



«Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве»

Клинические рекомендации (протоколы лечения)

Шифман Е.М., Куликов А.В., Заболотских И.Б., Беломестнов С.Р.

Утверждены решением Президиума общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов» 15 сентября 2013 года.

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией МЗ РФ по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Обновлены в 2016 г.

**Утверждены профильной комиссией МЗ РФ по анестезиологии и реаниматологии
14 мая 2016 г.**

Более 25 лет....

CHEST
ONLINE

Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.

R C Bone, R A Balk, F B Cerra, R P Dellinger, A M Fein, W A Knaus, R M Schein and W J Sibbald

Chest 1992;101:1644-1655
DOI 10.1378/chest.101.6.1644

1991

Intensive Care Med (2003) 28:530-538
DOI 10.1007/s00134-003-1662-x

EXPERT PANEL

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS
International Sepsis Definitions Conference

Mitchell M. Levy
Mitchell P. Fink
John C. Marshall
Edward Abraham
Derek Angus
Deborah Cook
Jonathan Cohen
Steven M. Opal
Jean-Louis Vincent
Graham Ramsay
for the International Sepsis
Definitions Conference

2001

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

R. Phillip Dellinger, MD; Jean M. Carlet, MD; Henry Masur, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Thierry Calandra, MD; Jonathan Cohen, MD; Juan Gea-Banacloche, MD, PhD; Didier Keh, MD; John C. Marshall, MD; Margaret M. Parker, MD; Graham Ramsay, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Mitchell M. Levy, MD; for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee

Crit Care Med 2004 Vol 32, No. 2

2004

Special Article

10.1186/1745-2975-3-34

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

R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; Julian Bion, MD; Margaret M. Parker, MD; Roman Jaeschke, MD; Konrad Reinhart, MD; Derek C. Angus, MD, MPH; Christian Brun-Buisson, MD; Richard Beale, MD; Thierry Calandra, MD, PhD; Jean-Francois Dhaenaut, MD; Herwig Gerlach, MD; Massimo Harvey, RN; John J. Marini, MD; John Marshall, MD; Marco Ranieri, MD; Graham Ramsay, MD; Jonathan Sevransky, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean Townsend, MD; Jeffrey S. Vander, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee

2008

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

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, MD⁴; Herwig Gerlach, MD, PhD⁵; Steven M. Opal, MD⁶; Jonathan E. Sevransky, MD⁷; Charles L. Sprung, MD⁸; Ivor S. Douglas, MD⁹; Roman Jaeschke, MD¹⁰; Tiffany M. Osborn, MD, MPH¹¹; Mark E. Nunnally, MD¹²; Sean R. Townsend, MD¹³; Konrad Reinhart, MD¹⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS¹⁵; Derek C. Angus, MD, MPH¹⁶; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹⁷; Flavia R. Machado, MD, PhD¹⁸; Gordon D. Rubenfeld, MD¹⁹; Steven A. Webb, MB BS, PhD²⁰; Richard I. Beale, MB BS²¹; Jean-Louis Vincent, MD, PhD²²; Rui Moreno, MD, PhD²³; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup*

2012

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

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

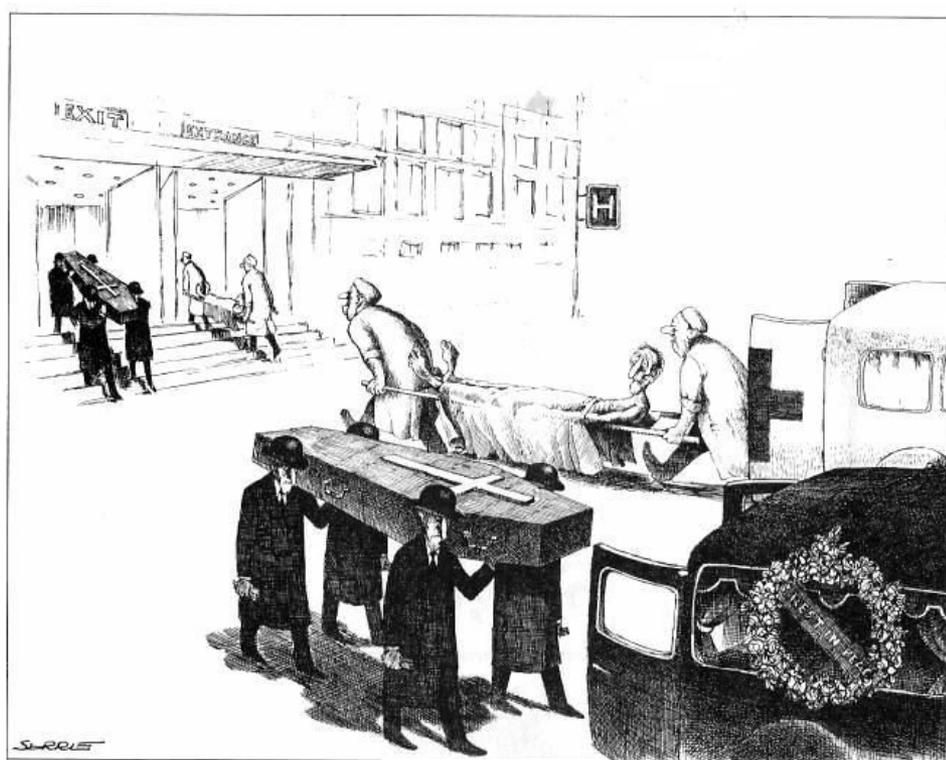
Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell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

2016

ВОЗ – 6 900 000 материнских случаев сепсиса в год

В США за период 1998-2008 г.г. рост сепсиса в акушерстве составил 10% в год!

Bauer ME, Bateman BT, Bauer ST, Shanks AM, Mhyre JM. Maternal sepsis mortality and morbidity during hospitalization for delivery: temporal trends and independent predictors for severe sepsis. *Anesth Analg.* 2013;117:944–950.



