

БОРИС РОМАНОВИЧ
ГЕЛЬФАНД
(11.05.1942 - 18.04.2017)



*Печаль и скорбь. И не унять
Утраты боль и скрытых слез.
И как поверить и понять,
Зачем принес я пару роз.
Никто еще не знает средства
От неожиданных смертей.
Все тяжелее груз наследства,
Все уже круг моих друзей.*

*Проф. Э.М. Николаенко,
18.04.2017*

4-е издание

В практическом руководстве отражены достижения и мировой опыт ведения больных сепсисом. Изложены подходы и основные направления интенсивной терапии сепсиса с позиций доказательной медицины, а также современные представления о патогенезе и диагностике.

Задача руководства — улучшение результатов лечения и снижение летальности больных сепсисом.

СЕПСИС:
классификация, клинико-диагностическая
концепция и лечение

СЕПСИС

классификация
клинико-диагностическая
концепция
лечение

Под редакцией
Б.Р. ГЕЛЬФАНДА



РАСХИ
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

Сепсис-3

Реальный прогресс?

Денис Проценко

Декларация заинтересованности

Научные гранты/лекции/
зарубежные конференции:

Fresenius Kabi, MSD, Pfizer, Baxter



Было:

Очаг инфекции +
ССВР

- $T > 38^{\circ}$ или $< 36^{\circ}$
- ЧСС > 90 ударов/мин
- ЧДД > 20 или $PaCO_2 < 32$
- WBC $> 12,000$ or $< 4,000$



accp/sccm consensus conference

**Definitions for Sepsis and Organ Failure and
Guidelines for the Use of Innovative Therapies in
Sepsis**

THE ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE:

Roger C. Bone, M.D., F.C.C.P., Chairman

Robert A. Balk, M.D., F.C.C.P.

Frank B. Cerra, M.D.

R. Phillip Dellinger, M.D., F.C.C.P.

Alan M. Fein, M.D., F.C.C.P.

William A. Knaus, M.D.

Roland M. H. Schein, M.D.

William J. Sibbald, M.D., F.C.C.P.

Проблема ССВР

- Низкая специфичность и высокая чувствительность - до 90% пациентов ОРВИ различной патологией могут иметь признаки СВР
- Природа системного воспаления и структура ПОН на инфекцию и стерильное повреждение принципиально не отличаются

Новые критерии и классификация сепсиса

Локальная инфекция = инфекционный очаг ± синдром СВР

Сепсис = инфекционный очаг + синдром СВР + СПОН

Септический шок = инфекционный очаг + синдром СВР +
необходимость использования катехоламинов

Сепсис

это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции

Сепсис

- **Быстрое выявление**
- Неотложное начало лечения
- Действия в первые 3 часа
- Действия в первые 6 часов
- Построчная оценка показателей
- Мониторинг и целевая терапия

**Быстрое выявление -
что за этим стоит?**

Стало:

