Российский университет дружбы народов
Медицинский институт
Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитацией

Тема лекции
СЕПСИС

Актуальность

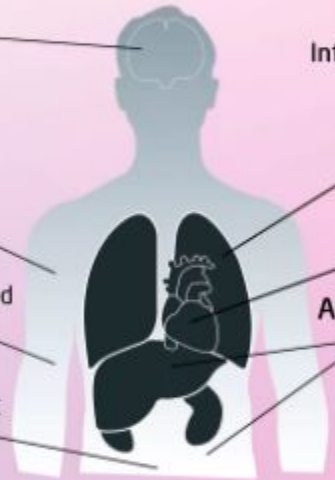
- От греческого = распад, разрушение, гниение
- Каждую минуту от сепсиса в мире погибает 14 человек
- Ежегодная летальность от сепсиса больше чем….
  - Рак предстательной железы
  - рак молочной железы
  - ВИЧ-инфекции

World Sepsis Day Infographics

stop sepsis save lives

Sources of Sepsis

The Most Common Sources of Sepsis



- Meningitis
- Infection of Unknown Source
- **Pneumonia**
- Skin or Soft Tissue Infection
- **Bloodstream Infection**
- Catheter-Related Infection
- **Abdominal Infections, e.g.**
  - Appendicitis
  - Infectious Diarrhea
  - Gallbladder Infection etc.
- **Urinary Tract Infection**

Infographic 3/21

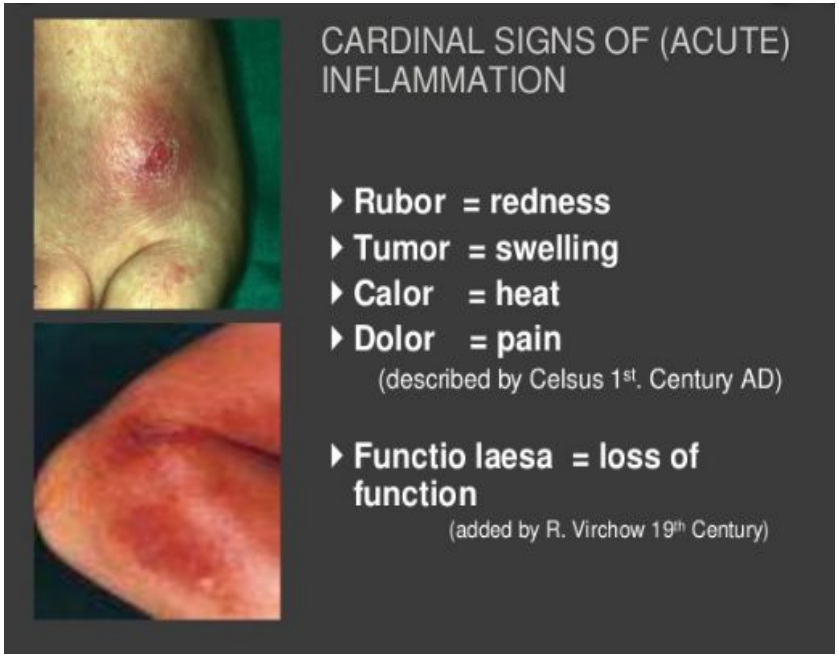
Global Sepsis Alliance

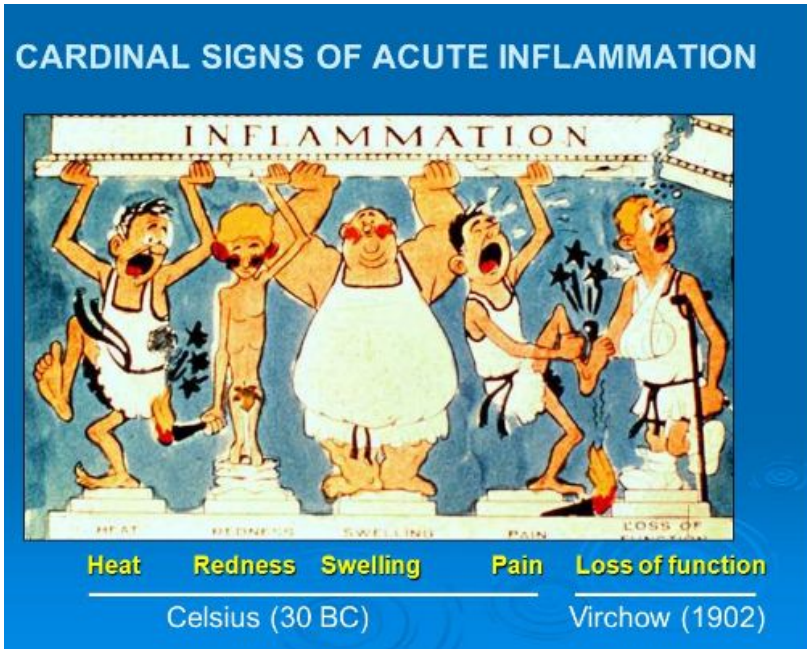
www.world-sepsis-day.org
www.global-sepsis-alliance.org

September 13 2019 World Sepsis Day

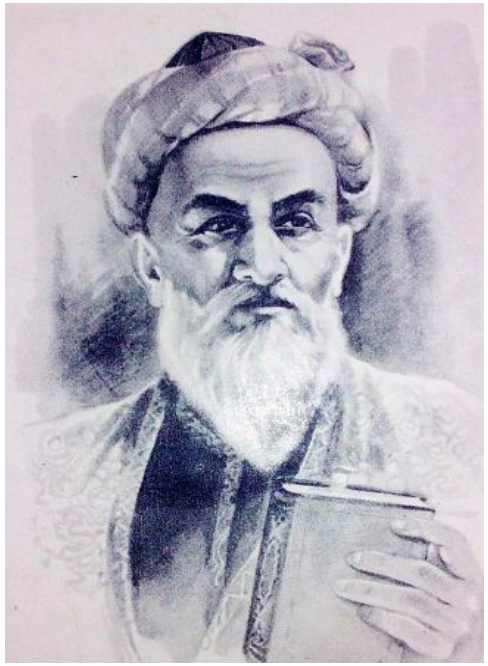
SIGNS OF INFLAMMATION

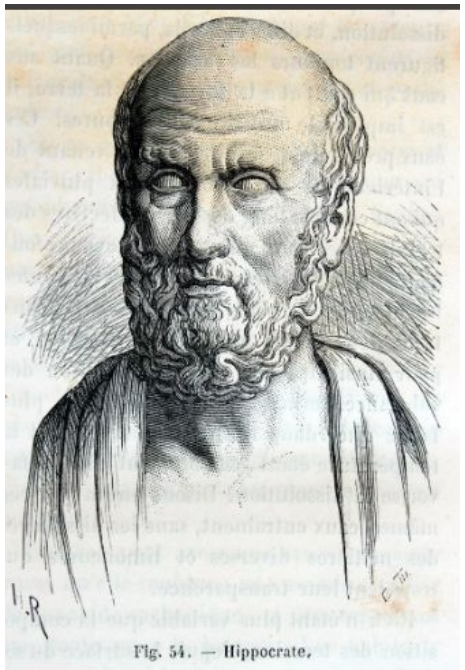
- 4 cardinal signs (Celsus)
  - rubor (redness);
  - tumor (swelling);
  - calor (heat);
  - dolor (pain)
- 5th sign functio laesa (loss of function) - Virchow





