

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ
ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

СЕПСИС

Лекция для студентов 5 курса
КРАСАВЦЕВ Е.Л., доцент, д.м.н.,
заведующий кафедрой инфекционных
болезней

Определение

Определение сепсиса показывает эволюцию взглядов на этиологию и патогенез данного состояния. Само определение неоднократно менялось, ранее считалось, что главенствующую роль в патогенезе играет системный воспалительный ответ, однако на данный момент центральную роль отводят нарушению действий воспалительной и противовоспалительной систем. Решение о необходимости изменения дефиниции было принято в 2017 году European Society of Intensive Care Medicine и Society of Critical Care Medicine.

Сепсис — угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная дезрегулирующим ответом организма хозяина на инфекцию.

Септический шок — подвид сепсиса, в основе которого лежит нарушение циркуляции, а патологические изменения в клетках и метаболизме достаточно глубоки, чтобы в значительной степени увеличить летальность.

Сепсис

- Сепсис – это патологический процесс, осложняющий течение различных заболеваний, основным содержанием которого является неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов с последующим развитием воспаления и органно-системных повреждений на дистанции от первичного очага

Сепсис (от греческого *septicaemia* -- "гниение") даже в н. вр. - актуальная общеклиническая проблема, всегда привлекающая внимание врачей (из-за большого числа больных, роста заболеваемости, высокой летальности и расходов на лечение).

Сепсис - генерализованная септицемическая инфекция с клинически выраженной 2-й иммунной недостаточностью, осложняющая течение многих инфекционных заболеваний, протекающая не циклично, с неконтролируемым выбросом эндогенных медиаторов и последующим развитием с тяжелого острого состояния и органно-системных повреждений на дистанции от первичного очага (образование метастатических гнойников в органах на фоне ДВС-синдрома).

Метастатический гнойный очаг -- обязательный критерий генерализации инфекции. Санация инфекционного очага не приводит к выздоровлению.

Сепсис - клинический мультиорганной синдром, вызванный фокусом инфекции и ответом макроорганизма на нее (на появление экзо-эндотоксина в циркуляции), с поражением органов и тканей (ССВО), вызванных комплексом БАВ.

Международный консенсус по сепсису и септическому шоку (сепсис 3). 2016

- Это угрожающая жизни дисфункция различных органов вследствие нарушения регуляции ответа организма человека на инфекцию
- Два клинических варианта: сепсис и септический шок

Классификация

1. По источнику
(первичный,
вторичный – раневой,
послеоперационный)
2. По локализации
первичного очага
(хирургический,
гинекологический,
урологический,
отогенный,
имплантационный и др.)
3. По виду возбудителя
(стафилококковый,
стрептококковый,
колибацилярный,
синегнойный,
анаэробный)
4. По времени развития
(ранний - до 14 дней,
поздний – через 14 дней)

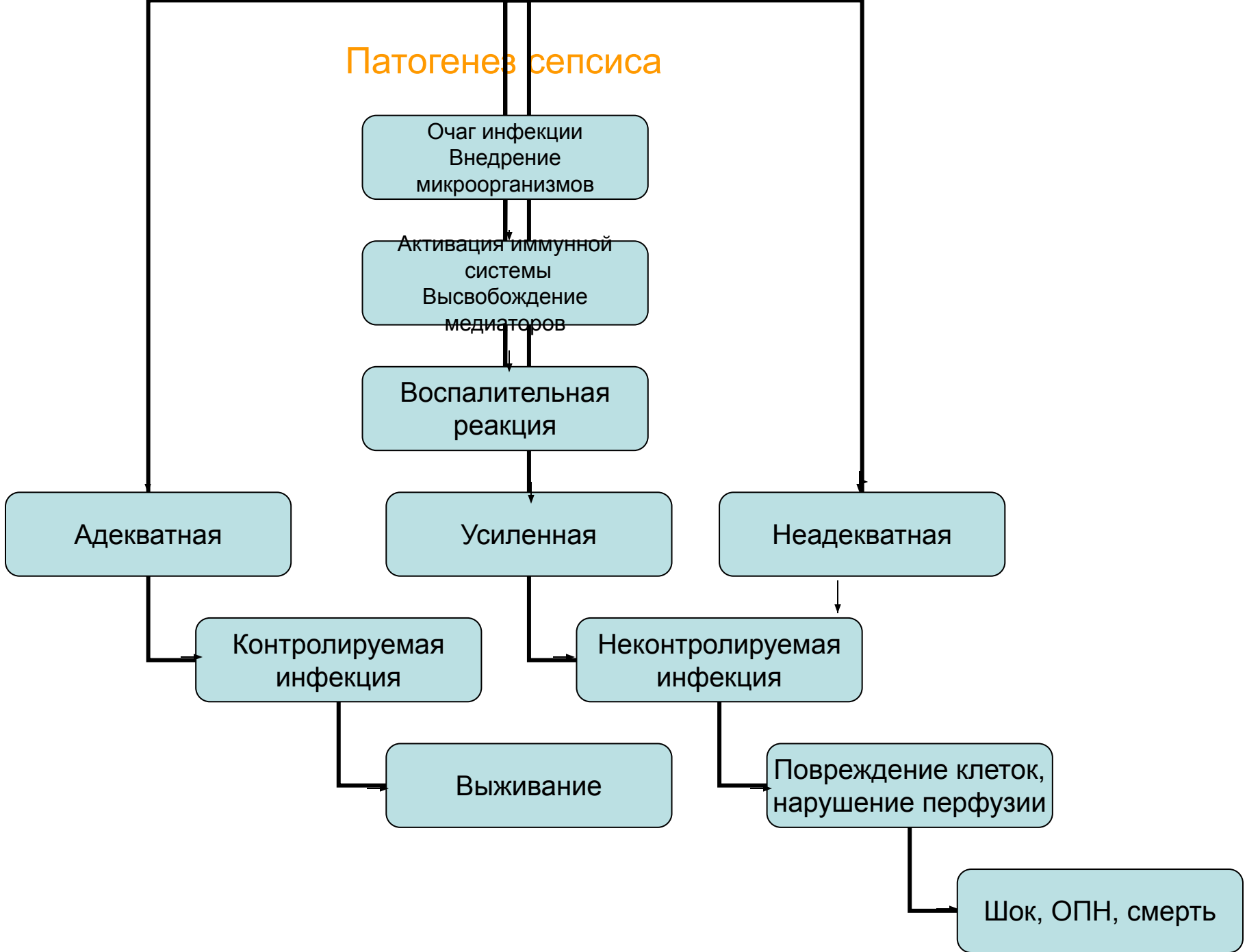
Классификация

5. По типу клинического течения (молниеносный, острый, подострый, хронический, рецидивирующий)
6. По клинико-анатомическим признакам (септицемия, септикопиемия)
7. По фазам клинического течения (напряжения, катаболическая, анаболическая, реабилитационная)
8. По характеру реакции (гиперэргическая, нормоэргическая, гипоэргическая)
9. По клинической тяжести (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок)

Особенности этиологии сепсиса

- Сепсис вызывается абсолютно всеми видами микроорганизмов;
- Увеличилась доля сепсиса, вызываемого условными патогенами;
- Выросла частота АБ-резистентных штаммов ;
- Определенный возбудитель склонен к определенной локализации в организме .