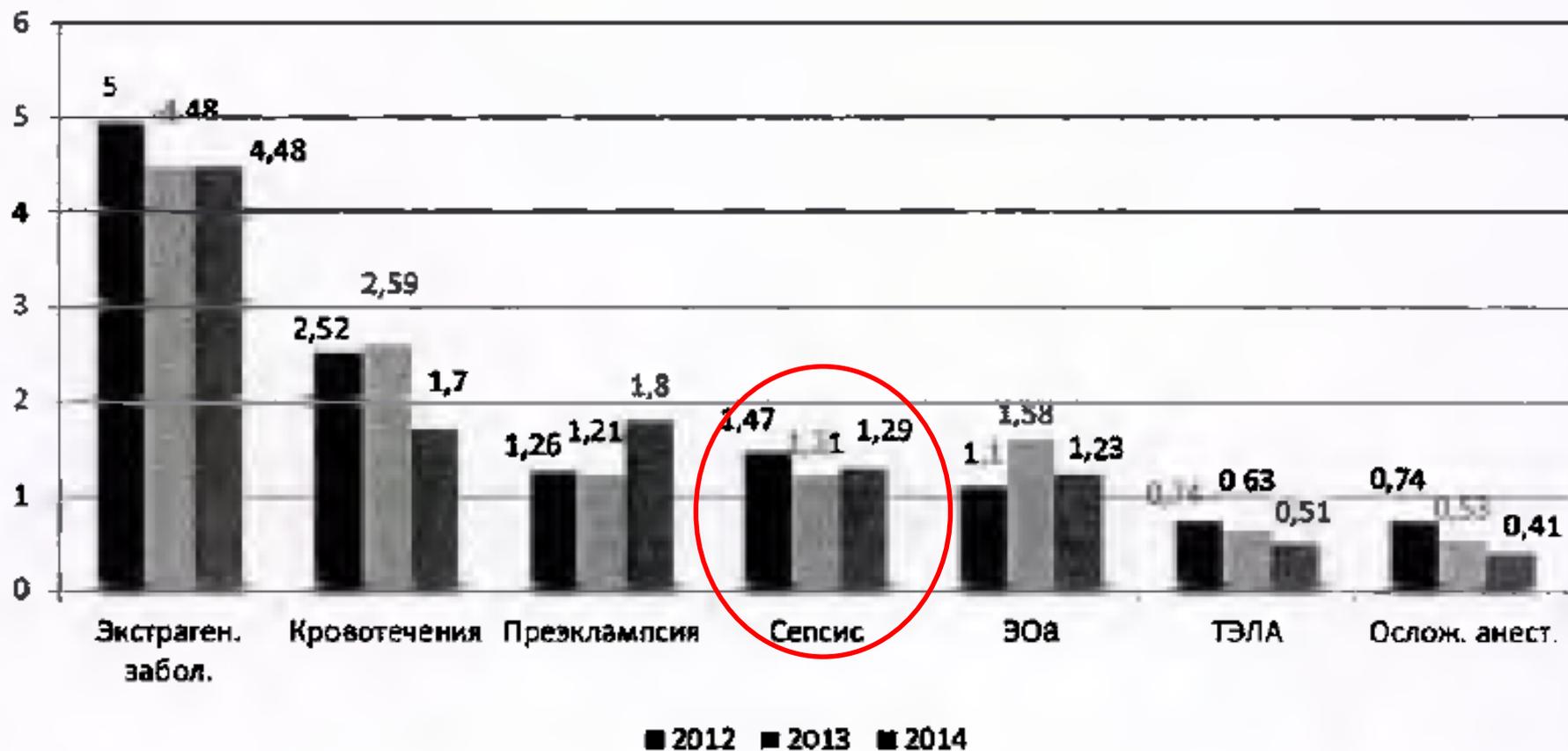


Рис. № 3. Динамика показателей материнской смертности от основных причин в Российской Федерации, 2012–2014 гг.

Основные причины материнской смерти в 2014 году (с учетом умерших вне стационара)

Основные причины материнской смерти	Внематочная беременность	После прерывания беременности в сроке до 22 недель (после аборта)	Беременные в сроке до 22 недель	Беременные в сроке с 22 недель, роженицы и родильницы	Всего	
					п	%
Умерло от всех причин, в т.ч.:	5	30	11	186	232	100
- кровотечение	3	1		29	33	14,2
- отеки, протеинурия, гипертензивные расстройства				35	35	15,1
- септические осложнения		14		11	25	10,8
- осложнения анестезии	2		1	5	8	3,5
- эмболия околоплодными водами				24	24	10,3
- тромбоз эмболия легочной артерии				9	10	4,3
- воздушная эмболия				1	1	0,4
- разрыв матки				5	5	2,2
- прочие акушерские причины		2		2	4	1,7
- экстрагенитальные заболевания		12	10	65	87	37,5

AOGS SHORT RESEARCH REPORT

Lessons from 150 years of UK maternal hemorrhage deathsROBERT STUART KERR¹ & ANDREW DAVID WEEKS²

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Liverpool Women's Hospital, Liverpool, and ²Sanyu Research Unit, Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool Women's Hospital, Liverpool, UK

**1874 - 1926****Снижение от кровотечений на 56%****1932 - 1952****Снижение от сепсиса на 85%**

Неадекватное применение антибиотиков в акушерстве остается проблемой!!!

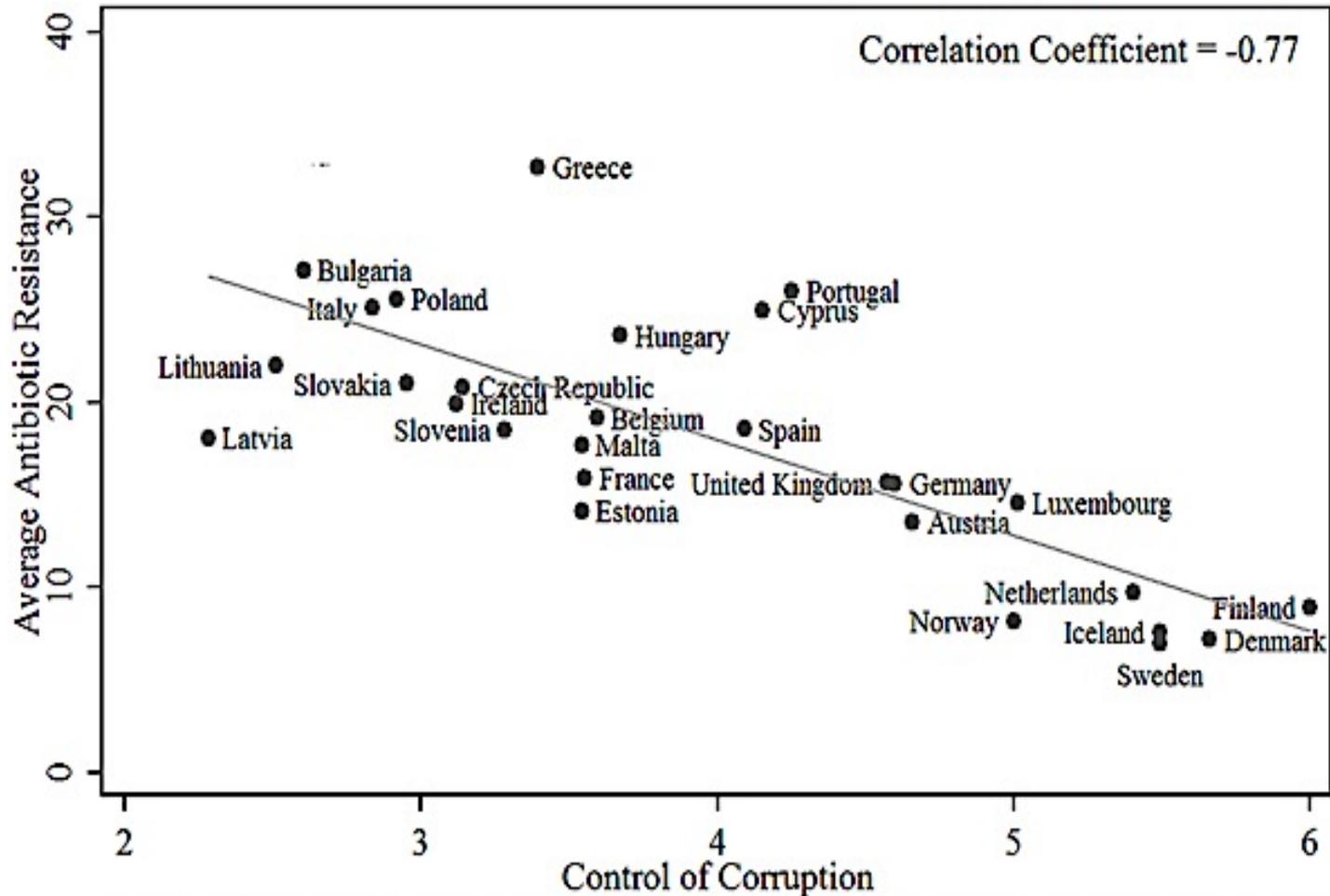
Антибиотикопрофилактика:

- После пережатия пуповины
- За 30-40 мин до разреза кожи

Один раз!



Зависимость частоты антибиотикорезистентности от контроля за коррупцией



Note: Average antibiotic resistance is from EARS-Net database of the European Centre for Disease Prevention
The control of corruption indicator is from International Country Risk Guide

Курсовая антибактериальная терапии.