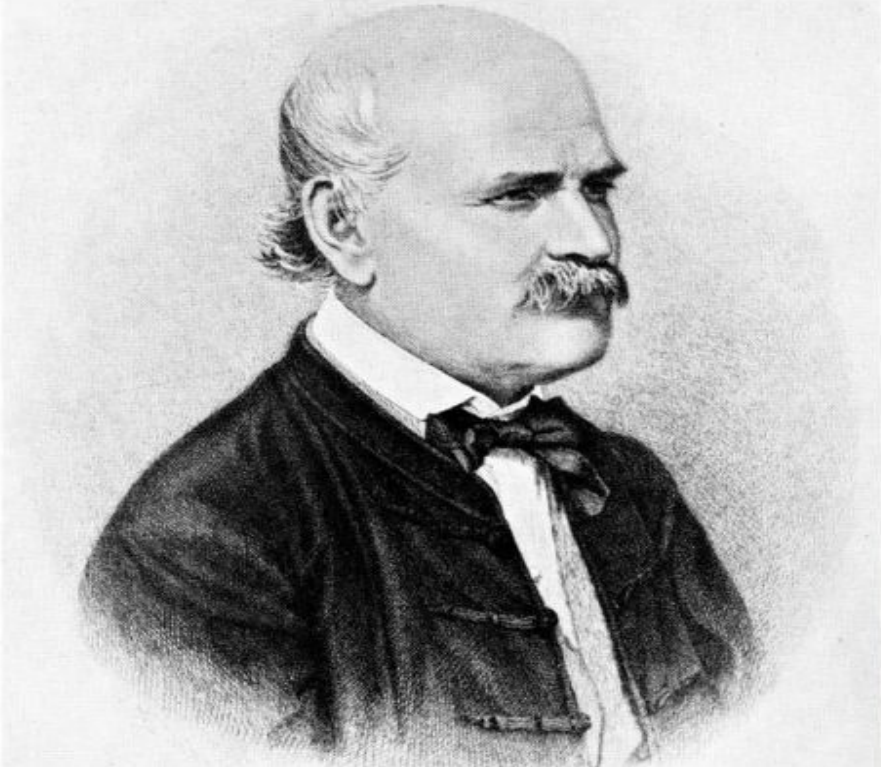
- IV век до н.э. первые упоминания о лихорадке
- I–II вв. н. э. в работах Гиппократа, Галена, Авиценны были сформулированы признаки воспаления: rubor et tumor cum calore et dolore.





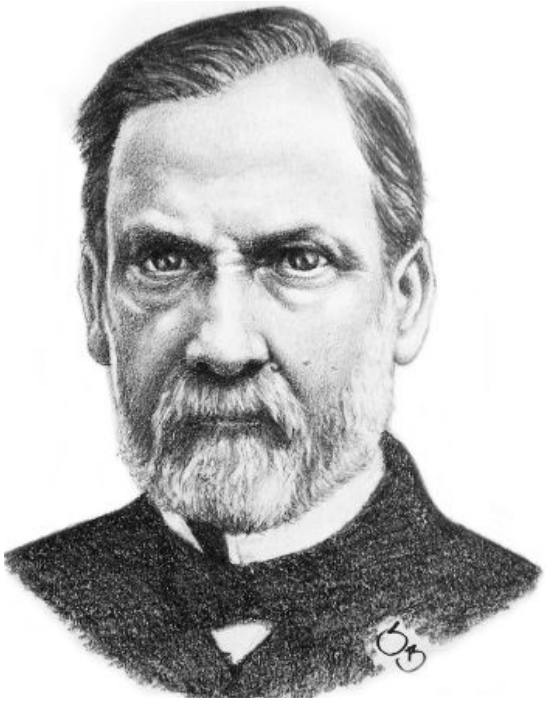
- В 1546 г. Иеронимус Фракасториус – первое четкое упоминание о теории микробов «Происхождение заразных болезней»

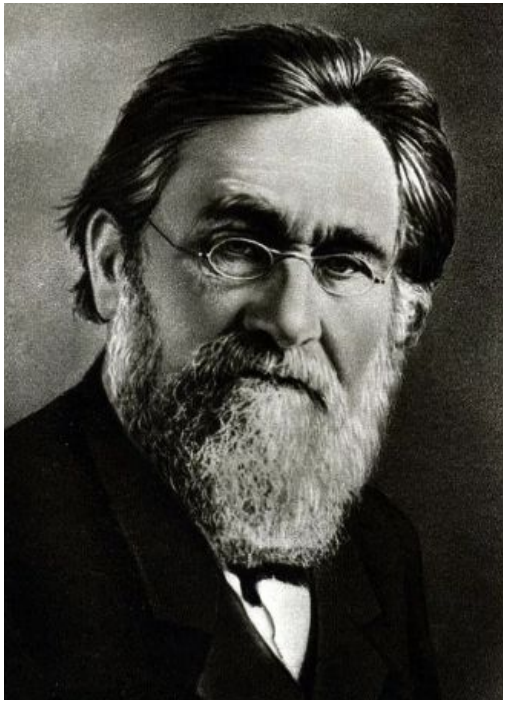
- В 1674 г. Антони ван Левенгук
- Основоположник микроскопии

