

Системный воспалительный ответ, основные нарушения гомеостатического баланса. Сепсис.

Ольга Филипповна Сибирева, доктор
медицинских наук, профессор
кафедры биохимии и молекулярной
биологии СибГМУ Минздрава России

План лекции

- Актуальность и статистика сепсиса
- Что такое ССВО или ССВР?
- 3. Типы иммунного ответа. Развитие сепсиса зависит от типа иммунного ответа
- Классификация в соответствии с МКБ-10
- Клиническая классификация сепсиса
- Классификация по месту первичного очага
- Факторы, предрасполагающие развитие сепсиса
- Этиология сепсиса
- Основные пути генерализации инфекции
- Теории патогенеза сепсиса
- Клинические проявления сепсиса
- Лечение сепсиса

**ССВО – Синдром системного воспалительного
ответа или ССВР- Синдром системной
воспалительной реакции
диагностируется при наличии 2-х или
более признаков из 5-и:**

Характеристика (минимум два или более клинических признаков):

1. Температура тела больше 38 или меньше 36 С
2. ЧСС больше 90 уд/мин
3. Частота дыхания больше 20/мин
4. РаСО₂ меньше 32 мм.рт.ст. (менее 4,3 кПа)
5. Лейкоциты больше 12 Г/л или менее 4,0 Г/л или незрелые формы более 10%.

Важно различать ССВО и СЕПСИС

- **Синдром системного воспалительного ответа (SIRS),** совпадает с сепсисом по симптомам, но не требует применения антибиотиков.
- **Синдром системной воспалительной реакции.** Характеризуется :
 - 1. изменением температуры тела (как в сторону повышения, более 38 °С, так и в сторону понижения — ниже 36 °С),
 - 2. учащенным сердцебиением (более 90 ударов в минуту) и дыханием (более 20 вдохов в минуту),
 - 3. изменением количества лейкоцитов в крови (менее 4×10^9 или более 12×10^9 клеток на литр крови).

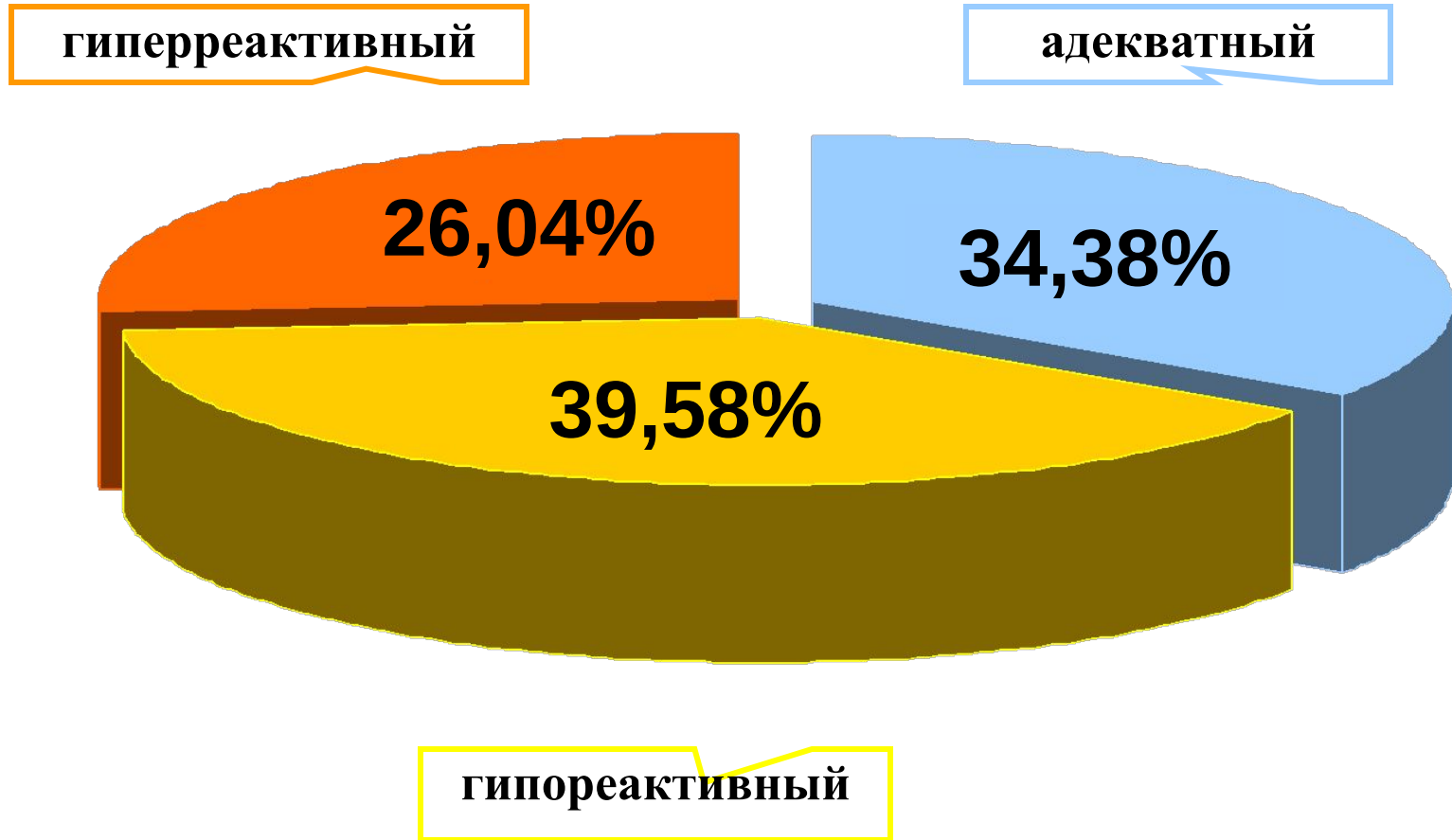
Синдром системного воспалительного ответа.

В развитии системного воспалительного ответа (ССВО SIRS) выделяют три стадии.

- **Стадия 1. Местная продукция цитокинов** в ответ на инфекционный агент или травму.
- Цитокины, выполняя защитные функции, участвуют в защите клеток организма от патогенных микроорганизмов и в процессе заживления.
- **Стадия 2. Выброс небольшого количества провоспалительных цитокинов в системный кровоток.** В результате активизируются макрофаги, тромбоциты, продукты гормона роста. Развивающаяся реакция контролируется противовоспалительными медиаторами и их эндогенными антагонистами (антагонисты интерлейкинов, фактора некроза опухоли).
- **Стадия 3. Генерализация воспалительной реакции.** Начинают превалировать *деструктивные эффекты цитокинов* и других медиаторов. Нарушается проницаемость и функция эндотелия капилляров, формируются очаги системного воспаления, развивается моно- и полиорганная недостаточность.