qSOFA



Нарушение
сознания



Одышка



Гипотензия

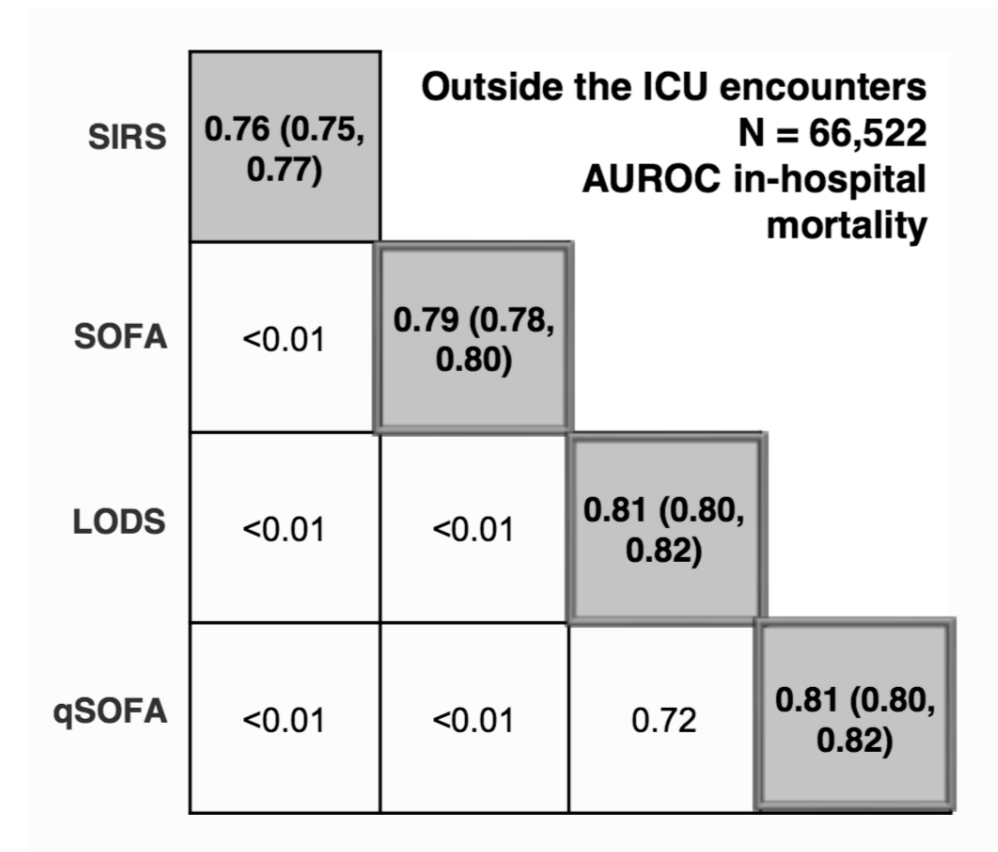
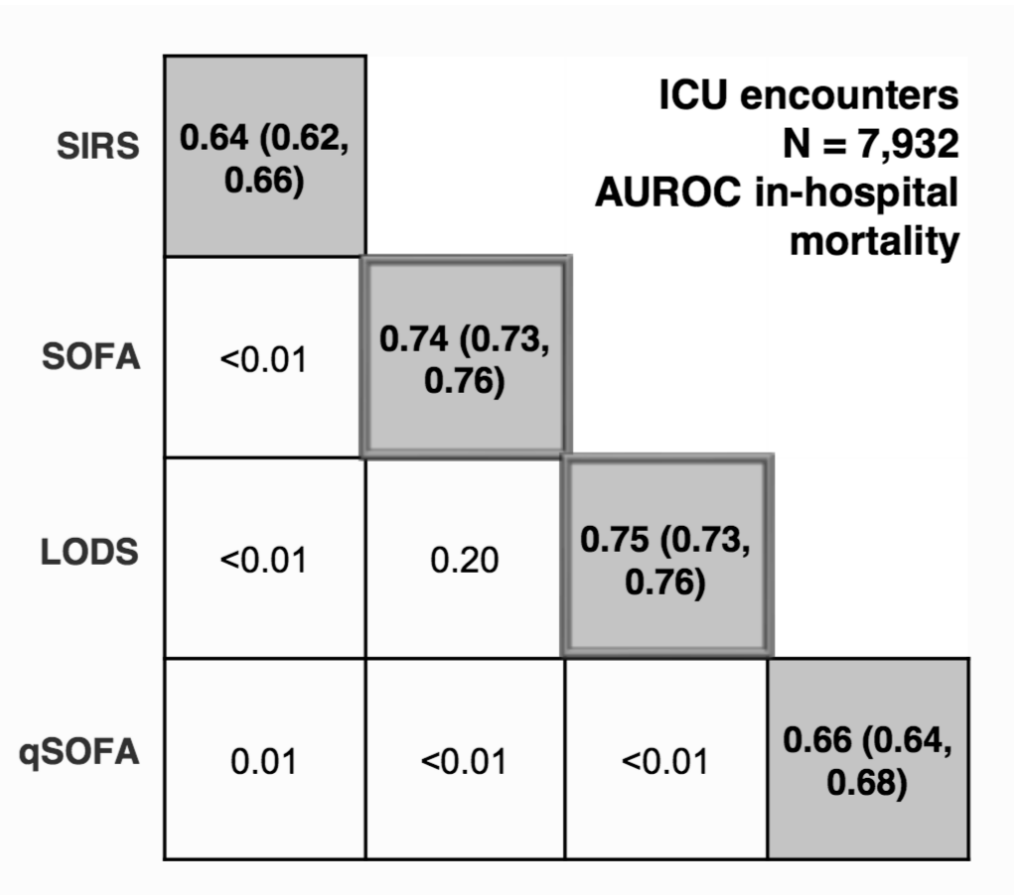
А как же лактат?