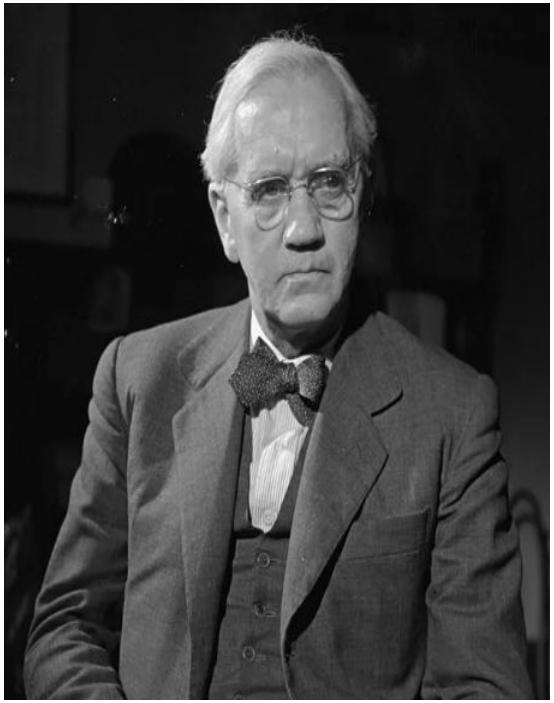


- Игнац Земмельвейс
- В 1841–1847 гг. внедрение методов антисептики в хирургии.

- В 1879–1880 гг. Луи Пастер - вакцина
- Ильей Ильичом Мечниковым - фагоцитоз.
- 1928 г. сэр Александр Флеминг - пенициллин.

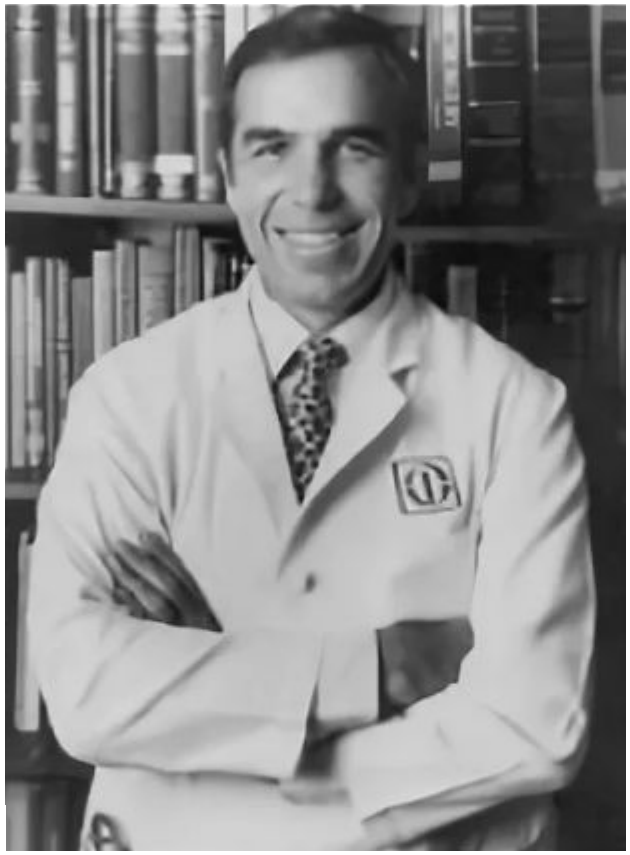






«Жизнь была добра ко мне».

- Роджер Боун в 1989 г. сформулировал современные определения сепсиса.
- SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) - ССВР
- MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrom) СПОН



Клинико-лабораторные признаки синдромов сепсиса (по Р. Боуну, 1988)

Синдром	Клинико-лабораторный признак
Бактериемия	Позитивная гемокультура
ССВО	Температура тела (> 38 °С или < 36 °С), тахикардия (> 90 уд./мин), ЧДД (> 20 в мин), лейкоцитоз (< 4 × 10^9/л или > 12 × 10^9/л, либо > 0,10 % незрелых форм)
Сепсис	ССВО + документированная инфекция (позитивная гемокультура)
Тяжелый сепсис	Сепсис + органная дисфункция
Септический шок	Сепсис + органная дисфункция + артериальная гипотензия

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS)

- Температура тела: $\geq 38°C$ или $\leq 36°C$
- Тахикардия: ЧСС $\geq$ 90 /мин.
- Тахипноэ: ЧД > 20 /мин. или гипервентиляция ($PaCO_2 \leq 32$ мм.рт.ст.)
- Лейкоциты крови: > 12 x 10^9/л или < 4 x 10^9/л, или незрелых форм > 10%

Согласительная конференция американского общества пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии ACCP/SCCM (1991г)

- бактериемия (инфекция),
- синдром системной воспалительной реакции (SIRS),
- сепсис,
- сепсис-синдром (тяжелый сепсис)
- септический шок,
- синдром системной мультиорганной дисфункции (МОД).

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

ACCP/SCCM Consensus Conference 1991 (Sepsis-1)

Sepsis = Infection + two or more SIRS criteria

Severe Sepsis = Sepsis + Organ dysfunction or hypo-perfusion

Septic Shock = Severe sepsis with persistent hypotension despite adequate fluids

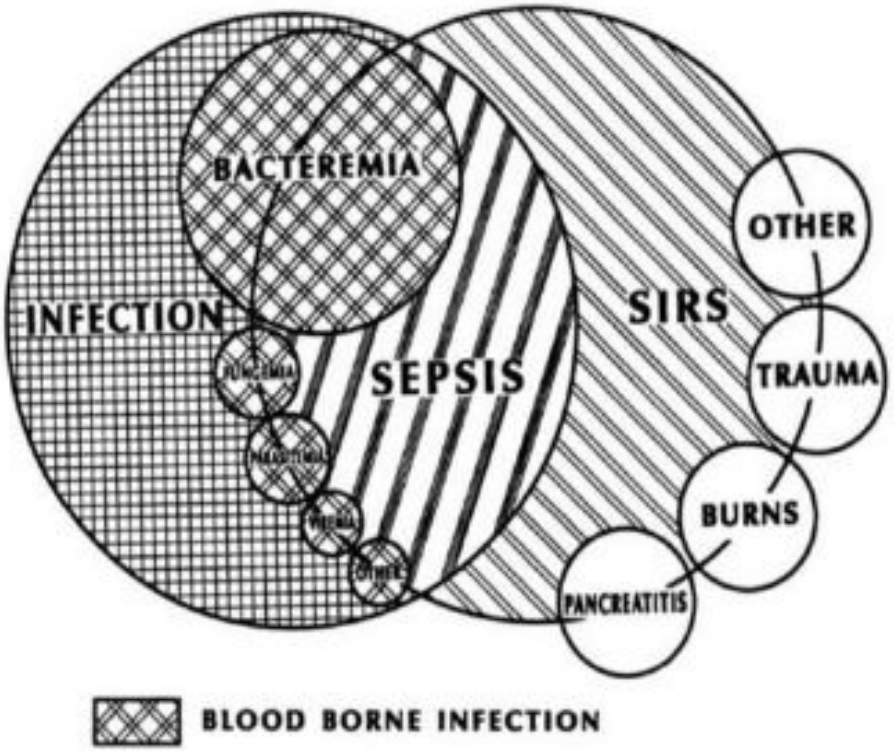


FIGURE 1. The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and infection.