Патогенез сепсиса



Ключевые этапы патогенеза сепсиса

- 1-ый этап: локальная продукция цитокинов клетками – эффекторами ;
- 2-ой этап: выброс малого количества цитокинов в системный кровоток ;
- 3-й этап: генерализация воспалительной реакции .

Современная классификация сепсиса

- ▶ **Бактериемия** - наличие бактерий в крови
- ▶ **Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)** – отличается тяжелым клиническим течением, характеризуется 2 или более клиническими признаками: температура тела $>38\text{ C}$ или $< 36\text{ C}$, ЧСС $> 90 \text{ \ мин}$, частота дыханий $> 20 \text{ \ мин}$, или $\text{PaCO} < 32 \text{ мм рт.ст.}$, лейкоцитоз $>12000 \text{ \ мл}$ или $< 4000 \text{ \ мл}$, или незрелые клеточные формы составляют свыше 10%.
- ▶ **Септицемия** – различные состояния, при которых в крови определяются микроорганизмы. Ввиду нечеткости формулировки, термин в настоящее время не имеет широкого употребления.

Современная классификация сепсиса

Продолжение

- ▶ **Сепсис** – системный ответ на инфекцию, имеющий те же клинико-лабораторные признаки, что и ССВО, но характеризующийся наличием инфекционного очага.
- ▶ **Тяжелый сепсис** – характеризуется функциональными нарушениями со стороны органов, гипоперфузией тканей и артериальной гипотензией. Возможны лактоацидоз, олигурия, нарушения сознания.
- ▶ **Артериальная гипотензия** – снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст. или на 40 мм рт. ст. от среднего, при отсутствии других причин для гипотонии.

Современная классификация сепсиса

Продолжение

- ▶ **Септический шок** тяжелый сепсис с артериальной гипотензией, развивающийся несмотря на проводимую инфузионную терапию. При этом состоянии отмечаются лактоацидоз, гипоперфузия тканей, олигурия, нарушения сознания.
- ▶ **Синдром полиорганной недостаточности** наличие острого нарушения функции органов и систем, при этом организм без помощи не может сам стабилизировать гомеостаз.



Диагностика

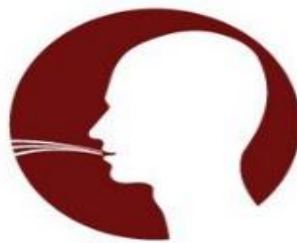
Исходя из определения и патогенеза, для скрининга сепсиса было предложено использовать шкалу qSOFA (quick Sepsis-related Organ Failure Assessment).

Критерии qSOFA:

- Системное артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст.;
- Частота дыхания ≥ 22 в минуту;
- Любое нарушение сознания (< 14 баллов по Шкале комы Глазго).



Нарушения
сознания
GSC < 14



Частота
дыхания
 > 22 /мин



Систолическое
АД
 ≤ 100 мм рт. ст.

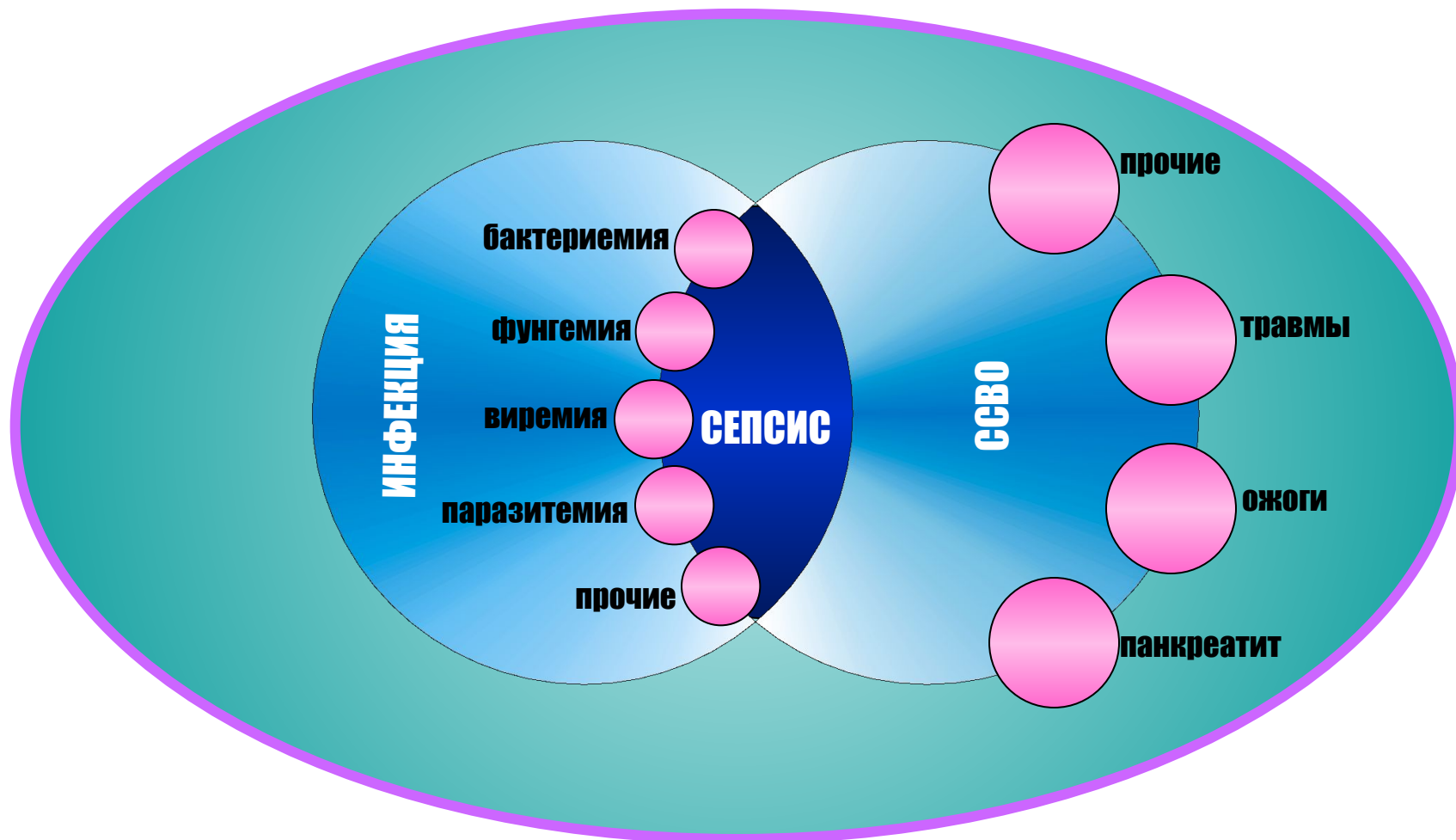


Шкала оценки полиорганной дисфункции(SOFA)

