

СЕПСИС: динамика взглядов

**КАФЕДРА
АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И
РЕАНИМАТОЛОГИИ
Б Г М У**

ДОЦЕНТ

Кулагин

АЛЕКСЕЙ ЕВГЕНИЕВИЧ



СЕПСИС



- † был и продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения;
- † 2% всех поступлений в стационар;
- † ОИТР 21–37% случаев (в зависимости от профиля отделения);
- † США – около 750'000 случаев ежегодно, умирает \approx 215'000; средняя стоимость лечения 1 пациента около 22'100 \$;
- † частота сепсиса ежегодно \uparrow на 10–15% – 3 случая на 1'000 населения в год.

СЕПСИС



- в ОИТР 60–65% случаев сепсиса – это осложнение госпитальных инфекций;
- основная причина летальности в ОИТР (25–35% – сепсис, 40–60% – септический шок);
- летальность у детей от 20 до 54%, при ПОН и 40–75% при септическом шоке;
- чаще осложняет инфекции:
 - ✓ легочные (до 60% случаев),
 - ✓ абдоминальные (до 20%),
 - ✓ урологические (до 15%),
 - ✓ катетер-ассоциированные (до 5%).

Рост частоты сепсиса обусловлен:



- широким использованием инвазивных методик;
- улучшением выживаемости тяжелых больных, в т.ч. с хроническими заболеваниями (преморбидный фон);
- увеличением количества иммунологически скомпрометированных пациентов;
- рост полирезистентной микрофлоры (неадекватная антибактериальная терапия) и ↑ случаев ассоциации микроорганизмов.

С целью решения данной проблемы



- В 2002 году начало работу «Surviving Sepsis Campaign» («Движение за выживание при сепсисе»). Движение было организовано совместным усилием «Общества терапии критических состояний» («Society of Critical Care Medicine») и «Европейского общества интенсивной терапии» («European Society of Intensive Care Medicine»).
- Движение является инициатором разработки и обновлений рекомендации по терапии сепсиса и септического шока.

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

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



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

Clinical Review & Education

ID⁸;
D¹²;

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

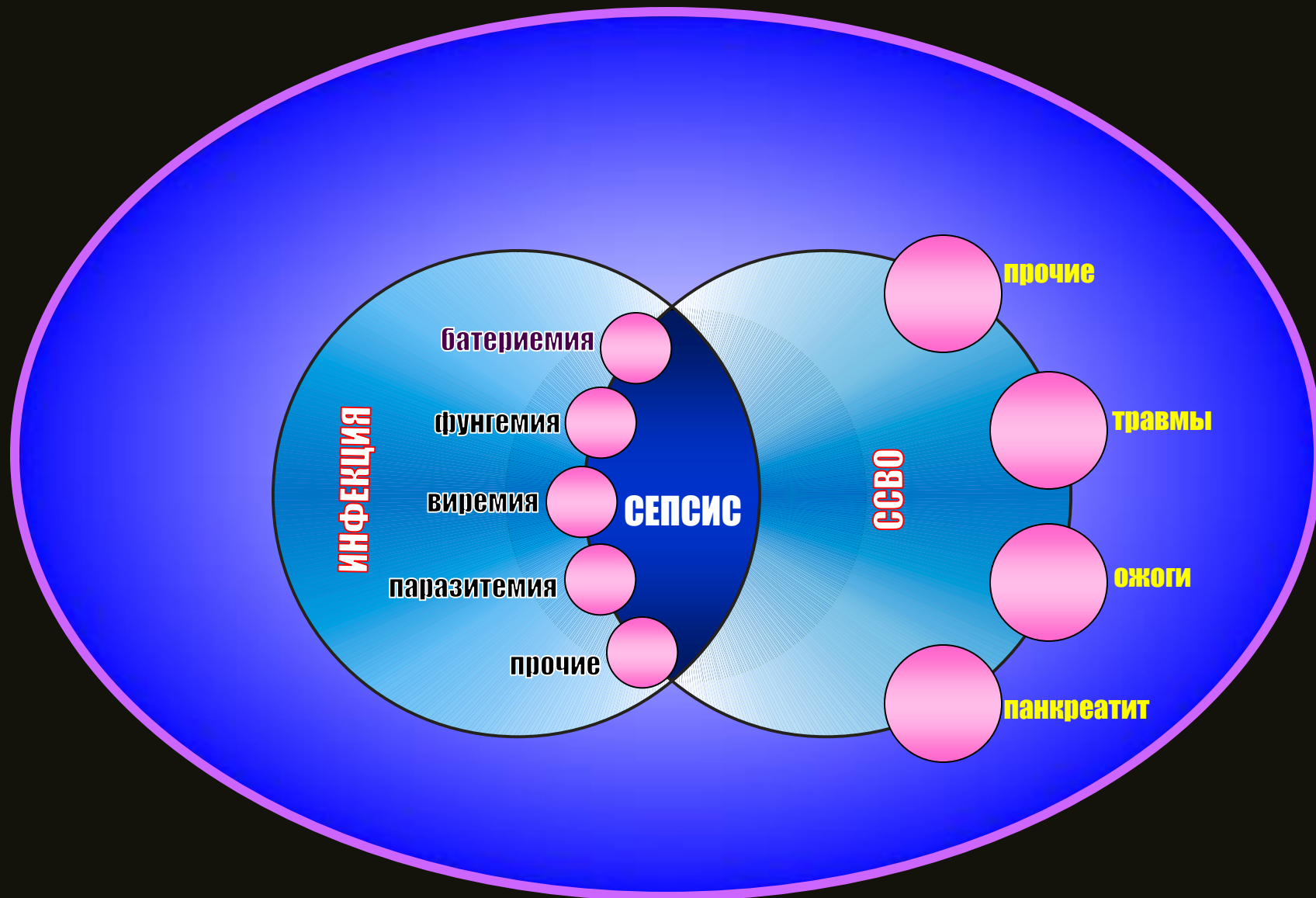
Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит генерализованная (системная) воспалительная реакция на инфекцию (бактериальную, грибковую, вирусную).

