



# **Особенности сепсиса и септического шока в акушерстве**

## **Клинические рекомендации**

**А.В. Куликов**

Уральский государственный медицинский университет  
Кафедра анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии  
Областной перинатальный центр г. Екатеринбург



Луcreция Борджиа  
1480 - 1519

Сначала у Луcreции после родов 14 июня 1519 г. был небольшой жар, но 20 июня 1519 г. её состояние стало угрожающим. У неё началось носовое кровотечение, она утратила зрение и способность говорить.

На десятый день после родов 24 июня 1519 года врачи перестали бороться за жизнь Луcreции, «увидев сотрясавшие её конвульсии». Она умерла в возрасте 39

лет от **родильной горячки**





будучи обеспокоен тем, что сепсис по-прежнему приводит ежегодно примерно к шести миллионам случаев смерти в мире, большинство из которых можно предотвратить;

27 - 30 MILLION  
AFFECTED PEOPLE



6 - 9 MILLION  
PEOPLE DIE



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

1992

Бактериемия  
SIRS  
Сепсис  
Тяжелый сепсис  
Сепсис-индуцированная гипотония  
Септический шок  
Полиорганная недостаточность

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

2001

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

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

2016

Сепсис  
Септический шок

The Surviving Sepsis Campaign Bundle:  
2018 update

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

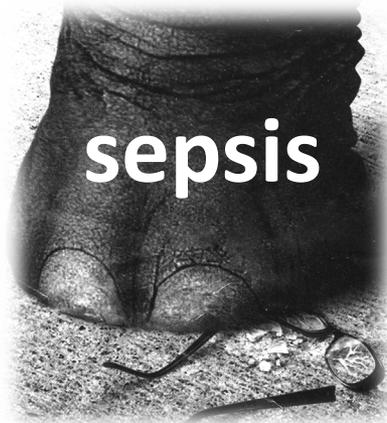


**Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016**

## **Прорыва в интенсивной терапии нет!**

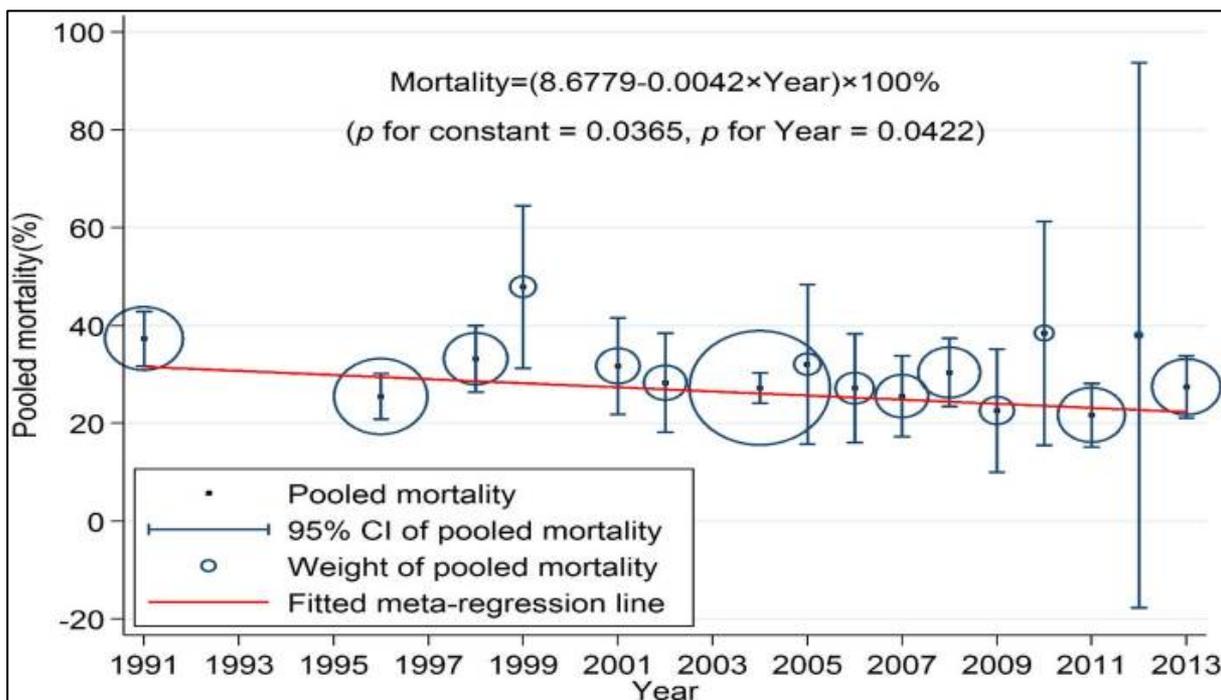
**36 многоцентровых исследований тяжелого сепсиса, 14 418 пациентов  
1991-2009 г.г. – снижение на 3% в год: 1991-1995 - 46,9%, 2002-2006 – 29%**

Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. **Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis\***. Crit Care Med. 2014 Mar;42(3):625-31. doi: 10.1097/CCM.0000000000000026.



**44 РКИ, 13,315 пациентов – 1991-2013: снижение 28-суточной летальности на 0,42% ежегодно: всего на 9,24%**

**При контроле тяжести при включении в исследование (с корректировками для APACHE II, SAPS II и SOFA): нет значительных изменений в смертности с течением времени.**



Luhr R, Cao Y, Söderquist B, Cajander S. Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: a systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002-2016. Crit Care. 2019 Jul 3;23(1):241. doi: 10.1186/s13054-019-2528-0.



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
(Минздрав России)  
**ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994  
тел: (495) 6224-44-43, факс: (495) 629-50-59

от 06.06.2017 № 15-4/10/2-728

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Руководителям органов  
исполнительной власти  
субъектов Российской Федерации  
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных  
бюджетных образовательных  
учреждений высшего  
профессионального образования

Директорам федеральных  
государственных учреждений науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Септические осложнения в акушерстве», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, руководителями акушерских, гинекологических и хирургических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 мая 2015 года № 15-4/10/2-2469 о направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Инфекционно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве» считать недействительным.

Приложение: на 59 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева

**Утверждено**  
Президентом Российского общества  
акушеров-гинекологов

В.Н. Серов  
  
2017 г.

**Утверждено**  
Президентом Общества Акушерских  
анестезиологов-реаниматологов

М.М. Шифман  
  
2017 г.

**Согласовано**  
Главным внештатным специалистом  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации по аку-  
шерству и гинекологии  
академиком РАН

В.А. Адамьян  
  
29.06.2017

### СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Клинические рекомендации (протокол лечения)

2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛогов

# АНЕСТЕЗИЯ, ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Клинические рекомендации  
Протоколы лечения

Издание четвертое,  
дополненное и переработанное

# 2019

НЕ ДЛЯ ПРОДАЖИ



**Полиорганная недостаточность**  
(Острое изменение в шкале SOFA - более 2 баллов вследствие инфекции)

NEW

**Сепсис**

Артериальная гипотония

NEW

- **Вазопрессоры для АДср  $\geq$  65 мм рт.ст.**
- **Лактат  $>$  2 ммоль/л**, несмотря на адекватную инфузионную терапию.

