



## Сепсис: новые данные о патогенезе и практические реалии

Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко,  
Е.Б. Гельфанд, А.И. Ярошецкий



Российский государственный медицинский университет  
Клиника факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого  
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ

### Определение сепсиса

«Сепсис – патологический процесс намного более сложный, чем известная сейчас сумма его составляющих...»

### Определение

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

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Сепсис

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

4

---

---

---

---

---

---

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

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

---

---

---

---

---

---

Эпидемиология  
EPIC II  
(с участием России – 10% данных )  
Стран - 76

ОРИТ - 1265

- Количество больных 14414
  - SAPS II - 33 (24-43)
  - SOFA - 5 (3-8)

---

---

---

---

---

---

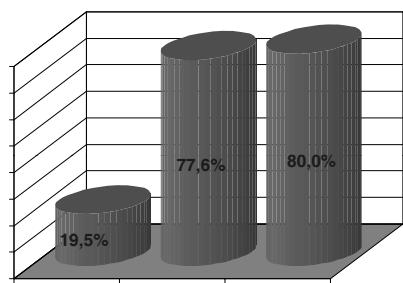
## Инфекции (n=7330)

- Микробиологически подтвержденная - 5106 (69,6%)
- Антимикробная терапия - 7136 (97,4%)
- Колонизация — 214
- Сепсис - 6212 (84,7%)

## Инфекция (сепсис) в ОРИТ

	EPIC	Eurosepsis	SOFA	SOAP
Всего больных	10038	8353	1449	3147
% больных с инфекцией	45%	43%	44%	37%
EPIC II 51%				

## Летальность при нозокомиальном сепсисе



Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ, 2003-2004

## Летальность при сепсисе в развивающихся странах

- Пакистан (университетский госпиталь)  
– Тяжелый сепсис – 80%
- Турция  
– Тяжелый сепсис – 92 %
- Таиланд (провинциальный медицинский центр)  
– Тяжелый сепсис, вследствие мелиоидоза – 90%

A. Cheng et al., Surviving sepsis in developing countries.  
Crit. Care Med. 2008, vol 36, 8:2487



## Сепсис

«Старая» патофизиологическая концепция

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

**NB!: неудачи антицитокиновой  
терапии**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## «Старая» концепция сепсиса – contra?

Неудачи антицитокиновой терапии - доказательная медицина

антитела к TNF-α	Не снижают 28-суточную летальность	Abraham E, 1998
антагонист рецептора IL-1	Не снижает летальность	Opal S.M, 1997
антитела к эндотоксину (E5)	Не снижают летальность у пациентов без шока	Bone R.C, 1995
антитела к общему антигену энтеробактерий	Не снижают летальность	Albertson T.E, 2003
Кортикостероиды	Не снижают летальность в среднетерапевтических и высоких дозах Малые дозы -стабилизация гемодинамики	Annane D, 2002; Keh D, 2003

## Сепсис: микробиологические различия

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

J. Cohen. Critical Care 2008, 12:145

## 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

## Сепсис: микробиологические различия

- Применение антагонистов рецепторов PAF и антагонистов брадикинина
  - Снижение летальности при грамотрицательных инфекциях
    - нет эффекта при грамположительных инфекциях
      - Dhainaut JF. Et al., Crit Care Med., 1994, 22:1720-1728
      - Fein AM. Et al., JAMA 1997, 277: 482:487
- Применение антител к рецепторам IL-1 и антиэндо-токсиновых антител
  - У пациентов с грамположительной инфекцией результаты лечения хуже
    - Fisher CJ et al., JAMA 1994, 271:1836-1843

## Сепсис: Новые направления ?

- Новые направления в лечении грамотрицательного сепсиса:
- 1. TAK-242 – селективный антагонист TLR4, снижает LPS-индуцированную продукцию NO, IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ 
  - Проводится III фаза RCT
- 2. E5564 – синтетический липополисахарид, антагонист LPS, снижает продукцию IL-6 и TNF- $\alpha$ , С-реактивного белка
  - Проводится III фаза RCT
- 3. CRX-526 (синтетический аналог липида A, агонист TLR4)

## PIRO новая концептуальная модель (2002)

- P – Predisposition = предрасположенность, преморбид
  - Социально-демографические особенности и функциональные резервы
  - Сопутствующие заболевания
  - Генетические факторы
- I – Infection = инфекция
- R – Response = реакция = системное воспаление
- O – Organ dysfunction = органная дисфункция

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

“Инфекционная болезнь – это своеобразное отражение двусторонней деятельности; она не имеет ничего общего ни с банальной интоксикацией, ни с нападением «агрессора», пускающего в ход отправляющие вещества.... Причины инфекции надо искать в физиологии организма, а не в физиологии микробы”

*И.В. Давыдовский  
Проблема причинности в медицине. 1962*

---

---

---

---

---

---

### **Теория хаоса и воспаление** Новая концепция сепсиса

Основа системной воспалительной реакции не только и не столько действие про- и противовоспалительных медиаторов, а осцилляторные мультисистемные взаимодействия → не монотонная реакция, но симфония хаоса.