Развитие сепсиса зависит от типа иммунного ответа

Типы иммунного ответа.



Развитие ССВО или сепсиса у больных с адекватным типом иммунного ответа?

Клинические признаки

адекватного иммунного ответа

↑ t° тела до 38-38,5 °С, умеренная гипертермия

Лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$, ЛИИ = 2-3, восстановление количества лейкоцитов к 7-10 суткам

Умеренное повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α

Быстрый положительный ответ на противомикробную терапию в течение 48-72 часов

Умеренная гиперкоагуляция и восстановление гемостазиограммы к 7-10 суткам

Выздоровление к 10-14 суткам от начала лечения

Развитие ССВО или сепсиса у больных с гиперреактивным типом иммунного ответа?

Клинические признаки

гиперреактивного иммунного ответа

Выраженная гипертермия ($\uparrow t^{\circ}$ тела $> 38,5^{\circ}\text{C}$)

Выраженный лейкоцитоз ($L > 25 \times 10^9/\text{л}$) **ЛИИ $>$**

Выраженная гиперкоагуляция и **5-6**

Прогрессирующая гипотония

Угнетение СД-3, СД-4, СД-8, СД-16, СД-22, СД-25

\uparrow IL-1, IL-6, \uparrow IL-8 \uparrow TNF-a,

РДС взрослых

Выраженный ацидоз

Угнетение диуреза

ОППН, инфекционно-токсический шок

Развитие ССВО или сепсиса у больных с гипореактивным типом иммунного ответа?

Клинические признаки

гипореактивного иммунного ответа

Длительный субфебрилитет (t° тела 37,1 - 37,4 °С)

Лейкоцитоз, сменяющийся лейкопенией ($L < 4 \times 10^9 / л$)

Лимфоцитопения ($L < 10-12\%$), ЛИИ > 4

Длительная умеренная гиперкоагуляция

Вялое и длительное (> 20 дней) течение заболевания.
Присоединение пневмонии, пиелонефрита, цистита.

Тканевой ацидоз

Угнетение СД-3, СД-4, СД-22, СД-25

Отсутствие эффекта от антибактериальной терапии

Развитие КАНДИДОЗНОГО СЕПСИСА, как осложнения длительной антибактериальной терапии

АКТУАЛЬНОСТЬ

- По данным ВОЗ каждую минуту в мире от сепсиса погибает 14 человек, а ежегодная летальность достигает 4,5–6 миллионов человек.
- Проблемой в лечении сепсиса является задержка начала адекватной антибиотикотерапии. Результаты многочисленных исследований показывают, что каждый час задержки начала введения адекватных антибиотиков приводит к повышению смертности более, чем на 7%.



СТАТИСТИКА

Каждый год в мире регистрируется 18 миллионов случаев сепсиса, 30% из них заканчиваются летальным исходом.

- При тяжелом сепсисе летальность – 40%
- При септическом шоке – более 60%.
- 20-35% пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком умирают в течение 30 дней после начала его развития.
- Сепсис и септический шок в акушерстве в мире стоят на третьем месте в структуре материнской смертности – 15%.

Классификация сепсиса в соответствии с МКБ - 10

- A41.9 Септицемия неуточненная
- A41.5 Септицемия, вызванная другими грамотрицательными микроорганизмами
- A41.8 Другая уточненная септицемия
- A40 Стрептококковая септицемия
- A41.0 Септицемия, вызванная *S.aureus*
- A41.1 Септицемия другой стафилококковой этиологии
- B007 Диссеминированная герпетическая болезнь.
- V37.7 Септицемия, вызванная вирусом простого герпеса
- Кандидозная септицемия

Клиническая классификация сепсиса

По характеру первичного очага инфекции – раневой, послеродовой, ожоговый сепсис, сепсис при заболеваниях внутренних органов.

По локализации первичного очага – тонзиллогенный, одонтогенный, риноотогенный, уросепсис, пупочный сепсис у детей, кардиогенный, гинекологический, абдоминальный, ангиогенный.

По клиническому течению – молниеносный (1-2 суток, с развитием септического шока, обычно с летальным исходом), острый (5-10 суток, без ремиссии), подострый (2-12 недель), хронический, рецидивирующий сепсис (более 3 месяцев).

По наличию или отсутствию первичного очага – первичный сепсис (очаг отсутствует), вторичный (есть первичный очаг или «входные ворота»).

По особенностям развития клинической картины заболевания – ранний (до 3 недель от момента внедрения инфекции), поздний (развивается позже 3 недель от момента внедрения инфекции).

По виду и характеру возбудителя – аэробный сепсис, анаэробный, смешанный, грибковый, сепсис, вызванный нозокомиальной инфекцией.

По характеру генерализации инфекции – септицемия, септикопиемия (в настоящий момент находится на стадии обсуждения применение данных терминов, как не совсем корректно отражающих изменения, происходящие в организме при сепсисе).

По фазам развития сепсиса - фаза напряжения, фаза катаболических расстройств и стадия исхода.

Классификация в зависимости от локализации первичного очага выделяют:

- **чрескожный сепсис** - при попадании возбудителя через поврежденные кожные покровы в виде мелких ранок, царапин, травм, также из фурункулов (болезненные, заполненные гноем полости в коже);
- **акушерско-гинекологический сепсис** - после родов и абортов
- **тонзиллярный сепсис** - в результате первичной инфекции в полости рта (например, при тяжелом течении стрептококковой, реже — стафилококковой ангины) развивается ;
- **одонтогенный сепсис** - в результате инфекции зубов, протекающей с осложнением
- **отогенный сепсис** - в результате инфекции из полости уха (отит);
- **криптогенный** (также идиопатический, эссенциальный, генуинный) **сепсис**, то есть сепсис неизвестного происхождения: первичный очаг гнойного воспаления неизвестен.

Факторы, предрасполагающие развитию сепсиса:

- ✓ Некрозы тканей, обширные травмы и ожоги, переохлаждение и перегревание, тяжелые кровопотери
- ✓ Возраст пациентов (детский и преклонный возраст)
- ✓ Иммунодефицитные состояния (врожденные и приобретенные-СПИД), злокачественные новообразования, применение цитостатиков, иммунодепрессантов
- ✓ Эндокринопатии (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз и т.д.)
- ✓ Ангиопатии (хроническая артериальная, венозная и лимфатическая недостаточность)
- ✓ Хронические заболевания внутренних органов в стадии дисфункции и недостаточности (хроническая почечная, печеночная, дыхательная, сердечно-сосудистая недостаточность)

Предположительная этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага и

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
<u>Легкие</u> (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	Streptococcus pneumoniae, Enterobacteriaceae (Klebsiella spp., E.coli), Staphylococcus aureus
<u>Легкие</u> (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterobacteriaceae, Acinetobacter spp.
<u>Брюшная полость</u>	Enterobacteriaceae, Bacteroides spp., Enterococcus spp., Streptococcus spp.
<u>Кожа и мягкие ткани</u>	Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., Enterobacteriaceae
<u>Почки</u>	Enterobacteriaceae (Klebsiella spp., E.coli, Enterobacter spp., Proteus spp.), Enterococcus spp.
<u>Ротоглотка и синусы</u>	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Анаэробы (Peptostreptococcus spp.)
<u>После спленэктомии</u>	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae
<u>Внутривенный катетер</u>	Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, реже - Enterococcus spp., Candida spp.

