

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения РФ



Кафедра общей хирургии им. проф. М.И. Гильмана

## Реферат

**Сепсис: определение, этиология, патогенез, критерии постановки диагноза.**

Выполнила: ординатор 204 группы  
специальности 31.08.67 – Хирургия  
Назаренко Елена Александровна.

2020 год

## Содержание.

1. Введение.....	3
2. Определение. Критерии постановки диагноза.....	3
3. Этиология.....	5
4. Патогенез.....	9

## **Введение.**

Сепсис и его осложнение – септический шок – чрезвычайно опасные патологические состояния, возникающие на фоне массивного поступления в организм бактерий и их эндотоксинов вследствие септического (инфекционного) процесса или серьезных нарушений микроциркуляции. Несмотря на прогресс в понимании патофизиологии сепсиса и разработку антибиотиков последнего поколения, обладающих широким спектром действия, смертность от сепсиса остается высокой, особенно в случае развития септического шока. Это клинические состояния, в лечении которых не удается достичь существенного успеха.

В мире ежегодно диагностируется 1,5 млн случаев сепсиса. Он выступает лидирующей причиной смертности пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии некардиологического профиля.

Ежегодно от сепсиса умирают свыше 500 тыс. пациентов, причем основная доля приходится на технологически развитые страны Евросоюза и США. На протяжении последних лет в России также увеличилась летальность от сепсиса среди больных хирургического профиля.

### **Определение. Критерии постановки диагноза.**

Синдром системной воспалительной реакции – ответная системная реакция организма на агрессивные факторы: инфекцию, травму, операцию. В последние годы в качестве пускового фактора системного воспалительного ответа рассматривают также перенесенную тканевую гипоксию.

Синдром системной воспалительной реакции определяется при наличии у пациента очага инфекции (или при предположении о наличии очага инфекции) и двух или более признаков:

- температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С;
- частота сердечных сокращений больше 90 в минуту;
- частота дыхательных движений выше 20 в минуту;
- $PaCO_2 < 32$  мм рт. ст.;
- лейкоциты в крови выше  $12 \times 10^9/л$  или ниже  $4 \times 10^9/л$ , или незрелых форм более 10%.

Сепсис – синдром системной воспалительной реакции, вызванной инфекционным агентом. Диагноз сепсиса ставят на основании сочетания признаков.

Необходимо наличие двух и более обязательных факторов:

- температура тела выше 38,5 °С или ниже 36 °С;
- число лейкоцитов более 12 000 в  $мм^3$  или менее 3500 в  $мм^3$ ;
- установленный очаг;
- положительный посев крови на патогенную культуру.

Дополнительно должен присутствовать как минимум один из следующих факторов:

- артериальная гипотония (систолическое артериальное давление ниже 80 мм рт. ст.) в течение более 2 часов;
- необходимость применения инотропных препаратов для поддержания среднего артериального давления выше 85 мм рт. ст.;
- общепериферическое сосудистое сопротивление ниже  $800 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ;
- метаболический ацидоз (ВЕ ниже  $-5 \text{ ммоль/л}$ ).

Одним из ранних признаков сепсиса может быть гипергликемия выше  $7,7 \text{ ммоль/л}$  при условии отсутствия в анамнезе сахарного диабета.

Тяжелый сепсис – сочетание сепсиса с органной дисфункцией либо гипотензией (гипоперфузия сопровождается, но не ограничивается лактатацидозом, олигурией или нарушением сознания).

Таким образом, для тяжелого сепсиса характерно наличие следующих признаков:

- артериальная гипотония (среднее артериальное давление ниже 65 мм рт. ст.), вызванная сепсисом (сепсис-индуцированная гипотония – снижение систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. у «нормотоников» или на 40 мм рт. ст. и более от «рабочего» артериального давления у лиц с артериальной гипертонией, при условии отсутствия других причин);
- лактат крови более  $2 \text{ ммоль/л}$ ;
- диурез менее  $0,5 \text{ мл/кг/ч}$  более 2 ч при адекватной инфузии;
- увеличение креатинина крови более  $176,8 \text{ мкмоль/л}$ ;
- повышение уровня общего билирубина крови более  $34,2 \text{ мкмоль/л}$ ;
- снижение количества тромбоцитов менее 100 тыс. на мкл;
- симптомы коагулопатии (международное нормализованное отношение более 1,5);
- не исключено снижение индекса оксигенации ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) менее 250, что может свидетельствовать о развитии начальных стадий острого респираторного дистресс-синдрома;
- прокальцитонин более  $2 \text{ нг/мл}$ ;
- содержание С-реактивного белка в крови выше нормы вдвое и более.