Проведенное статистическое моделирование позволило исключить его из qSOFA, так как несмотря на статистически значимое усиление шкалы в варианте “qSOFA+лактат” - изменения в классификации сепсиса были бы минимальные

А не изобрели ли?...



Не совсем



SOFA/LODS - для ОПИТ

qSOFA - для отделений

Nota bene

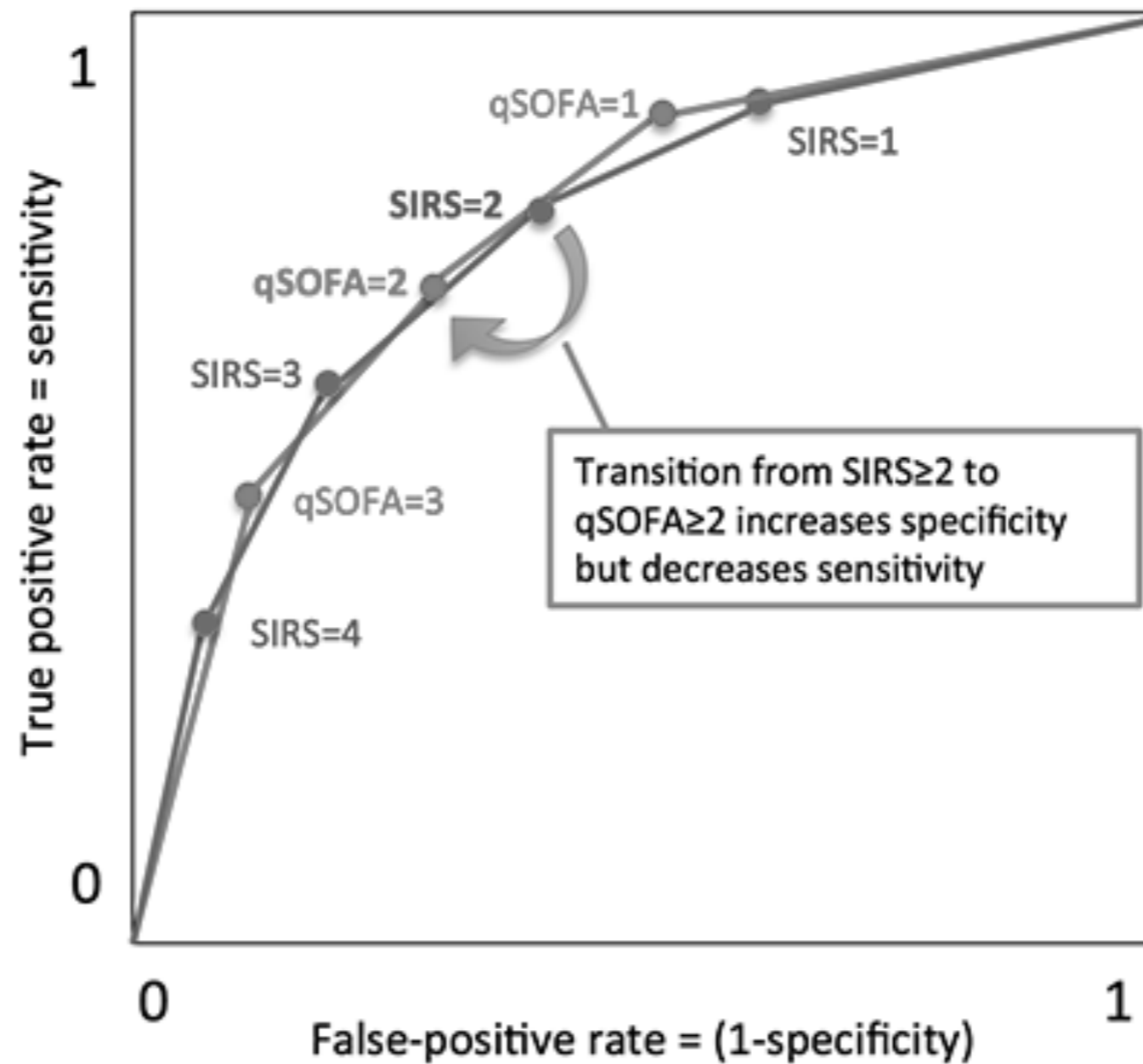
qSOFA - не является определяющим в диагнозе “сепсис”, но наличие двух и более критериев говорит о неблагоприятном исходе