**Септический шок**



# Определение материнского сепсиса ВОЗ, 2017



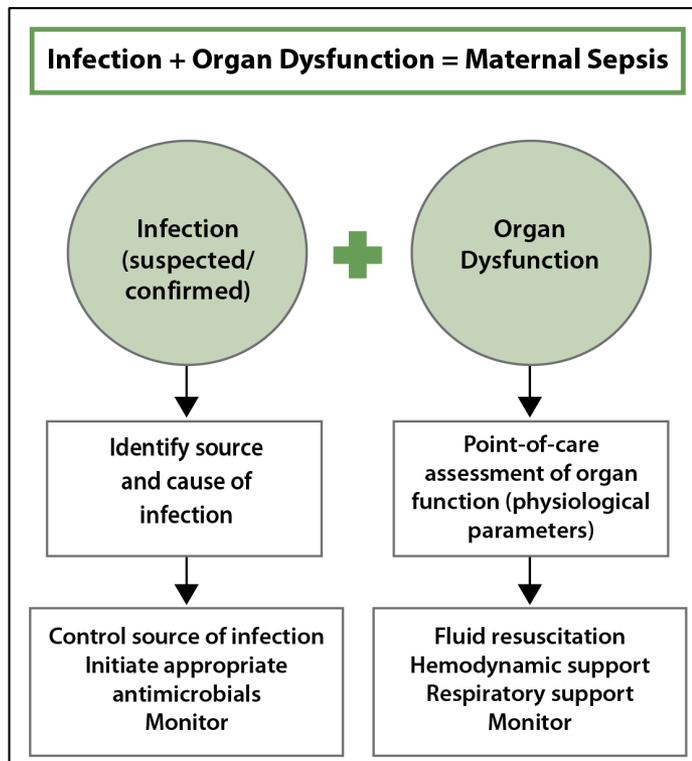
## Statement on Maternal Sepsis

### Maternal Sepsis

Recognizing the need to foster new thinking and to catalyse greater action to address this important cause of maternal mortality



**Материнский сепсис** является опасным для жизни состоянием, определенным как **органный дисфункция, связанная с инфекцией во время беременности, родов, постабортного или послеродового периода**



World Health Organization. Statement on maternal sepsis. Geneva: WHO; 2017. Accessed 20 Feb 2017.

**Материнский сепсис произошел в 0,04% родов в США, и 23% всех случаев материнской смертности были связаны с сепсисом.**

**Значительный процент обоих результатов произошел после выписки из роддома – 25,6%**

Hensley MK, Bauer ME, Admon LK, Prescott HC. **Incidence of Maternal Sepsis and Sepsis-Related Maternal Deaths in the United States.** JAMA. 2019 Sep 3;322(9):890-892.

**США 2002-2015 г.**

**13 129 женщин соответствовали критериям сепсиса - 2,4 на 10 000 родов.**

**Этот показатель увеличился с 1,2 до 3,7 на 10 000 в течение периода исследования, что представляет собой ежегодное увеличение на 6,6%**

**С 2010 по 2015 год уровень смертности снижался на 21,8% каждый год**

Kendle AM, Salemi JL, Tanner JP, Louis JM. **Delivery-associated sepsis: trends in prevalence and mortality.** Am J Obstet Gynecol. 2019 Apr;220(4):391.e1-391.e16.

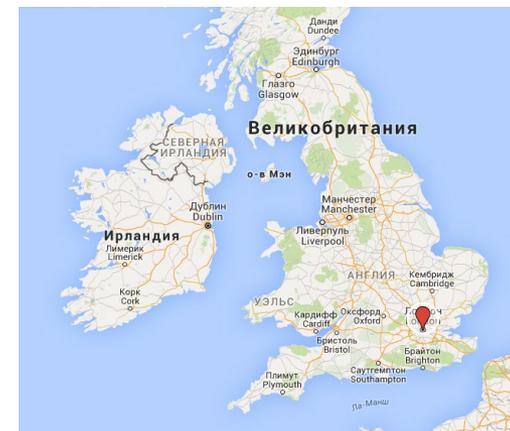
## Материнский сепсис: случаи, этиология и результат для матери и плода: проспективное исследование

SJ Knowles,<sup>a</sup> NP O'Sullivan,<sup>b</sup> AM Meenan,<sup>b</sup> R Hanniffy,<sup>b</sup> M Robson<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Microbiology, National Maternity Hospital, Dublin, Ireland <sup>b</sup> Department of Microbiology, Coombe Women and Infants University Hospital, Dublin, Ireland <sup>c</sup> Department of Obstetrics, National Maternity Hospital, Dublin, Ireland

Correspondence: Dr SJ Knowles, National Maternity Hospital, Holles Street, Dublin 2, Ireland. Email sknowles@nmh.ie

Accepted 22 April 2014, Published Online 23 May 2014.



**Ирландия: 150 043 беременных 2005-2012**

**Сепсис: 1,81 на 1000 родов**

**Основные возбудители: Escherichia coli, Group B Streptococcus**

**Время развития:**

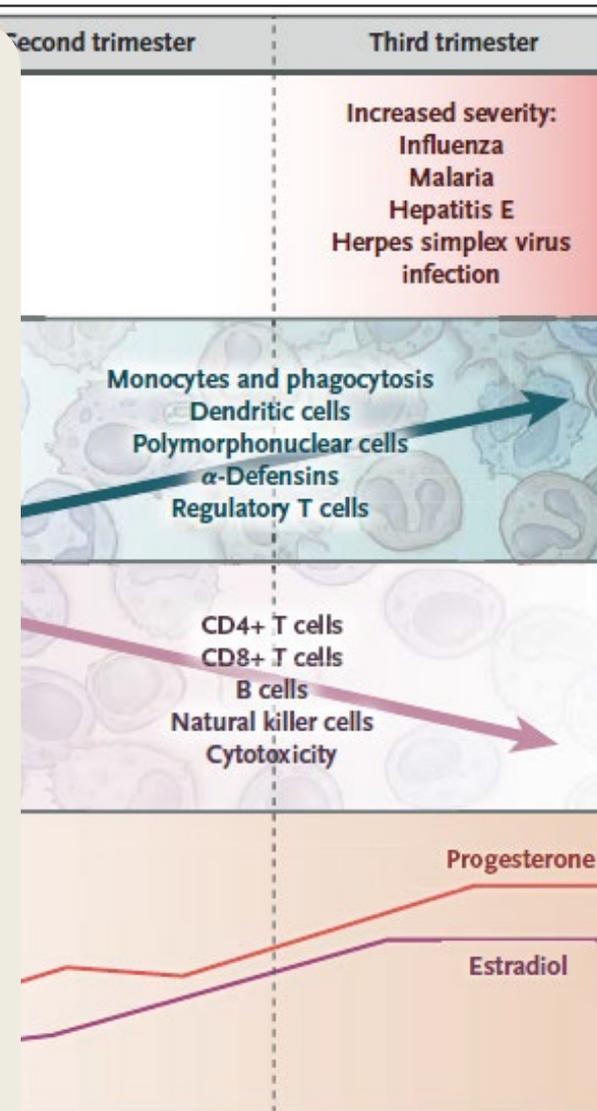
- Во время беременности: 17%
- В родах 36%
- После родов 47%

**Источник инфекции: половые пути 61%**

- 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)
- Анемия
- Снижение сосудистого тонуса
- Увеличение количества лейкоцитов
- Увеличение уровня D-димера
- Дисфункция эндотелия сосудов
- Снижение уровня 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)



<b>Инфекция</b>	<b>Увеличение вероятности развития</b>	<b>Увеличение тяжести течения</b>
<b>Грипп</b>	<b>нет</b>	<b>да</b>
<b>Гепатит Е</b>	<b>нет</b>	<b>да</b>
<b>Герпес</b>	<b>нет</b>	<b>да</b>
<b>Малярия</b>	<b>да</b>	<b>да</b>
<b>Листериоз</b>	<b>да</b>	<b>нет</b>
<b>Оспа</b>	<b>нет</b>	<b>да</b>
<b>Корь</b>	<b>нет</b>	<b>да</b>
<b>ВИЧ</b>	<b>да</b>	<b>нет</b>
<b>Ветряная оспа</b>	<b>нет</b>	<b>да</b>
<b>Кокцидиомикоз</b>	<b>нет</b>	<b>нет</b>