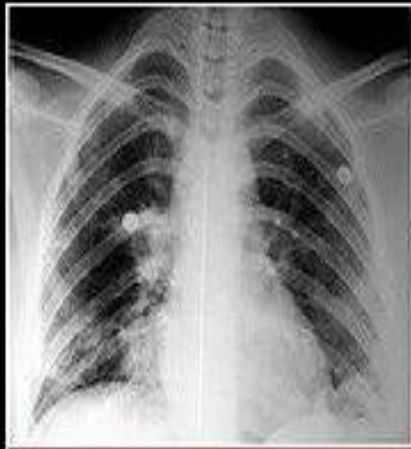
Локализация первичных септических очагов



Наиболее часто источником сепсиса (т.е. первичным очагом) являются тяжелые травмы, карбункулы (особенно на лице), флегмоны, абсцессы, перитонит и др.

При септикопиемии вторичные гнойные очаги (обычно это абсцессы) чаще возникают в легких, почках, костном мозге (при стафилококковом сепсисе), в суставах (при стрептококковом сепсисе), в мозговых оболочках (при пневмококковом сепсисе) и т.д.

Локализация первичных септических очагов



Гнойный очаг при сепсисе реагирует первым, еще до развития тяжелого общего состояния:

Грануляции - вялые, бледные, при дотрагивании – легко кровоточат. Быстрое прогрессирование некротических изменений.

Некротизированные ткани отторгаются крайне медленно. Раневое отделяемое скудное, приобретает геморрагический или гнилостный характер. Ткани вокруг очага отечны, имеют бледно-синюшный оттенок.

Если при аэробном сепсисе границы гнойного очага хорошо определяются на глаз, то при анаэробном внешне очаг может выглядеть неплохо, но на самом деле инфекция уже распространилась далеко по жировой клетчатке и межфасциальным промежуткам.

Особенности современной этиологии сепсиса

- Сепсис — заболевание полиэтиологическое; его вызывают гноеродные микроорганизмы, как грамположительные (стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки), так и грамотрицательные (кишечная палочка, протей, синегнойная палочка и др.), а также анаэробы.
- На сегодняшний день частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса оказалась приблизительно равной. Это произошло в результате увеличения роли в патологии таких грамположительных бактерий, как *Staphylococcus* и *Enterococcus*
- Увеличились инфекции, вызванные условно-патогенной микрофлорой, в особенности, *Staphylococcus epidermidis*. Среди стафилококка — возбудителей сепсиса наблюдается увеличение метициллин (оксациллин) — резистентных штаммов.

Особенности современной этиологии сепсиса

- Выросла частота сепсиса, вызываемого *неферментирующими грамотрицательными* бактериями (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), а также энтеробактериями — продуцентами β -лактамаз расширенного спектра.
- Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с увеличением продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния, в результате внедрения новых технологий органно-системной поддержки, дефектами инфекционного контроля и неоправданно широким применением антибактериальных препаратов широкого спектра действия, в частности, цефалоспоринов III поколения (ципрофлоксацина и имипенема).

Особенности современной этиологии сепсиса

- Рост, ранее редко встречающихся микробов: *Enterococcus faecium*, *Stenothrophomonas maltophilia*, грибов различных видов и др.
- Грибки рода *Candida* лидируют среди возбудителей микозов.
- Факторы риска системных микозов: длительное пребывание в ОРИТ, длительное применение антибактериальных препаратов, стероидов, иммуносупрессоров, исходная тяжесть состояния, ИВЛ, полное парентеральное питание, гемодиализ, инфицированный панкреонекроз и повторные перфорации ЖКТ.
- Существует связь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры.

Основные пути генерализации инфекции (пути попадания бактерий и их токсинов из первичного гнойного очага в системный кровоток)

1. **Гематогенный путь:** резкое увеличение концентрации провоспалительных медиаторов – «медиаторный взрыв». Клинически это проявляется симптомами септического шока или выраженной лихорадкой с ознобами, сопровождающими очередное поступление антигенов в кровь.
2. **Лимфогенный путь:** часть возбудителей оседает в регионарных лимфоузлах, при этом выраженность воспалительной реакции умеренная, а лихорадка постоянного типа.
3. **Смешанный путь:** клиника лихорадки приобретает тифоподобный характер с периодическими ознобами.
4. **«Внутренний механизм» генерализации инфекции, так называемое, явление транслокации бактерий.** Источник- микрофлора ЖКТ. При определенных условиях возникают «конфликтные ситуации» и представители нормальной микрофлоры становятся возбудителями гнойных заболеваний и сепсиса. Имеются данные о возможности миграции бактерий из ЖКТ в кровеносное русло в составе макрофагов через кишечную стенку на фоне травмы, стресса, шока, дисбиоза, нарушения гемодинамики, нарушений кишечной моторики.

Современный взгляд на патогенез сепсиса

Современная парадигма сепсиса, базируется на:

1. теории «микроциркуляторно- митохондриального дистресс-синдрома»
2. теории DAMP – Danger-associated molecular patterns— теория патоген - ассоциированных молекулярных структур и эндогенных «стрессорных молекул»/ «аларминов».

Реакцией организма на агрессию инфекционного и неинфекционного генеза является локальный или системный воспалительный ответ, так называемый, иммунный дистресс.

Биологические эффекты медиаторов воспаления при ССВР и сепсисе

	Умеренное □ (ССВР)	Резкое □□□ (сепсис)
TNF	<ul style="list-style-type: none">■ Активация нейтрофилов □■ Активация фагоцитоза □ лизис бактерий■ Митогенное влияние на фибробласты □ регенерация тканей, заживление ран	<ul style="list-style-type: none">■ Блокада вазопрессорных рецепторов □ циркуляторный коллапс■ Ишемическое повреждение эндотелия, тканей.■ Тромбоз сосудов, ДВС
IL-1	<ul style="list-style-type: none">■ Пирогенный эффект □ гипертермия■ Синтез белков острой фазы■ Активация нейтрофилов■ Усиливает синтез Т- и В-лимфоцитов, Ig	<ul style="list-style-type: none">■ Выраженная гипертермия (до 40°C и выше)■ Повреждение эндотелия, тканей, некроз■ Блокада вазопрессорных рецепторов □ гипотензия вплоть до шока

Патогенез сепсиса

ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА



Теории патогенеза сепсиса

1. **Концепция гипервоспаления.** **Ранняя избыточная продукция провоспалительных цитокинов** (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α) в очаге инфекции в ответ на бактериальную инвазию.