qSOFA и SOFA - шкалы-предикторы смерти

Test	Area under ROC curve	Sensitivity for mortality	Specificity for mortality
SIRS ≥ 2	0.76	64%	65%
SOFA ≥ 2	0.79	68%	67%
qSOFA ≥ 2	0.81	55%	84%

Сомнения

Imagined ROC curves for SIRS vs. qSOFA for mortality prediction



Сепсис 1,2 = Очаг инфекции + ССВР

Сепсис 3 = Очаг инфекции

+ qSOFA/SOFA

Предикторы
летальности

qSOFA - что в итоге?

- qSOFA скорее предиктор неблагоприятного исхода
- Не тестировалась именно для сепсиса
- В сравнении с ССВР - qSOFA более специфична (но менее чувствительна) для прогнозирования неблагоприятного исхода
- Необходима дальнейшая валидизация нового подхода

Септический шок

Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л) и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов для поддержания СрАД более 65 мм рт. ст.

Биохимические маркеры сепсиса

CRP

PCT

Чувствительность и специфичность в диагностике сепсиса по уровню ПКТ почти достигают отметки в 80%, составляя в среднем 77 и 79%, соответственно

Концепция SMART

S – specific and sensitive – чувствительность и специфичность

M – measurable – возможность измерения

A – available and affordable – доступность

R – responsive and reproducible – воспроизводимость

T - timely – своевременность

Прокальцитонин – соответствует требованиям SMART

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

Сепсис:

микробиологические различия

- Пациенты с инфекциями вызванными грамположительной и грамотрицательной флорой различно отвечают на терапию модулирующую воспалительную реакцию
- Применение растворимых рецепторов TNF- α
 - Увеличение летальности у пациентов с грамположительной инфекцией

Fisher CJ et al. N. Engl. J. Med. 1996, 334:1697-1702

- Применение моноклональных антител TNF- α
 - Снижение летальности при грамположительных инфекциях – увеличение при грамотрицательных

Cohen J. et al., Crit. Care Med., 1996, 24:1431-1440

Обоснование режимов эмпирической антимикробной терапии сепсиса

Рекомендации по выбору эмпирического режима терапии сепсиса должны базироваться на основе следующих основных факторов:

- спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага
- условия возникновения сепсиса — внебольничный или нозокомиальный
- уровень резистентности нозокомиальных возбудителей по данным микробиологического мониторинга
- при нозомиальном сепсисе — наличие факторов риска полирезистентных возбудителей, прежде всего метициллинорезистентных стафилококков (MRSA), *P. aeruginosa*, грамотрицательных бактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы
- тяжесть инфекции, оцененная по наличию полиорганной недостаточности или APACHE II

Причины неэффективности антимикробной терапии

- Неадекватный выбор препарата с позиций фармакодинамики и фармакокинетики
- Несоблюдение режима дозирования препаратов (способ введения, доза, интервал между введениями)
- Позднее начало адекватной антимикробной терапии

Органная дисфункция и выбор АМП

- Септический шок
- Лактат-ацидоз
- Капиллярная утечка
- ОПН
- ЗПТ
-



Важны ли ФК/ФД для анестезиолого-реаниматолога?