С Е П С И С
=
С С В О
+
И Н Ф Е К Ц И Я

2008 г.



сепсис



Определение сепсиса

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

Сепсис – это доказанная (документированная) или подозреваемая инфекция с любыми признаками ССВО и с 1-м и более из следующих признаков :

NB. Все тяжелые пациенты с предполагаемой инфекцией – скрининг на предмет 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 анти- воспалительного ответа, на фоне серьезных изменений в иммунологических системах: кардиоваскулярной, нейронной, вегетативной, гормональной, био-энергетической, метаболической и антикоагуляционной, которые имеют определённое прогностическое значение.



Moore L.J. et. Al. J. Trauma. 2011; 70 (3):672–80.
Martin G.S. Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. 2012; 10
(61):701–06.

СЕПСИС – 3

Рабочей группой признано – 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 ключевой недостаток существующих определений...



СЕПСИС 3 – ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ

- Сепсис – ведущая причина смерти от инфекции, особенно при отсутствии своевременного распознавания и лечения. Диагностика сепсиса требует пристального внимания.
- Сепсис является синдромом, формирующимся под влиянием патогенных факторов и факторов, присущих хозяину (возраст, пол, раса и другие генетические факторы, возраст, сопутствующая патология, окружающая среда) с особенностями, развивающимися с течением времени.



СЕПСИС 3 – ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ

- **Отличие сепсиса от инфекции заключается в отклоняющемся от нормы или нарушенным ответом хозяина в сочетании с органной дисфункцией.**
- **Вызванная сепсисом органная дисфункция м.б. скрытой и необходимо рассматривать возможность наличия органной дисфункции у каждого пациента при наличии инфекционного процесса. И наоборот, нераспознанная инфекция м.б. причиной развития новой органной дисфункции.**



СЕПСИС 3 – ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ

- Клинический и биологический фенотип сепсиса может видоизмениться под воздействием предшествующих острых заболеваний, длительно существующей сопутствующей патологии, медикаментозного лечения и интервенционных вмешательств.
- Специфические инфекции могут привести к развитию локальной органной дисфункции без формирования нарушенного системного ответа хозяина.



ТЕРМИНОЛОГИЯ

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) – системная реакция организма на воздействие различных тяжелых раздражителей (травма, операция, инфекция), характеризуется двумя и более признаками:



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ССВО

**ССВО у детей можно поставить
на основании 2-х или более
клинических признаков:**

- температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$;
- ЧСС $\geq 150\%$ от возрастной нормы;
- ЧД $> 150\%$ от возрастной нормы или $\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт.ст.;
- лейкоциты $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$; или незрелые формы $> 10\%$.