По мере накопления экспериментальных и клинических данных стало понятно, что не столько и не только провоспалительные цитокины являются основной причиной генерализованного иммунного ответа при бактериальной инвазии, т.к. у 90% больных использование антицитокиновой терапии (АТ к TNF- α , антагонисты рецептора IL-1, кортикостероиды и др.) потерпело неудачу, не позволило ощутимо снизить летальность и лишь в 10% случаев на фоне такой терапии был получен положительный эффект. Поэтому доказательство или опровержение данной теории требует дополнительных исследований.

Теории патогенеза сепсиса

2. Концепция иммунодепрессии предусматривает несколько механизмов иммунодепрессии при сепсисе.

А. Гиперпродукция противовоспалительных цитокинов - активированные Т-хелперы (CD4) могут вырабатывать как провоспалительные (Th 1), так и противовоспалительные цитокины (Th 2), например IL-4, IL-10. Различные факторы могут влиять на дифференцировку Т-хелперов в разные подтипы (например, свойства возбудителя, локализация очага инфекции и т.д.). **У пациентов с усиленной дифференцировкой Th 2 отмечается высокая летальность**, в то время как усиление обратной передифференцировки Th 2 в Th 1 приводит к снижению летальности при сепсисе.

Теории патогенеза сепсиса

2. Концепция иммунодепрессии

Б. Анергия (отсутствие реакции иммунной системы на антиген) – при этом Т-хелперы не способны к пролиферации и выработке цитокинов, также отмечено снижение функции Th 1 и отсутствие увеличения выработки противовоспалительных цитокинов Th 2.

Одним из механизмов сепсис - индуцированной анергии является дизрегуляция апоптоза. Большое количество лимфоцитов и эпителиальных клеток ЖКТ погибает вследствие апоптоза. Так, **клетки, погибшие от апоптоза, индуцируют развитие анергии или выработку противовоспалительных цитокинов**, которые нарушают реакцию на патоген. Противовоспалительные цитокины Th 2 угнетают активацию макрофагов. Активация Т-хелперов происходит при активации макрофагов (например, макрофаги секретируют IL-12, который «заставляет» Т-хелперы секретировать провоспалительные цитокины). Т.о. макрофаги, переварившие клетки, погибшие от апоптоза, стимулируют Т-хелперы к синтезу Th 2, что и приводит к развитию анергии.

Теории патогенеза сепсиса

- **2. Концепция иммунодепрессии**
- ***В. Гибель иммунных клеток*** – при фатальном развитии сепсиса наблюдается глубокая, прогрессирующая **апоптоз-индуцированная потеря клеток адаптивной иммунной системы**. Несмотря на сохранность (отсутствие разрушения) Т-супрессоров (CD8), естественных киллеров (NK) и макрофагов при сепсисе, **апоптоз приводит к значительному уменьшению количества В – лимфоцитов, Т – хелперов и дендритических клеток**. Потеря лимфоцитов и дендритических клеток особенно важна, т.к. происходит при развитии жизнеугрожающей инфекции, когда ожидается усиленная реакция клонирования лимфоцитов. **Потеря всех этих клеток уменьшает выработку антител, активацию макрофагов и презентацию антигена, соответственно**. Предотвращение апоптоза в эксперименте улучшало выживаемость при сепсисе.

Теории патогенеза сепсиса

3. Концепция двухфазного ответа – в ранней стадии сепсиса (**SIRS** - синдром системной воспалительной реакции) иммунная активность резко возрастает, а затем резко снижается (**CARS** – **компенсаторный противовоспалительный синдром**), приводя к иммунодепрессии. Детерминанты тяжести сепсиса – **глубокое противовоспалительное иммуносупрессивное состояние**, как следствие длительной персистирующей инфекции (иммунологическое отражение: лимфопения, передифференцировка провоспалительных Th1 в противовоспалительные Th2, усиленный апоптоз лимфоцитов). Все это привело к появлению понятия синдрома **MARS** – **синдром смешанной про- и противовоспалительной реакции**), при которой у больного могут **одновременно существовать разнонаправленные иммунные (про- и противовоспалительные) системные реакции**.

Теории патогенеза сепсиса

4. Концепция «хаоса» - это продолжение концепции двухфазного ответа. Она предполагает не только разнонаправленность ответных иммунных реакций, но и абсолютную случайность «включения» того или иного вида реакции на внедрение патогена. По данной концепции - **системная воспалительная реакция** – это **не монотонная** однонаправленная реакция организма, а **скачкообразные мультисистемные взаимодействия** как стимулирующего, так и ингибиторного действия, постоянно сменяющие друг друга. **Исходом** подобного иммунного «хаоса» при нарастании тяжести сепсиса, становится **угнетение всех механизмов противинфекционной защиты.**

Теории патогенеза сепсиса

5. Концепция «небактериального сепсиса» – наибольшую роль играют **малые молекулы микробного происхождения, которые образуют макрофаги кишечника, печени, легких,** при фагоцитозе и переваривании микроорганизмов, поступающих в кровоток и внутренние органы при транслокации из кишечника или транзиторной бактериемии. Различные малые молекулы по-разному действуют на иммунную систему, одни активируют выработку провоспалительных цитокинов, а другие противовоспалительных. В результате **патогенез «небактериального сепсиса» определяется избыточным поступлением в кровоток «провоспалительных молекул»** при недостатке или отсутствии «противовоспалительных».