Септический шок – тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией, требующей для восстановления и поддержания гемодинамики применения вазопрессоров и инотропной поддержки.

При этом состоянии регистрируются:

- систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст.;
- среднее артериальное давление ниже 65 мм рт. ст.;
- сохранение артериальной гипотонии после введения инфузионных растворов в дозе  $20\text{--}40 \text{ мл/кг}$ ;
- мраморность кожных покровов (признак снижения наполнения капилляров);
- диурез менее  $0,5 \text{ мл/кг/ч}$  более 2 ч при адекватной инфузии

(30 мл/кг);

- нарастающая гиперлактатемия;
- содержание прокальцитонина более 10 нг/мл при определении полуколичественным методом (тест-полоска).

Рефрактерный септический шок – артериальная гипотония, сохраняющаяся при адекватной инфузии, максимальной инотропной и вазопрессорной поддержке.

При неэффективной терапии и неблагоприятном течении сепсиса обычно развивается полиорганная недостаточность.

Ее признаками могут быть:

- артериальная гипоксемия ( $PaO_2/FiO_2 < 300$  мм рт. ст.) в результате развития острого респираторного дистресс-синдрома;
- острая олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/ч);
- повышение уровня креатинина более чем на 44 мкмоль/л;
- нарушение коагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время более 60 с или международное нормализованное отношение более 1,5);
- тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9$ /л);
- гипербилирубинемия ( $> 70$  ммоль/л);
- парез кишечника (отсутствие кишечных шумов).

Локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность – это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции. Тяжелый сепсис и септический шок составляют существенную часть синдрома системной воспалительной реакции организма на инфекцию и выступают следствием прогрессирования системного воспаления с развитием нарушения функций систем и органов.

Оценка функциональной состоятельности органов и систем при сепсисе может осуществляться по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), которая позволяет определять в количественном выражении степень этих нарушений. Пациенты с сепсисом различаются не только по характеру и выраженности нарушений гомеостаза, но и по возрасту и сопутствующей хронической патологии, что определяет особенности течения патологического процесса. Именно поэтому необходимо описание общей тяжести состояния пациента по шкалам APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) или SAPS (Simplified Acute Physiology Score).

### **Этиология.**

На сегодняшний день в большинстве крупных многопрофильных медицинских центров имеет место незначительное превалирование грамотрицательного (Гр-) сепсиса. Так, в исследовании EPIC II, включившем более 14 000 пациентов из 76 стран по всему миру грамположительные микроорганизмы были причиной инфекции в

отделении интенсивной терапии в 47% случаев, а грамотрицательные — в 62%. Инвазивность лечения и усиление действия неблагоприятных факторов, подавляющих системы противoinфекционной защиты организма, увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *S. epidermidis*. В общей этиологической структуре сепсиса его частота сегодня варьирует от 8 до 14%. Среди популяции различных видов стафилококка — возбудителей сепсиса — наблюдается неуклонное увеличение метициллин(оксациллин)-резистентных штаммов — 29–65%.

Между тем внедрение программ инфекционного контроля на национальном уровне и ограничение использования антибактериальных препаратов (АБП) в Германии и Франции позволили снизить распространенность MRSA в ОРИТ, что свидетельствует о потенциальной управляемости ситуацией и новом витке изменения спектра возбудителей НИ.

Снижение доминирующей роли грамотрицательных микроорганизмов сопровождается изменениями этиологической структуры внутри этой группы. Выросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), а также энтеробактерий продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов ОРИТ. Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с увеличением продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния, в результате внедрения новых технологий органно-системной поддержки, дефектами инфекционного контроля и неоправданно высоким применением в клинической практике АБП широкого спектра действия, в частности цефалоспоринов 3-го поколения, ципрофлоксацина и имипенема.

В целом в результате обозначенных закономерностей развития современной медицины этиологическая структура возбудителей нозокомиального сепсиса стала схожей в большинстве крупных ОРИТ, ее начали характеризовать по первым буквам названия рода микроорганизмов: «по ESKAPE» («выхода нет») (escape — англ. избегать) *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.

