

# Сепсис: клинико-патофизиологическая концепция, диагностика и интенсивная терапия

Б.Р.Гельфанд, Д.Н.Проценко, Е.Б.Гельфанд

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва  
 drprotsenko@me.com

CONFERENCE PAPER

## Sepsis: clinical and pathophysiological concept, diagnosis and intensive care

B.R.Gelfand, D.N.Protsenko, E.B.Gelfand

drprotsenko@me.com

**1**

### Определение сепсиса



«Сепсис – патологический процесс намного более сложный, чем известная сейчас сумма его составляющих...»  
 В.А.Гологорский, Б.Р.Гельфанд, конец XX века

Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую)

**2**

### Распространенность сепсиса

- Сепсис может быть осложнением практически любого инфекционного заболевания (в старой русскоязычной литературе – «заражение крови»); приводит к гибели в мире почти 8 млн человек в год
- Увеличение частоты сепсиса в индустриальных странах – 7–8 % в год
- Частота сепсиса в США в 2000 г. – 621 000 человек; в 2008 г. – 1 141 000 человек

*World Sepsis Day. Newsletter 2014; 04.*

**3**

### Распространенность сепсиса

- Ежегодно в мире 20 000 000–30 000 000 больных
- Из них свыше 6 000 000 новорожденных и детей младшей возрастной группы и свыше 100 000 роженец

*World Sepsis Declaration. World Sepsis Day. 2013 September 13<sup>th</sup>.*

**4**

### Летальность при тяжелом сепсисе

- Мультицентровое исследование (36 центров, 14 418 пациентов)
- Летальность снизилась на 3% в год – 1991–1995 гг. – до 46,9%; 2006–2009 гг. – до 29%



*Crit Care Med 2014; 42 (3): 625–31.*

**5**

### Распространенность и локализация возникновения инфекций в ОРИТ (Россия, 31 город, 83 центра)

Распространенность инфекций в ОРИТ – 34,1%  
 (Внебольничная инфекция – 45,1%; нозокомиальная – 54,9%)

**Локализация очага**

- Легкие – 46,9%
- Брюшная полость – 20,3%
- Мочеполовая система – 12,4%
- Первичная бактериемия – 9,5%
- Кожа и мягкие ткани – 7,1%
- ЦНС – 3,3%



Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЦНС – центральная нервная система.

*Руднов В.А., Дехнич А.В., Бельский Д.В. и др. Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011; 13 (4).*

**6**

### Эффективность лечения в ОРИТ

*EPIC-II vs РИОРИТА vs ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова*

	Россия	ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова ОРИТ №6	Западная Европа	Восточная Европа	Северная Америка	Азия
Летальность в ОРИТ	33,7 %	15,6%	22,1%	28,6%	19,2%	23,7%
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	16,6 (0–296)	15,78	10 (2–28)	10 (3–29)	6 (2–21)	9 (3–23)

7

### Сепсис: трудности диагностики

- Отсутствие или минимальная септическая настороженность медицинского персонала
- Неспецифический характер клинико-диагностических маркеров сепсиса
- Сложности выявления септического очага (особенно при абдоминальной инфекции, травматических повреждениях)
- Трудности микробиологической верификации патологического процесса

8

### Сепсис: проблемы

- Не является нозологической формой, хотя септицемия (038) включена в Международную классификацию болезней
- Клинико-патогенетический синдром
- Гетерогенный по этиологии, локализации очагов
- Гомогенный по основным механизмам патогенеза
- Основа «опережающего принципа» диагностики и ведения больных
- Может быть фазой эволюции любого из 642 инфекционных заболеваний (из них более 40 – хирургические)

9

### Факторы-детерминанты гетерогенности патогенеза и клинической эволюции сепсиса

- Генетическая неоднородность человеческой популяции
- Вариабельность сопутствующих заболеваний
- Различная топография и распространенность первичного очага (ворот инфекции)
- Широкий и лабильный спектр возбудителей
- Вариабельность периода от запуска патологического процесса до начала терапии
- Различные режимы АМТ и санации очага («source control»)

Примечание. АМТ – антимикробная терапия.