# Акцент на раннее выявление!



“Time is Life”

# Surviving Sepsis Campaign

Surviving Sepsis Campaign Responds to Sepsis-3  
March 1, 2016

**Диагностика и лечение инфекции.** «.. врачи должны продолжать использовать признаки и симптомы инфекции, чтобы обеспечить раннюю идентификацию пациентов с подозреваемой или подтвержденной инфекцией»



# Анамнез

**Особое внимание в анамнезе пациентки следует уделять следующим факторам:**

- Перенесенные ранее гнойно-септические осложнения, связанные с беременностью и родами, гинекологическими заболеваниями.
- Наличие очага хронической или острой инфекции.
- Иммунодефицитные состояния (сахарный диабет, ВИЧ, наркомания, онкология, заболевания крови, пониженное питание и т.д.).
- Инвазивные манипуляции или оперативные вмешательства.
- Длительный прием антибактериальных препаратов.
- Длительный прием кортикостероидов.
- Длительная госпитализация (более семи суток).
- Преждевременный разрыв плодных оболочек.

## **Жалобы на:**

- Головокружение , дезориентацию, слабость.
- Одышку.
- Боль или дискомфорт различной локализации.
- Потливость.
- Появление необесцвечивающейся сыпи на коже.
- Выделения из родовых путей измененного цвета и с запахом.
- Лихорадку, озноб, чувство жара.
- Учащенное сердцебиение.
- Снижение мочеотделения.
- Жидкий стул.

## Физикальное обследование:

- Изменение психического статуса
- Гипер- или гипотермия (более 38°C или менее 36°C)
- ЧСС более 90 в мин
- Частота дыхания более 25 в мин
- Систолическое артериальное давление 90 мм рт.ст. или менее, или систолическое артериальное давление более 40 мм рт.ст. ниже нормы.
- «Индекс шока»: отношение ЧСС к систолическому АД.
- «Модифицированный индекс шока» отношение ЧСС к среднему АД.
- Анурия в предыдущие 18 ч (при катетеризации - менее чем 0,5 мл/кг/час).
- Мраморные или пепельные кожные покровы.
- Цианоз кожи, губ или языка.
- Не обесцвечивающаяся сыпь на коже.
- Гнойные выделения из родовых путей.

**Выявление критериев полиорганной недостаточности относится к высоким факторам риска тяжелого течения или летального исхода от сепсиса**

## Лабораторная диагностика

- **Общий анализ крови, мочи, биохимические параметры.**
- **Посевы (различные среды и локализации) для выявления возбудителя (до начала антибактериальной терапии)**
- **Лейкоциты крови более  $12,0 \cdot 10^9/\text{мл}$  или менее  $4,0 \cdot 10^9/\text{мл}$  или незрелых форм более 10%.**
- **С-реактивный белок (более 5,0 мг/л) определить в течение первого часа**
- **Прокальцитонин (более 0,5 нг/мл) определить в течение первого часа**
- **Уровень пресепсина**
- **Уровень лактата в крови (более 2,0 ммоль/л) определить в течение первого часа**
- **Количество тромбоцитов (тромбоцитопения – менее  $150 \cdot 10^9$ )**

## Критерии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS)

Характерно 2 или более из признаков:

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

Не диагноз «Сепсис»!

## 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.



Не диагноз «Сепсис»!

## На догоспитальном этапе

qSOFA более 2!



## Сортировка до поступления в ОРИТ

qSOFA более 2



qSOFA менее 2

# Уже в ОРИТ = SOFA

У него SOFA менее  
2 баллов



У него SOFA 5 баллов!



**Results:** Eight studies with a total of 52,849 patients were included. A qSOFA score  $\geq 2$  was associated with a higher risk of mortality in ED patients with infections, with a pooled risk ratio (RR) of 4.55 (95% CI, 3.38–6.14) using a random-effects model ( $I^2 = 91.1\%$ ). A SIRS score  $\geq 2$  was a prognostic marker of mortality in ED patients with infections, with a pooled RR of 2.75 (95% CI, 1.96–3.86) using a random-effects model ( $I^2 = 89\%$ ). When comparing the performance of qSOFA and SIRS in predicting mortality, a qSOFA score  $\geq 2$  was more specific; however a SIRS score  $\geq 2$  was more sensitive. The initial qSOFA values were of limited prognostic value in ED patients with infections.

**Conclusions:** A qSOFA score  $\geq 2$  and SIRS score  $\geq 2$  are strongly associated with mortality in ED patients with infections. However, it is also clear that qSOFA and SIRS have limitations as risk stratification tools for ED patients with infections.

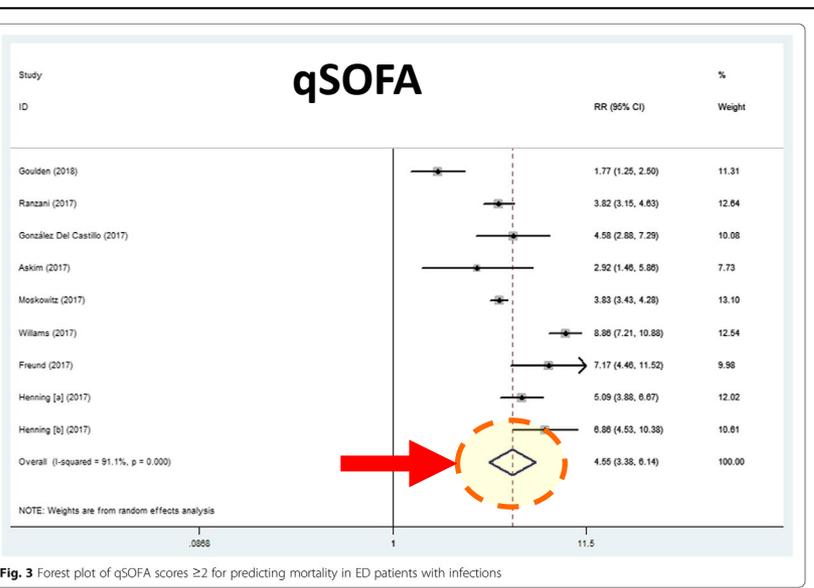


Fig. 3 Forest plot of qSOFA scores  $\geq 2$  for predicting mortality in ED patients with infections

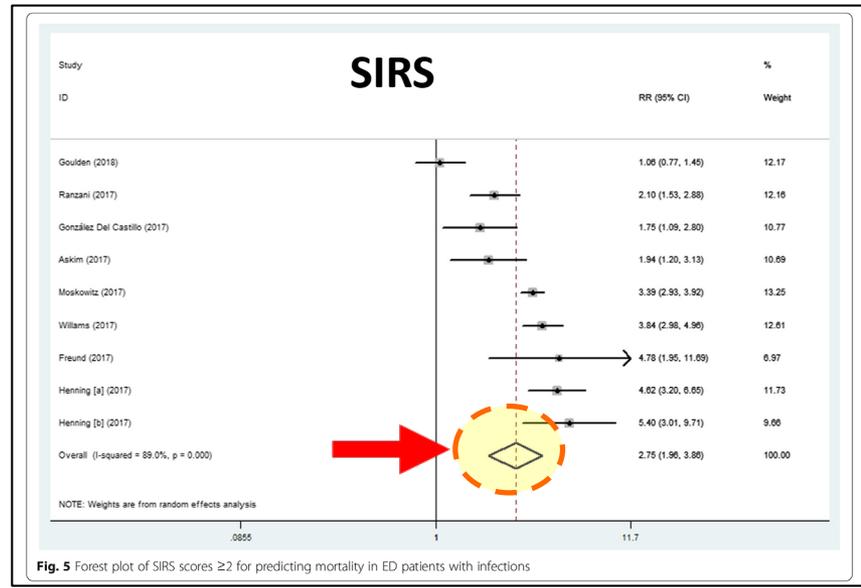


Fig. 5 Forest plot of SIRS scores  $\geq 2$  for predicting mortality in ED patients with infections

Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. **Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis.** Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2018 Jul 11;26(1):56.