CHEST
AMERICAN COLLEGE of CHEST PHYSICIANS

Society of Critical Care Medicine
The Intensive Care Professionals

- Инфекция = Сепсис
- Сепсис ≠ Инфекция

Конференция 2001 года: СЕПСИС -2

SCCM\ESICM\ACCP\ATS\SIS

Общие характеристики

-Лихорадка\гипотермия

-Тахикардия\тахипноэ

-Изменения ментального статуса

-Гидробаланс(>20мл\кг\сутки)

-Гипергликемия (>7,7 ммоль\л)

Характеристики воспаления

-Лейкоцитоз\лейкопения

-> 10%

-СРП и ПКТ > 2 норм

Органная дисфункция

- PaO_2\FiO_2 < 300
- Рост креатинина на 44 мкмоль\л
- МНО > 1,5
- Илеус
- Тромбоциты < 100 тыс.

Тканевая гипоперфузия

Лактат > 1 ммоль\л

Клинические признаки

Увеличение числа критериев не повысило специфичность

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

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

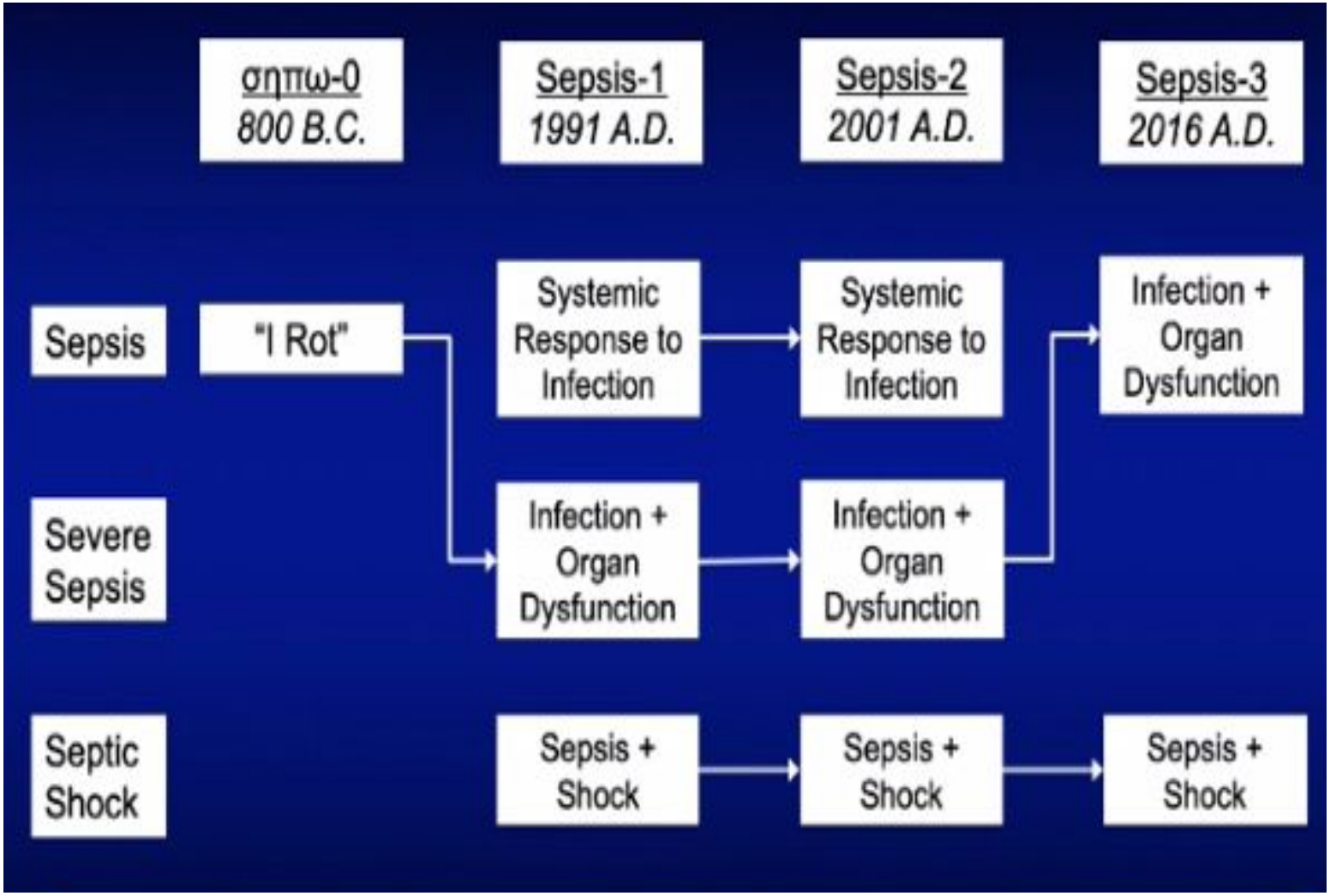
Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell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

SEPSIS 3.0

2016 г. – Третий международный консенсус определений сепсиса и септического шока – Сепсис 3

- Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дизрегуляторный ответ организма на инфекцию.
- В основу положено сочетание инфекционного очага и признаков полиорганной недостаточности вне зависимости от наличия или отсутствия системной воспалительной реакции.

Гиппократ
Сепсис: внутреннее гниение
100 до н.э
Варро
мельчайшие существа в миазмах вызвающие болезнь
1674
Ван Левенгук
Визуализация микроскопических животных в воде и на зубном налете
1914
Шотмюллер
Сепсис: инфекция, связанная с системными симптомами
1991
Сепсис-1
Сепсис: Инфекция + ССВР
2001
Сепсис- 2
Сепсис: сложное сочетание признаков и симптомов
2016
Сепсис- 3
Сепсис: нерегулируемая ответная реакция организма = инфекция + органная недостаточность.