10

### Диагностические «айсберги» сепсиса



Полисиндромия  
Неспецифичность  
Различные первичные очаги

11

### Неудачи: этиология сепсиса

- Мультирезистентность
- Рост роли грибов у пациентов без нейтропении
- НЕТ новых антибиотиков (только 4 новых – дорипенем, цефтаролин, телаванцин, даптомицин)!!!

12

### Локализация очага инфекции «БОЛЬШАЯ ПЯТЕРКА»



- Легкие
- Брюшная полость
- Мочевыделительная система
- Кожа и мягкие ткани
- Ангиогенная инфекция (в том числе связанная с катетеризацией сосудов и имплантацией внутрисосудистых устройств)

13

### Классификация хирургического сепсиса

```

    graph TD
      A[ХИРУРГИЧЕСКИЙ СЕПСИС] --> B[ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ]
      A --> C[ОЖГОВЫЙ]
      A --> D[АНГИОГЕННЫЙ]
      A --> E[ПЛЕВРО-ПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ]
      C --> F[АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС]
      F --> G[ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ]
      F --> H[ХОЛАНГИОГЕННЫЙ]
      F --> I[ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ]
      F --> J[КИШЕЧНЫЙ]
    
```

14

### Сепсис: микробиологические различия

- Грамотрицательные микроорганизмы:
  - липополисахарид клеточной стенки (эндотоксин)
  - некоторые штаммы *E. coli* (O 157) продуцируют веротоксин, который приводит к развитию гемолитико-уремического синдрома
- Грамположительные микроорганизмы:
  - не имеют липополисахарида, зато продуцируют растворимые экзотоксины
  - например, некоторые штаммы *S. aureus* продуцируют токсин-1, ответственный за развитие синдрома токсического шока (тампон-ассоциированный синдром)

Cohen J. Critical Care 2008; 12: 145.

15

**Вершина айсберга**  
**Старая патофизиологическая концепция**

Полиорганная дисфункция – следствие ранней и избыточной продукции провоспалительных цитокинов («избыток SIRS») в ответ на инфекцию

↑

↔ **Неудачи антицитокиновой терапии** ↔

↓

**Новая патофизиологическая концепция**

**Двухфазный ответ на инфекцию** – иммунная активность резко возрастает в ранней стадии сепсиса и затем резко снижается (SIRS–CARS?)

Детерминанты тяжести сепсиса – глубокое **противовоспалительное иммуносупрессивное состояние**

Примечание. SIRS – синдром системной воспалительной реакции, SARS – компенсаторный противовоспалительный синдром.

**Дисфункция митохондрий при сепсисе**  
**Старая концепция – гипоксия**

↓

↓

**Новая концепция – дизоксия**

16

17

**Дисфункция митохондрий при сепсисе**  
**Новая концепция – дизоксия**

- Неудачи тактики супранормальной доставки кислорода ввиду нарушенной утилизации кислорода клетками и прогрессирования дистрофии миокарда
- Экстракция кислорода не изменяется или снижается при сепсисе

**Сепсис: старая концепция**

Старая концепция – патология микроциркуляции

**Вазодилатация**  
**Повреждение эндотелия**  
**Капиллярная «утечка»**

↓

↓

**Новая концепция – «трагедия» микроциркуляции и дисфункция миокарда**

18

19

**Система кровообращения и сепсис**  
**Основная концепция – «трагедия» микроциркуляции и дисфункция миокарда**  
**Причина неэффективности катехоламинов**

- Угнетение активности β- и α-рецепторов миокарда – ограничение инотропной и хронотропной реакции
- NO-депрессивное действие на кардиомиоциты (цГМФ)
- Нарушения транспорта Ca<sup>2+</sup>
- Снижение чувствительности миофибрилл к Ca<sup>2+</sup>
- Увеличение концентрации эндогенных катехоламинов, но уменьшение их эффективности вследствие окисления супероксидазой

Примечание. цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

**Биохимические маркеры сепсиса**

- Цитокины
- CRP (С-реактивный белок)
- Ферритин
- PCT (прокальцитонин)
- Пресепсин
- EAA (endotoxin activity assay)

20

21

**Неудачи: ни один из маркеров сепсиса не может быть использован по отдельности!**

Kofoed K, Andersen O, Kronborg G et al. Crit Care 2007; 11 (2).