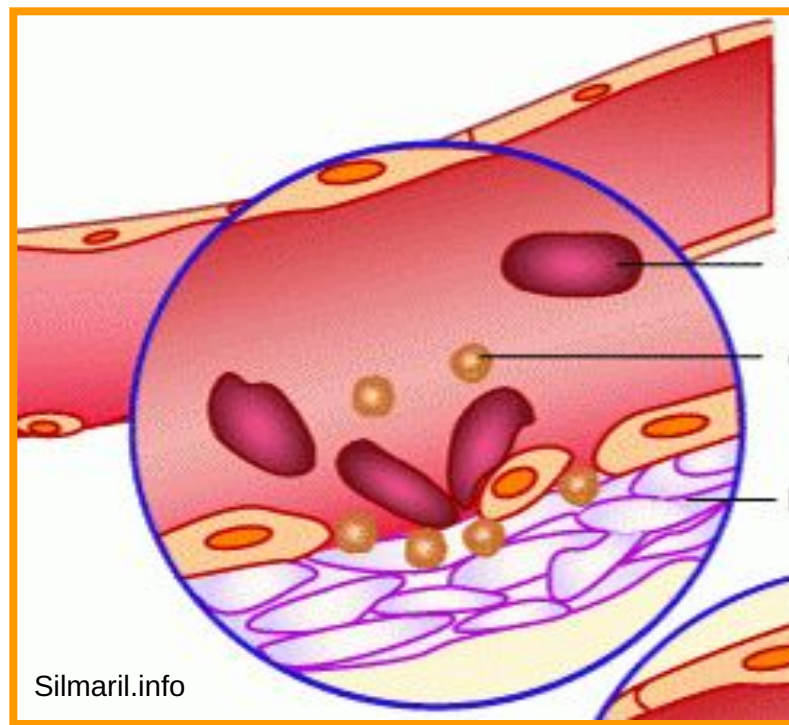
Теории патогенеза сепсиса

6. Концепция иммунного дисбаланса позволяет объяснить многообразие вариантов ответной иммунно-воспалительной реакции организма на бактериальную инвазию. Существует 2 основных пути развития патогенеза, определяющие развитие 4 клинических вариантов течения генерализованной формы инфекции: синдром системной воспалительной реакции, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока:

- | | | |
|-----------------------------|------------------|-----------------------|
| 1)Компенсированная | системная | воспалительная |
| реакция | | |
| 2)Декомпенсированная | системная | воспалительная |
| реакция | | |

Патогенез сепсиса и септического шока

Основа патогенеза сепсиса –
повреждение эндотелия
сосудов



Медиаторы повреждения эндотелия при сепсисе:

- Туморнекротизирующий фактор (TNF)
- Провоспалительные цитокины (IL -1, 6, 8)
- Фактор активации тромбоцитов (PAF)
- Лейкотриены (B4, C4, D4, F4)
- Тромбоксан A2
- Простагландины (E2, E1)

Клинические проявления сепсиса

Патогномоничных симптомов сепсиса нет. Сепсис имеет множество форм и клинических проявлений, которые трудно систематизировать.

Наиболее типичной является картина острого сепсиса:

Общие симптомы:

Повышение температуры до 40 °С и более, сопровождающееся ознобом – 2-7 раз в сутки.

При сепсисе наблюдается 2 основных типа лихорадки:

- 1). ремиттирующая (при септицемии) - размах температурной кривой обычно не более 2 °С;
- 2). волнообразная (при септикопиемии) – повышение температуры после образования вторичных метастазов сменяется ее падением после их вскрытия и дренирования.

При хроническом сепсисе лихорадка становится нерегулярной, а при истощении защитных сил больного – температура снижается.

Холодный обильный липкий пот.

Недомогание, слабость.

Иногда, в тяжелых случаях, наблюдаются психические нарушения: от полной апатии до психозов, галлюцинаций и беспричинной эйфории.

Клинические проявления сепсиса

Внешний вид:

Лицо вначале гиперемировано, но по мере прогрессирования сепсиса становится осунувшимся, землистого цвета, иногда наблюдается иктеричность склер и кожи (у 25% больных). Кожа может приобрести мраморный оттенок—из-за нарушения микроциркуляции.

Язык сухой, потрескавшийся, обложен налетом.

На теле часто выявляются петехии на коже и слизистой полости рта, на губах может наблюдаться герпес.

При септикопиемии под кожей могут появляться мелкие абсцессы (вторичные гнойные метастазы). Часто развиваются пролежни.

Клинические проявления сепсиса

- **Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы:**
- Тахикардия. Артериальное давление нормальное или слегка снижено. При септическом шоке: АД может упасть до критического – в этом случае прекратится фильтрация мочи. При аускультации сердца может выслушиваться диастолический шум над аортой. Септикопиемия может осложниться эндокардитом и эмболиями большого круга кровообращения.
- **Симптомы поражения ЖКТ:** Потеря аппетита, иногда - профузный понос. Паралитическая кишечная непроходимость. Увеличение размеров печени и селезенки. Симптомы дыхательной недостаточности:
- **Обтурационная ДН** проявляется тахипноэ, цианозом, тахикардией, повышением АД. При септическом шоке ДН протекает по типу респираторного дистресс-синдрома с последующим развитием отека легких. В легких часто обнаруживаются вторичные гнойные отсевы.

Лечение сепсиса

- Комплекс лечебных мероприятий при сепсисе принято делить на:



Feedyeti.com

Image credit: istockphoto.com/IvelinRadkov

**Местное
лечение**

**Общее
лечение**

Местное лечение направлено на санацию первичного и вторичных гнойных очагов.

- Первичный и вторичные очаги являются не только входными воротами, но и постоянно поддерживают инфекционный процесс. Местное лечение направлено на очаг инфекции, необходимо обеспечить или его удаление, или санацию в течение 12 ч после установления диагноза. Хирургической обработке подвергаются все выявленные гнойные очаги.
- Обязательные мероприятия:
 - 1. Вскрытие гнойников, удаление некротизированных тканей.
 - 2. Активное дренирование гнойных полостей.
 - 3. Если источником являются устройства внутрисосудистого доступа, они должны быть удалены после установления другого доступа
- Методы – обработка ран ультразвуком, лазером, пульсирующей струей антисептика.

■ **Общее лечение**

- Общее лечение включает следующие компоненты:
- 1. Антибактериальную терапию.
- 2. Детоксикацию.
- 3. Иммунокоррекцию.
- 4. Десенсибилизацию.
- 5. Коррекцию нарушенных функций и гомеостаза.