Показатель / баллы	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂	>400	< 400	< 300	< 200 с респираторной поддержкой	< 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция •тромбоциты	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень •билирубин, мкмоль/ л	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Сердечно-сосудистая система •артериальная гипотензия, мм рт.ст.	нет	Среднее АД < 70	Допамин < 5 или добутамин (любая доза) *	Допамин > 5 или адреналин < 0,1 или норадреналин < 0,1*	Допамин > 15 адреналин > 0,1 или Норадреналин > 0,1*
ЦНС •Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Почки •креатинин, мкмоль/ л • или объем мочеотделения, мл	< 110	110-170	171-299	300-440 или < 500 мл/ день	> 440 или < 220 мл/ день

* - введение не менее чем в течение 1 часа (дозы в мкг/ кг/ мин)

Определение сепсиса



Первичный сепсис развивается на фоне полного клинического здоровья (микроб конкурирует с сохранным иммунитетом макроорганизма), что обуславливает некоторую характерность симптоматики (несмотря на ее многообразие).

Вторичный сепсис – возникает из локального воспалительного очага на фоне тяжелой предшествующей патологии (декомпенсированный СД, цирроз печени, ХПН, рак и др.) и иммунодефицита (врожденного или приобретенного). При вторичном сепсисе микроб попадает в условия иммуносупрессии (благоприятствует его быстрому размножению).

Большая часть случаев – вторичный сепсис (осложнение местных нагноительных процессов), септический очаг развивается из обычного очага инфекции (микроб размножается в высоком темпе).

По течению сепсис разделяют на:

- **молниеносный** с полным развитием и смертью за несколько первых ч или суток. Протекает как септицемия (развивается из одного очага), метастатические очаги не успевают появиться;
- **острый** (уд. вес $\sim 60\%$), развивается в течение первых 2-х месяцев и характеризуется определенной этапностью течения (септицемия \rightarrow септикопиемия);
- **подострый (затяжной)** (от 2 до 6 мес). Обычно пролонгируется септицемией вследствие малой эффективности АБ (сдерживая развитие микроба, они не могут ликвидировать септический очаг -- эффект «подлечивания»);
- **хронисепсис** (уд. вес $< 10\%$) развивается после 6 мес. Труден для диагностики и лечения («все» АБ часто перепробованы). Развивается как:
 - **исход острого (1/4 больных);**
 - **первично-хроническое течение** (длительный субфебрилитетом и стойкая бактериемия вследствие поражения внутренних органов) - $3/4$ больных.

Хронисепсис обусловлен генерализацией условно патогенной стафилококковой инфекции, при которой санация первичных очагов не приводит к выздоровлению больного. Как правило, у этих больных имеются в разных органах гнойные очаги, которые не проявляют себя остро, но способны длительное время поддерживать воспалительные реакции.

Варианты течения сепсиса



МОЛНИЕНОСНЫЙ СЕПСИС сепсис, при котором клиническая картина заболевания разовьется в первые часы или по крайней мере сутки.

Признаки молниеносного сепсиса

бурный всплеск лихорадки

- **раннее развитие сердечной недостаточности**
- **страх смерти**
- **деструктивная сыпь**
- **миалгии**
- **раннее появление признаков органной дисфункции или септического шока**

Варианты течения сепсиса

Продолжение

 **ОСТРЫЙ СЕПСИС** – сепсис, протекающий в сроки до 3 месяцев от начала болезни.

Признаки острого сепсиса

- гипертермия
- экзантема
- лимфоузлы
- деструктивная сыпь
- увеличение селезенки
- миозиты
- органые поражения

 **ЗАТЯЖНОЙ СЕПСИС** – сепсис, протекающий в сроки от 3 до 6 месяцев

Варианты течения сепсиса

Продолжение



ХРОНИЧЕСКИЙ СЕПСИС – видимые микробные очаги отсутствуют, либо имеются, но после их ликвидации не наступает полного выздоровления.

Признаки острого сепсиса

- длительный субфебрилитет
- наличие обострений
- стойкая бактериемия

Микробиологическое событие

- Рост флоры из крови, нормально стерильных локусов, очагов

Местная воспалительная реакция

- Клинические признаки инфекции (перфорация полого органа)
- Лабораторные признаки инфекционного заболевания (напр., L в стер.жидкости, рентгенологические признаки пневмонии)

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) –
системная реакция организма на воздействие различных
сильных раздражителей (инфекция, травма, операции)

Генерализованная общебиологическая неспецифическая реакция
организма в ответ на действие повреждающего эндогенного или
экзогенного фактора инфекционного или неинфекционного
генеза, характеризующаяся неэффективной и неадекватной
действием повреждающего фактора реакцией организма,
преобладанием процессов альтерации, апоптозом и некрозом
клеток, а также другим проявлением альтерации- нарушением
микроциркуляции, гипоперфузии органов, полиорганной
недостаточности, ДВС-синдромом.

Температура тела: более 38°C или менее 36°C

ЧСС: больше 90 в минуту

Тахипноэ: развивается либо при ЧДД более 20 уд/мин, либо при $PaCO_2$ менее 32 мм рт. ст.

Лейкоциты: более 12000 клеток/мм³
или менее 4000 клеток/мм³,
или более 10 % незрелых форм
нейтрофилов

При наличии ≥ 2 баллов, а также признаков наличия **инфекции необходимо обратить внимание на данного пациента и оценить вероятность сепсиса по развернутой шкале SOFA. Данная шкала в отношении определения органной дисфункции имеет специфичность 96 % и чувствительность 30 %, а в отношении определения смертности — специфичность 91 % и чувствительность 50 %. По сравнению с критериями синдрома системного воспалительного ответа (ССВО/SIRS) данная шкала имеет большую специфичность, однако меньшую чувствительность.**

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Критерии диагностики:

- Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- ЧСС ≥ 90 ударов/мин
- ЧД > 20 /мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт ст)
- Лейкоциты крови $> 12 \cdot 10^9$ /мл или $< 4 \cdot 10^9$ /мл или незрелых форм $> 10\%$

Чикагская классификация сепсиса (1991).