Показания

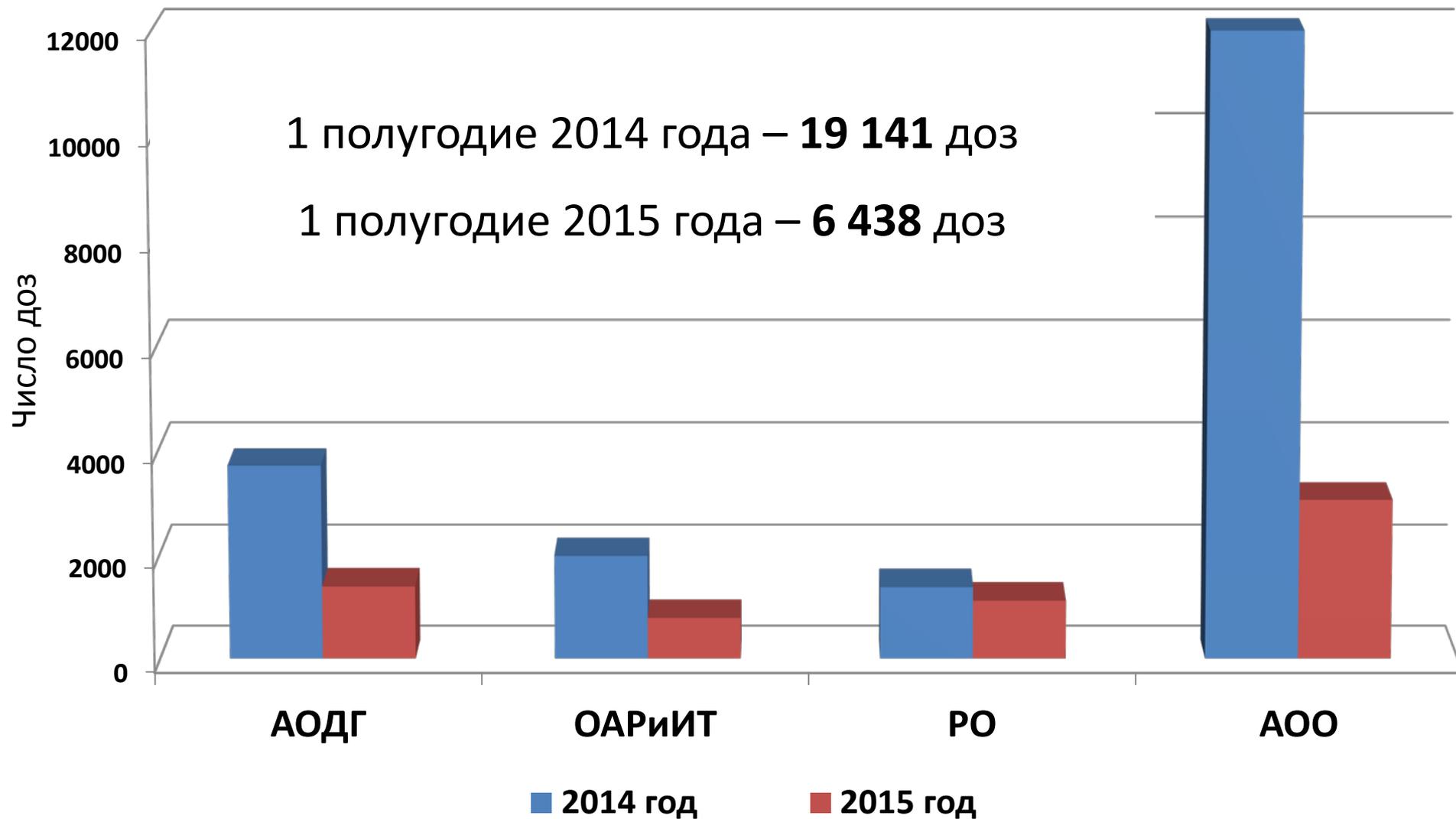
- Лихорадка в родах и послеродовом периоде, признаки интраамниотического инфекционного процесса
- Соматическая патология с инфекционным компонентом в стадии суб- и декомпенсации
- ПРПП при недоношенной беременности
- Присутствие облигатных патогенов в отделяемом полового тракта – *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Listeria monocytogenes*
- Угрожающие преждевременные роды

Клинические рекомендации по рациональному использованию antimicrobных препаратов в акушерской практике. Екатеринбург, 2015 г.

Из лекции Д.О. Осипчука (ОПЦ г. Екатеринбург)

Расход АБП в отделениях ОПЦ

1-е полугодие 2014 и 2015 гг., дозы



Расход АБП в отделениях ОПЦ

1-е полугодие 2014 и 2015 гг.

Финансовые затраты

- 1 полугодие 2014 года – **1 852 985,89 руб.**
- 1 полугодие 2015 года – **759 511,86 руб.**

Сохранено ресурсов стоимостью

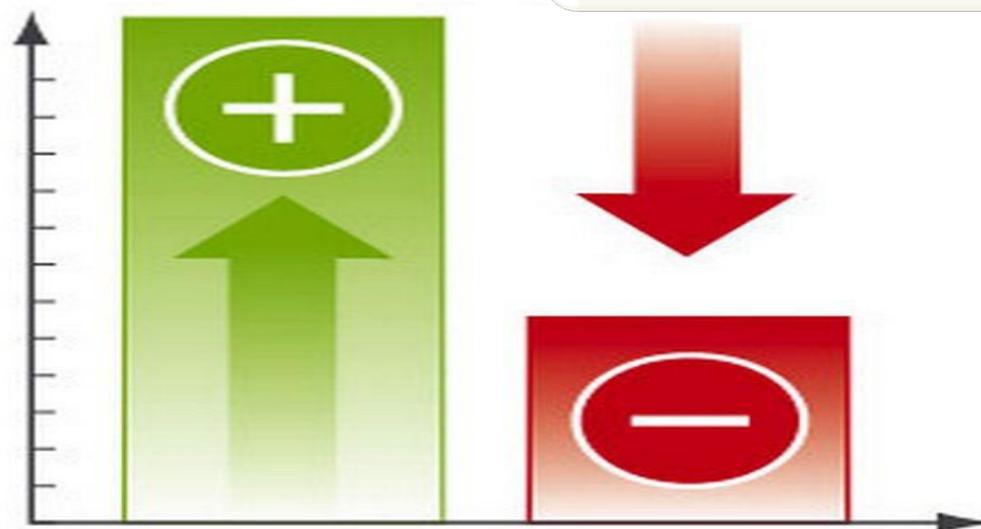
1 093 474,03 руб.

**В акушерстве летальность – тяжелый сепсис 7-17%
септический шок – 28-33%**



- Молодой возраст
- Отсутствие преморбидного фона
- Локализация очага в полости малого таза – доступность для диагностики и лечения
- Чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия

- Материнская толерантность - снижение активности клеточного звена иммунитета (изменение соотношения Th1/Th2 – большая восприимчивость к внутриклеточным возбудителям (бактерии, вирусы, паразиты))
- Увеличение количества лейкоцитов
- Увеличение уровня D-димера
- Дисфункция эндотелия сосудов
- Снижение протеина S
- Рост уровня провоспалительных цитокинов в родах
- Наличие воспалительной реакции при осложнениях беременности (преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды) – материнский воспалительный ответ - (MSIR - maternal systemic inflammatory response)



Факторы риска развития сепсиса:

ВОЗ – единственный важный фактор – кесарево сечение!!!

- **Внебольничный, инфицированный аборт.**
- **Низкий социально-экономический статус.**
- **Иммунодефицитное состояние.**
- **Хронические очаги инфекции (урогенитальный тракт).**
- **Преждевременные роды.**
- **Сахарный диабет.**
- **Оперативные вмешательства (кесарево сечение).**
- **Кровопотеря, геморрагический шок (предлежание плаценты, отслойка плаценты).**
- **Внутриматочные манипуляции.**
- **Анемия.**
- **Преэклампсия и эклампсия.**

Dolea C, Stein C. Global burden of maternal sepsis in the year 2000. Evidence and Information for Policy, World Health Organization, Geneva, July 2003. Available from:

Основные факторы риска развития тяжелого сепсиса и септического шока

Cordioli RL, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation? Rev Bras Ter Intensiva. 2013 Oct-Dec;25(4):334-44.