Лечение сепсиса

Первоначальные приоритеты при лечении сепсиса

- 1. Гемодинамическая поддержка: ЦВД 8-12 мм рт. ст.,
- 2. САДср более 65 мм рт. ст.
- 3. Диурез 0,5мл/кг/ч
- 4. Гематокрит более 30%
- 5. Респираторная поддержка: пиковое давление в дыхательных путях ниже 35 см вод. ст., инспираторная фракция кислорода ниже 60%, дыхательный объем меньше 6 мл/кг
- 6. Насыщение крови кислородом верхней полой вены 70% или смешанной венозной крови -65%
- 7. Кортикостероиды: “малые дозы” - 240-300 мг в сутки
- 8. Активированный протеин С: 24 мкг/кг/час в течение 4 суток при тяжёлом сепсисе (APACHE II более 25) или при недостаточности двух и более систем органов
- 9. При повышении лактата (больше или равно 4 ммоль/л), меры на нормализацию уровня лактата
- 10. Профилактика тромбоза глубоких вен

Лечение сепсиса

1. Эмпирическая терапия (после забора крови на стерильность) должна использоваться не более 3-5 дней:
 - Цефалоспорины (цефазолин, роцефин, цефепим)
 - ЦС III+Аминогликозиды (амикацин, гентамицин, тобрамицин)
 - Фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин)
 - Карбапенемы (имипенем, меропенем)
 - Ванкомицин
 - ЦС+метронидазол
2. Этиотропную терапию (при установлении возбудителя) проводят в течение 7-10 дней

Лечение сепсиса

Антибиотикотерапия

- Начать внутривенное введение антибиотиков как можно раньше.
- Широкий спектр антибактериальных препаратов: один или более препаратов.
- Оценивать режимы антибактериальной терапии ежедневно.
- Применение комбинированной терапии при псевдомоназной инфекции
- Комбинированная терапия не более чем 3 -5 дней с последующей деэскалацией. После уточнения чувствительности срочно перевести на монотерапию подходящим препаратом
- Продолжительность терапии обычно ограничивается через 7 – 10 дней, ее длительность может быть увеличена у больных с замедленной клинической ответной реакцией, с грибковыми и вирусными мнфекциями, иммунологическими нарушениями, в т.ч. с нейтропенией.
- Прекратить антимикробную терапию, если установлена неинфекционная причина заболевания

Лечение сепсиса

Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз) **не является абсолютным показанием для продолжения антибактериальной терапии.** Изолированная субфебрильная лихорадка (максимальная дневная температура в пределах $37,9^{\circ}\text{C}$) без ознобов и изменений в периферической крови может быть проявлением постинфекционной астении или небактериального воспаления после оперативного вмешательства и не требует продолжения антибактериальной терапии. Так же как и сохранение умеренного лейкоцитоза ($9-12 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии сдвига влево и других признаков бактериальной инфекции. Обычные сроки антибактериальной терапии хирургических инфекций различной локализации (кожи и мягких тканей, перитонит, НПивл) составляют от 5 до 10 дней. Более длительная **антибиотикотерапия не желательна** из-за развития возможных осложнений лечения, риска селекции резистентных штаммов, кандидозного сепсиса и развития суперинфекции. В недавно опубликованных результатах контролируемого двойного-слепого исследования показана одинаковая клиническая и бактериологическая эффективность 8 и 15 дневной терапии, при этом риск селекции резистентных штаммов был выше при более длительном курсе лечения.

Лечение сепсиса

Грибковый сепсис - тяжелая форма заболевания с высоким уровнем летальности (50% и выше). Под грибковым сепсисом обычно подразумевается кандидемия и острый диссеминированный кандидоз.

Кандидемией называется однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной в период подъема температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или при наличии других признаков системной воспалительной реакции.

Под острым диссеминированным кандидозом понимается сочетание кандидемии с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей или выделение *Candida spp.* из двух и более стерильных в норме локусов.

Инфузионная терапия.

- Инфузионная терапия может включать естественные или искусственные коллоиды или кристаллоиды.
- Не рекомендуется использовать гидроксипропиль крахмалы при тяжелом сепсисе или септическом шоке. Этим больным требуется введение значительного количества кристаллоидов, к схеме инфузионной терапии добавляется альбумин
- Инфузионная терапия у пациентов с подозрением на гиповолемию (подозрение на неадекватную кровообращение) может быть проведена в виде инфузии 500-1000мл кристаллоидов или 300-500 мл коллоидов в течение 30 минут, и повторяться по результатам (повышение артериального давления и диуреза) и по переносимости (признаки внутрисосудистой перегрузки объемом).

Лечение сепсиса

Применение вазопрессоров.

1. Если соответствующая инфузионная терапия не способна восстановить адекватное АД и перфузию органов, следует начать терапию вазопрессорами.
2. Норадреналин либо дофамин (через центральный катетер) являются препаратами первого выбора для устранения гипотензии при септическом шоке. В случае неэффективности норадреналина применяется адреналин.
3. Низкие дозы дофамина не следует использовать для нефропротекции при лечении тяжелого сепсиса.
4. Всем пациентам, требующим введения вазопрессоров, надо поставить артериальный катетер, и чем скорее, тем лучше (если это позволяют возможности ЛПУ)
5. Возможно назначение вазопрессина (0,03 ед/мин) пациентам с рефрактерным шоком, при отсутствии реакции на инфузию и высокие дозы вазопрессоров.
6. Использовать фенилэфрин при лечении септического шока не рекомендуется, за исключением некоторых случаев.

Лечение сепсиса

Инотропная терапия.

1. Инфузионное введение добутамина в режиме монотерапии или в сочетании с вазопрессором (если таковой используется) будет применяться при:

- а). Дисфункции миокарда, подтвержденной повышенным давлением кровонаполнения сердца и низким сердечным выбросом
- б). Сохраняющихся признаках гипоперфузии, несмотря на достижение надлежащего внутрисосудистого объема и среднего АД.

2. Стратегия повышения сердечного индекса для достижения заранее predetermined произвольного повышенного уровня, не рекомендуется.

Лечение сепсиса

Применение кортикостероидов

- 1. Внутривенные кортикостероиды (гидрокортизон 200-300мг/сутки, в течение 7 дней, непрерывной инфузией, или однократным введением, делят на 3 - 4 введения), рекомендуются пациентам с септическим шоком, когда, несмотря на адекватное возмещение жидкости, требуются вазопрессоры для поддержания адекватного артериального давления.
- Некоторые специалисты предпочитают использовать тест стимуляции - 250мкг АКТГ, чтобы идентифицировать отреагировавших - рост кортизола более 9 мкг/дл (через 30-60 минут после назначения АКТГ) и отменить терапию у этих пациентов.
- Доза кортикостероидов > 300 мг гидрокортизона не должна применяться при тяжелом сепсисе или септическом шоке.
- Некоторые эксперты применяют постепенное снижение дозы кортикостероидов к концу терапии.
- В отсутствие шока кортикостероиды для лечения сепсиса назначать не следует.

Лечение сепсиса

Назначение препаратов крови

(при уровне гемоглобина <70 г/л до достижения уровня 70-90 г/л).

- Когда тканевая гипоперфузия ликвидирована и нет дополнительных обстоятельств (ишемическая болезнь сердца, острое кровотечение, или лактатацидоз), то переливание эритроцитов следует оставить только при снижении гемоглобина до 70г/л
- **Эритропоэтин не рекомендован** как специфическое лечение анемии, ассоциированной с тяжелым сепсисом, однако его можно назначать, если пациенты имеют другие причины для назначения эритропоэтина, например, почечная недостаточность, нарушившая выработку эритроцитов.
- Рутинное применение **свежезамороженной плазмы** для коррекции измененных лабораторных показателей в отсутствие кровотечения или запланированной инвазивной процедуры, **не рекомендуется.**
- Назначение **антитромбина не рекомендовано** для лечения тяжелого сепсиса и септического шока.