Исследование DALI
(Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients)
Оценка ФК/ФД 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 объёма распределения и не может быть идентичной рекомендуемой, так как ФК/ФД на начальном этапе изучается у здоровых добровольцев. Изучение концентрации антибиотиков у больных в ОРИТ демонстрирует, что для достижения эффекта дозу необходимо увеличивать на 74% от рекомендуемой

Физико-химические свойства

Растворимость — способность вещества образовывать с другими веществами однородные системы

Гидрофильные

- Низкий V_d , Почечный клиренс (CL)
- Плохая пенетрация в ткани
- В-лактамы, Ванко/Дапто, Аминогликозиды

Гидрофобные

- Большой V_d , Почечный клиренс (CL)
- Хорошая пенетрация в ткани
- Фторхинолоны, Макролиды, Тигециклин, Линкозамиды

Значимость типа растворимости в МКС

Объём распределения (V_d) увеличивается при:

- ССВР и капиллярной утечке
- Заместительной почечной терапии
- Гипоальбуминемии



Вынужденное увеличение (?) дозы АМП для достижения эффекта при недостаточной пенетрации в ткани

Интенсивная терапия - концепция ROSE[D]



Resuscitation - спасение

Optimization - оптимизация

Stabilization - стабилизация

Evacuation - эвакуация

De-escalation - де-эскалация

Характеристика	Стадия			
	R	O	S	E (D)
Принципы	Спасение жизни	Спасение органной функции	Поддержка органной	Восстановление органов
Цели	Коррекция шока	Оптимизация и поддержание перфузии	Нулевой или отр. гидробаланс	Мобилизация жидкости
Время (обычно)	Минуты	Часы	Дни	Дни и недели
Проявления	Тяжелый шок	Нестабильное состояние	Стабильное состояние	Восстановление
Инфузионная терапия	Быстро, болюсно	Титрование, функциональные тесты	Минимальное поддержание	Избегать в/в введения

Инфузионная терапия

- Начальная инфузионная терапия с использованием кристаллоидных растворов {I B}
- Дополнительное назначение альбумина пациентам, требующим массивной инфузионной нагрузки кристаллоидами для поддержания адекватных показателей АДсред. {2C}
- Избегать назначения гидроксипроксиэтилкрахмалов (ГЭК) {1C}

Инфузионная терапия

- Начальная инфузионная нагрузка кристаллоидами в объеме 30 мл.кг^{-1} у больных с сепсис-индуцированной тканевой гипоперфузией и предполагаемой гиповолемией { I C }
- Тест с инфузионной нагрузкой, базирующийся на динамических или статических показателях преднагрузки, до улучшения гемодинамики (без градации)

Вазопрессорная терапия

- Использование норэпинефрина (норадреналина) в качестве вазопрессора первой линии для поддержания АД_{сред.} ≥ 65 мм рт. ст. при септическом шоке {1С}
- Использование эпинефрина (адреналина) в случае рефрактерной гипотензии {2В}
- Допамин не рекомендован для применения за исключением ряда состояний (брадикардия) {2С}

Адьювантная терапия

Введение понятия терагностика

Ее краеугольным камнем является диагностический тест, помогающий идентифицировать среди пациентов с конкретной нозологией субпопуляцию лиц, в наибольшей степени подверженных к проявлению позитивного или негативного эффекта от фармакологического средства, что в результате обеспечивает возможность проведения целенаправленной лекарственной терапии

Применение рекомендаций позволяет снизить летальность при сепсисе

Доказано снижение летальности по данным анализа за 2 года (январь 2005 – март 2008 г.г.) - с 37% до 30,8%, $p=0,001$ (n=15 022, госпитали США, Европы, Южной Америки)