<p>Инфекции, связанные с беременностью и / или связанных с беременностью хирургических процедур</p>	<ul style="list-style-type: none">• Хориоамнионит• Послеродовый эндометрит• Септический аборт• Септический тромбофлебит• Послеродовой сепсис• Инфекция послеоперационной раны• Инфекция после эпизиотомии• Некротический фасциит• Тазовый абсцесс• Инфицирование шва на шейке матки• Амниоцентез - септический аборт• Биопсия umbilical cord
<p>Инфекции, не связанные с беременностью, но происходящие чаще во время беременности</p>	<ul style="list-style-type: none">• Инфекция нижних мочевыводящих путей• Пиелонефрит• Малярия• Листериоз• Вирусный гепатит (Е)• Пневмония• Кокцидиоидомикоз• Аспирационная пневмония

Основные факторы риска развития тяжелого сепсиса и септического шока

<p>Непредвиденные инфекции во время беременности</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Внебольничная пневмония • Инфекции, связанные с ВИЧ • Токсоплазмоз • Цитомегаловирус • Желудочно-кишечные инфекции • Диссеминированный герпес • Пневмония внутрибольничная
<p>Внутрибольничные инфекции в любой больнице, включая ОРИТ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Вентилятор-ассоциированная пневмония • Катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей • Инфекции, связанные с катетеризацией магистральных сосудов • Инфекция кожи и мягких тканей, связанные с периферическими внутривенными катетерами; инфицирование операционной раны

Оценка уровня доказательств и их силы проводилась согласно Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system - система градации и оценки качества рекомендаций:

Уровень доказательств по шкале GRADE	Определение	Исследования	Уровень рекомендаций
Высокий	Последующие исследования не изменят нашего доверия к полученным результатам	Рандомизированные исследования и/или их метаанализ	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к результатам	Хорошо проведённые, но имеющие высокий уровень альфа- и бета-ошибки рандомизированные исследования	B
Низкий	Последующие исследования в значительной степени изменят оценку полученных результатов	Обсервационные наблюдения, мнения экспертов	C
Очень низкий	Результаты исследования не носят доверительного характера	Случай-контроль	D

1. **Сильная рекомендация**
2. **Слабая рекомендация**

Диагностика и оценка тяжести состояния



. . . the physicians say it happens in **hectic fever**, that in the beginning of the malady it is easy to cure but **difficult to detect**, but in the course of time, not having been either detected or treated in the beginning, it becomes easy to detect but **difficult to cure**

Machiavelli N. Il principe. S.l. [nach Ebert vielleicht Genf]; 1550.

ISICEM15: SIRS and Sepsis: An Unhappy Marriage



Очаг инфекции

Более 2 признаков СВР

Очаг инфекции

СВР

ПОН – SOFA (более 2)

Очаг инфекции

ПОН – SOFA (более 2)

Септический шок

SEPSIS
Revising definitions of sepsis

Arnie M. Drewry and Richard S. Hotchkiss

Richard S. Hotchkiss, A. M., et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1629-38. doi:10.1056/NEJMoa1302328

The traditional definition of sepsis requires the presence of at least two systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria in addition to a suspected or proven infection. A recent large retrospective study, however, suggests that the requirement for two SIRS criteria excludes one in eight patients with severe sepsis.

Sepsis is one of the most common causes of death in critically ill patients. It is also one of the most heterogeneous syndromes—in terms of its pathophysiology and symptomatology—encountered in the intensive care unit. Despite its prevalence no standard diagnostic tool has been developed to detect the onset of sepsis, and its diagnosis, which is primarily based on recognition of typical signs and symptoms, can therefore be challenging. In 1992, an international consensus conference convened to clarify the definitions of sepsis, severe sepsis, and septic shock to enable standardization of research protocols and to improve clinical detection.¹ The resulting consensus report described the ‘systemic inflammatory response syndrome (SIRS)’ as the clinical response to an inflammatory process, requiring the presence of at least two of the following criteria for diagnosis: body temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$; heart rate >90 beats per minute; respiratory rate >20 breaths per minute; or arterial blood partial pressure of carbon dioxide <32 torr ($<4.3\text{ kPa}$) or white blood cell count $>12,000$ cells/mm³ or $<4,000$ cells/mm³. ‘Sepsis’ was defined as a subgroup of SIRS in which infection was determined to be the cause of the inflammatory process, and ‘severe sepsis’ was defined as organ dysfunction in the setting of sepsis. Since 1992, these definitions have served as the basis for enrollment criteria in major sepsis clinical trials as well as the backbone of the most commonly used sepsis screening tools.

Findings from a new retrospective study published in the *New England Journal of Medicine* challenge these definitions.² Although the 1992 definition of sepsis has previously been criticized as being

too nonspecific, Kaukonen *et al.* hypothesized that this definition would also have low sensitivity in their retrospective study. Kaukonen *et al.* sought to quantify the validity and sensitivity of using the presence of at least two SIRS criteria to diagnose severe sepsis in critically ill patients. For the purposes of their study, the researchers redefined ‘severe sepsis’ as the failure of at least one organ (as defined by Sequential Organ Failure Assessment scores) in the setting of infection (defined by an admission diagnostic code for infection). Of the 109,663 patients identified with organ failure and infection, 13,278 (12.1%) did not meet the threshold of two SIRS criteria as required by the traditional definition of sepsis. Furthermore, although mortality was lower in the SIRS-negative patients (16.1% versus 24.5%), it was not inconsequential.

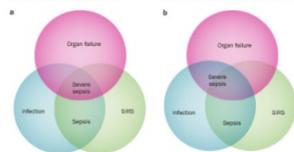
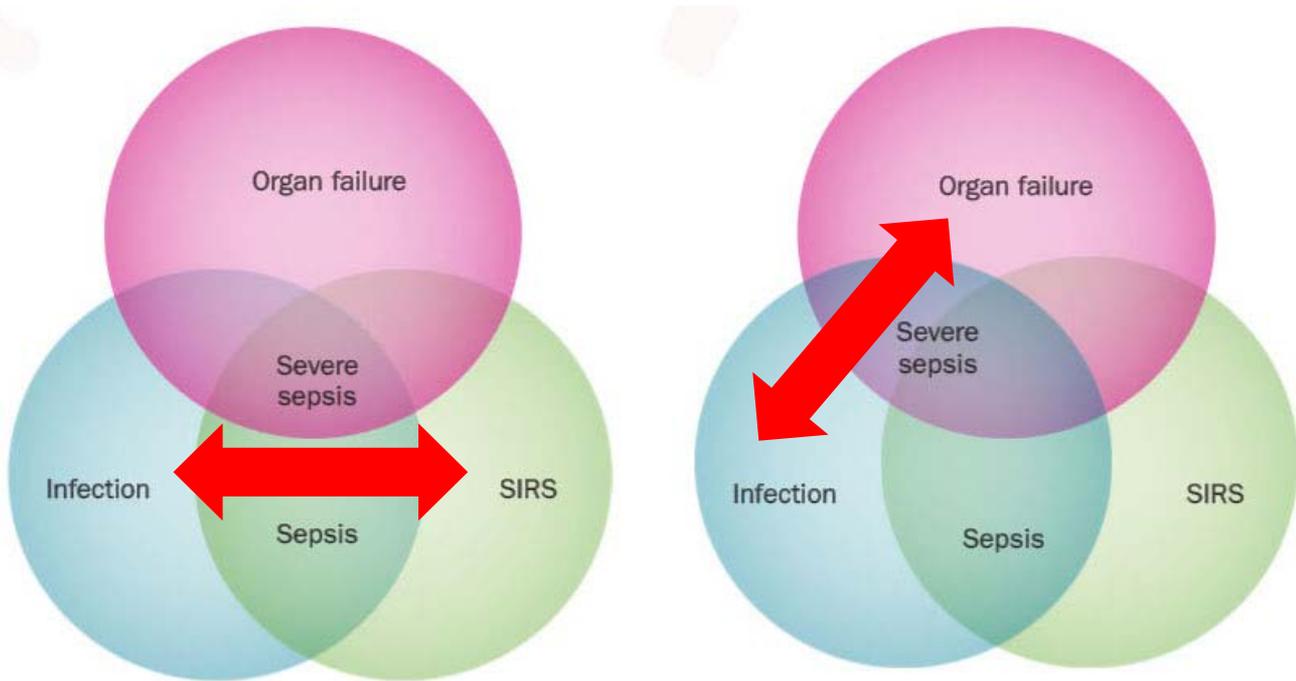


Figure 1 | Relationship between infection, SIRS, organ failure and severe sepsis. **A** | The traditional model requires at least two SIRS criteria, infection and organ failure for a diagnosis of severe sepsis. **B** | A revised model allows for the presence of severe sepsis in the absence of SIRS criteria. Abbreviation: SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

These results are not entirely unexpected. Over the past 20 years, increased understanding of the pathophysiological mechanisms in sepsis has demonstrated that sepsis cannot be described simply as a syndrome of hyperinflammation. At the onset of sepsis, patients initiate both proinflammatory and anti-inflammatory responses, and many patients with sepsis demonstrate signs of impaired innate and cellular immunity.³ Prolongation of a hyper-immune or hypo-immune response can vary between patients, depending on a number of host-specific and pathogen-specific factors, and can also vary within an individual throughout the course of their illness. Wide variation in the clinical syndrome between patients is therefore not surprising. This study's findings highlight the importance of recognizing that some infected patients, especially those who are elderly, may be less likely than others to demonstrate the symptoms of SIRS while remaining at considerable risk of organ failure and death. For physicians treating patients with renal dysfunction, this work is particularly relevant. Patients requiring haemodialysis are at high risk of sepsis because of impaired immunity and the need for long-term vascular access. When these patients do develop sepsis, their response to pathogens can be blunted because of their inability to mount a vigorous immunologic defence. Frequently, patients on haemodialysis with sepsis present with subtle clinical findings, such as



Без СВР летальность выше (16,1% против 24,5%)!!!