σηπω-0
800 B.C.
Sepsis-1
1991 A.D.
Sepsis-2
2001 A.D.
Sepsis-3
2016 A.D.
Sepsis
"I Rot"
Systemic Response to Infection
Systemic Response to Infection
Infection + Organ Dysfunction
Severe Sepsis
Infection + Organ Dysfunction
Infection + Organ Dysfunction
Septic Shock
Sepsis + Shock
Sepsis + Shock
Sepsis + Shock

Современное определение

- Сепсис – жизнеугрожающее нарушение функции органа или органов, развивающееся вследствиие патологического ответа макроорганизма на инфекцию

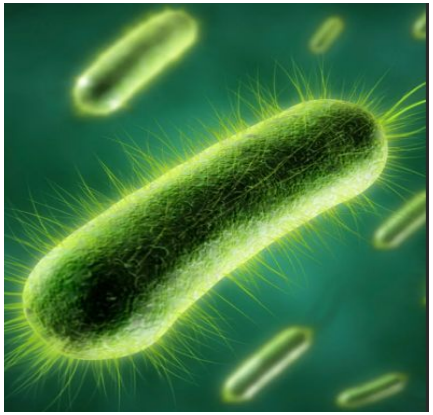
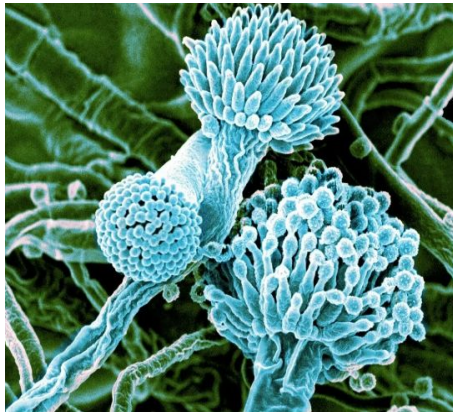
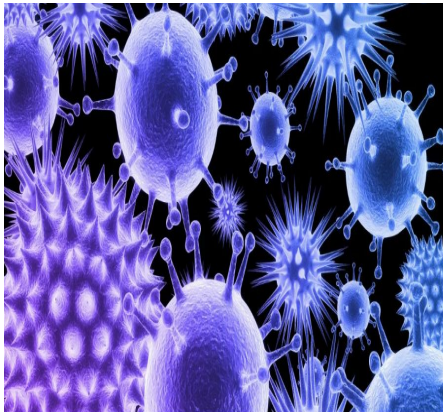
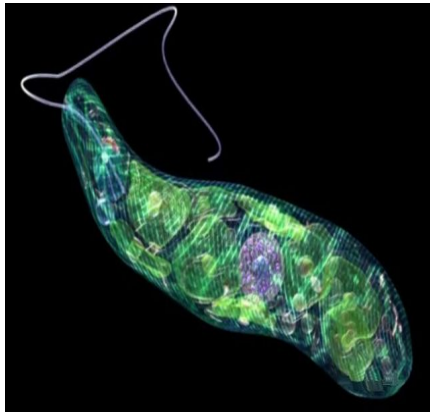
- Септический шок – сепсис характеризующийся продолжительной гипотензией. Требующей назначения вазопрессоров для поддержания Адср. >65 мм.рт.ст., уровнем лактата > 2ммоль/л

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА

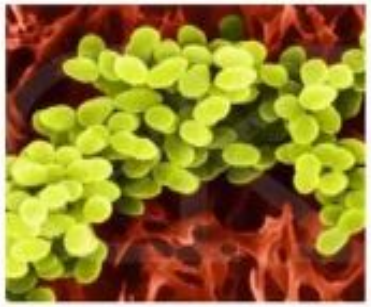
Признак	Форма
Локализация первичного очага	Хирургический (различные острые и хронические гнойные хирургические заболевания , травма , диагностические процедуры, осложнения оперативных вмешательств) Акушерско-генекологический , урологоческий ,отогенный , одонтогенный идр.
Фаза развития	I – начальная (токсемия) II -сеитицемия (стойкая бактериемия без гнойных метазтазов) III – септикопиемия (постаянная бактериемия с гнойными метазтазами).
Темп клинического течения	Молниеносный (дни) Острый (ОТ 1 ДО 2 МЕС) Подострый (от 2 до 6мес)
Тяжесть течения	Средней тяжести Тяжелелый КРАЙНЕ ТЯЖЕЛЫЙ
Вид возбудителя	Грамположительные сепсис : стафилококк , стрептококк Грамотрицательные сепсис :колибацилла , синегнойный, протей.

Этиология

- Основные возбудители и характер инфекционного процесса
  - Бактерии (смешанная бак.флора) — 25 %
  - Грибы — 1–18 %
  - Вирусы — 1–4 %
  - Простейшие — 1–3 %

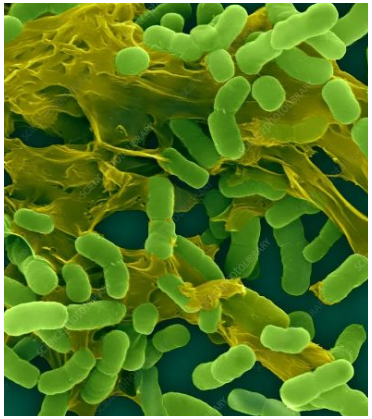
по ESCKAPE или KAPEESC



Staphylococcus spp

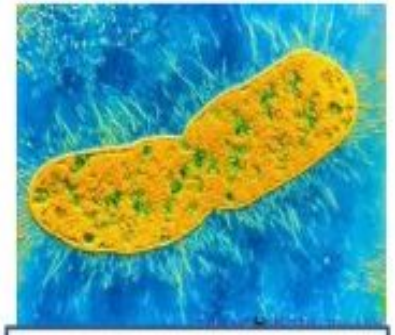
Streptococcus spp

Enterococcus spp



Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa



Klebsiella pneumoniae

Candida

Патогенез

Продукты жизнедеятельности микроорганизма
Медиаторы воспаления
(NF-κB, цитокины (TNF, IL), эйкозаноиды (TxA2, PG), лейкотриены, NO, свободные радикалы, протеазы, эндотелины (ET-1) и др.)
Повышение ОПСС. Снижение УОС
Холодная (поздняя) фаза
ССВО
Теплая (ранняя) фаза
Снижение ОПСС. Повышение УОС
Капиллярная утечка. Артериовенозное шунтирование. Нарушение утилизации кислорода
Тканевая гипоксия и гипоперфузия
Полиорганная недостаточность