Лечение сепсиса

К вопросу ИВЛ сепсис-индуцированного острого легочного повреждения / ОРДС.

- Следует избегать **высоких дыхательных объемов**, вместе с высоким давлением плато при ОПЛ/ОРДС. Следует начинать с уменьшения дыхательного объема на протяжении 1-2 часов до цели в виде "низкого", 6мл/кг предсказанного веса тела вместе с поддержанием плато к концу выдоха менее 30см водного столба (формула вычисления предсказанного веса).
- **Гиперкапния (разрешение PaCO₂ выше номинального, так называемая, перmissive гиперкапния)** может переноситься у пациентов с ОПЛ/ОРДС, если требуется минимизировать давление плато и дыхательный объем.
- **Устанавливается минимальное ПДКВ**, для предотвращения спадения легкого в конце выдоха.
- Повсеместное проведение катетеризации легочной артерии у пациентов с ОРДС, вызванной сепсисом, **не рекомендуется**
- Следует учитывать **возможность вентилиции лежа на животе**, для пациентов с ОРДС, которым требуются потенциально опасные уровни (PO₂/FiO₂ меньше 100 мм рт.ст) или давления плато, и которые не имеют противопоказаний к перемене положения.
- Если не противопоказано, **пациенты на ИВЛ должны находиться в полусидячем положении**, чтобы предотвратить развитие вентилатор-ассоциированной пневмонии.
- Если грабе не спонтанное дыхание происходит медленнее, следует рассмотреть вариант об

Лечение сепсиса

Седация, анальгезия и нейромышечная блокада при сепсисе.

- Должны использоваться протоколы при назначении седирования пациентов на ИВЛ. Протокол должен включать цель седации, измеренную по стандартизованной субъективной шкале седации.
- Рекомендованные методы: либо периодические болюсы, либо продолжительное вливание, до определенной цели (например, по шкале седации) с ежедневным перерывом/облегчением седации, с пробуждением и повторным титрованием дозы, если необходимо.
- **Нервномышечная блокада не рекомендована** вследствие риска пролонгированной нервномышечной блокады после ее отмены
- У пациентов с ранним ОРДС на фоне сепсиса и соотношением **PO₂/FiO₂ меньше 150 мм рт.ст.** допустимо использование блокаторов нервно-мышечной проводимости кратким курсом, продолжительностью не больше 48 ч.

Лечение сепсиса

КОНТРОЛЬ УРОВНЯ САХАРА.

- Поддерживайте глюкозу крови на уровне <150 мг/дл (8.3 ммМ/л).
- Контроль гликемии применять непрерывную инфузию инсулина и глюкозы. По этому протоколу глюкозу следует измерять - в начале лечения (каждые 60-120 минут) и каждые 4 часа после стабилизации концентрации глюкозы.
- У пациентов с тяжелым сепсисом контроль глюкозы должен сочетаться с питанием, предпочтительно энтеральным.

Лечение сепсиса

Заместительная терапия почечной недостаточности.

- При острой почечной недостаточности в отсутствие гемодинамической неустойчивости, продолжительная артериовенозная фильтрация и перемежающийся гемодиализ.
- Продолжительная гемофильтрация облегчает поддержание баланса жидкости

Лечение сепсиса

Нутритивная поддержка

- В течение первых 48 ч после установления диагноза тяжелого сепсиса/септического шока рекомендуется пероральное или зондовое (при необходимости) питание, а не полное голодание или только внутривенное введение глюкозы

Лечение сепсиса

Терапия гидрокарбонатом натрия

- Бикарбонат для улучшения гемодинамики или уменьшения потребности в вазопрессорах **не рекомендован** для лечения гипоперфузионного лактатацидоза при $\text{pH} \geq 7,15$.
- Нет данных в поддержку применения бикарбоната для лечения гипоперфузионного ацидоза, ассоциированного с сепсисом.
- Два исследования, сравнивавшие физраствор с бикарбонатом при $\text{pH} \geq 7,13$ - $7,15$, не сумели показать различия между гемодинамическими показателями или в потребности в вазопрессорах между эквимольярными концентрациями бикарбоната и физраствора.



Лечение сепсиса

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН.

- Пациентам с тяжелым сепсисом должна проводиться профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ): либо низкими дозами нефракционированного гепарина, либо низкомолекулярным гепарином. При значении клиренса креатинина меньше 30 мл/мин используют дальтепарин
- Хотя ни одного исследования специально для пациентов с тяжелым сепсисом не проводилось, крупные исследования подтверждают преимущество профилактики ТГВ для пациентов реанимации вообще, в том числе, для пациентов с сепсисом. Это касается пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Если имеются противопоказания к применению гепарина, рекомендуется использование методов механической профилактики.



Лечение сепсиса

Режимы тромбопрофилактики

Сумма баллов по факторам риска шкалы Joseph A. Caprini	Уровень риска	Режимы профилактики
0 -1	Низкий	Более раннее и активное расширение двигательного режима
2	Средний	Цибор* 2500 МЕ за 12 ч до операции, далее через 8 – 12 ч после операции 1 раз в сутки, либо тугое эластичное бинтование
3 и более	Высокий и очень высокий	Цибор* 3500 МЕ за 12 ч до операции, далее через 8 – 12 ч после операции 1 раз в сутки + тугое эластичное бинтование

Лечение сепсиса

Применение рекомбинантного человеческого активированного протеина С (rhAPC)

RhAPC рекомендован пациентам с высоким риском смерти (например, подсчет по APACHE-II ≥ 25 , индуцированная сепсисом полиорганная недостаточность, септический шок или вызванный сепсисом острый респираторный дистресс-синдром), и при отсутствии абсолютных противопоказаний, связанных с риском кровотечений и относительных противопоказаний, перевешивающих возможную пользу от rhAPC

- Воспалительный ответ при тяжелом сепсисе интегрирован с прокоагуляционной активностью и активацией эндотелия. Воспалительный ответ при сепсисе в ранние стадии способствует коагуляции.
- RhAPC, эндогенный антикоагулянт с противовоспалительной активностью, показал в большом многоцентровом исследовании улучшение выживаемости у пациентов с нарушением функции органов вследствие сепсиса.
- **Использование АПС в настоящее время не рекомендуется**

Лечение сепсиса

ПРОФИЛАКТИКА СТРЕССОВОЙ ЯЗВЫ.