Этапы, отражающие прогрессирование сепсиса:

- 1. Колонизация** -- микробиологическое событие (МБС), рост микрофлоры, но нет клинических симптомов. Опасность ее в постоянном росте массы микробов и потенциальной опасности развития инфекции в результате любого, даже незначительного снижения реактивности макроорганизма.
- 2. Инфекция = МБС+МВР** (местная воспалительная реакция). Микробный феномен характеризуется воспалительной реакцией на наличие микроба или на проникновение его в обычно стерильную ткань организма. Колонизация и инфекция -- два события, предшествующие сепсису.
- 3. ССВО** -- системная воспалительная реакция на один из повреждающих факторов и характеризуется тяжелым клиническим течением с наличием ≥ 2 клинических признаков:
 - **неспецифические клинические симптомы:** t тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; тахикардия $>100/\text{мин}$; ЧД $>20/\text{мин}$; $\text{p}\text{aO}_2 <50$ мм рт. ст.; необходимость в механической ИВЛ; САД <100 мм рт. ст.;
 - **неспецифические лабораторные показатели:** лейкоцитоз $>12 \cdot 10^9/\text{л}$ (лейкопения $<4 \cdot 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом $>10\%$;
- 4. Сепсис = документированная МБС** (положительная культура в крови и моче, но не у всех больных; фокус инфекции, видимый глазом – рана с гнойным отделяемым) **+ ССВО** в ответ на инвазию инфекции (продолжение взаимодействия размножающегося микроба и пытающегося защититься макроорганизма). Имеется очаг инфекции и симптомы ССВО. Иногда ССВО не связан с инфекцией (например, у больных с ожогами или травмами).

5. Тяжелый сепсис = МБС+ССВО+СПОН—

- поражение органов и тканей (органный дисфункция ≥ 2 систем): печени (желтуха, общий билирубин >52 ммоль/л, рост АЛТ в 2 р или признаки печеночной энцефалопатии), почек (рост креатинина >2 р, чем норма или снижение мочеотделения $<0,5$ мл/кг/ч); легких (ОРДСВ); сердца (нарушения на ЭКГ); кожа, покрытая пятнами; время заполнения капилляров ногтевого ложа >3 с или
- тканевая гипоперфузия, приводящая к: гипоксемии ($paO_2 < 75$ мм рт. ст. или острое снижение на 15 мм рт. ст.), лактоацидозу (лактат $>2,2$ ммоль/л в венозной крови; $pH < 7,3$; $BE < -1,0$), олигоурии (диурез <30 мл/ч), тромбгеморрагическому синдрому (снижение тромбоцитов на 50% от исходного или $<100 \cdot 10^6$ или снижение числа тромбоцитов на 50% от максимального значения в течение 3 дней и фибриногена <2 г/л, увеличение АЧТВ и протромбинового времени на 25%), острому нарушению сознания (по шкале Глазго <15 баллов). Гомеостаз остро заболевших не может поддерживаться без интервенции (лечебно-«протезирующих» методик жизнеобеспечения).

6. СШ = МБС+ ССВО+СПОН (органы не способны выполнять свою функцию)+гипотония (САД <90 мм рт. ст. или САД снижается $>$, чем на 40 мм рт. ст. от исходного в течение 30 мин, при отсутствии других причин для гипотонии), необходимость применения вазопрессоров (допамина, норадреналина)

Выделяют:

- раннюю фазу (лихорадочный шок) с падение АД, которое «реагирует» на введение жидкости;
- позднюю фазу (необратимую), адекватно проводимая перфузионная терапия не приводит к росту АД (требуются вазопрессоры).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- КОЛОНИЗАЦИЯ
- ИНФЕКЦИЯ
- СЕПСИС
- ТЯЖЕЛЫЙ СЕПСИС
- СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК
- МБС
- МБС + МВР
- МБС + ГВР
- МБС + ГВР + СПОН
- МБС + ГВР + СПОН + ГИПОТЕНЗИЯ

Этиология сепсиса – в ~90% случаев бактерии (не всегда высеваются !!). Сепсис - полиэтиологическое заболевание (любая! инфекция при определенных условиях может протекать как сепсис).

Специфические микробы:

- **Гр⁽⁺⁾** – чаще стафилококк, энтерококки;
- **Гр⁽⁻⁾** -- чаще кишечная и **сине-гнойная палочки**, клебсиела, протей.

Источники Гр⁽⁻⁾ сепсиса: билиарный тракт (кишечная палочка, клебсиела и энтеробактер), брюшная полость и ЖКТ (бактероиды, кишечная палочка и комбинации микробов), дыхательный тракт (сине-гнойная и кишечная палочки, клебсиела), кожа и мягкие ткани (протей, кишечная палочка, бактероиды).

В РФ преобладают (80% случаев) стафилококки (из них **золотистый - 60%**, эпидермальный -- 20%). На Гр⁽⁻⁾ сепсис (кишечная и сине-гнойная палочки) приходится до 1/3 случаев.

В РФ удельный вес Гр⁽⁺⁾ и Гр⁽⁻⁾ ~ одинаков; в США сепсис чаще вызван Гр⁽⁻⁾ флорой (у 1/2 больных развивается СШ). **Развитие сепсиса часто обусловлено условно-патогенной флорой.**

Этиологическая структура сепсиса в каждом конкретном лечебном учреждении определяется составом пациентов.

В различные возрастные периоды в генезе сепсиса доминируют разные микробы.

Неизвестный очаг сепсиса чаще обусловлен кишечной и сине-гнойная палочками, клебсиелой.

Патогенез сепсиса

Участвуют две системы: **микроб** - **макроорганизм** (между ними возникают особые формы взаимодействия; от них зависит быть или не быть сепсису). Попадание возбудителей сепсиса во внутреннюю среду макроорганизма -- следствие поломки местной защиты. На это влияют два фактора:

- **внешний (микробный)**: высокая доза и вирулентность микроба, позволяющих выживать микробу в неблагоприятных условиях, неестественный путь поступления микроба;
- **внутренний (неблагоприятный фон)**: стресс, изменение биоциноза кожи (нарушение ее целостности) и кишечника, снижение резистентности макроорганизма вследствие наличия СД, опухолей, цирроза печени или тяжелых, истощающих заболеваний (ХСН, хронический алкоголизм), травм, ран, длительного приема ГКС или цитостатиков. ФР развития бактериемии - пожилой возраст, нейтропения (у онкологических больных), обширная сопутствующая патология, несколько очагов инфекции или госпитальная инфекция.

В ~60% случаев сепсисом болеют ослабленные больные с преморбидным фоном, иммунодефицитом (без явного первичного фокуса).

В 1/3 случаев сепсис развивается у ранее здорового человека, обычно после сильных отрицательных стрессов (роды, массивное воздействие вирулентного микроба и др.).