**«Три кита» лечения сепсиса**

- Полноценная и своевременная хирургическая санация очагов инфекции (source control)
- Адекватная АМТ
- Компетентная многокомпонентная интенсивная терапия

22

23

### Результаты хирургического лечения абдоминального сепсиса при распространенном перитоните

Тактика хирургического лечения	Летальность
Оперированы однократно	60%
Релапаротомия по требованию	58,6%
Релапаротомия по программе	35,8%*

Клиника факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого

24

### MEDUSA (Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics)

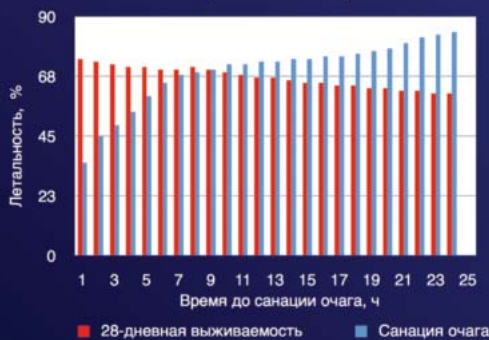
- Обследованы 2596 больных – лечебная группа и 1587 больных – контрольная группа, 40 ОИТ
- Многофакторная стратегия не имеет преимуществ по сравнению со стандартизованным протоколом
- Риск летального исхода повышается при отсрочке санации очага инфекции более чем на 6 ч от манифестации заболевания
- Влияние времени до начала АМТ на летальность менее значимо, чем предполагалось
- Важную роль играют микробиологические исследования

Примечание. ОИТ – отделение интенсивной терапии.

F.Bloos (Germany). Доложено на 27th ESICM Annual Congress 2014.

25

### Время до санации очага и летальность (MEDUSA)



F. Bloos (Germany). Доложено на 27th ESICM Annual Congress 2014.

26

«...Опоздание с операцией намного опаснее для жизни больного, чем пробная лапаротомия при гипердиагностике...»

Савельев В.С., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Септический шок в хирургической клинике (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации Минздрава РСФСР. 1976.

27

### Стартовая АМТ и летальность

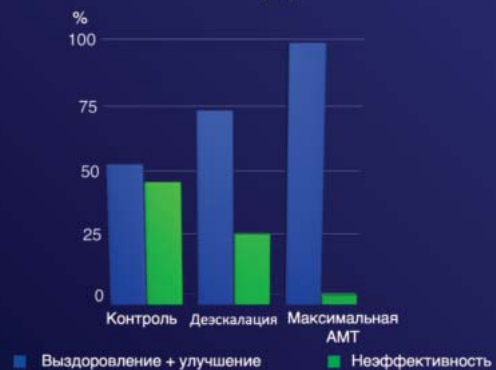


Примечание. OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал.

Клиника факультетской хирургии им. С.И.Спасокукоцкого РГМУ.

28

### Максимальная АМТ: клиническая эффективность



29

### Комбинированная АМТ при сепсисе и септическом шоке

- Данные метаанализа продемонстрировали преимущество комбинированной АБТ перед монотерапией в случаях тяжелой инфекции, сопровождавшейся септическим шоком (OR 0,49; 95% CI 0,35–0,70;  $p < 0,0001$ )
- Однако у пациентов с низким риском (<15% прогнозируемая летальность) комбинированная АБТ сопровождалась увеличением риска летального исхода (OR 1,53; 95% CI 1,16–2,03;  $p < 0,003$ )

Kumar A et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. Crit Care Med 2010; 38 (8): 1651–64.