Drewry AM, Hotchkiss RS. Sepsis: Revising definitions of sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Jun;11(6):326-8.

Определения СЕПСИС - 3

Сепсис в настоящее время определяется как «угрожающая жизни органная дисфункция из-за дисрегуляции ответа хозяина на инфекцию»

Ключевым элементом сепсис-индуцированной дисфункции органов является **острое изменение в шкале SOFA - более 2 баллов вследствие инфекции**, что отражает общую смертность примерно на 10%.

В свете этого, нынешнее определение «тяжелого сепсиса» становится устаревшим.

Простая **прикроватная шкала (qSOFA - ускоренная SOFA)**, которая включает в себя гипотонию (систолическое АД ≤ 100 mmHg), изменения психического состояния и тахипноэ (частота дыхания > 22 / мин) : наличие по крайней мере двух из этих критериев сильно предсказывает вероятность неблагоприятного исхода

Септический шок в настоящее время определяется как «частный случай сепсиса, где в основе лежат глубокие циркуляторные и клеточные/метаболические нарушения, что существенно увеличивает смертность»

Клинические критерии включают **необходимость поддержки вазопрессорами для получения АД_{ср} ≥ 65 мм рт.ст. и увеличение концентрации лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию**. Это новое определение в основном сосредоточено на важности того, как отличить септический шок от других форм циркуляторного шока и подчеркивают пагубное влияние сепсис-индуцированных аномалий клеточного метаболизма

Fashion update :

SIRS is **OUT**, qSOFA is **IN**



Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)

1. Дыхание более 22 в мин
2. Нарушение сознания (Шкала Глазго менее 13 баллов)
3. Систолическое АД менее 100 мм рт.ст.

**До поступления
в ОРИТ**

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание РаО ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, x 10 ³ /мм ³	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно- сосудистая Гипотензия	Адср более 70 мм рт.ст.	Адср. менее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5-15, или адреналин < 0,1, или норадреналин <0,1	Допамин >15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, мг/дл, ммоль/л	Менее 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	Более 4,9 (440)
диурез				<500 мл/сут	<200 мл/сут

**Признаки
инфекции**

**Полиорганная
недостаточность**

**Полиорганная
недостаточность**

+

**Признаки
инфекции**

+

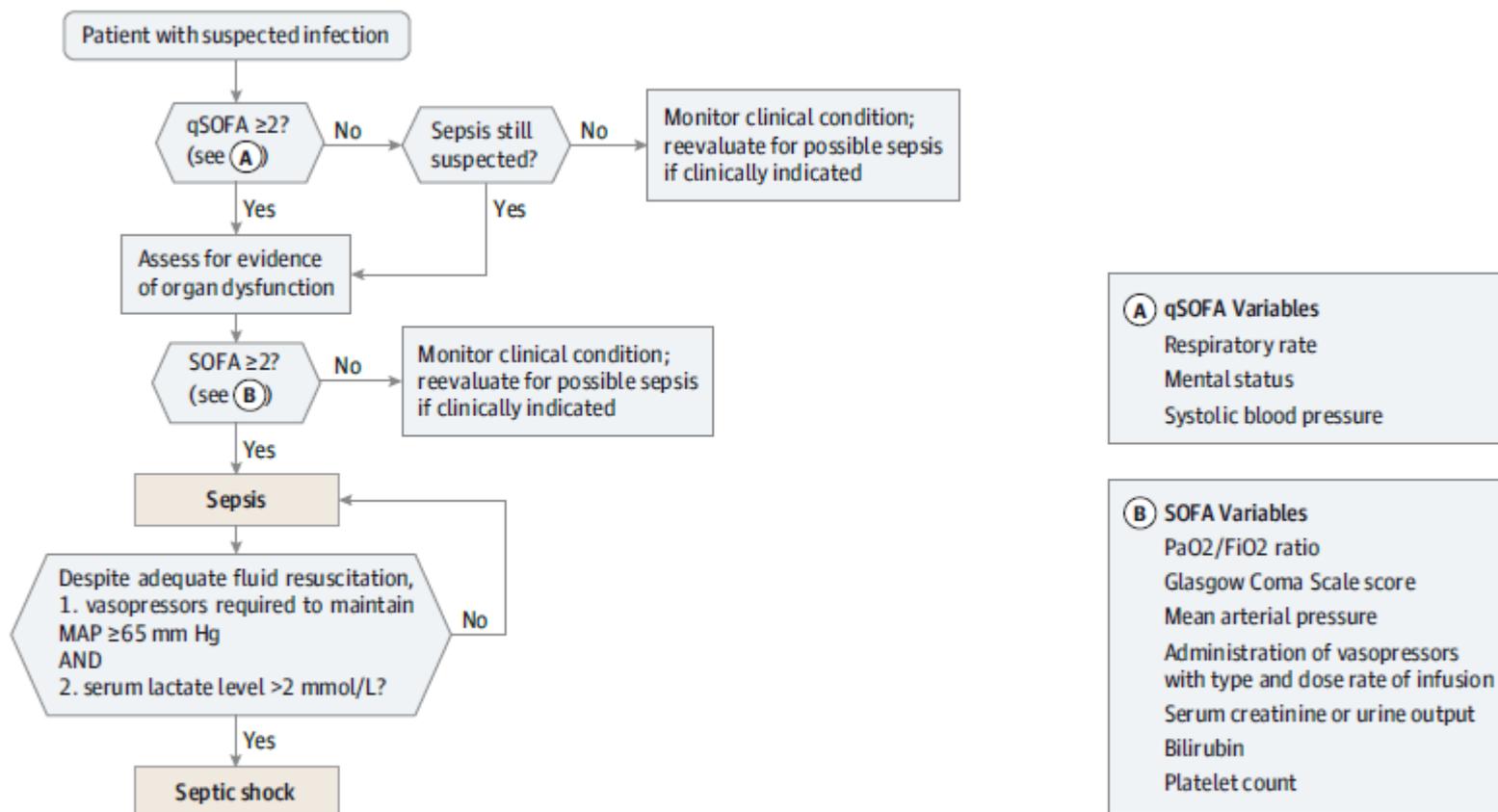
СЕПСИС

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

JAMA. 2016;315(8):801-810.

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillal 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

Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock



The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA indicates quick SOFA; MAP, mean arterial pressure.

Пациент с подозреваемой инфекцией

qSOFA более 2

Нет

Сепсис по-прежнему подозревается?

Нет

Мониторинг клинического состояния

Да

Оценка органной дисфункции

Да

Да

SOFA более 2

Нет

Мониторинг клинического состояния

Да

СЕПСИС

Нет

Несмотря на адекватную инфузию:
Необходимость вазопрессоров для САД более 65 мм рт ст
Уровень лактата более 2,0 ммоль/л