Схема развития септического шока



Клинико-лабораторные признаки органной дисфункции:

- **системы гемостаза** (коагулопатия потребления -- маркер тяжести сепсиса) -- рост ПДФ; снижение: ПИ, тромбоцитов, фибриногена и фибринолиза;
- **ОРДСВ**. Легкие -- инициатор формирования СПОН; ранний и главный орган-мишень при сепсисе ("первый фильтр" для цитокинов, токсинов и активированных клеток крови). Повреждается эндотелий легочных капилляров, увеличивается проницаемость альвеоло-капиллярных мембран (усиливает пропотевание в просвет альвеол богатой белками плазмы и формирует клинику ОРДСВ-»шокового легкого»). Легкие теряют резистентность к инфекции и превращаются из органа детоксикации в источник токсических веществ. Позднее развиваются: микроэмболизация капилляров, нарушения газо-обменной функции. Снижаются paO_2 ; появляются легочные инфильтраты на рентгенограмме легких и необходимость в ИВЛ с (+) давлением в конце вдоха;
- **ССС** -- снижение тонуса сосудов, депрессия миокарда, падение АД (вплоть до рефрактерной гипотензии) и УОС;
- **почечной** (из-за повреждения почечных канальцев) -- креатинин крови >170 мкмоль/л, олигоурия (диурез <30 мл/ч), азотемия;
- **печеночной** (печень источник цитокинов, повреждающих легкие при сепсисе) -- рост билирубина крови (холестатическая желтуха), АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы в 2 р $>$ нормы;
- **ЦНС** (dezориентированность, сонливость, спутанность сознания, возбуждение или заторможенность, кома);
- **гастроинтестинальной** -- кровотечение из острых язв ("стресс-язв") желудка, кишечная непроходимость >3 сут, диаррея;
- **метаболический дисстресс-синдром** -- активация катаболических процессов, снижение утилизации энергетических субстратов и аутолиз собственных белков.

Составные клиники сепсиса:

- ациклическое течение;
- длительная лихорадка (вызванная инфекцией);
- очаг (очаги) гнойной инфекции;
- ССВО;
- органная дисфункция (СПОН).

Частые симптомы сепсиса:

- лихорадка;
- ознобы;
- мышечные боли;
- нарушения психики (беспокойство, спутанность сознания, летаргия, ступор, кома);
- тахикардия;
- тахипноэ;
- падение АД;
- кожные изменения.

Важнейшие ранние проявления сепсиса:

- 1. Высокая лихорадка гектического характера** с суточными колебаниями $>2^{\circ}\text{C}$ (встречается у 1/3 больных), ознобами и недомоганием. М. б.: постоянной, интермитирующей, волнообразной, субфебрилитет с периодическими "свечами" разной продолжительности и безлихорадочными периодами в течение 5-10 дней. Иногда (в течение 1-3 недель) лихорадка может быть единственным проявлением сепсиса. У 15% пожилых больных с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний (ХПН, алкоголизм, прием ГКС или цитостатиков) и 2-м иммунодефицитом - нет повышения температуры (часто гипотермия – негативный прогностический симптом);
 - 2. Неоднократные (несколько раз в сутки) ознобы** (на фоне повышения температуры тела до 40°C) с последующей профузной потливостью через 2 ч. Утром может остаться только легкое недомогание. Все последующие дни, когда температура нормальная (может быть несколько дней) больной считает себя здоровым;
 - 3. Головная боль, адинамия;**
 - 4. Бледность, боли в мышцах и суставах** (по типу септического бактериального артрита -- сильная боль, припухание, ограничение подвижности);
 - 5. ЧД >20 /мин** (изолированное тахипноэ – часто признак раннего сепсиса);
 - 6. Изменения психического статуса** (вначале симптоматика малоубедительна, а потом больной быстро входит в кому).
- Симптомы 1, 2, 3, 4 – проявления микробной интоксикации; 5, 6 – весьма опасны, возникают еще до начала лихорадки и ознобов

После прохождения скрининга и при наличии ≥ 2 баллов по qSOFA или сохранении подозрения на сепсис проводится оценка по развернутой шкале SOFA.

В критерии SOFA входит определение функций:

- Дыхания: отношение P_{aO_2}/F_{iO_2} ;
- Коагуляции: уровень тромбоцитов;
- Печени: уровень билирубина;
- Сердечно-сосудистой системы: уровень артериального давления и инотропной поддержки;
- ЦНС: определение уровня по Шкале комы Глазго;
- Почек: уровень креатинина и диурез.

При наличии ≥ 2 баллов по развернутой шкале SOFA правомочно выставление сепсиса.

Диагностика сепсиса: подробный анамнез, объективный осмотр, лабораторные исследования и мониторинг больного

«Все» соотносят с клиникой (предполагающие факторы, «входные ворота», немотивированная лихорадка, бактериемия, (+) эффект от АБ,). **Сепсис – понятие клиническое, а не лабораторное (бактериемия – не обязательное его проявление).**

- 1. Анамнез:** вызвана ли болезнь инфекцией? Если да, то какие ее возможные пути - предшествующие операции, обследования, сопутствующая патология; Вызваны ли симптомы локальным процессом или системным поражением важных органов?
- 2. Уровень чувствительности больного к инфекции с учетом:** возраста (у пожилых часто нет симптоматики), снижения иммунитета, приема ЛС (АБ, НПВС и др.), сопутствующей патологии.
- 3. Данные физикального осмотра.** Сепсис инициирует «рассеивание» тепла посредством вазодилатации, приводя к гипотонии («теплый, красный» СШ). Тахикардия – необходимый ответ для поддержания работы сердца на фоне снижения наполнения его камер.

Дополнительные тесты:

- **п/к введение стафилококкового анатоксина.** По диаметру гиперемии определяют гиперчувствительность замедленного типа к стафилококковому антигену. Реакция (+), если диаметр гиперемии >1 см;
- **УЗИ брюшной полости и сердца** (цель - обнаружения абсцессов внутренних органов или вегетаций на клапанах сердца);
- **рентгенография грудной клетки** (может быть выявлена исходная пневмония, как источник сепсиса или проявления ОРДСВ). Иногда применяют КТ брюшной полости и таза, если подозревают эти зоны, в качестве источников инфекции;
- **коагулограмма в динамике для верификации острого ДВС-синдрома:** (+) паракоагуляционные пробы (фибриноген В, нафтоловая проба, Д-димеры), снижение фибриногена и числа тромбоцитов. Вначале отмечается гиперкоагуляция, а позднее -- гипокоагуляция и интенсификация фибринолиза.

