

# Эмпирическая антибактериальная терапия

- **3-х компонентная схема**

ЦС III – VI поколения + аминогликозиды + метронидазол (линкомицин, клиндамицин)

- **2-х компонентная схема**

ЦС III - VI поколения + аминогликозиды

- **Однокомпонентная схема (монотерапия)**

Карбапенемы (эртапенем + меропенем или имипенем или дорипенем)

# Комбинированная АМТ нозокомиального сепсиса

- **Грам (-) флора:** β-лактамы (пенициллины, карбапенемы, ЦС III - IV) + аминогликозид (тобрамицин, амикацин) **или** фторхинолоны I (ципрофлоксацин) – II (левофлоксацин) **или** азтреонам (?) **или** полимиксины (колистин)
- **Анаэробная флора:** метронидазол **или** линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)
- **MRSA, катетерный сепсис, энтерококки:** гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин, телаванцин) **или** линезолид, тидезолид **или** даптомицин **или** тигециклин **или** ЦС V - цефтаролин
- **Грибковая инфекция:** флуконазол, каспофунгин, вориконазол, амфотерицин В

# Дозы препаратов (1)

- **Эртапенем** (карбапенем – «камикадзе») +
- **Имипенем** 0,5 – 1 г х 4 р/сут
- **Меропенем** 1 -2 г х 3 р/сут
- **Дорипенем** 0,5 – 1 г х 3 р/сут
- **Цефепим** 2 г х 2 р/сут
- **Цефтазидим** 2 г х 3 р/сут (+ авибактам)
- **Пиперациллин/тазобактам** 4,5 г х 3 - 4 р/сут
- **Цефоперазон/сульбактам** 2 г 3 - 4 р/сут

## Дозы препаратов (2)

- Левофлоксацин 750 - 1000 мг в сутки
- Ципрофлоксацин 400 – 600 мг х 2 р/сут
- Амикацин 15 – 20 мг/кг однократно
- Тобрамицин 4 – 7 мг/кг однократно
- Полимиксины (колистин ингаляционно)
- Ванкомицин 1 г х 2 р/сут
- Линезолид 600 мг 2 р/сут

# Критерии смены антибиотиков

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

# Показания для назначения глюкокортикоидов

- **Ревизия обширных гнойных ран с высокоинвазивной бактериальной инфекцией** (эвакуация содержимого полости матки при септическом эндометрите)
- **Начальная стадия септического шока** при одномоментном массивном поступлении инфекта в кровь (введение инфицированных трансфузионных сред)
- **Септический шок в стадии декомпенсации** (снижение СВ, распространенная вазоконстрикция)
- **Синдром - ДВС** (стадия гипокоагуляции)
- **ОПН** (олигурия в сочетании с тяжелыми метаболическими нарушениями)



# ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- **Метилпреднизолон** вводят в дозе **300 мг** (преднизолон — **350 мг**).
- Вся доза препарата должна **вводиться быстро**, микроболусно, **на протяжении 10–15 мин.** Медленное введение препарата на протяжении 7–8 часов не только менее эффективно, но и существенно повышает опасность появления эрозий слизистой оболочки желудка.
- **При отсутствии эффекта** (снижение температуры, уменьшение частоты пульса, повышение артериального давления) следует **повторить введение** той же дозы препарата **через 5–6 часов**
- **После** получения **положительных результатов** переходят на двухразовое внутривенное введение **метилпреднизолона** из расчета **4 мг/кг/сут** (или **преднизолона - 5 мг/кг/сут**).

# АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ

- **Пентоксифиллин** назначают в дозе **200–300 мг** на изотоническом растворе хлорида натрия на протяжении **1 часа**
- **В дальнейшем** пентоксифиллин следует вводить внутривенно капельно (**50–60 капель/ мин**) **2 раза в сутки в дозе 5 мг/кг/сут.**
- **Продолжительность антицитокиновой терапии** составляет в среднем **7–10 дней.** Раннее прекращение лечения может привести к рецидиву ССВО/SIRS.

# 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

# LPS - сорбция

Экстракорпоральное лечение СПОН при Гр (-) сепсисе с использованием LPS-адсорбера («Altесо»), который обладает способностью избирательно осаждать на своей поверхности эндотоксины (липополисахариды) грамотрицательных бактерий

# ИММУНОТЕРАПИЯ ЦИТОКИНАМИ ПРИ НЕЙТРОПЕНИИ

- **Филграстин** (рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) в дозе **5 мкг/кг** может оказать положительный эффект при сепсисе с нейтропенией
- **Арграмоestim** (рекомбинантный человеческий гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор) в дозе **4 мкг/кг**. Лечение проводится в течение **7 дней** или до повышения абсолютного количества **нейтрофилов** до уровня  **$10 \times 10^9/\text{л}$  и более**

# ИММУНОТЕРАПИЯ ЦИТОКИНАМИ ПРИ ЛИМФОПЕНИИ

- **Ронколейкин** (IL – 2 человека рекомбинантный) вводят по 0,5 – 1 мг (500 000 – 1 000 000 МЕ) в/в
- При лечении тяжелого сепсиса проводят **от одного до трех курсов Ронколейкина®**
- Курс включает в себя **2 внутривенные инфузии в дозе 0,5 мг с интервалом 24 часа. Интервал между курсами составляет 48 часов**
- Критерием для назначения второго и третьего курсов **Ронколейкина®** является сохраняющаяся в ходе лечения лимфопения (абсолютная и/или относительная)

# НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

- **Важным направлением лечения является питание больных**
- Его объем должен обеспечить энергетические потребности в 25-30 ккал/кг в сутки, 1,3-2 г/кг белка, причем глюкоза должна покрывать до 70 % всех энергетических потребностей
- **Уровень гликемии не должен превышать 12-12,5 ммоль/л**

# **Сепсис: профилактика инфекции**



# Сепсис: профилактика инфекции

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

# Сепсис: профилактика инфекции

- Использование высококачественных одноразовых расходных материалов в ОРИТ (дыхательные фильтры, контуры, эндотрахеальные и трахеостомические трубки)



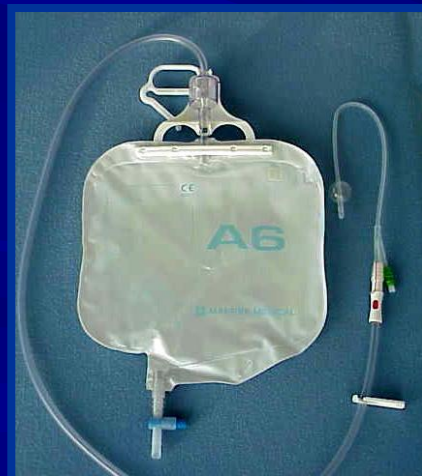
# Сепсис: профилактика инфекции

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



# Сепсис: профилактика инфекции

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



# Комментарии рабочей группы

- Остаются определённые сложности с определениями сепсиса и септического шока.
- Термин «сепсис» применяется к процессу, так ещё до конца и не изученному.
- Нет ясных и понятных клинических критериев или биологических, лабораторных характеристик, включая процессы визуализации позволяющих однозначно идентифицировать пациента с сепсисом.



# Комментарии рабочей группы

- **Обновлённые определения и новые клинические критерии смогут внести ясность в уже применяемые формулировки и поспособствуют ранней диагностике и своевременному лечению пациентов с сепсисом или с высоким риском развития сепсиса.**
- **Рабочая группа рекомендует называть новые определения как Сепсис-3, а определения 1991 и 2001 годов признать как Сепсис-1 и Сепсис-2 соответственно.**