Да

Септический шок

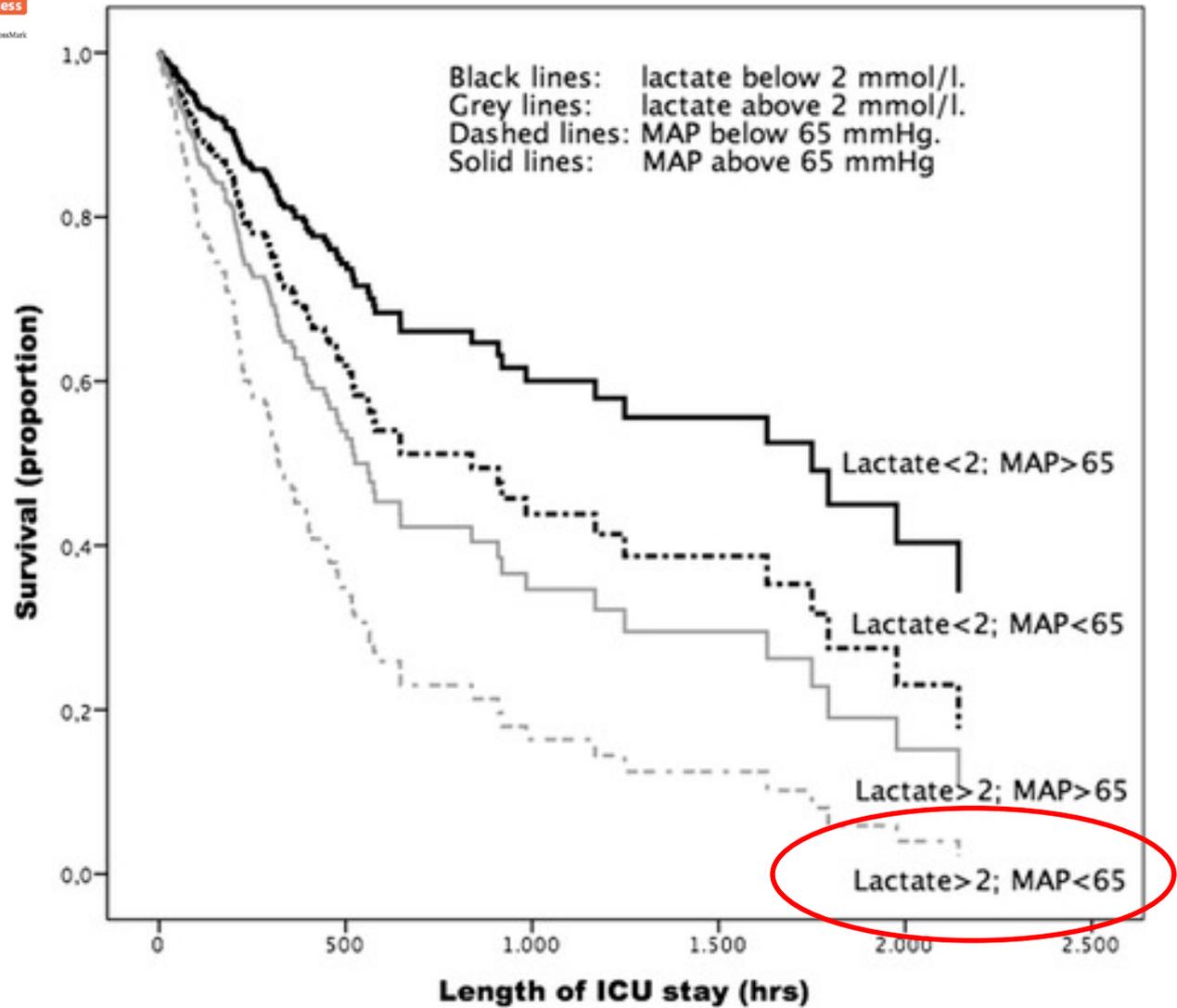
RESEARCH

Open Access



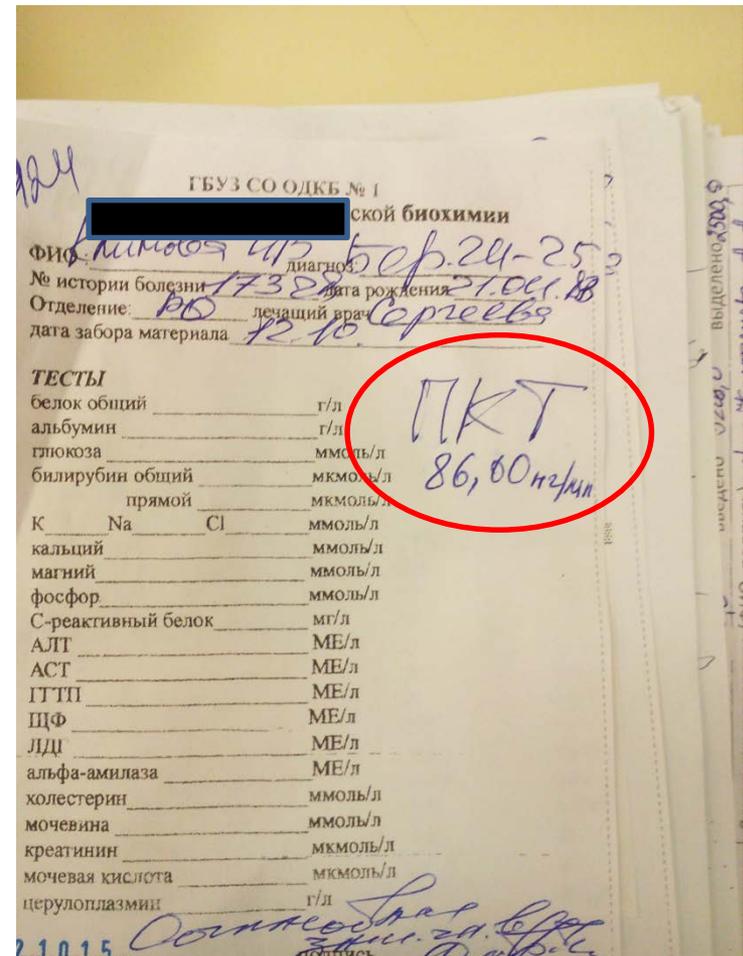
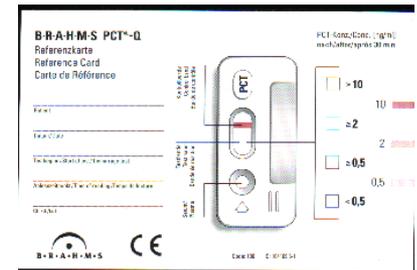
The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis

Aletta P. I. Houwink^{1,2}, Saskia Rijkenberg¹, Rob J. Bosman¹ and Peter H. J. van der Voort^{1,2*}



Некоторые из предложенных маркеров сепсиса

- Количество лейкоцитов
- С-реактивный белок
- Прокальцитонин
- Пресепсин (soluble CD14 subtype)



Годы и разборы идут, а жизнь так и ничему и не учит



Проблемы

Нет

- Представления о матке как очаге инфекции и воспалительных медиаторов при отсутствии клиники «классического» эндометрита
- Применения биомаркеров: прокальцитониновый тест, пресепсин

ИТОГ:

- Задержка с диагнозом и санацией очага инфекции – матки от часов до нескольких суток несмотря на развитие шока и других проявлений ПОН

Проблемы

Нет

- Эффективных антибактериальных препаратов
- Современных вазопрессоров и инотропных препаратов для ранней стабилизации гемодинамики при отсутствии современного мониторинга
- Почечной заместительной терапии

ИТОГ:

- **Задержка с качественной интенсивной терапией**



Почему спешим

У 39% время от появления первых симптомов до развития “full-blown sepsis” – менее 24 ч, летальность в этой группе - 50%

Принцип «ранней целенаправленной терапии (early goal-directed therapy (EGDT))» - летальность снижается на 16%



Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Mussin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345:1368–1377

Принцип «ранней целенаправленной терапии» (early goal-directed therapy (EGDT))

Первый час: Инфузия
кристаллоиды + альбумин
Антибактериальная терапия
Мониторинг, лаборатория, посевы

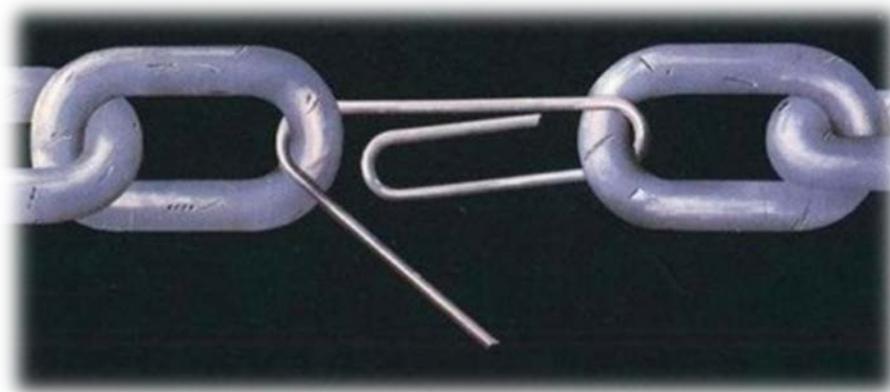
1-3 часа:
Вазопрессоры,
инотропные
препараты

6-12 часов:
Санация очага инфекции
ЦВД: 8-12 мм рт.ст.
САД: ≥ 65 мм рт.ст.
Диурез $\geq 0,5$ мл/кг/час
(SCVO₂) $\geq 70\%$ (SvO₂) $\geq 65\%$

**Главный вопрос в лечении сепсиса и
септического шока:**

**Своевременная и адекватная санация очага
инфекции!**

Оптимальный срок – первые 6-12 ч!