Критерии острого сепсиса:

- **несоответствие между местным воспалительным очагом** (мелкая рана, фурункул и сильная общая интоксикация);
- **отсутствие эффекта** (не уменьшаются температура и интоксикация) **от хирургической санации первичного очага;**
- **увеличение размеров селезенки в динамике.**

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

В. Критерии воспаления

- **Лейкоцитоз $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$**
- **Лейкопения $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$**
- **Сдвиг в сторону незрелых форм ($>10\%$) при нормальном содержании лейкоцитов**
- **Содержание С-реактивного белка в крови больше 2 норм**
- **Содержание прокальцитонина в крови больше 2 норм**

при установленном очаге

Новые лабораторные параметры диагностики сепсиса

- определение эндотоксина в плазме (LaL- тест)
- эластазы полиморфноядерных нейтрофилов в сыворотке
- определение уровня дийодтирозина, антитромбина и прекалликреина, TNF
- исследование супероксидгенерирующей функции лейкоцитов и хемилюминесценции нейтрофилов

БАКТЕРИЕМИЯ и СЕПСИС

Отсутствие бактериемии не должно исключать возможность диагноза при наличии критериев

Клиническая значимость регистрации бактериемии:

- **Подтверждение диагноза**
и определение этиологии инфекционного процесса
- **Доказательства механизма развития (напр., катетер-ассоц.)**
- **Для некоторых ситуаций аргументация тяжести течения патолог. процесса (напр., ИЭ)**
- **Обоснование выбора или смены режима антибиотикотерапии**
- **Оценка эффективности терапии**

БАКТЕРИЕМИЯ и СЕПСИС

Отсутствие bacteriemia не должно исключать возможность диагноза при наличии критериев

Показания для забора крови на стерильность:

2 – 3 раза с интервалом 30 – 60 минут

- **Стойкая гипертермия**
- **Озноб**
- **Гипотермия**
- **Лейкоцитоз**
- **Признаки полиорганной дисфункции**

Правила забора материала для бактериологического исследования

- **Кровь забирать до назначения антибиотиков**
- Забирается минимум 2 пробы из разных вен конечностей с интервалом 30 минут
- Кровь забирают только из периферической вены
- Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительность метода

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Достоверный диагноз сепсиса

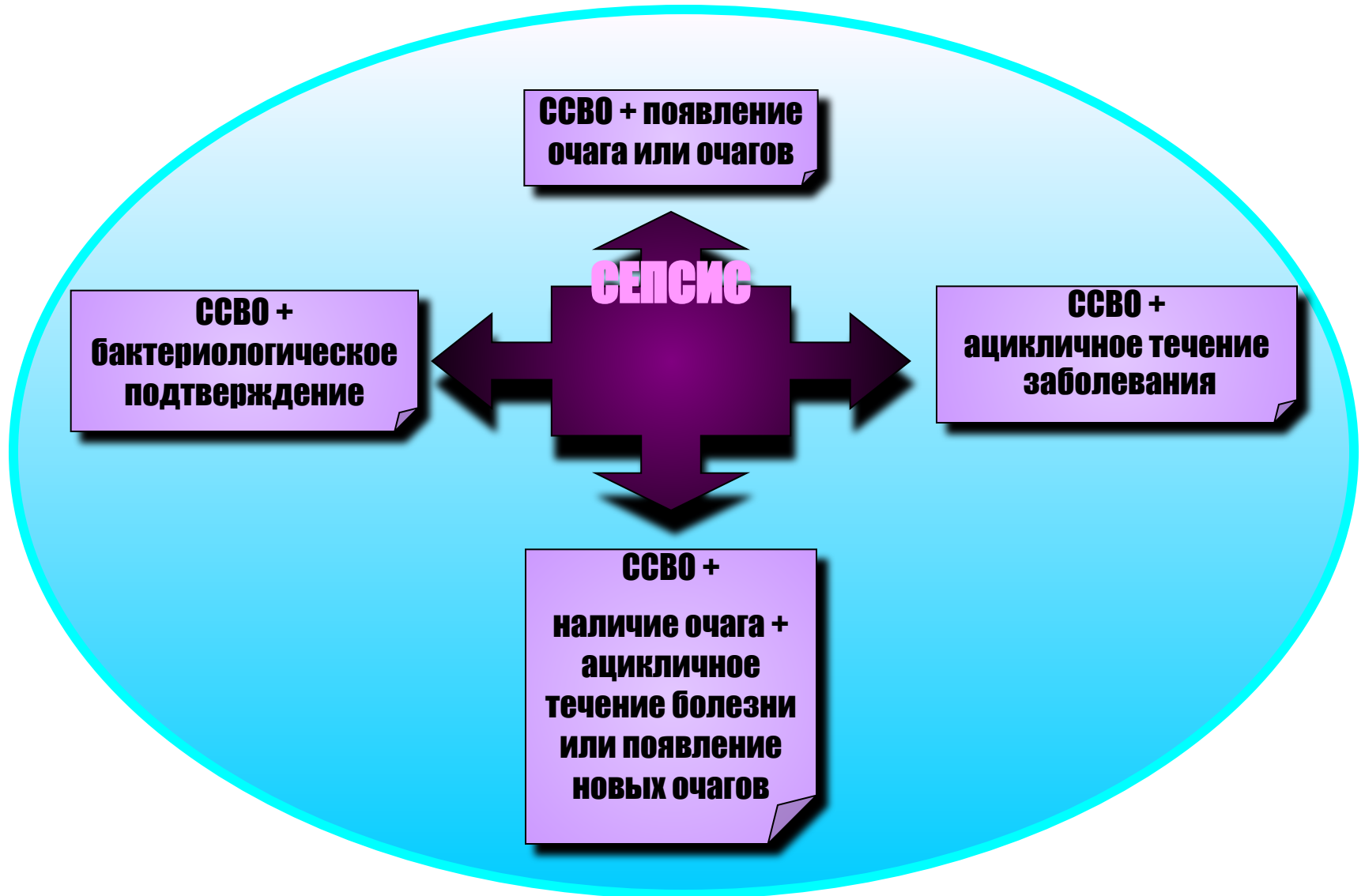
I. Клинические проявления инфекции или выделение возбудителя

II. Наличие ССВР

III. Лабораторные маркеры системного воспаления (↑↑↑):

- a. Прокальцитонин**
- b. С-реактивный белок**
- c. Интерлейкин- 1, 6, 8, 10**
- d. Фактор некроза опухолей**

Диагностика сепсиса



Критерии (условные) сепсиса:

- **лихорадка.** Любая лихорадка >5 дней (особенно гектическая), без местных проявлений и головной боли и при относительно благоприятном состоянии больного -- подозрительна на криптогенный сепсис.;
- **наличие инфекционного очага** (диагностика осложняется при его отсутствии);
- **тяжелая интоксикация;**
- **ССВО** (проникновение медиаторов воспаления в системную циркуляцию);
- **симптомы органно-системной дисфункции** (критерий выхода инфекционно-воспалительной реакции за пределы первичного очага) -- **СПОН** (ОРДСВ, токсическая энцефалопатия, гепаторенальный синдром, ДВС-синдром или его нарастание);
- **появления отдельных септикопиемических очагов на коже** больного (критерий генерализации процесса);
- **гипотония, тахипноэ и тахикардия;**
- **лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом влево** (у больных с иммуносупрессией возможна лейкопения).