Эндотоксин

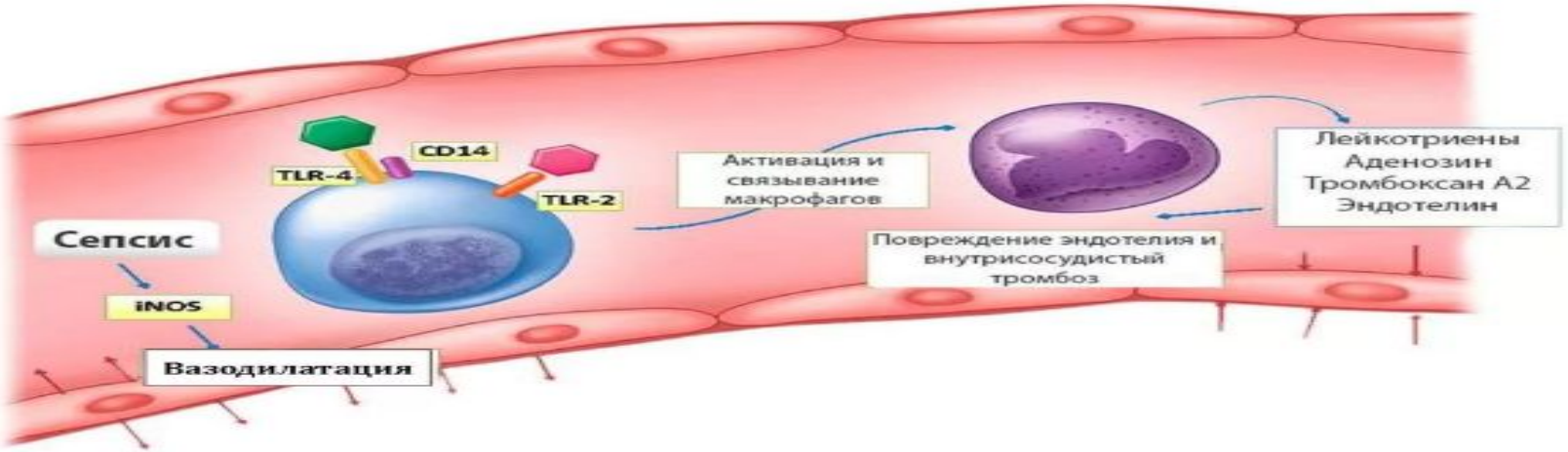
Воздействие на рецепторы макрофагов и их активация

Выброс цитокинов иммунокомпетентными клетками

ИЛ-1 , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, TNF

Повреждение эндотелия сосудов

Развитие полиорганной недостаточности



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СЕПСИСА (со стороны органов и систем)

Система оргпнов дыхания:	Сердечно-сосудистая система:	Гематологические показатели
•респираторный алкалоз •гипервентиляция •ослабление дыхательной мускулатуры •респираторный дистресс-синдром взрослых •диффузные инфильтраты в легких •отек легких	•в ранних стадиях-увеличение сердечного выброса •снижение периферического сопртивления, вазодилятация •повреждение •эндотелия, падение сосудистого тонуса, снижение давления •депрессия миокарда, уменьшение сердечного выброса •вазоконстрикция, гипоперфузия органов •рефрактерная гипотензия	•в ранних стадиях – нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг формулы «влево» •вакуолизация и токсическая зернистость нейтрофилов •тромбоцитопения •ДВС – синдром •Эозинопения •Снижение сывороточного железа •Снижение гемоглобина
Почки:	**Печень:**	**Ментальный статус**
•гипоперфузия, повреждение почечных канальцев •олигурия •азотемия	•в ранних стадиях-умеренные нарушения функции •повышение уровня билирубина и транаминаз	•дезориентация •сонливость •спутанное сознание •возбуждение или заторможенность •кома

Диагностические критерии сепсиса

- **Общие критерии**
  Гипертермия, температура тела выше 38,3°С
  Гипотермия, температура тела ниже 36°С
  ЧСС>90 уд/мин (>2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона)
  Тахипноэ
  Нарушение сознания
  Необходимость инфузионной поддержки (>20 мл/кг за 24 ч)
  Гипергликемия (>7,7 ммоль/л) в отсутствие сахарного диабета
- **Критерии воспаления**
  Лейкоцитоз >12г'109/л
  Лейкопения <4г'109/л
  Сдвиг в сторону незрелых форм (>10%) при нормальном содержании лейкоцитов
  Содержание С-реактивного белка в крови более 2 стандартных отклонений от нормы
  Содержание прокальцитонина в крови более 2 стандартных отклонений от нормы
- **Гемодинамические критерии**
  Артериальная гипотензия: САД<90 мм рт. ст., АДср <70 мм рт. ст., SvO2>70%
  Сердечный индекс >3,5 л/мин/м2
- **Критерии органной дисфункции**
  Артериальная гипоксемия PaO2/FiO2<300
  Острая олигурия<0,5 мл/кг г' ч
  Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг %)
  Нарушения коагуляции: АЧТВ>60 с
  Тромбоцитопения<100г'109/л
  Гипербилирубинемия>70 ммоль/л
  Парез кишечника (отсутствие кишечных шумов)
- **Показатели тканевой гипоперфузии**
  Гиперлактатемия >1 ммоль/л
  Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей

Органная дисфункция	Критерии
ЦНС	Оценка по шкале Глазго < 13–14 баллов
Дыхательная система	Гипоксемия: PaO_2/FiO_2 < 300 или SaO_2 < 90–92 %
Печень (более одного из следующих признаков)	1. Билирубин > 43 мкмоль/л. 2. Повышение АЛТ > 100 МЕ/л. 3. МНО > 1,5, или ПТВ в 1,5 раза выше нормы, или ПТИ < 60 %
Мочевыделительная система	Диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение 2 ч или повышение креатинина в 2 раза выше своего исходного значения
Свертывающая система (более одного из следующих признаков)	1. Число тромбоцитов < 75×10^9/л или их снижение на 50 % от исходного значения за последние сутки. 2. МНО > 1,5, или ПТВ в 1,5 раза выше нормы, или ПТИ < 60 %. 3. Положительные тесты паракоагуляции (D-димер > 0,5 мкг/мл, продукты деградации фибрина > 10 мкг/мл)
Метаболическая дисфункция	BE < –5,0 ммоль/л, лактат плазмы > N (> 2 ммоль/л)
ЖКТ	Острые язвы, парез, панкреатит

Шкала qSOFA (quick SOFA) – упрощенная шкала SOFA для быстрой оценки тяжести состояния на догоспитальном этапе и вне палаты интенсивной терапии.