30

### Роль дезэскалационного режима АМТ при тяжелом сепсисе

- Рандомизированное исследование – 9 ОИТ (Франция); дезэскалация (n= 59), длительная эмпирическая АМТ (n=57).
- Стратегия дезэскалации антибиотиков приводит к удлинению пребывания в ОИТ, увеличению частоты суперинфекций, но не влияет на летальность

Leone M, Baumstarck K, Lefrant J-Y. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. Intensive Care Med 2014; 40: 1399–408.

31

### Исследование DALI

(defining antibiotic levels in intensive care unit patients)

#### Оценка фармакокинетики/фармакодинамики антимикробных препаратов (n=500, 70 ОРИТ)

Дозировка антибиотиков у больных ОРИТ должна отличаться от стандартной в силу проведения инфузионной терапии, наличия полиорганной недостаточности (ОССН, ОППН), увеличения объема распределения и не может быть идентичной рекомендуемой, так как ФК/ФД на начальном этапе изучается у здоровых добровольцев. Оценка концентрации антибиотиков у больных в ОРИТ показала, что для достижения эффекта дозу необходимо увеличивать на 74% от рекомендуемой

Примечание. ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность, ОППН – острая печеночно-почечная недостаточность.

Jason A Roberts et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. BMC Infect Dis 2012; 12: 152.

32

### Стратегия и тактика лечения сепсиса (1)

Стратегия	Тактические факторы
<ul style="list-style-type: none"> <li>Санация/устранение гнойно-воспалительного очага</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Этиология сепсиса</li> <li>Локализация очага</li> <li>Тяжесть состояния больного</li> <li>Риск/польза</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>АМТ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возбудители</li> <li>Локализация очага</li> <li>Фармакодинамика и фармакокинетика антибиотиков</li> <li>Тяжесть состояния (APACHE, SOFA)</li> <li>Экономические реалии</li> </ul>

33

### Стратегия и тактика лечения сепсиса (2)

Стратегия	Тактические факторы
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оптимизация тканевой перфузии и транспорта кислорода</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стадии сепсиса (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок)</li> <li>Фаза нарушений гемодинамики и транспорта O<sub>2</sub> (гипер-/гиподинамия)</li> <li>Тяжесть ОПЛ/ОРДС</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Нутритивная поддержка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжесть сепсиса</li> <li>Приоритет естественного или энтерального питания</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Иммунотерапия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжесть сепсиса</li> <li>Заместительная терапия обогащенными иммуноглобулинами</li> <li>Другие средства?!</li> <li>Conditio sine qua non – надежная санация очага инфекции</li> </ul>

Примечание. ОПЛ – острое повреждение легких, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

34

### Основные направления коррекции нарушений транспорта кислорода при сепсисе

Нарушения	Тактика лечения
<b>Глобальный транспорт O<sub>2</sub></b>	
Септическая кардиомиопатия	Оптимальная преднагрузка, инотропные препараты
Легочная недостаточность (синдром ОПЛ/ОРДС)	Респираторная терапия (ИВЛ), устранение отека легких
Снижение гемоглобина	Поддержание адекватного уровня гемоглобина (8–10 г/дл)
<b>Регионарный транспорт O<sub>2</sub></b>	
Снижение перфузионного давления	Поддержание адекватного артериального давления
Нарушение соотношения VO <sub>2</sub> и DO <sub>2</sub> на регионарном уровне	Применение катехоламинов с учетом их различного действия на регионарном уровне

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.  
Клиника факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого РГМУ

35

### Основные направления коррекции нарушений транспорта кислорода при сепсисе

Нарушения	Тактика лечения
<b>Транспорт O<sub>2</sub> на микроциркуляторном уровне</b>	
а-в-шунтирование, отек тканей	Инфузионная терапия (изо- и гипертонические растворы, коллоиды, альбумин), адекватный гематокрит

Клиника факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого РГМУ

36

### Инфузионная терапия

«MEMENTO STARLING'S» EQUATION AND LAW!

Чего мы хотим?

Оптимальное гидростатическое давление + стабильная гемодинамика

Повышенное гидростатическое давление приводит к образованию отека

37

### Ранняя целенаправленная терапия

Rivers E et al. N Engl J Med 2000; 345: 1368–77.