Наличия ≥ 3 симптомов – достаточно для постановки диагноза «сепсис» и быстрого начала АБ терапии

Дифференциальный диагноз сепсиса (с многообразием клинического течения) проводят с любыми лихорадочными заболеваниями, **но чаще с:**

- вирусной инфекцией (грипп),
- милиарным туберкулезом легких,
- ДБСТ (особенно СКВ),
- васкулитами,
- рецидивирующей ТЭЛА,
- опухолями (особенно раком печени и гипернефромой), лимфогранулематозом и лейкозами.

Причины частых ошибок в дифференциальной диагностике сепсиса и ТВС легких:

- большее внимание к рентгенограмме легких, чем к самому больному;
- необоснованная вера в неактивность старых (фиброзных) кальцинатов в легких и в то, что СОЭ > 70 мм/ч не бывает при ТВС или в то, что малые местные изменения на рентгенографии легких не могут вызвать высокой лихорадки.

После исключения опухоли или ТВС легких, как причин лихорадки, в первую очередь, следует думать о СКВ (положительный эффект от ГКС, болеют чаще молодые женщины, нет гнойных очагов, часто выявляются LE-клетки в крови и поражения кожи в виде эритемы).

Принципиальные положения интенсивной терапии (ИТ) при сепсисе

- Необходимость в полноценной ХИРУРГИЧЕСКОЙ САНАЦИИ очага инфекции и адекватной АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ.

Основная цель ИТ: оптимизация транспорта O₂.

ИТ также должна обеспечить: питательную поддержку, иммунозаместительную терапию, коррекцию нарушений гемостаза, профилактику стресс-язв.

Хирургическая санация очага инфекции:

- а) дренирование гнойных очагов;
- б) удаление очагов инфицированного некроза (некрэктомия);
- в) удаление внутренних источников контаминации (колонизированных искусственных клапанов сердца, катетеров, трубчатых дренажей и т.д.);
- г) устранение перфорации полого органа путем его ушивания или резекции .

Принципы лечения больных сепсисом

- Хирургическая санация очага инфекции
- Адекватная антимикробная терапия
- Гемодинамическая поддержка
- Респираторная поддержка
- Нутритивная поддержка
- Иммунозаместительная терапия
- Контроль гликемии
- Экстракорпоральная детоксикация
- Профилактика образования стресс-язв ЖКТ

Лечение сепсиса :

- **раннее подавление (ликвидация) микробного очага** (эрадикация микроба из кровотока), как первопричины болезни и блокада дальнейшей генерализации инфекции (этиотропные АБ) и/или удаление имеющихся катетеров (в/в, в полостях);
- **коррекция заболеваний, предшествующих сепсису** (при необходимости хирургическое вмешательство, радикальная санация очага инфекции разной локализации -- ротоглотка, абсцессы брюшной полости, некротизирующий панкреатит и др.; проведение дополнительных мер по контролю очага инфекции).

Патогенетические аспекты:

- **инфузионная терапия -- восполнение ОЦК** (и снижение концентрации токсических медиаторов "септического каскада"), восстановление адекватной тканевой перфузии (падение АД и нарушения МЦК требуют его быстрого восполнения): **кристаллоиды, эритроцитарная масса, если у больного анемия и свежезамороженная плазма**. Изменения АД, ЧСС, ЦВД и объема мочи -- руководство для возмещения жидкости. Агрессивное ее возмещение улучшает выживаемость больных СШ;
- **устранение гипоксемии -- кислородотерапия** (повышение paO_2 с 50 до ~ 100 мм рт. ст.). Это может дать больший эффект, чем использование самого мощного АБ (в условиях гипоксемии резко повышается скорость реакций "септического каскада");
- **поддержание дыхания, транспорта кислорода** (при тяжелом сепсисе и формировании ОРДСВ. $\sim 80\%$ больных требуют поддержки: дыхания (механическая ИВЛ) и гемодинамики (инотропные ЛС -- допамин) при СШ;

- **коррекция: ДВС-синдрома** (активированный протеин С, предотвращающий образование тромбина), **нарушений гомеостаза** (ацидоза, электролитного и водного баланса), **контроль уровня глюкозы** (гипер-гипогликемии);
- **коррекция вторичных иммунных нарушений** (восполнение недостающего звена иммунной защиты – интра- γ -пентаглобулины, антистафилококковая плазма);
- **нутритивная поддержка** (нутрилан, интралипид, липофундин);
- **антикоагулянты** (гепарин - коррекция гипокоагуляции); в случае кровотечения – вливание эритроцитарной и тромбоцитарной масс и свежезамороженной плазмы;
- **антиферменты** (контрикал, трасилол) и **экстракорпоральная детоксикация** (элиминация токсического компонента, вызванного микробом, эндотоксинами и медиаторами и не чувствительного к АБ);
- ? **воздействие на воспалительные каскадные медиаторные реакции** - ингибиторы ФНО- α (антиэндотоксиновые антитела и против ФНО, пентоксифилин);
- ? **малые дозы ГКС** (в\в 50 мг гидрокортизона 4 р\сут), как заместительная терапия при дисфункции надпочечников;
- ? **статины** (из-за наличия плеiotропных эффектов – противовоспалительных, антиоксидантных, улучшение эндотелиальной функции)

Эмпирическая антимикробная терапия сепсиса:

- а) внебольничный источник заражения: цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) , фторхинолоны последних поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин) , метронидазол ;
- б) нозокомиальный источник заражения: карбапенемы (имипенем, меропенем) или цефалоспорин IV поколения (цефепим), системные антимикотики (амфотерицин В, флуконазол)

Адекватная антимикробная терапия

(учитываются следующие факторы)

- Спектр предполагаемых возбудителей, в зависимости от локализации первичного очага
- Сепсис внебольничный или нозокомиальный
- Уровень резистентности нозокомиальных возбудителей
- Тяжесть инфекции (полиорганная недостаточность)

Программа ступенчатой эмпирической терапии **АБ** сепсиса неустановленной этиологии :

АБ 1-го ряда у взрослых и без наличия иммунодефицита -- антисинегнойные
аминогликозиды или амоксиклав+клиндамицин или
тикарциллин \ клавунат или
пиперациллин \ тазобактам или имипинем или
Цеф3п.

Если в течение 48-72 ч получен (+) клинический эффект, то лечение выбранными АБ продолжают.

Другая схема эмпирической терапии АБ сепсиса:

сразу амоксициллин + офлоксацин → нет эффекта →
тикарциллин + нетромицин (или цефтриаксон +
ципрофлоксацин) → нет эффекта → **монотерапия АБ**
резерва: меропинем, тиенам (в/в 0,5 г, 3 р/сут) или
Цеф4п (цефепим).