## Высокие **факторы риска** тяжелого течения или **летального исхода** от сепсиса:



- Объективные данные измененного психического состояния
- Частота дыхания 25 вдохов в минуту или выше, или потребность в 40% кислороде или больше для поддержания SpO<sub>2</sub> более 92% (или более 88% при ХОБЛ)
- Частота сердечных сокращений 130 ударов в минуту или выше
- Систolicеское кровяное давление 90 мм рт.ст. или менее, или систolicеское артериальное давление более 40 мм рт.ст. ниже нормы
- Анурия в предыдущие 18 ч (при катетеризации - менее чем 0,5 мл/кг/час)
- Мраморные или пепельные кожные покровы
- Цианоз кожи, губ или языка
- Не обесцвечивающаяся сыпь на коже.

**Что это? – Полиорганная недостаточность!**

# DEATH NOTE

- Септический шок
- Септическая кардиомиопатия
- Острая почечная недостаточность
- Септическая энцефалопатия
- ДВС-синдром и тромбоцитопения
- ОРДС и септическая пневмония
- Интестинальная недостаточность



**Вывод для  
всех**

**Всем специалистам необходимо  
знать и выявлять признаки  
полиорганной недостаточности!**

# Некоторые из предложенных маркеров сепсиса

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

К	ммоль/л	5.1 < n < 5.1	4,5
СРБ	ммоль/л	96.0 < n < 108.0	101
СРБ	мг/л	0.0 < n < 5.0	436,10



метаболиты		mmol/L
c:Las	6,2	mmol/L
c:Glu	5,5	mmol/L
c:Bill	15	umol/l



<b>ТЕСТЫ</b>			
белок общий		г/л	
альбумин		г/л	
глюкоза		ммоль/л	
билирубин общий		мкмоль/л	
прямой		мкмоль/л	
К	Na	Cl	ммоль/л

ПКТ  
86,00 нг/мл



Приказ МЗ РФ № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

3.1.18. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при септицемии (сепсисе) (коды по МКБ-10: A02.1; A39.2; A40; A41; A42.7; A49.9; B37.7; R57.2)

2.	Выполнено исследование уровня лактата в крови не позднее 1 часа от момента установления диагноза	Да/Нет
3.	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка и/или прокальцитонина в крови не позднее 1 часа от момента поступления в стационар	Да/Нет
13.	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка и/или прокальцитонина в крови через 48 часов от момента начала антибактериальной терапии	Да/Нет

## Модифицированная акушерская ранняя система предупреждения (Modified Early Obstetric Warning System - MEOWS)

Изменения Компоненты шкалы MEOWS	Норма беременности	«Желтый» (предостережение) триггер	«Красный» (неотложный) триггер
Частота дыхания (в мин)	10 -20	21-30	<10 или >30
Температура (°C)	37-38	35-36	<35 или >38
ЧСС (уд. в мин)	51-99	40-50 или 100-120	<40 или >120
Систолическое АД (мм Hg)	101-149	90-100 или 150-160	<90 или >160
Диастолические АД ( мм Hg)	<80	80-90	>90

## Модифицированная акушерская ранняя система предупреждения (Modified Early Obstetric Warning System - MEOWS)

Изменения Компоненты шкалы MEOWS	Норма беременности	«Желтый» (предостережение) триггер	«Красный» (неотложный) триггер
<b>Другие показатели</b>			
<b>Сатурация кислорода (%)</b>	>90	Не триггер	<90
<b>Нездоровый вид</b>	Нет	Да	Не триггер
<b>Неврологический ответ</b>	Полный ответ	Ответ на голос	Ответ на боль или отсутствует
<b>Шкала боли</b>	0-1	2-3	Не триггер
<b>Амниотическая жидкость</b>	Светлая	Не триггер	Зеленая
<b>Лохии</b>	Светлые без запаха	Не триггер	Темные или загрязненные
<b>Диурез (да/нет)</b>	Да	Не триггер	Не триггер
<b>Протеинурия (Dipstick – тест)</b>	Отрицательная или следы	Не триггер	>2+

**Table 2.** Versions of the modified obstetric early warning scoring systems (aggregate score MOEWS)<sup>35</sup>

Variable	Low abnormal range			Normal	High abnormal range			Trigger
Score	3	2	1	0	1	2	3	
Heart rate	≤39	40-59	60-74	75-104	105-109	110-129	≥130	
Systolic blood pressure	≤79		80-89	90-139	140-149	150-199	≥200	Medium Risk: Score 4-5
Respiratory rate	≤5	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	≥30	
Temperature	≤34.9		35-35.9	36.0-37.9	38.0-38.4		≥38.5	High Risk: Score <sup>3</sup> 6
Oxygen saturation	≤87	88-89	90-94	95-100				
Mental status				Alert	Voice	Pain	Unresponsive	

## **До поступления в ОРИТ**

<b>Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)</b>	<b>Модифицированная шкала qSOFA в акушерстве</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Дыхание более 22 в мин</li><li>2. Нарушение сознания (Шкала Глазго менее 13 баллов)</li><li>3. Систолическое АД менее 100 мм рт.ст.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Дыхание более 25 в мин</b></li><li>2. <b>Изменение ментального статуса</b></li><li>3. <b>Систолическое АД менее 90 мм рт.ст.</b></li></ol>

## Модифицированная шкала SOFA в акушерстве

<b>Параметр</b>	<b>0 баллов</b>	<b>1 балл</b>	<b>2 балла</b>
<b>Дыхание</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	≥ 400	300-400	< 300
<b>Коагуляция</b> Тромбоциты	≥ 150	100-150	< 100
<b>Печень</b> Билирубин мкмоль/л	≤ 20	20-32	> 32
<b>ССС</b> САД (мм рт ст)	≥ 70	< 70	Использование вазопрессоров
<b>ЦНС</b>	Тревога	Ответ только на голос	Ответ только на боль
<b>Почки</b> Креатинин мкмоль/л	≤ 90	90-120	> 120

# Шкала сепсиса в акушерстве (Sepsis in obstetrics score - SOS)



**Более 6 баллов**

					Норма				
Баллы	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура	более 40,9	39-40,9	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	менее 30
Систолическое АД (мм рт.ст.)	вазопрессоры	-	-	-	более 90	-	70-90	-	менее 70
ЧСС ( /мин)	более 179	150-179	130-149	120-129	менее 119	-	-	-	-
Частота дыханий ( /мин)	более 49, ИВЛ	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	менее 5
SpO <sub>2</sub> , %	ИВЛ	-	-	-	более 92	90-91	-	85-89	менее 85
Лейкоциты, (/мкл)	более 39,9	-	25-39,9	17-16,9	5,7-16,9	3-5,6	2-2,9	-	менее 1
Незрелые нейтрофилы, %	-	-	более 10	-	менее 10	-	-	-	-
Лактат (ммоль/л)	-	-	более 4,0	-	менее 4,0	-	-	-	-

Plante LA. Management of Sepsis and Septic Shock for the Obstetrician-Gynecologist. Obstet Gynecol Clin North Am. 2016

Dec;43(4):659-678

Agarwal R, Yadav RK, Mohta M, et al. Sepsis in Obstetrics Score (SOS) utility and validation for triaging patients with obstetric sepsis in the emergency department: Evidence from a low income health care setting. Obstet Med. 2019 Jun;12(2):90-96.