Моноцентровое исследование, 263 пациента

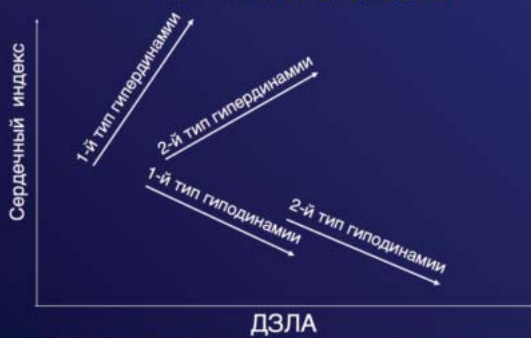
Использование стратегии ранней (первые 6 ч) целенаправленной терапии приводит к снижению летальности на 16% (p=0,009), по сравнению с «отсроченной» терапией

38

Примечание. Свд – центральное венозное давление.

39

## Упреждающая терапия септического шока



Примечание. ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии.

РГМУ, Клиника факультетской хирургии, 1972–2005 гг.

40

## Типы (фазы) нарушения гемодинамики, транспорта кислорода и летальность при септическом шоке

	Гипердинамия	Гиподинамия	
<b>1-й тип</b>	Сохранность механизма Франка–Старлинга Нормальное ОПСС Высокий СВ	Низкий СВ Высокое ОПСС Срыв механизма Франка–Старлинга Нагрузка объемом – увеличение ОПСС, снижение СВ	<b>70%</b>
<b>Летальность: 0%</b>			
<b>2-й тип</b>	Высокое ОПСС Повышенный СВ Уменьшение растяжимости миокарда Депрессия механизма Франка–Старлинга	Низкий СВ Низкое ОПСС Гипотензия Легочная гипертензия	<b>100%</b>
<b>Летальность: 20%</b>			

Примечание. ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, СВ – сердечный выброс.

Гельфанд Б.Р. Дис. ... д-ра. мед. наук. Клиника факультетской хирургии РГМУ. 1972–2008.

41

## Инфузионная терапия 20% раствором альбумина у больных с тяжелым сепсисом/септическим шоком (исследование ALBIOS)

- Нет различий в 28-дневной летальности в целом: 35,9% vs 37,7% ( $p=0,2$ )
- Снижение 28-дневной летальности в подгруппе больных с септическим шоком 37,3% vs 42,5% ( $p=0,056$ )

	CRYSTALLOID (n=659)	ALBUMIN (n=664)	Total (n=1323)
Non-Survivors	246 (37.3%)	282 (42.5%)	528 (39.9%)
Survivors	413 (62.7%)	382 (57.5%)	795 (60.1%)
	659	664	1323

$p=0.056$

Gattinoni L. et al. Volume Replacement With Albumin in Severe Sepsis (ALBIOS). 30-th ESICM, Lisbon 2012.

42

## Левосимендан при септическом шоке

- Левосимендан повышает чувствительность миофибрилл миокарда к ионам кальция и усиливает силу сокращения миокарда, не повышая потребления кислорода. В дополнение к инотропному эффекту препарат вызывает вазодилатацию системного и коронарного сосудистого русла за счет открытия аденозинтрифосфат-чувствительных  $K^+$ -каналов
- Левосимендан в дозе 5 мкг/кг/мин значительно улучшает микроциркуляцию (сублингвальный микроциркуляторный кровоток) при септическом шоке в сравнении с добутамином

Morelli A et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation... Crit Care 2010; 14: R232.

Накопление собственного опыта  
(кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО)

43

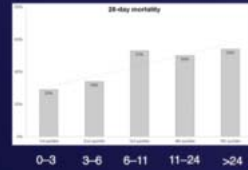
### Малые дозы гидрокортизона у больных с септическим шоком

Показатель	Больные с относительной адренальной недостаточностью (74%)	
	Плацебо (n=12)	Стероиды (n=20)
Летальность в течение 28 дней, %	83%	35%*
Средняя продолжительность жизни умерших, сут	5,0±1,4	8,0±3,3*
Длительность терапии катехоламинами, сут	5±2	4±2
Дозы катехоламиновой терапии, мкг/кг в минуту	6,3±1,7	5,1±0,6*
ИВЛ, %	75%	60%
Длительность ИВЛ, сут	5,0±1,4	4,0±1,8*

Гельфанд Б.Р., Нистратов С.Л., Шипилова О.С. и соавт. Вестн. интенсив. терапии. 2005.