Во многих случаях современные высокоэффективные АБ могут применяться уже при начальной терапии сепсиса, без комбинации с АмГ.

Принципы выбора АБТ сепсиса (нет СПОН)

- **Клинические варианты:** внебольничный сепсис, подострый бактериальный эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей
- **Этиология:** Гр+ (Str.spp, MSSA, S.pneum?)
- **Эмпирическая монотерапия:**
полусинтетические пенициллины,
защищенные пенициллины, ЦС 1,
карбапенемы (в/м или в/в)

Принципы выбора АБТ тяжелого сепсиса (СПОН)

- **Клинические варианты:** нозокомиальный сепсис, острый бактериальный эндокардит, абдоминальный сепсис
- **Гр-** (Enterobacteriaceae, NF, P.aerug)
- **Гр+** (MRSA, CNS, Enterococ.spp)
- **Анаэробы:** V.fragilis
- **Эмпирическая терапия:** Монотерапия - карбапенемы (в/в) или Комбинированная терапия: ЦС 3-4 +АГ± Ван ± метро

Гемодинамическая поддержка

Включает:

- 1. Инфузионную терапию: а) введение коллоидов и/или кристаллоидов б) введение криоплазмы, донорской эритроцитарной мас;
- 2. Применение инотропных средств и вазопрессоров (допамин, добутамин, адреналин, норадреналин);
- 3. Мониторинг гемодинамики

Инфузионная терапия

Цель:

- 1. Восстановление тканевой перфузии;
- 2. Нормализация клеточного метаболизма;
- 3. Коррекция расстройств гемостаза;
- 4. Снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов

Необходимо достигнуть в течение первых 6 ч реанимации:

- ЦВД 8-12 мм рт.ст. ;
- АДср > 65 мм рт.ст;
- Диурез 0,5 мл/кг/ч ;
- Гематокрит > 30% ;
- Сатурация крови в верхней полой вене 70%.

- Объем оптимальной преднагрузки (= объем инфузионной терапии) подбирается индивидуально.
- Рекомендована: инфузия мл кристаллоидов или мл коллоидов в течение 30 минут ,оценка результатов (АД и диуреза) и переносимости, повторение инфузии в индивидуальном объеме ;
- Объем инфузионной терапии: а) не должен приводить к отеку легких (контроль по ДЗЛК и КОД плазмы) б) должен сопровождаться увеличением сердечного выброса ;
- И коллоиды, и кристаллоиды применяются практически с одинаковым результатом и не влияют на летальность .

- При выраженном дефиците ОЦК показаны плазмозаменители: декстраны, желатиноль, ГЭК, но не альбумин NB! Применение альбумина при сепсисе увеличивает летальность (rebound syndrome);
- При наличии коагулопатии потребления показано переливание криоплазмы.;
- При снижении концентрации Hb ниже г/л показано переливание донорской эритроцитарной массы.

Если инфузионная терапия не восстановила адекватное давление крови и перфузию органов -вазопрессоры

- Норадреналин и дофамин - препараты выбора для поправки гипотензии при септическом шоке;
- При низком сердечном выбросе применяется добутамин.

Иммунозаместительная терапия

- Наиболее часто используется Пентаглобин (IgG+IgM) в дозе 3-5 мл/кг/сут 3 дня.
- Основные эффекты Пентаглобина: ограничение избыточного действия провосполительных цитокинов, увеличение клиренса эндотоксинов, устранение анергии, усиление эффектов –лактамов.
- Внутривенное введение Ig G и Ig M – единственный реально доказанный метод иммунокоррекции при сепсисе, повышающий выживаемость .

Иммунозаместительная терапия

- Пентаглобин 5 мл/кг массы тела вводится со скоростью 28 мл/час в течение 3 дней подряд (категория доказательности А)
- Иммуноглобулины G и M снижают летальность
- Ронколейкин (интерлейкин 2)
- В отношении других иммуномодуляторов доказательств эффективности нет

Летальность при сепсисе определяется:

- местом инфекции;
- вирулентность патогена;
- состоянием макроорганизма - возраст, иммуносупрессивный статус (нейтропения), тяжестью состояния в период госпитализации и ее длительностью, наличием СПОН;
- временем начала и адекватностью лечения.
- **Летальность выше у больных с: гипотермией и нерациональной АБ терапией.**

Причины гибели больных от сепсиса:

- функциональная недостаточность жизненно важных органов (СПОН): сердце (ОСН), мозг, почки (ОПН), легкие (ОРДСВ), печень; количество и тяжесть органной дисфункции -- предикторы выживаемости: при дисфункции двух органов летальность ~60%, трех и >80%;
- развернутый, декомпенсированный ДВС-синдром (распознают у 10% больных);
- гепаторенальный синдром;
- необратимый СШ (рефрактерная гипотония), несмотря на соответствующее лечение вазопрессорами.

Нутритивная поддержка

Рекомендации:

- 1. Раннее начало нутритивной поддержки (первые часов);
- 2. Выбор метода питания определяется степенью питательной недостаточности и функцией ЖКТ;
- 3. Необходим контроль уровня гликемии каждые 1-4 часа для поддержания его в пределах 4,5-6,1 ммоль/л.;
- 4. При гликемии $> 6,1$ ммоль/л – инфузия инсулина 0,5-1 ед/час для поддержания нормогликемии

Гормонотерапия

- 1. Использование ГКС в высоких дозах нецелесообразно в связи с отсутствием летальности и риска госпитальных инфекций;
- 2. Гидрокортизон мг/сут 5-7 дней ускоряет стабилизацию гемодинамики и позволяет быстрее отменить поддержку вазопрессорами NB!
- Применение ГКС при отсутствии СШ и/или признаков адреналовой недостаточности НЕОБОСНОВАННО.

Гидрокортизон

Основные цели использования ГКС: торможение активности ядерного фактора NF- κ B (снижение активности NO-синтетазы, уменьшение выработки провосполительных цитокинов и вазодилататоров), перmissive действие на катехоламины.

СЕПСИС

попытки решения проблемы

XX век

- Изучение патогенной флоры
- Осложнения от «присоединившейся» инфекции
- Преобладание Гр (-) инфекций

Проблемы

- Инфекция часто остается не доказанной
- Доказанная инфекция не коррелирует с течением процесса / летальностью
- Гр (-) инфекции не преобладают в настоящее время
- Системный ответ организма часто сохраняется после эрадикации микроорганизмов

СЕПСИС

попытки решения проблемы

ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ

Сепсис многогранен

- Разные патогены
- Различный «фоновый статус» больных
- Различны стадии сепсиса при установлении диагноза

Патогенез сепсиса чрезвычайно сложен

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