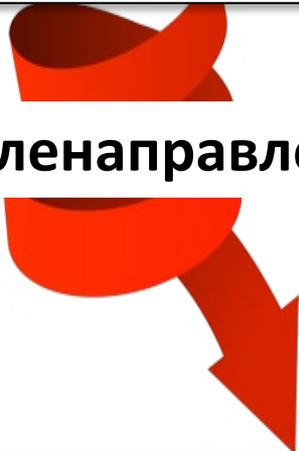




The New England Journal of Medicine

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S., ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, Ph.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D., FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP\*



## Ранняя целенаправленная терапия: 1, 3, 6 часов...

SPECIAL EDITORIAL

### The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update

Mitchell M. Levy<sup>1\*</sup>, Laura E. Evans<sup>2</sup> and Andrew Rhodes<sup>3</sup>

© 2018 SCCM and ESICM

### Early Identification of Sepsis on the Hospital Floors:

Insights for Implementation of the Hour-1 Bundle

Surviving Sepsis Campaign



GOLDEN HOUR

Society of Critical Care Medicine  
The Intensive Care Professionals





## Мероприятия первого часа

- 1. Измерьте уровень лактата** (слабая рекомендация, низкое качество доказательств)
- 2. Возьмите гемокультуру до начала антибактериальной терапии** (заявление лучшей практики)
- 3. Введите антибиотик широкого спектра действия** (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств)
- 4. Проведите инфузию 30 мл/кг кристаллоидов** (сильная рекомендация, низкое качество доказательств)
- 5. При сохраняющейся артериальной гипотонии подключите вазопрессоры** (сильная рекомендация, низкое качество доказательств)
- 6. Дайте кислород для поддержания SpO<sub>2</sub> более 94%** (заявление лучшей практики)

# Приказ МЗ РФ № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

3.1.18. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при септицемии (сепсисе) (коды по МКБ-10: A02.1; A39.2; A40; A41; A42.7; A49.9; B37.7; R57.2)



GOLDEN HOUR

6.	Начата терапия антибактериальными лекарственными препаратами и/или противогрибковыми лекарственными препаратами и/или противовирусными лекарственными препаратами не позднее 1 часа от момента поступления в стационар (при септическом шоке, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
----	---	--------

- Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 1;196(7):856-863.
- Johnston ANB, Park J, Doi SA, Sharman V, et al. Effect of Immediate Administration of Antibiotics in Patients With Sepsis in Tertiary Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2017 Jan;39(1):190-202.e6.
- Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung.* 2016 Sep-Oct;45(5):454-9.
- Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, et al. STOP-IT Trial Investigators. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):1996-2005.
- Pepper DJ, Sun J, Cui X, Welsh J, et al. Antibiotic- and Fluid-Focused Bundles Potentially Improve Sepsis Management, but High-Quality Evidence Is Lacking for the Specificity Required in the Centers for Medicare and Medicaid Service's Sepsis Bundle (SEP-1). *Crit Care Med.* 2019 Jul 31.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org), Plante LA, Pacheco LD, Louis JM. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Apr;220(4):B2-B10.

# Когда вводить антибиотик?

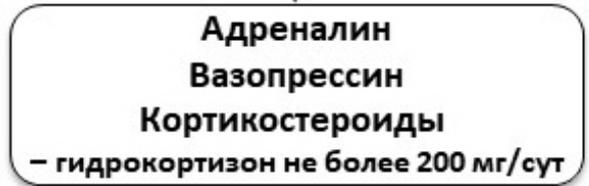
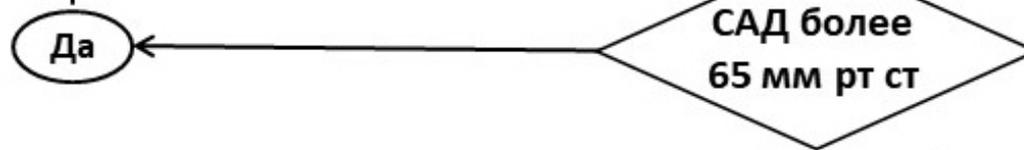
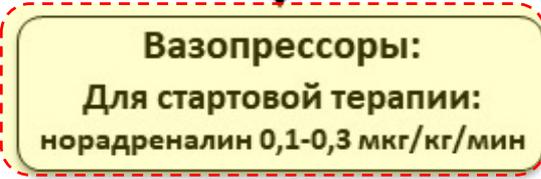
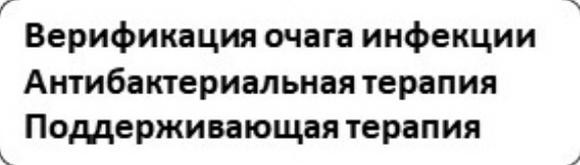
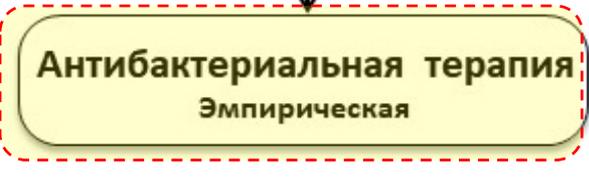
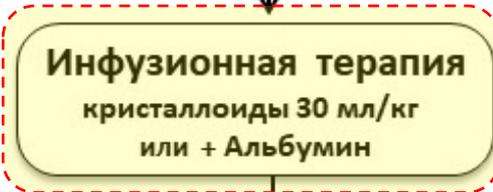
**7 академических медицинских центров в США и Израиле**

**Хориоамнионит и эндометрит были наиболее распространенными причинами сепсиса - около половины случаев**

**Смертность среди тех, кто получал антибиотики в течение 1 часа после постановки диагноза, составила - **8,3%**.**

**Смертность для пациентов, которые получали антибиотики более, чем через 1 час - **20%****

Bauer ME, Housey M, Bauer ST, Behrmann S, et al.. **Risk Factors, Etiologies, and Screening Tools for Sepsis in Pregnant Women: A Multicenter Case-Control Study.** Anesth Analg. 2018 Aug 29



# Первый час



GOLDEN HOUR



1

## Начать инфузию

кристаллоиды 30 мл/кг или + Альбумин

2

## Ввести антибиотик

Эмпирическая терапия



При шоке

3

## Вазопрессоры

Для стартовой терапии:

норадреналин 0,1-0,3 мкг/кг/мин

# Дозы внутривенных антибиотиков для эмпирической терапии сепсиса

## Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной терапии при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации-Москва-2017-131 с.