Показатель	qSOFA, баллы
Снижение АД (систолического АД <100 мм рт.ст.)	1
Увеличение частоты дыхания(<22 дыханий/мин)	1
Нарушение сознания (по шкале Глазго <15)	1

Количество баллов по шкала qSOFA ⩾ 2 баллов – сильный предиктор неблагоприятного исхода и пациентка требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

NB! В отделении интенсивной терапии должна использоваться шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

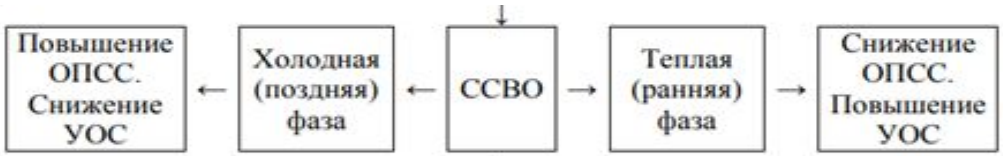
Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	1	2	3	4
Дыхание PaO_2/FiO_2, мм рт. ст.	399-300	299-200	199-100	<100
Коагуляция Тромбоциты, х 10^3/мм^3	<150	<100	<50	<20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая Гипотензия	АДср. <70 мм рт. ст.	Допамин, или добутамин любая доза	Допамин > 5, или адреналин > 0,1, или норадреналин	Допамин > 15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	13-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, ммоль/л или диурез	0,11-0,17	0,171-0,299	0,3-0,44 или <500 мл/сут	>0,44 или <200 мл/сут

Септический шок

- Септический шок – сепсис характеризующийся продолжительной гипотензией. Требующей назначения вазопрессоров для поддержания Адср. >65 мм.рт.ст., уровнем лактата > 2ммоль/л

- Фазы септического шока:
- – гипердинамическая («теплая»): повышение Т тела, повышение УОС, снижение ОПСС, открытие артериовенозных шунтов;
- – гиподинамическая («холодная»): снижение Т тела, снижение УОС, повышение ОПСС.

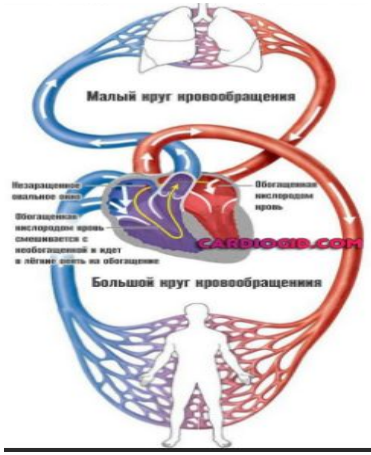


Лечение

Первоочередные меры
Оксигенотерапия / ИВЛ
Коррекция гемодинамики
Лечение инфекции
Контроль метаболизма
Общая терапия
Бактериологические посевы
Эмпирическая антибиотикотерапия
Хирургическое вмешательство ?
Источник инфекции
Изменение лечебной тактики
Профилактика пролежней
Антикоагу-лянты
Искус-ственное питание
Профилак-тика острых язв
Почечная заместитель-ная терапия
Симптома-тическая терапия

Принципы интенсивной терапии

- Ранняя антимикробная терапия (контроль инфекции)
- Коррекция гемодинамики
  - Инфузионная терапия
  - Вазопрессорная
  - Инотропная
- Респираторная терапия



Дополнительные методы лечения

- Противоспалительные и иммуномодулирующие
- Заместительная почечная терапия
- Профилактика венозной тромбоэмболии
- Профилактика стрессовых язв
- Питание
- Седация и анальгезия

Контроль инфекции

1 час = 7,6% летальности

Стартовая эмпирическая антибиотикотерапия

Предполагаемый источник сепсиса	Препараты
Неизвестный	– цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол; – карбапенемы; – фторхинолоны + метронидазол или клиндамицин; – моксифлоксацин
Нозокомиальные инфекции у пациентов без нейтропении	– цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол; – защищенные пенициллины + аминогликозиды II–III поколения; – сульбактам; – меропенем
Нозокомиальные инфекции у пациентов с нейтропенией	– тикарциллин + аминогликозиды II–III поколения; – меропенем + аминогликозиды II–III поколения; – цефепим + аминогликозиды II–III поколения
Инфекции у пациентов с в/в катетерами и имплантированными протезами	– ванкомицин + рифампицин; – линезолид; – ванкомицин/рифампицин/линезолид + флуконазол

Перед введением антибиотика берут бактериологические посевы. Назначается эмпирическая антибиотикотерапия (антибиотики широкого спектра, учитывая эпидемические данные). Необходимо перекрыть спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибковые инфекции

Клинические признаки эффективности антибактериальной терапии (Н. В. Белобородов, 2002)

Клинический признак	Динамика через 72 часа
Общее самочувствие	Улучшение
Температура тела	Нормализация или снижение
Тахикардия	Уменьшение
Одышка	Уменьшение
Режимы ИВЛ	Более «мягкие» или спонтанное дыхание
Кардиотоническая поддержка	Снижение доз
Прокальцитонин	Снижение до нормы
Лейкоцитоз > 12 тыс.	Тенденция к нормализации
Незрелые формы нейтрофилов > 10 %	Тенденция к нормализации
Тромбоцитопения	Тенденция к нормализации
Повышение мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ	Менее выражены или тенденция к нормализации

Правила забора крови для микробиологического исследования:

- – проводить до антибиотикотерапии, непосредственно перед введением антибиотика;
- – использование периферической вены;
- – дважды обработка поля йодом (1 мин) или 70%-ным спиртом;
- – отдельный шприц;
- – дополнительно забор крови из сосудистых катетеров (48 ч).
- Если микроорганизм из крови и инфекционного очага один и тот же — этиология доказана. 14 Полимеразная цепная реакция позволяет идентифицировать микроорганизмы путем анализа ДНК.

Инфузионная терапия

- Регуляция обьема крови и обеспечение достаточной перфузии тканей.
- Кристаллоиды
- Альбумин
- Гидроксиэтилкрахмал (не рекоммендуется)
- Цель:
  - Адср.>65 мм.рт.ст
  - Теплые кожные покровы, «симптом пятна» >2 с.
  - Диурез 0.5мл*кг/мин
  - ЦВД 8-12 мм.водн.ст.