Локализация очага инфекции

- Половые органы – 39-56%
- МПС – 37%
- Пневмония – 29,7%

Источник не был очевидным – 44%!!!

Главный вопрос: Когда удалять матку?

Когда этот вопрос должен быть поставлен:

- **Не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния - появления или прогрессирование признаков полиорганной недостаточности** (снижение АД, олигурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения)
- **Диагностированный хориоамнионит**
- **При несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии**
- **Нарастание системной воспалительной реакции (СВР) на фоне интенсивной терапии - неэффективность консервативной терапии**
- **Мертвый плод**
- **Увеличение уровня биомаркеров (прокальцитонин, пресепсин)**

Нет генерализации инфекции
и провоспалительных
медиаторов

**Матка как очаг
инфекции**

Генерализация инфекции
и провоспалительных
медиаторов



Когда не нужно удалять матку

- **Верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния** (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.)
- **Не прогрессирует (или отсутствует) полиорганная недостаточность**
- **Нет клиники шока**
- **Не прогрессирует системная воспалительная реакция - эффективная консервативная терапия**
- **Живой плод**
- **Не увеличены биомаркеры (прокальцитонин, пресепсин)**

**Диагноз поставлен:
СЕПСИС, СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК**

Посевы, мониторинг,
лабораторный контроль

Инфузионная терапия
кристаллоиды 30 мл/кг или Альбумин
ЦВД должно быть выше 8 мм рт ст
(у пациентов на ИВЛ -12 мм рт.ст.)

Нет эффекта

Вазопрессоры
Для стартовой терапии:
• норадреналин 0,1-0,3 мкг/кг/мин

Нет эффекта

Кортикостероиды
– гидрокортизон не более 200 мг/сут

Антибактериальная терапия
Эмпирическая

Оценка сознания, диуреза
Показания к ИВЛ

Снижение СИ

Инотропы
Добутамин
Левосимендан

Первый час





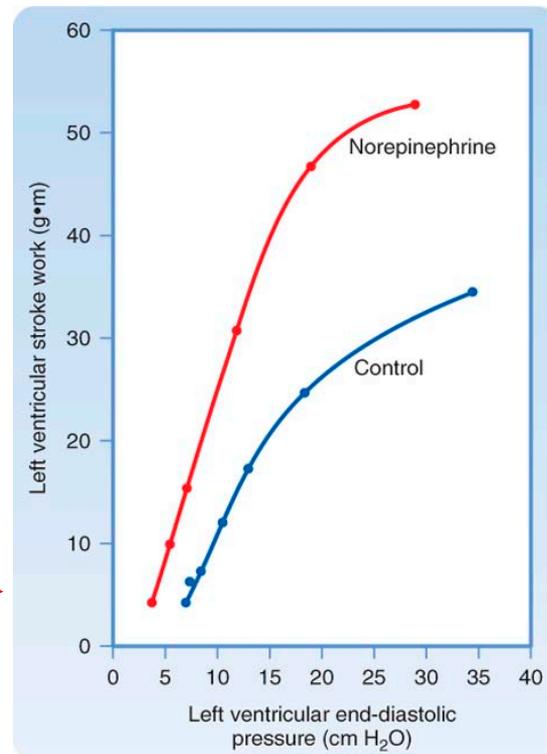
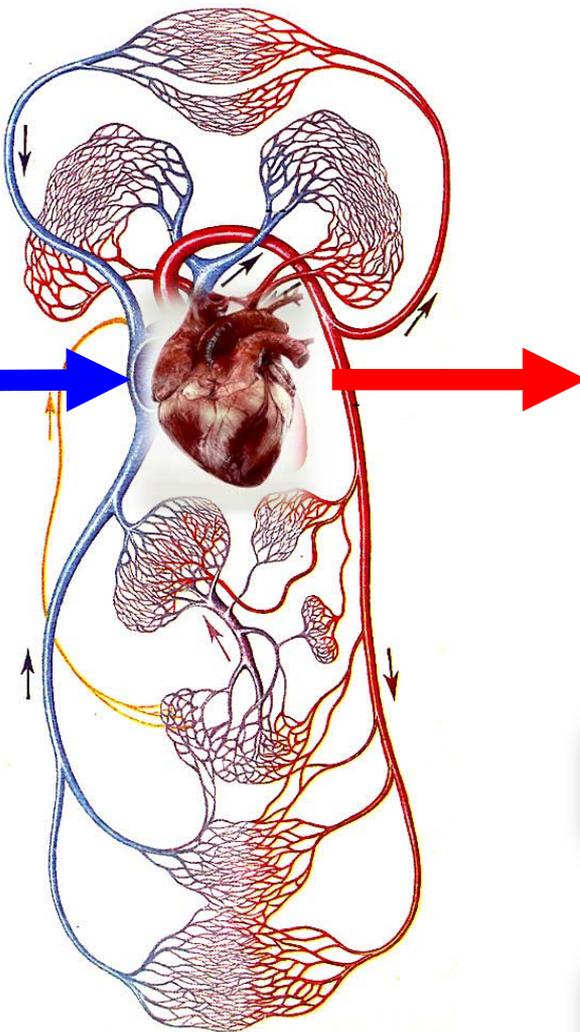
Влияние начала антибактериальной терапии на летальность

На каждый час задержки начала антибактериальной терапии выживаемость снижается на **7,7%** - начатая через **36 часов** антибактериальная терапия уже не влияет на исход!!!