### Приложение 8.

#### Дозирование антимикробных препаратов у взрослых

#### Дозы внутривенных антибиотиков при нормальной функции почек для эмпирической и целенаправленной терапии сепсиса

Пенициллины	
Ампициллин	2 г 4-6 раз в сутки
Оксациллин	2 г 4-6 раз в сутки
Цефалоспорины без антисептической активности	
Цефазолин	2 г 3-4 раза в сутки
Цефотаксим	2 г 3-4 раза в сутки <sup>1</sup> (до 12 г/сут при инфекциях ЦНС)
Цефтриаксон	2 г 1-2 раза в сутки <sup>1</sup>
Цефалоспорины III-IV поколения с антисептической активностью	
Цефепим	2 г 2-3 раза в сутки <sup>2</sup>
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефалоспорины с анти-MRSA активностью	
Цефтаролин	0,6 г 2 раза в сутки
Карбапенемы	
Меропенем	1-2 г 3-4 раза в сутки (3-х часовая инфузия) <sup>3</sup>
Имипенем	1 г 3-4 раза в сутки <sup>3</sup>
Дорипенем	0,5-1 г 3 раза в сутки (4-х часовая инфузия) <sup>3</sup>
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3-4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	3 г 3-4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3-4 раза в сутки
Цефтриаксон/сульбактам	1,5-3 г 2 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15 мг/кг 1 раз в сутки <sup>4</sup>
Гентамицин	5-7 мг/кг 1 раз в сутки <sup>4</sup>
Линкозамиды	
Клиндамицин	600 мг 3-4 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3-4 раза в сутки
Фторхинолоны без антисептической активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки

### Продолжение приложения 8.

Фторхинолоны с антисептической активностью	
Левифлоксацин <sup>5</sup>	500 мг 1-2 раза в сутки или 1 г 1 раз в сутки
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 2-3 раза в сутки
Препараты, активные в отношении MRSA	
Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки <sup>6</sup>
Даптомицин	4-6 мг/кг 1 раз в сутки <sup>7</sup>
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Телаванцин	10 мг/кг 1 раз в сутки <sup>8</sup>
Препараты других классов	
Тигециклин	100 мг в первый день, затем 50 мг 2 раза в сутки
Полимиксин В	1-1,25 мг/кг 2 раза в сутки или 10000-12500 МЕ/кг 2 раза в сутки <sup>9</sup>
Колистиметат натрия (колистин, полимиксин Е)	2-3 млн МЕ (160-240 мг) 2 раза в сутки <sup>10</sup>
Фосфомицин	3-4 г 2-3 раза в сутки
Ко-тримоксазол	15 мг/кг в сутки по триметроприму в 2-3 введения
Метронидазол	500 мг 3-4 раза в сутки
Рифампицин	300-450 мг 2 раза в сутки
Противогрибковые препараты	
Вориконазол	Начинают с в/в введения по 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием. Внутрь насыщающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе >40 г – 0,4 г 2 раза в сутки, поддерживающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе >40 г – 0,2 г 2 раза в сутки.
Каспофунгин	В первые сутки - 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки
Анидулафунгин	В первые сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки
Микафунгин	150 мг 1 раз в сутки
Флуконазол	400-800 мг 1 раз в сутки

<sup>1</sup> При стафилококковых инфекциях (MSSA) требуются максимальные дозы. <sup>2</sup> На основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г. <sup>3</sup> В случае Enterobacteriaceae эффективен в дозе 1,5-3 г/сут, в случае неферментирующих микроорганизмов и продуцентов карбапенемаз доза должна быть выше – 4-6 г/сут (дорипенем – 3 г/сут). <sup>4</sup> Остающиеся концентрации гентамицина и амикацина должны быть, соответственно, <1 мг/мл и <4-5 мг/мл. <sup>5</sup> В случае Pseudomonas суточная доза должна быть 1 г. <sup>6</sup> Остающиеся концентрации ванкомицина должны быть 15-20 мг/мл; в случае MRSA с MIPK > 1 мг/мл для достижения целевых концентраций суточную дозу ванкомицина рекомендуют увеличить (нагрузочная доза 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг с интервалом 8-12 часов). <sup>7</sup> При инфекциях мягких тканей эффективность документирована в дозе 4 мг/кг, при бактериемии и/или эндокардите – 6 мг/кг; Имеются клинические данные о более высокой эффективности даптомицина при увеличении суточной дозы до 8 или 10 мг/кг, однако такой режим дозирования не указан в инструкции по медицинскому применению. <sup>8</sup> Телаванцин не должен применяться при острой почечной недостаточности и клиренсе креатинина < 50 мл/мин. <sup>9</sup> 60-90 мин инфузия. <sup>10</sup> Инкалюционно с помощью небулайзера, не разрешен для в/в введения; применяется только при инфекциях нижних дыхательных путей.

# Максимальный принцип стартовой эмпирической терапии



## Жизнеспасающая стратегия

Рекомендуемые режимы терапии тяжелой инфекции:

- Тигецилин + меропенем/имипенем
- Цефтазидим/авибактам

## 2-й этап:

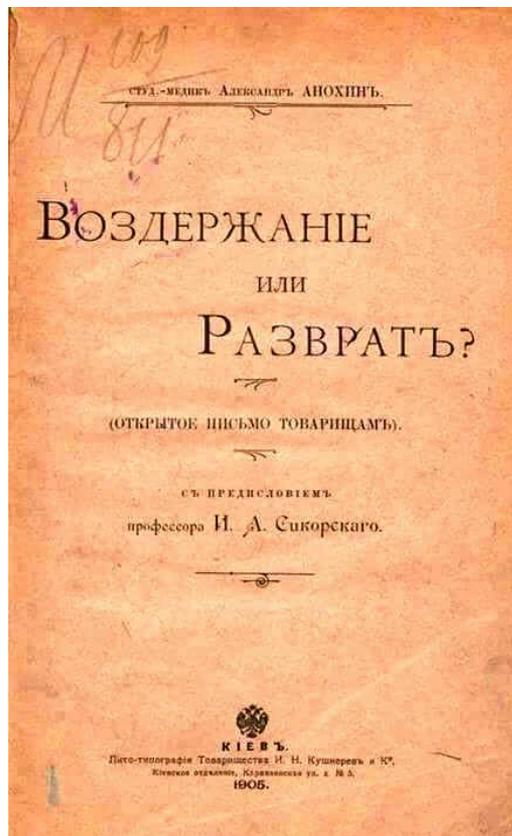
+ ванкомицин/телаванцин или линезолид

## Риск кандидоза:

+ эхинокандины/флуконазол

# Инфузионная терапия

Кристаллоиды 30 мл/кг, возможно добавить альбумин



Рестриктивная или либеральная стратегия инфузионной терапии,

**Но**

**Объем определяется индивидуально!**

~~Растворы ГЭК~~

# Гемодинамическая поддержка – фазы SOSD:

**S**alvage – спасение

**O**ptimization – оптимизация

**S**tabilization – стабилизация

**D**e-escalation – деэскалация

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

## Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

### 2012 RECOMMENDATIONS

#### A. INITIAL RESUSCITATION

1. Protocolized, quantitative resuscitation of patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion (defined in this document as hypotension persisting after initial fluid challenge or blood lactate concentration  $\geq 4$  mmol/L). Goals during the first 6 hours of resuscitation:
  - a. Central venous pressure 8–12 mm Hg
  - b. Mean arterial pressure  $\geq 65$  mm Hg
  - c. Urine output  $\geq 0.5$  mL/kg/hr
  - d. Central venous (superior vena cava) or mixed venous oxygen saturation 70% or 65%, respectively (grade 1C).
2. In patients with elevated lactate levels, targeting resuscitation to normalize lactate (grade 2C).