44

### Раннее начало применения малых доз гидрокортизона улучшает выживаемость больных с септическим шоком



178 больных с септическим шоком  
Летальность 32% vs 51%

Снижение риска летальности  $p=0,0107$   
Снижение тяжести по SOFA  $p=0,0007$   
Снижение дозы катехоламинов  $p=0,0001$   
Уменьшение частоты применения ЗПТ  $p<0,0001$

Примечание. ЗПТ – заместительная поддерживающая терапия.

Hye Y Park, Gee Y Suh et al. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock. Crit Care 2012; 16: R3.

45

### Применение парентеральных иммуноглобулинов

- Эффект применения иммуноглобулинов был изучен в 27 исследованиях с участием 2202 пациентов. Было отмечено значительное снижение летальности у взрослых и новорожденных.
- Существенные различия риска летального исхода при применении пентаглобина (RR=0,66) по сравнению с чистым иммуноглобулином G (RR=0,85)

Германские рекомендации по сепсису. Брюссель, 2014.

Примечание. RR – относительный риск.

46

### Роль IgM-обогащенного иммуноглобулина в лечении тяжелого сепсиса и септического шока

Задержка применения иммуноглобулина, обогащенного иммуноглобулином M, увеличивает летальность больных на 2,5% в сутки



Целесообразно раннее назначение препарата

Berlot G et al. The timing of administration of IgM-enriched immunoglobulins influences the outcome of critically ill septic patients. 3rd AMTI Congress, Milan, 2011.

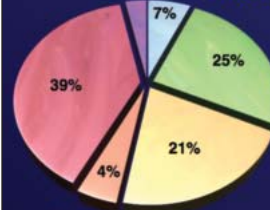
47

### 28-дневная выживаемость (%) у пациентов с тяжелым сепсисом при применении комбинированных экстракорпоральных методик



48

### Стоимость лечения септического шока и СПОН



Акушерский сепсис: геморрагический, септический шок. СПОН: ОПЛ, ДВС-синдром, ОПН

21 сут в ОРИТ (52 500 руб.)

15 ИВЛ-дней (63 000 руб.)

Затраты на лекарственные средства – 1 790 330,31 руб.

- AMT
- Иммунозаместительная терапия
- Экстракорпоральная детоксикация
- Инфузионная и нутритивная терапия (4% затрат)
- Гемостатическая терапия
- Адьювантная терапия

Примечание. СПОН – синдром полиорганной недостаточности, ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ОПН – острая почечная недостаточность.

ОРИТ ГКБ №7, Россия

49

### Летальность и качество жизни через год у больных, перенесших сепсис

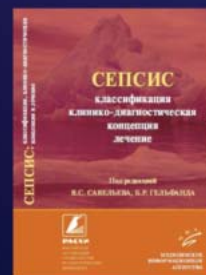
- Летальность через год 45% vs 26 % на 28-е сутки
- Качество жизни у выживших больных достоверно ниже, чем в целом в популяции (опросник HRQOL)

Nesselro N et al. Intensive Care Med 2013; 39: 881–8.

50

### Сепсис 2013 г. – Национальные методические рекомендации

Новое:



- Расширено изложение этиопатогенеза и концепций сепсиса
- Расширено изложение доказательной базы адьювантной терапии
- Современная тактика и средства antimicrobial терапии
- Новое в экстракорпоральной детоксикации
- Раздел «Сепсис в неонатологии и педиатрии»

**Сведения об авторах**

Гельфанд Борис Рувимович – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», засл. врач РФ

Проценко Денис Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Гельфанд Елизавета Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»