**Снижение тонуса
сосудов**

**Вазопрессоры
Инфузия**



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

**Увеличение
перфузии тканей**

**Увеличение
доставки кислорода**

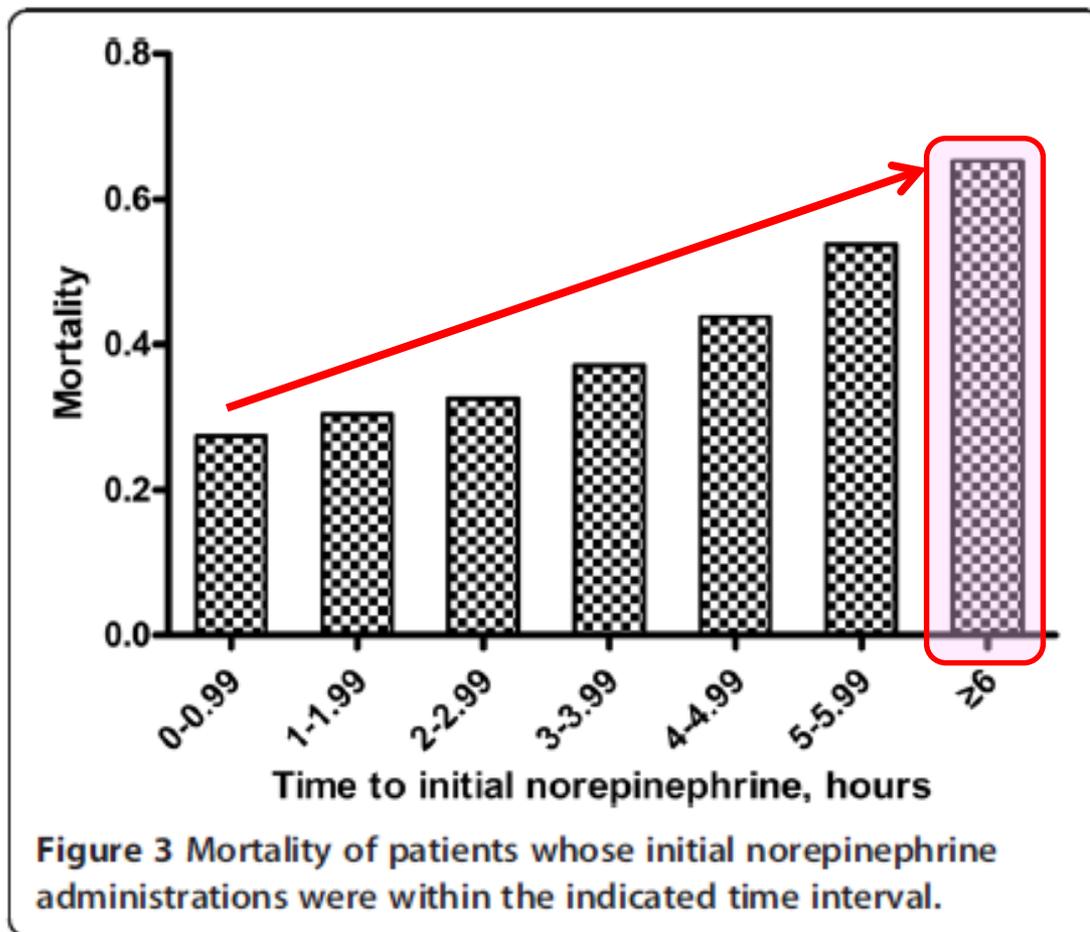
Почему спешим

RESEARCH

Open Access

Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock

Xiaowu Bai, Wenkui Yu*, Wu Ji, Zhiliang Lin, Shanjun Tan, Kaipeng Duan, Yi Dong, Lin Xu and Ning Li*

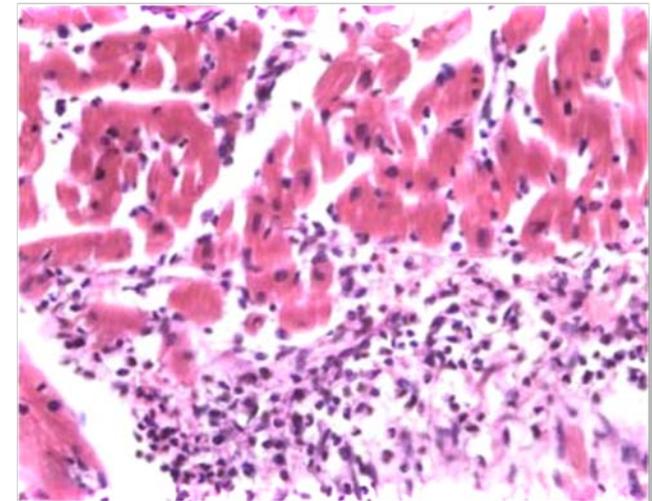




Эндотоксин
Провоспалительные цитокины
Оксид азота
Снижение ответа на катехоламины β 1-рецепторы
Гипоперфузия
Миокардиальная гибернация
Снижение внутриклеточного кальция
Активация коагуляции
Эндотелиальная дисфункция



Межуточный миокардит



Инотропные препараты

Препарат	Доза
Добутамин	2–20 мкг/кг/мин
Левосимендан	0,05–0,2 мкг/кг/мин

TRIALS
LeoPARDS
 Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis

Open Access

STUDY PROTOCOL

An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial

Robert M L E. Orme¹, Gavin D Perkins², Daniel F McAuley³, Kathleen D Liu⁴, Aileen J Mason⁵, Andrea Morelli⁶, Mervyn Singer⁷, Deborah Ashby⁸ and Anthony C Gordon⁹*

Abstract
Background: Organ dysfunction consequent to infection (severe sepsis) is the leading cause of admission to an intensive care unit (ICU) in both animal models and early clinical studies the calcium channel activator levosimendan has been demonstrated to have potentially beneficial effects on organ function. The aims of the Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS) trial are to identify whether a 24-hour infusion of levosimendan will improve organ dysfunction in adults who have septic shock and to establish the safety profile of levosimendan in this group of patients.
Methods/Design: This is a multicentre, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled trial. Adults fulfilling the criteria for systemic inflammatory response syndrome due to infection, and requiring vasopressor therapy, will be eligible for inclusion in the trial. Within 24 hours of meeting these inclusion criteria, patients will be randomized in a 1:1 ratio stratified by the ICU to receive either levosimendan (0.05 to 0.2 µg/kg/min) or placebo for 24 hours in addition to standard care. The primary outcome measure is the mean Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score while in the ICU. Secondary outcomes include central venous oxygen saturations and cardiac output, incidence and severity of renal failure using the Acute Kidney Injury Network criteria, duration of renal replacement therapy, serum bilirubin, time to liberation from mechanical ventilation, 28-day, hospital, 3 and 6 month survival, ICU and hospital length of stay, and days free from catecholamine therapy. Blood and urine samples will be collected on the day of inclusion, at 24 hours, and on days 4 and 6 post-inclusion for investigation of the mechanisms by which levosimendan might improve organ function. Eighty patients will have additional blood samples taken to measure levels of levosimendan and its active metabolites OR-1896 and OR-1855. A total of 500 patients will be recruited from approximately 25 ICUs in the United Kingdom.
Discussion: This trial will test the efficacy of levosimendan to reduce acute organ dysfunction in adult patients who have septic shock and evaluate its biological mechanisms of action.
Trial registration: Current controlled trials, ISRCTN12776039 19 September 2013.
Keywords: Levosimendan, Shock, Sepsis, Multiple Organ Failure, Intensive Care, Critical Care, Randomized Controlled Trial

Kakihana et al. *Journal of Intensive Care* (2016) 4:22
 DOI 10.1186/s40560-016-0148-1

Journal of Intensive Care

REVIEW **Open Access**

Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management

Yasuyuki Kakihana^{1*}, Takashi Ito^{2,3}, Mayumi Nakahara⁴, Keiji Yamaguchi¹ and Tomotsugu Yasuda¹

*Correspondence: kakihana@nii.ac.jp

- Meng JJ, Hu MH, Lai ZZ, Ji CL, Xu XJ, Zhang G, Tian S. Levosimendan Versus Dobutamine in Myocardial Injury Patients with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit.* 2016 May 3;22:1486-96
- Zangrillo A, Putzu A, Monaco F. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2015 Oct;30(5):908-13
- Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, Harjola VP. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15;209:77-83
- Fang M, Dong S. [Effects of levosimendan on hemodynamics and cardiac function in patients with septic shock]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2014 Oct;26(10):692-6
- Coates J, Mathieu S. BET 1: levosimendan in septic shock. *Emerg Med J.* 2014 Jun;31(6):508-10.



24 часа

ИВЛ

Компоненты крови

Седация, аналгезия

Тромбопрофилактика

Профилактика язв ЖКТ

Нутритивная поддержка

Почечная заместительная терапия

Контроль гликемии

Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентке с сепсисом и септическим шоком

Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества:

- **Антибиотикопрофилактика при инвазивных процедурах, операциях в акушерстве, осложненных, преждевременных родах.**
- **Диагностика, идентификация очага инфекции и/или признаков полиорганной недостаточности.**
- **Адекватный мониторинг и лабораторный контроль.**
- **Бактериологическая диагностика.**
- **Своевременная санация (удаление) очага инфекции.**
- **Своевременное начало интенсивной терапии (антибактериальной, инфузионной, вазопрессоров и инотропных препаратов, ИВЛ)**
- **Применение методов почечной заместительной терапии при развитии почечной недостаточности.**

Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентке с сепсисом и септическим шоком

Временные критерии качества:

- **Диагностика и санация очага инфекции в первые 12 часов после развития клинической картины сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности**
- **Начало антибактериальной терапии в течение 1 часа при установленном диагнозе сепсис, септический шок**
- **Применение вазопрессоров в первый час при диагнозе септический шок.**

Результативные критерии качества:

- **Санация (удаление) очага инфекции**
- **Уменьшение, отсутствие признаков инфекционного процесса**
- **Нормализация гемодинамических показателей (АД, ЧСС)**
- **Нормализация функции почек (отсутствие признаков почечной недостаточности)**
- **Восстановление сознания**
- **Отсутствие признаков ОРДС и/или пневмонии**
- **Прекращение ИВЛ.**

Проблемы для решения:

- Иммунотерапия сепсиса
- Физиологические антикоагулянты для профилактики ПОН (тромбомодулин, антитромбин III)
- Сорбционные технологии (сорбция эндотоксина)
- Поддерживающая почечная терапия
- Новые антибактериальные препараты???



Пусть расцветают сто цветов, пусть соперничают сто школ.

Мао Цзэдун

Благодарю за внимание!



kulikov1905@yandex.ru

8 9122471023