ЦВД

### 2016 RECOMMENDATIONS

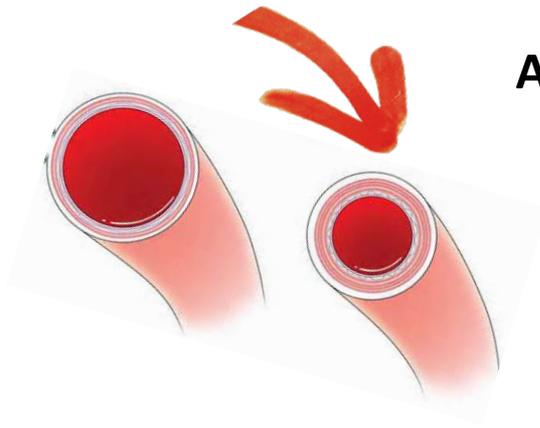
#### A. INITIAL RESUSCITATION

1. Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we recommend that treatment and resuscitation begin immediately (BPS).
2. We recommend that, in the resuscitation from sepsis-induced hypoperfusion, at least 30 mL/kg of IV crystalloid fluid be given within the first 3 hours (strong recommendation, low quality of evidence).
3. We recommend that, following initial fluid resuscitation, additional fluids be guided by frequent reassessment of hemodynamic status (BPS).  
Remarks: Reassessment should include a thorough clinical examination and evaluation of available physiologic variables (heart rate, blood pressure, arterial oxygen saturation, respiratory rate, temperature, urine output, and others as available) as well as other noninvasive or invasive monitoring, as available.
4. We recommend further hemodynamic assessment (such as assessing cardiac function) to determine the type of shock if the clinical examination does not lead to a clear diagnosis (BPS).
5. We suggest that dynamic over static variables be used to predict fluid responsiveness, where available (weak recommendation, low quality of evidence).
6. We recommend an initial target mean arterial pressure of 65 mmHg in patients with septic shock requiring vasopressors (strong recommendation, moderate quality of evidence).
7. We suggest guiding resuscitation to normalize lactate in patients with elevated lactate levels as a marker of tissue hypoperfusion (weak recommendation, low quality of evidence).

ЦВД нет

# Вазопрессорные препараты

## Норадреналин



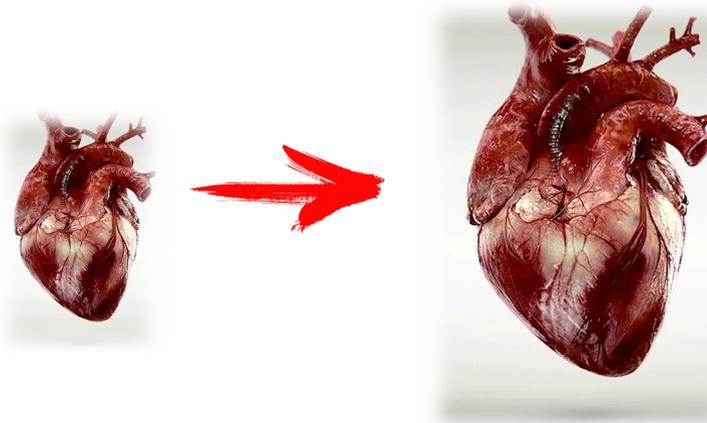
Адреналин  
Фенилэфрин  
Вазопрессин  
Допамин

Среднее АД более  
65 мм рт. ст.

Medication	Usual Infusion Dose	Receptor Binding				Hemodynamic Effects
		$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_2$	Dopamine	
Vasopressor/inotropes						
Dopamine	0.5–2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	–	+	–	+++	$\uparrow\text{CO}$
	5–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	+++	+	++	$\uparrow\uparrow\text{CO}$ , $\uparrow\text{SVR}$
	10–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	++	–	++	$\uparrow\uparrow\text{SVR}$ , $\uparrow\text{CO}$
Norepinephrine	0.05–0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++	+	–	$\uparrow\uparrow\text{SVR}$ , $\uparrow\text{CO}$
Epinephrine	0.01–0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++++	+++	–	$\uparrow\uparrow\text{CO}$ , $\uparrow\uparrow\text{SVR}$
Phenylephrine	0.1–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	–	–	–	$\uparrow\uparrow\text{SVR}$
Vasopressin	0.02–0.04 U/min	Stimulates $V_1$ receptors in vascular smooth muscle				$\uparrow\uparrow\text{SVR}$ , $\leftrightarrow\text{PVR}$

# Инотропные препараты

Добутамин



Рост  
сердечного  
выброса

Medication	Usual Infusion Dose	Receptor Binding				Hemodynamic Effects
		$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_2$	Dopamine	
Inodilators						
Dobutamine	2.5–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	++++	++	–	$\uparrow\text{CO}$ , $\downarrow\text{SVR}$ , $\downarrow\text{PVR}$
Isoproterenol	2.0–20 $\mu\text{g}/\text{min}$	–	++++	+++	–	$\uparrow\text{CO}$ , $\downarrow\text{SVR}$ , $\downarrow\text{PVR}$
Milrinone	0.125–0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				$\uparrow\text{CO}$ , $\downarrow\text{SVR}$ , $\downarrow\text{PVR}$
Enoximone	2–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				$\uparrow\text{CO}$ , $\downarrow\text{SVR}$ , $\downarrow\text{PVR}$
Levosimendan	0.05–0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Myofilament $\text{Ca}^{2+}$ sensitizer, PD-3 inhibitor				$\uparrow\text{CO}$ , $\downarrow\text{SVR}$ , $\downarrow\text{PVR}$

# Поддерживающая терапия



# Антибиотикопрофилактика:

После пережатия  
пуповины

VS

За 60 мин до разреза кожи

Bollig C, Nothacker M, Lehane C, et al. **Prophylactic antibiotics before cord clamping in cesarean delivery: a systematic review.** Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Dec 7

Martin EK, Beckmann MM, Barnsbee LN, et al. **Best practice perioperative strategies and surgical techniques for preventing caesarean section surgical site infections: a systematic review of reviews and meta-analyses.** BJOG. 2018 Jul;125(8):956-964..

## Один раз!

Pinto-Lopes R, Sousa-Pinto B, Azevedo LF. **Single dose versus multiple dose of antibiotic prophylaxis in caesarean section: a systematic review and meta-analysis.** BJOG. 2017 Mar;124(4):595-605

Knight M, Chiochia V, Partlett C, et al ANODE collaborative group. **Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial.** Lancet. 2019 May 13. pii: S0140-6736(19)30773-1..



## Когда удалять очаг инфекции - матку?

- **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 ранее хориоамнионит с клиникой прогрессирующей полиорганной недостаточности**
- **Мертвый плод с клиникой прогрессирующей полиорганной недостаточности**
- **Нарастание системной воспалительной реакции (СВР) на фоне интенсивной терапии - неэффективность консервативной терапии**
- **Увеличение уровня биомаркеров (С-реактивный протеин, прокальцитонин, пресепсин)**