Marshall J, Crit. Care Med. 2000, 28: 2648

---

---

---

---

---

---

### **XXI век** Новые данные о патогенезе сепсиса: органская дисфункция

---

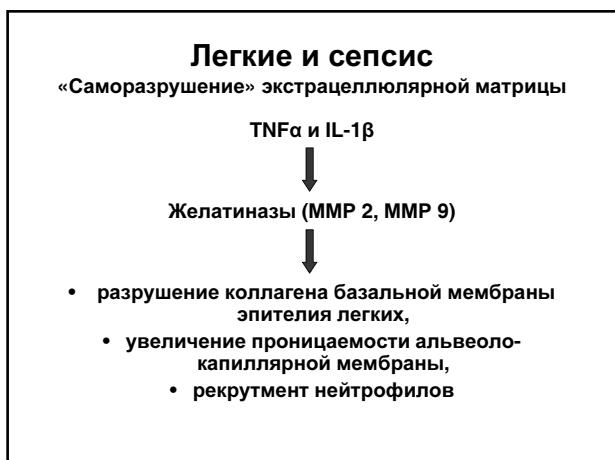
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

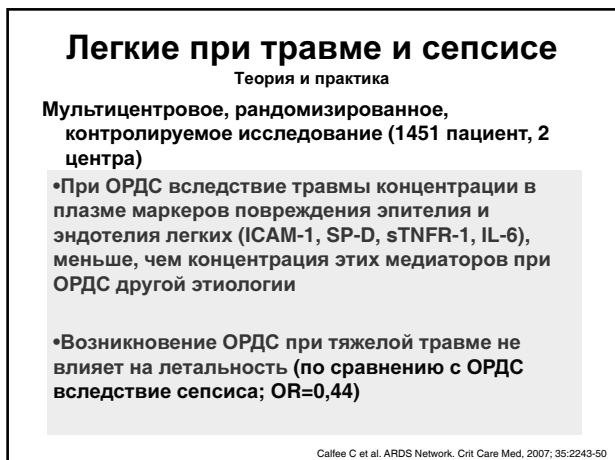
---

---

---

---

---



---

---

---

---

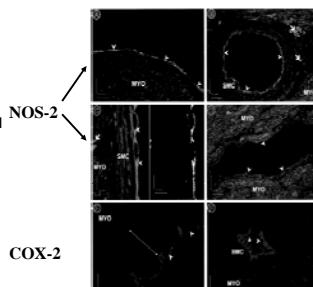
---

---

---

## Система кровообращения и сепсис «Старая» концепция – патология микроциркуляции

- Вазодилатация
- Повреждение эндотелия
- Капиллярная «утечка»



Mebazaa et al. Circulation, 2001, 104:3137

---

---

---

---

---

---

## Система кровообращения и сепсис

Новая концепция – «трагедия» микроциркуляции и дисфункция миокарда

- Угнетение активности  $\beta$ - и  $\alpha$ -рецепторов миокарда → ограничение инотропной и хронотропной реакции
- NO → депрессивное действие на кардиомиоциты (ЦМФ)
- Нарушения транспорта  $Ca^{++}$
- Снижение чувствительности миофibrилл к  $Ca^{++}$
- Увеличение концентрации эндогенных катехоламинов, но уменьшение их эффективности вследствие окисления супероксидазой

---

---

---

---

---

---

## Диагностика сепсиса и органной дисфункции при сепсисе

---

---

---

---

---

---

## Клиническая характеристика абдоминального сепсиса

Клинический синдром SIRS	Тяжесть состояния по шкалам, баллы		Концентрация прокальцитонина, нг/мл
	APACHE II	SOFA	
Сепсис SIRS-3	9,3±3,3	3,4 ±0,6	0,53 ±0,37
Сепсис SIRS-4	13,6 2,8	6,7±1,3	1,50 ±0,92
Тяжёлый сепсис	18,4±2,1	8,2±1,2	5,89 ±2,97
Септический шок (ИТШ)	21,5±2,5	8,9±1,1	13,06 ±10,20