Все отмеченные бактерии демонстрируют нарастающую устойчивость к антимикробным препаратам. Новым крайне неблагоприятным явлением стало формирование феномена панрезистентности — устойчивости ко всем зарегистрированным и рекомендованным для терапии АБП. Прежде всего он касается *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., свободно живущих во внешней среде бактерий, обладающих крайне высокой способностью к экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости. Главные

негативные последствия, сопровождающие рост резистентности, — повышение летальности и материальных затрат.

Основное отличие этиологической структуры инфекций ОРИТ Восточной Европы от Западной и от Северной Америки заключается в меньшей распространенности грампозитивных бактерий и в значительно большей — грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Klebsiella* spp., *P. Aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

В отечественном многоцентровом исследовании РИОРИТа в качестве возбудителей инфекций исследователями идентифицировано 289 микроорганизмов: в 253 случаях — бактерии, в 29 — микроскопические грибы и в 7 — вирусы. Грамотрицательные бактерии выступали в качестве ведущих возбудителей инфекций в 63,7% от всех случаев или 72,7% — от бактериальных. Распространенность инфекций, связанных с грампозитивными бактериями в общей этиологической структуре, была почти в три раза ниже — 23,9%. Среди грамотрицательных бактерий в качестве возбудителей лидирующие позиции занимали представители семейства *Enterobacteriaceae* — 52,7%; *P. aeruginosa* — 29,9% и *Acinetobacter* spp. — 15,7%.

В свою очередь в семействе *Enterobacteriaceae* главную роль играли *K. pneumoniae* — 34% и *E. coli* — 28,9%. В общей структуре возбудителей, согласно данным ЕРИС II, частота выявления бактерий из семейства *Enterobacteriaceae* в РФ была сравнима с их распространенностью в ОРИТ Западной Европы — 33,0 и 33,8%, а также Северной Америки — 33,0 и 31,2%, но ниже, чем в Восточной Европе, — 43,6%. Между тем существующие доказательства значительно большей распространенности в нашей стране БЛРС-продуцентов среди семейства *Enterobacteriaceae* указывают на максимальное сужение возможности выбора препаратов для эффективной терапии. Другими негативными последствиями являются повышение летальности и, что немаловажно, стоимости терапии в связи неизбежностью увеличения потребления карбапенемов. В свою очередь увеличение частоты назначения карбапенемов будет сопровождаться риском селекции штаммов, устойчивых к АБП данного класса. Особую тревогу вызывают зарегистрированные в ряде стран Европы вспышки НИ в ОРИТ, обусловленных штаммами *K. pneumoniae*, продуцирующими карбапенемазы.

Частота инфекций, связанных с *Acinetobacter* spp., в России была заметно выше, чем Западной Европе — 9,9 против 5,6%, и в Северной Америке — 3,9%. Однако кумулятивные данные по данному возбудителю в ЕРИС II принципиально не отличались — 8,9%, но были выше, чем в SOAP-study, — 3,6%. Не менее заметные различия наблюдались при анализе распространенности отдельных грампозитивных бактерий — ключевых возбудителей инфекций.

Можно констатировать, что до настоящего времени встречаемость грампозитивных инфекций в ОРИТ России остается существенно ниже по

сравнению с другими регионами мира. Данная ситуация характерна для большинства клинически значимых бактерий — *S. aureus*, *S. epidermidis*,

*Enterococcus spp.*, *S. pneumoniae*. В то же время доля MRSA как возбудителя инфекций в РФ среди всех обусловленных золотистым стафилококком составила 61,7%, что совпадает с его встречаемостью в США и Канаде — 63,7%. Однако в силу большей распространенности стафилококковых инфекций в этой части света абсолютное количество MRSA-инфекций у нас пока должно встречаться меньше. Меньшая распространенность других инфекций, в частности связанных с *S. epidermidis*, может быть также объяснена существующими проблемами с лабораторной микробиологической диагностикой в широкой клинической практике, поскольку главными возбудителями ангиогенной катетер-ассоциированной инфекции является популяция коагулазонегативных стафилококков. Энтерококки служат причинными микроорганизмами при более широком спектре клинических ситуаций, относящихся к категории нозокомиальных инфекций: первичная бактериемия, инфекции мочевыводящих путей, эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, третичный перитонит. Тем не менее, учитывая различие в частоте бактериемий, отмеченные выше обстоятельства нельзя не принять во внимание для объяснения двукратной разницы.