# Признаки инфекции



**Вывод для  
акушеров**

**Прогрессирующее ухудшение состояния!**



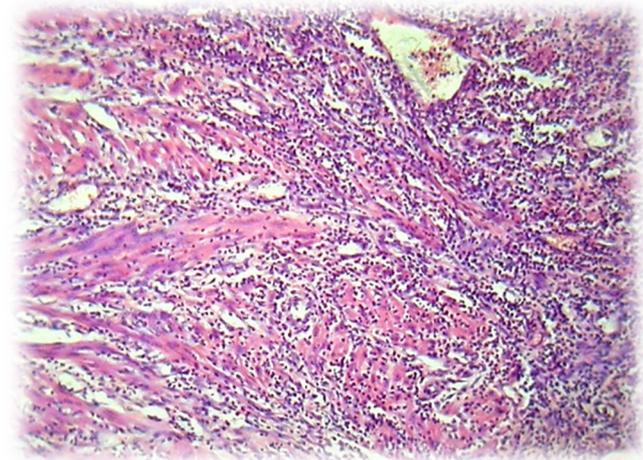
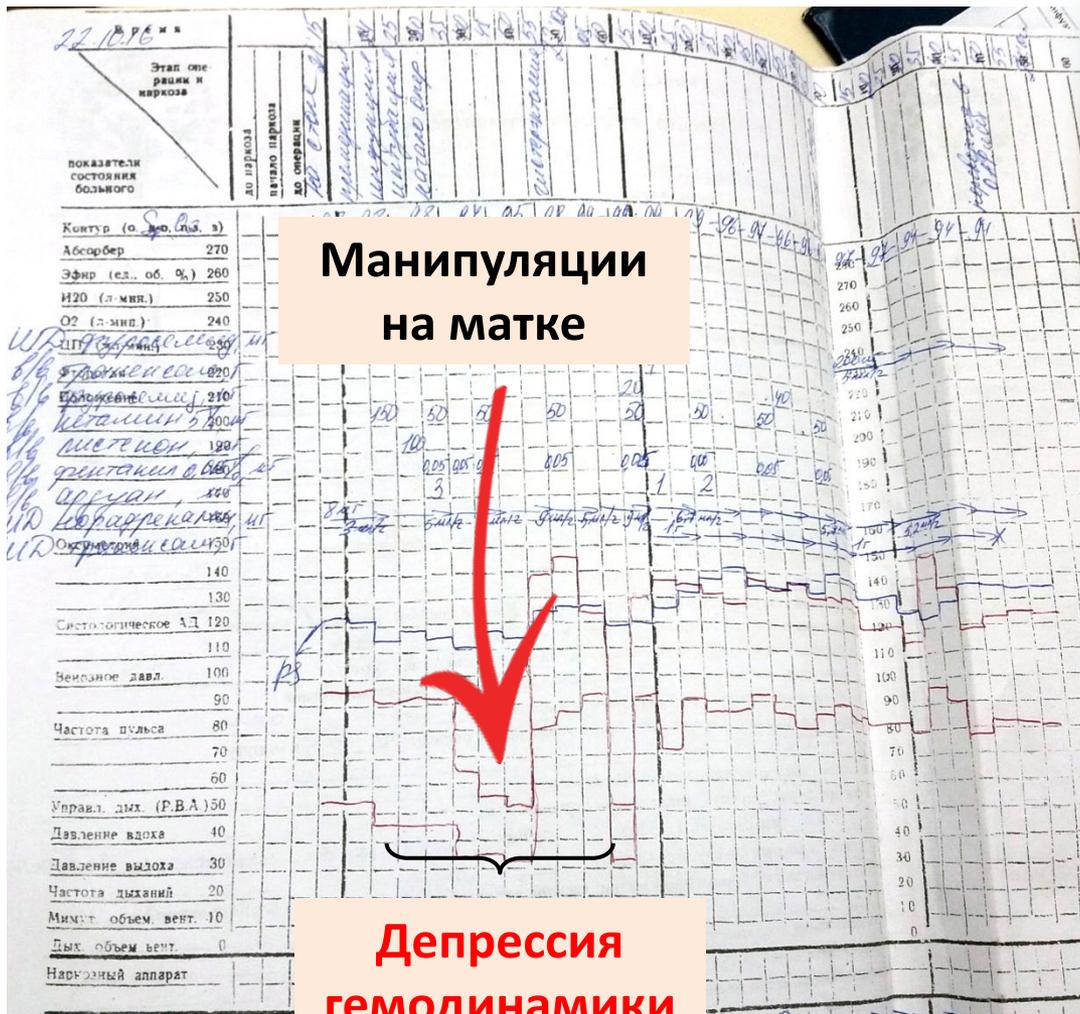
**Нельзя исключить инфекцию**



**Анестезиолог-реаниматолог для стабилизации  
гемодинамики подключил вазопрессоры!**



**И вы все вместе поехали в операционную!**



**Матка плотная и выделений нет – так она мертвая – гнойно-некротический эндометрит!**

## 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**
- **Живой плод**
- **Не изменены биомаркеры**

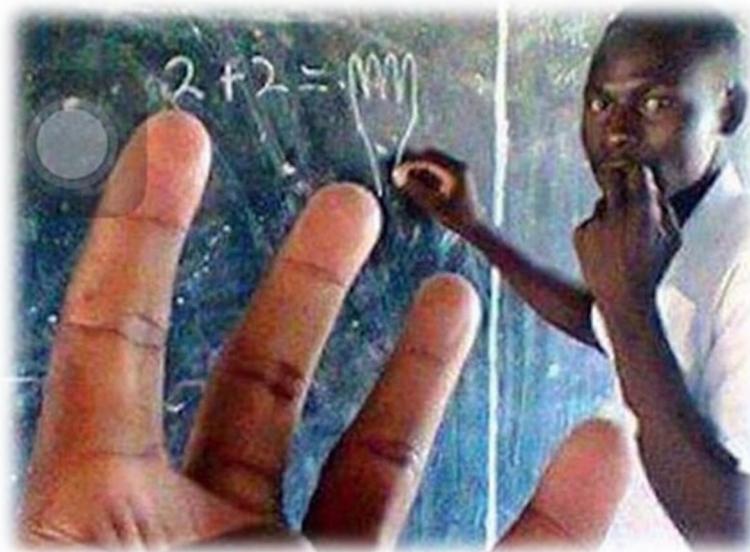
## Проблемы для решения:

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



## 4 начальных фактора успеха

1. Быстрое выявление!
2. Санация очага инфекции!
3. Раннее назначение антибиотиков!
4. Раннее применение вазопрессоров!



# Does Obesity Protect Against Death in Sepsis? A Retrospective Cohort Study of 55,038 Adult Patients\*

(*Crit Care Med* 2019; 47:643–650)

Dominique J. Pepper, MD<sup>1</sup>; Cumhuri Y. Demirkale, PhD<sup>1</sup>; Junfeng Sun, PhD<sup>1</sup>; Chanu Rhee, MD<sup>2,3</sup>;  
David Fram, PhD<sup>4</sup>; Peter Eichacker, MD<sup>1</sup>; Michael Klompas, MD<sup>2,3</sup>; Anthony F. Suffredini, MD<sup>1</sup>;  
Sameer S. Kadri, MD<sup>1</sup>

**Exposure:** Body mass index in six categories: underweight (body mass index  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ), normal weight (body mass index =  $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$ ), overweight (body mass index =  $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ ), obese class I (body mass index =  $30.0\text{--}34.9 \text{ kg/m}^2$ ), obese class II (body mass index =  $35.0\text{--}39.9 \text{ kg/m}^2$ ), and obese class III (body mass index  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ).

У взрослых с сепсисом более низкая краткосрочная смертность среди пациентов с **более высокими индексами массы тела** по сравнению с нормальными индексами массы тела

1. **Альфа ( $\alpha$  phenotype)**- наиболее распространенный (33%) и с наименьшим количеством дисфункции органа и самой низкой летальностью - 2%.
2. **Бета ( $\beta$  phenotype)** - приблизительно в 27% случаев; главным образом пожилые пациенты с хроническими заболеваниями и почечной дисфункцией.
3. **Гамма ( $\gamma$  phenotype)**- приблизительно 27%; но связан с более выраженной воспалительной реакцией и легочной дисфункцией.
4. **Дельта ( $\delta$  phenotype)**- наименее распространенный - 13%; самая высокая летальность – 32%, дисфункция печени и шок