диагностические значения признаков ССВО для возрастных групп

Национальное руководство по интенсивной терапии, Россия, 2009

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

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ССВО

ССВО (подростки и взрослые):

- температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$;
- ЧСС ≥ 90 уд/мин;
- ЧД $> 20\text{--}22$ дых/мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт.ст.);
- лейкоциты $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$; или незрелые формы $> 10\%$.



ТЕРМИНОЛОГИЯ – 2016

- **ССВО – применимость для описания патобиологии сепсиса поставлено под сомнение !!!**
- **ССВО – адекватный ответ на инфекцию или другой стимул активирующий воспаление.**
- **Сепсиса, как инфекции с 2-мя критериями ССВО избыточно фокусируется исключительно на воспалительном ответе.**



ТЕРМИНОЛОГИЯ

Колонизация – микробиологическое событие (МБС) – размножение микроорганизма без ответной реакции макроорганизма

Инфекция – МБС + воспалительный ответ на присутствие микроорганизмов или его внедрение в стерильные ткани человека



ТЕРМИНОЛОГИЯ

Бактериемия м.б.:

- сомнительной – контаминация;
- транзиторной – отсутствие подтвержденных клинико-лабораторных данных ССВО, м.б. не связана с септическим процессом;
- стойкой – связана с септическим процессом.

Стойкая гипертермия, озноб, лейкоцитоз, признаки СПОД – являются показаниями для микробиологического исследования крови.



ТЕРМИНОЛОГИЯ

Местная воспалительная реакция – это воспалительная реакция, не включающая опрделений, характерных для генерализованной реакции.



Инфекционный процесс может завершиться носительством, заболеванием, гибелью микроорганизма.

Бактериемия – присутствие жизнеспособных бактерий в крови; является очень важным, но не обязательным проявлением сепсиса.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Тяжелый сепсис – сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией и гипоперфузией периферических тканей (гипотензия на фоне инфузионной терапии или лактат ≥ 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» !!!



ТЕРМИНОЛОГИЯ

Септический шок – тяжелый сепсис с гипотензией, которая не устраняется инфузионной терапией (требуется назначение катехоламинов). Летальность 40–60%, осложняет течение тяжелого сепсиса в 30–50% случаев).



2012 г.

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.



Артериальная гипотензия:

- **систолическое АД < 90 мм рт.ст., среднее АД < 70–65 мм рт.ст. у взрослых;**
 - **менее 5 перцентиля для данного возраста, пола, роста у детей (или < 25–30% от возрастной нормы);**
- сопровождающаяся признаками гипоперфузии.**



ТЕРМИНОЛОГИЯ

СПОН

– характеризуется нарушением органной функции по 2-м и более системам органов у остро заболевших пациентов, когда гомеостаз не может поддерживаться без использования терапевтических методик жизнеобеспечения.



ТЕРМИНОЛОГИЯ

СПОН

Летальность зависит от количества систем органов с нарушением функции: при дисфункции 1–2 органов летальность составляет 1–11%, при дисфункции 2–3 – 30–54%, при 4 и более достигает 70–75%.



Наиболее часто поражаются:

- ✓ **сердечнососудистая система**
- ✓ **легкие**
- ✓ **почки и печень**
- ✓ **процессы метаболизма и свертывания**
- ✓ **ЦНС**

Критерии органной недостаточности при сепсисе

Система / орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none">▪ среднее АД < 5 перцентиля для данного возраста, пола, роста или ниже 25–30% от нормы в течение более 60 минут, на фоне коррекции гиповолемии;▪ необходимость кардиотонических препаратов.
Респираторная	<ul style="list-style-type: none">▪ респираторный индекс $PaO_2/FiO_2 \leq 250$;▪ билатеральные инфильтраты на рентгенограмме;▪ необходимость проведения ИВЛ.

Критерии органной недостаточности при сепсисе

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Мочевыделительная	<ul style="list-style-type: none">– диурез < 1 мл/кг/час не менее 8 часов или $< 0,5$ мл/кг/час в течение более 120 минут, на фоне адекватной волемической поддержке;– креатинин плазмы $>$ нормы в 2 раза.
Печень	<ul style="list-style-type: none">▫ билирубин ≥ 20 мкмоль/л в течение более 48 часов;▫ повышение уровня трансаминаз в 2 и более раза.