Вазопрессорная и Интотропная поддержка

- Норадреналин (препарат выбора) (0,01-3мкг*кг/мин)
- Адреналин (0,01-1 мкг*кг/мин)
- Вазапрессин (0,04ЕД/мин)
- Допамин (2-20мкг*кг/мин)
- Фенилэфрин
- При рефрактерном септическом шоке и адреналиновой недостаточности вводят в течение 5–7 сут гидрокортизон 200 мг/сут внутривенно (инфузия 10 мг/ч для снижения частоты гипергликемии и гипернатриемии).

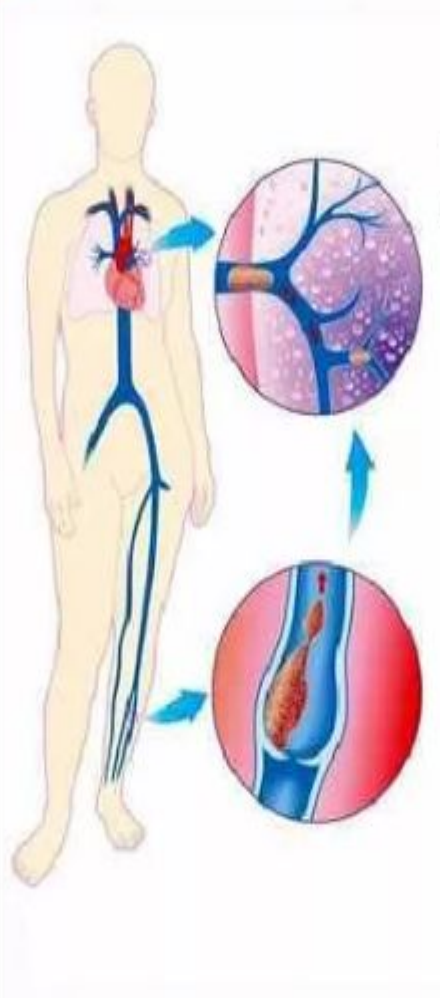
Респираторная поддержка

- кислородотерапиия
- респираторной терапия
- при развитии ОРДС показано проведение ИВЛ.
- Особенности ИВЛ при сепсисе:
  - – профилактика волюмотравмы: ДО = 6 мл/кг массы тела;
  - – профилактика баротравмы: Рплато < 30 см водн. ст. (Рпик < 35 см водн. ст.);
  - – профилактика ателектотравмы: оптимальное ПДКВ (возможны более высокие уровни ПДКВ у пациентов с умеренным и тяжелым ОРДС);
  - – рекрутмент альвеол при рефрактерной гипоксемии; – положение пациента на животе при тяжелом ОРДС с PaO2/FiO2 < < 100 мм рт. ст

Контроль метаболизма

- устранение метаболического ацидоза
- коррекция электролитных нарушений
- коррекция гипергликемии

Профилактика тромбоэмболических осложнений



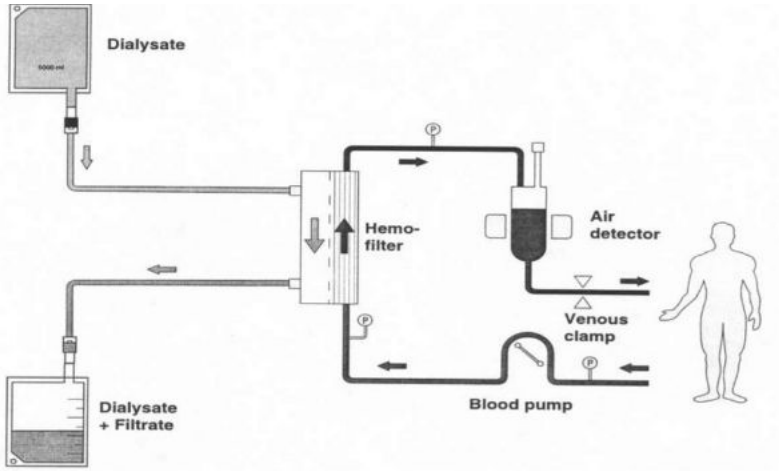
Искусственное питание.

- Потребность — 30 ккал/кг/сут.
- Первые 7 сут необходимо обеспечение 60–70 % от целевой потребности.
- Предпочтителен ранний пероральный прием пищи или энтеральное питание (по сравнению с голодом или внутривенным назначением глюкозы) до 500 ккал/сут в течение 48 ч после диагностики тяжелого сепсиса/септического шока.

Профилактика стресс язв ЖКТ

Заместительная почечная терапия

- – продленная низкообъемная гемофильтрация (20–25 мл/кг/ч) с целью экстракорпоральной детоксикации и оптимальной регуляции гидробаланса у гемодинамически нестабильных пациентов;
- – высокообъемная гемофильтрация (сложнее технически); – сорбционные методики с целью селективной адсорбции эндотоксина; – плазмаферез.



Конец Лекции

Контрольные тесты

Гипотензия при септическом шоке:

- 1) не устраняется норадреналином;
- 2) требует назначения вазопрессоров;
- 3) быстро разрешается;
- 4) как правило, не реагирует на инфузионную терапию.

Основные звенья патогенеза сепсиса и септического шока включают:

- 1) снижение ОПСС;
- 2) капиллярную утечку;
- 3) нарушение утилизации кислорода;
- 4) повышение АД.

Выделяют следующие фазы септического шока:

- 1) гипердинамическая;
- 2) нормодинамическая;
- 3) гиподинамическая;
- 4) ареактивная.

Ключевые принципы интенсивной терапии септического шока включают:

- 1) инфузионную терапию;
- 2) санацию очага инфекции;
- 3) кислородотерапию;
- 4) методы эфферентной детоксикации;
- 5) энтеральное или парентеральное питание

Критерии органной дисфункции при сепсисе: 1) гипоксемия:

- 1) PaO2/FiO2 < 300 или SaO2 < 90–92 %;
- 2) гиперкапния;
- 3) олигурия (диурез < 0,5 мл/кг/ч);
- 4) тромбоцитопения (число тромбоцитов < 75 × 109 /л).

Чувствительным маркером сепсиса является следующий показатель:

1) тропонин;
2) D-димер;
3) триптаза;
4) прокальцитонин.

Гемодинамические признаки шока включают:

- 1) изменение центральной венозной сатурации; 2) снижение артериальной сатурации; 3) изменение ЧСС;
- 4) изменение сердечного выброса;
- 5) повышение концентрации С-реактивного белка.

Цели инфузионной терапии при септическом шоке включают:

1) АДср. > 65 мм рт. ст.;

2) темп диуреза > 0,5 мл/кг/ч;

3) ЦВД — 8–12 мм рт. ст.;

4) насыщение центральной венозной крови кислородом > 70 %.