- Профилактика стрессовой язвы должна проводиться всем пациентам с тяжелым сепсисом.
- Пациентам без факторов риска профилактика не требуется
- Ингибиторы H₂ рецепторов эффективнее, и являются предпочтительными агентами.
- Ингибиторы протонной помпы в плане прямого сравнения с антагонистами H₂ рецепторов, более предпочтительны. Они действительно эквивалентны по способности повышать рН желудка.



Лечение сепсиса



БИОЛЕЙКИН. Когда иммунитет разрушен.
БОРЬБА ЗА ЖИЗНЬ ПРОДОЛЖАЕТСЯ!

Компенсация иммунодефицитных состояний при различной патологии*

Сепсис – различной этиологии (абсолютная и/или относительная лимфопения)**

Почечноклеточный рак: диссеминированные и местнораспространенные формы†

* Согласно инструкции.
** По данным исследования GCP (2003-2005г.) использования p-IL-2 в комплексном лечении сепсиса.
ТОВ «Биотех» Санкт-Петербург, отчет о результатах многоцентрового проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования.
*** Сайт: «Государственная служба лекарственных средств» www.dsf.gov.ua

Биолойкин (интерлейкин-2) - продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы I) в ответ на антигенную стимуляцию.

Биологические эффекты ИЛ-2:

- усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и последующий синтез ИЛ-2;
- влияет на рост, дифференцировку, активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток;
- **показан при сепсисе, который сопровождается иммуносупрессией (Стадия MARS и CARS иммунного дистресс-синдрома).**

**0,5–1 мг/сут в/в или п/к
с интервалом в 24-48 час.**

Биолойкин (интерлейкин-2) – регуляторный цитокин, сокращает длительность лечения и потребность в антибактериальных препаратах

Лечение сепсиса

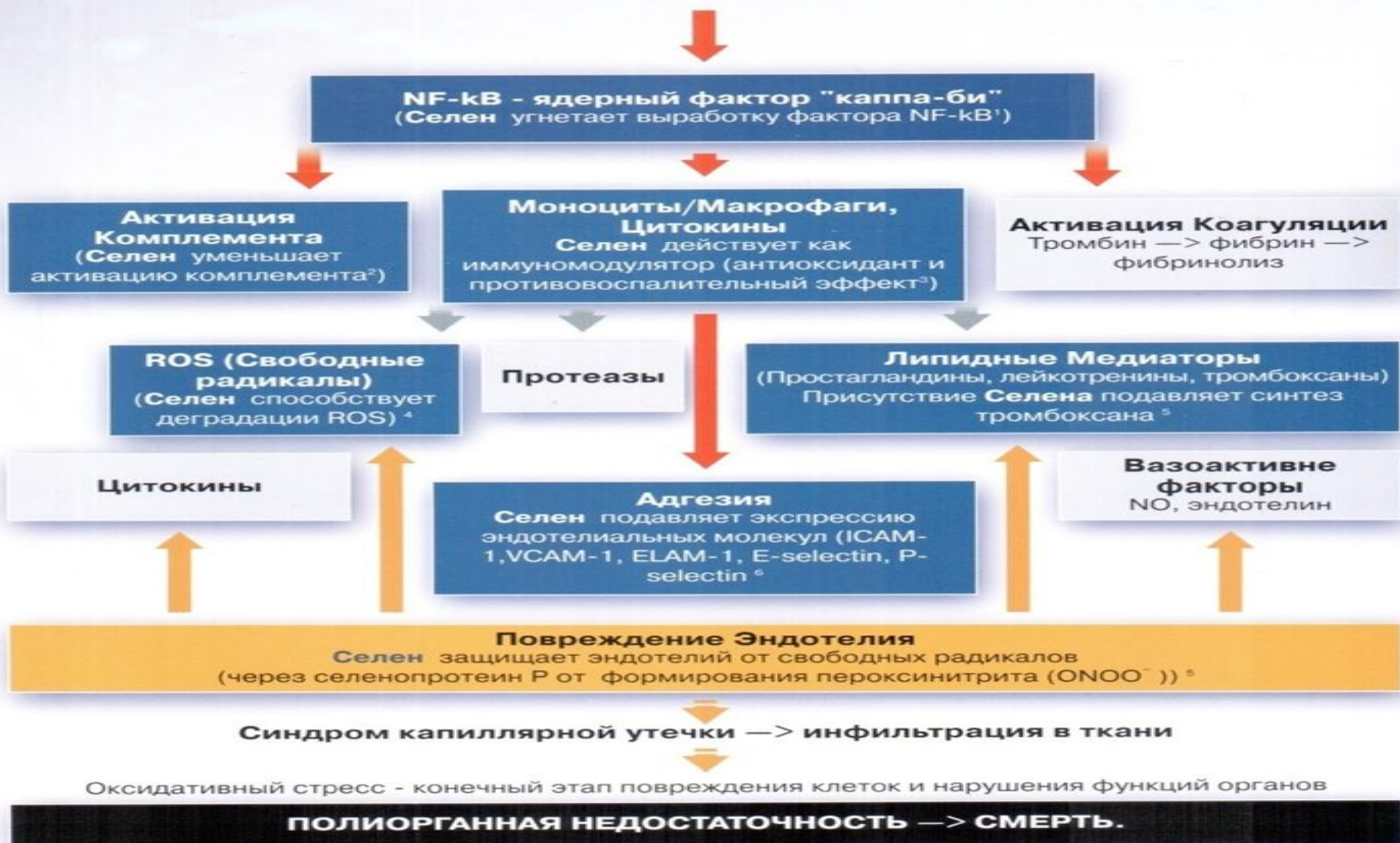
Селеназа-уменьшает оксидативный стресс, защищает от эндотелиальных и органических повреждений

- Ампулы - 1 мл содержит 50 мкг селенита натрия
- Суточная доза 100-200 мкг селена (1-2 ампулы)
- SIRS (сепсис) – до 1000 мкг в сутки
- Флакон - препарат для перорального применения



- Для лечения тяжелого сепсиса **не рекомендуется** использовать **в/в** препараты селена

Проникновение Бактерий и токсинов
Активация Клеточных систем



1. Brigelius-Flohe et al. 1997, Kretz-Remy et al. 1996

2. Hou 1997, Horvathova et al 1999

3. Ferencik und Ebringer 2003; Rovensky et al. 2002

4. McKenzie et al. 2002

5. Brigelius-Flohe et al. 2003

Лечение сепсиса

Эфферентные методы

- *Экстракорпоральная антибиотикотерапия*
- *Проточный, фильтрационный плазмаферез.*
- *Внутривенная озонотерапия (20 суток)*
- *Гемофильтрация с ультрафильтрацией.*



Спасибо за внимание!