Другим гипотетическим объяснением может служить структура госпитализируемых больных в ОРИТ России, Северной Америки и Западной Европы. Однако для его подтверждения требуется сравнение по факторам риска развития энтерококковых инфекций.

Сепсис, связанный с грибами, также сохраняет устойчивую тенденцию к росту, достигая на сегодня в EPIC II 19% от всех возбудителей инфекций. По-прежнему микроскопические грибки рода *Candida* являются лидирующими среди возбудителей микозов. Главная тенденция последнего времени — повышение роли в генезе сепсиса других видов — *Candida non-albicans*. Спектр возбудителей кандидемии и острого диссеминированного кандидоза (ОДК) в различных лечебных учреждениях варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики. Согласно сводным статистикам, частота встречаемости *C. albicans* — 15–60%; *C. parapsilosis* — 5–40%; *C. glabrata* — 5–25%; *C. tropicalis* — 5–15%; *C. krusei* — 3–7%. Факторами риска системных микозов являются длительное пребывание в ОРИТ, распространенная поверхностная колонизация грибками, длительное применение АБП, стероидов, иммуносупрессоров, нейтропения, исходная тяжесть состояния, ИВЛ, полное парентеральное питание, гемодиализ, повторные трансфузии компонентов крови, инфицированный панкреонекроз и повторные перфорации ЖКТ.

Исследователями РИОРИТа указания на грибки в качестве возбудителей отмечено в 29 случаях (9,2%): *Candida albicans* — 23; *Candida non-albicans* — 4; *Cryptococcus neoformans* — 2, что значительно



ниже, чем в ЕРІС II, где частота выделения всех видов грибов *Candida* составляла 16,8%; *Aspergillus* — 1,4%; других — в 1% от всех случаев.

Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс.

Немаловажное значение, определяющее этиологию сепсиса, имеет факт патогенетического участия в септическом процессе кишечника. Патологическая колонизация кишечной микрофлоры, нарушение микроциркуляции ведут к нарушению проницаемости слизистой оболочки, что сопровождается транслокацией бактерий и их токсинов в порталную систему, а затем — в систему общей циркуляции.

### **Патогенез.**

Развитие органно-системных повреждений при сепсисе связано прежде всего с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в органах и тканях, с повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода. Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной, трудноуловимой. Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют синдром системной воспалительной реакции, то есть происходит генерализация воспалительной реакции.

В патогенезе шока при сепсисе имеют значение три основных механизма: снижение периферического сосудистого тонуса, прогрессирующая миокардиальная дисфункция и уменьшение объема циркулирующей крови вследствие повышенной сосудистой проницаемости и его секвестрации в микроциркуляторное русло. Большинство из этих нарушений вызваны прямыми или опосредованными эффектами провоспалительных цитокинов. Эндотоксин, фактор некроза опухоли, интерлейкины 1 и 6 — главные проксимальные медиаторы, инициирующие системное воспаление, но ведущая роль в формировании шока принадлежит монооксиду азота (NO). Высокие концентрации NO вызывают падение периферического сосудистого тонуса, сочетающееся со снижением ответа сосудистой стенки на центральные и гуморальные регуляторные стимулы.

Наиболее типичный вариант гемодинамического профиля раннего септического шока — гипердинамический. Он характеризуется повышенным сердечным выбросом в сочетании со сниженным общим периферическим сосудистым сопротивлением. Поддержанию увеличенного сердечного выброса в этой ситуации способствуют сниженный уровень постнагрузки и эндогенная гиперкатехоламинемия. Клинически ему соответствует фаза «теплого шока» — сухой,

гиперемированный, теплый кожный покров и умеренные проявления органной дисфункции.

Прогрессирование феномена депонирования объема циркулирующей крови из-за микроциркуляторных расстройств и капиллярной утечки на фоне миокардиальной дисфункции способствует снижению сердечного выброса с формированием картины «холодного шока» и тяжелой полиорганной недостаточности, то есть развитию гиподинамического варианта септического шока.

Длительность фаз септического шока зависит от конкретной клинической ситуации, особенностей взаимодействия «микроорганизм – макроорганизм», исходного функционального фона больного и не имеет временных границ.