Критерии органной недостаточности при сепсисе

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Гемостаз	<ul style="list-style-type: none">▪ тромбоциты $< 100000 \text{ мм}^3$ или их снижение на 50% от наибольшего значения в течение 3 суток;▪ частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время $>$ нормы в 1,5 и более раза
ЦНС	– оценка по шкале ком Глазго ≤ 14
Метаболизм	<ul style="list-style-type: none">▪ гиперметаболизм, гиперкатаболизм;▪ метаболический ацидоз;▪ лактат плазма в 1,5 раза выше нормы;▪ гипо/гипергликемия.

Параметры органной дисфункции:

- Артериальная гипоксемия ($PaO_2 / FiO_2 < 300$)
- Острая олигурия
- Креатинин $> 2,0$ мг/дл
- Коагуляционные нарушения (МНО $> 1,5$; АПТВ > 60 с)
- Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9 / л$
- Гипербилирубинемия (общий билирубин > 35 ммоль/л)
- Недостаточная перфузия тканей (лактат $> 2,5$ ммоль/л)
- Гемодинамическая недостаточность (АДсист. < 90 мм.рт.ст., среднее АД < 70 мм.рт.ст.).

СПОД. Сепсис 3

- Для оценки выраженности органной дисфункции в рекомендуется 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 ₂ /FiO ₂ мм рт.ст.	≥ 400	399–300	299–200	199–100	< 100
Тромбоциты, 10 ⁹ /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*

PaO₂ – в мм рт.ст., FiO₂ – 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!!!

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

инфекционный агент



провоспалительные медиаторы

**TNF, IL-1, IL-6, IL-8, эйкозаноиды,
лекотриены, свободные радикалы,
протеазы, эндотелины 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 гомостаза.

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.

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

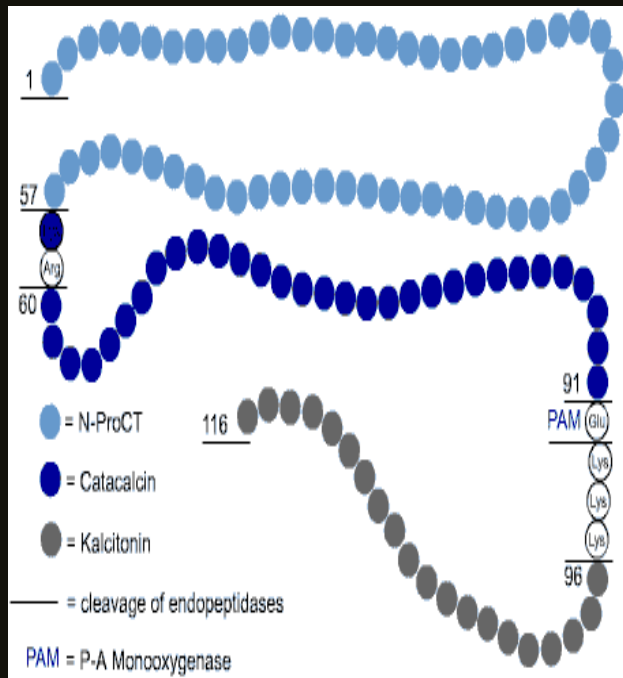
- **общий анализ крови с тромбоцитами (имеет место ↓ уровня тромбоцитов);**
- **коагулограмма (отмечается ↑ АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени, ↓ содержания фибриногена и ↑ уровня D-димеров);**
- **группа крови и Rh-фактор;**
- **биохимический анализ крови – общий белок, альбумин, билирубин,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



Интерпретация уровня прокальцитонина



- ПКТ < 0,5 нг/мл – нет инфекционных осложнений
- ПКТ от 0,5 до 2 нг/мл – «серая зона»
- ПКТ > 2 нг/мл – сепсис (по др. данным > 5)
- ПКТ > 10 нг/мл – тяжёлый сепсис

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.



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.**



Комментарии

- **Отсутствует достаточная информация для разработки клинических критериев сепсиса для детей с учетом анатомо-физиологических различий.**



- **Можно ли считать:**

Сепсис =

Инфекция +

ССВО +

**дисрегуляция ответа
организма на инфекция ?**

A close-up, high-angle view of a field of harvested wheat. The stalks are golden-brown and densely packed, creating a textured, repetitive pattern of vertical lines. The lighting is bright, highlighting the natural color of the grain.

**спасибо за
внимание**