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 2000-2001

## Тропонин - маркер повреждения миокарда при сепсисе

### Теория

- Повреждение кардиомиоцитов приводит к выделению в кровь сердечных тропонинов I и T (TnI, TnT), маркер повреждения – концентрация тропонина более 0,4 нг/мл
- Возможные причины повреждения кардиомиоцитов при сепсисе: микротромбозы, нарушения проницаемости мембранны кардиомиоцитов, шок, гипотензия, апоптоз кардиомиоцитов, использование инотропов
- Увеличение концентрации тропонина при сепсисе связано с неблагоприятным исходом

Maeder M et al. Chest, 2006; 129: 1349-66  
Ver Elst KM et al. Clin Chem, 2000; 46: 650-7

## Биохимические маркеры сепсиса

- Цитокины – низкая специфичность
- CRP
- PCT
- TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells)
- Копептид

## Биомаркеры сепсиса: требования 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

---

---

---

---

---

---

---

## Практика: «старое» и «новое» за 40 лет

---

---

---

---

---

---

---

## Новые горизонты

«Цель - снизить связанную с сепсисом  
летальность в течение следующих 5 лет  
на 25%»

Sepsis Surviving Campaign, 2003

5 лет уже прошли...

...а летальность осталась на прежнем  
уровне...

---

---

---

---

---

---

---

## Патогенетическая терапия

### Научно-методические разработки

- Ранняя целенаправленная терапия
- Активированный протеин C
- Поливалентный Ig, обогащенный IgM
- Ингибиторы NO-синтазы (метиленовый синий)
- Антагонисты эндотелиновых рецепторов (тезосентан)
- Интенсивная инсулиноптерапия
- Малые дозы кортикоステроидов
- Тканевые ингибиторы металлопротеаз (TIMP 1,2)
- Блокаторы TREM-рецепторов?
- Сенситайзеры кальция (левосимендан)
- .....

---

---

---

---

---

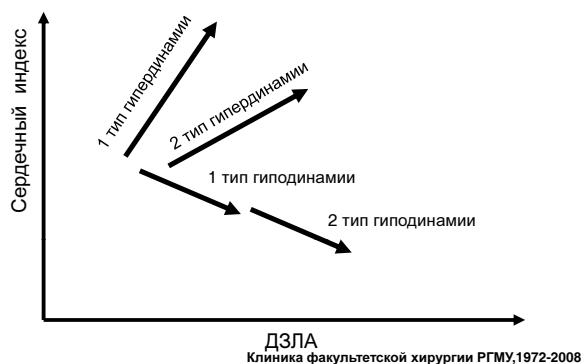
---

---

---

## Практика: что мы знали раньше

### Функциональные кривые сердца



---

---

---

---

---

---

---

---

## Практика: что мы знали раньше

### Типы нарушения транспорта кислорода

	Гипердинамия	Гиподинамия
<b>1 тип</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сохранность механизма Франка-Старлинга</li><li>• Низкое ОПСС</li><li>• Высокий СВ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Низкий СВ</li><li>• Высокое ОПСС</li><li>• Срыв механизма Франка-Старлинга</li><li>• Нагрузка объемом – увеличение ОПСС, снижение СВ</li></ul>
<b>2 тип</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Высокое ОПСС</li><li>• Повышенный СВ</li><li>• Уменьшение растяжимости миокарда</li><li>• Депрессия механизма Франка-Старлинга</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Низкий СВ</li><li>• Низкое ОПСС</li><li>• Гипотензия</li><li>• Легочная гипертензия</li></ul>

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 1972-2008

---

---

---

---

---

---

---

---

## **Практика: что мы знали раньше**

## Типы гемодинамики

Исход	Динамика	Летальность
Гипердинамия 1 тип (20% больных)	→ Гипердинамия 2 тип	0%
Гипердинамия 2 тип (25% больных)	Гипердинамия 1 тип Гиподинамия 1 тип Гиподинамиа 2 тип	0% 20% 100%
Гиподинамиа 1 тип (55% больных)	Гипердинамия 1 тип Гипердинамиа 2 тип Гиподинамиа 1 тип Гиподинамиа 2 тип	0% 70% 100%

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 1972-2008

## Практика: что мы знали раньше

## **Основные факторы неблагоприятного прогноза – нарушения транспорта кислорода**

- Лактат
  - $SvO_2 < 55\%$
  - Сердечный индекс  $< 3 \text{ л/мин}/m^2$
  - ОПСС  $> 2000 \text{ дин}/c\text{см}^{-5}$
  - Отрицательное значение  $\Delta \text{СИ}/\Delta \text{ДЗЛА}$
  - ИД $O_2 < 400 \text{ мл}/\text{мин}/m^2$

**Применение «упреждающей» терапии нарушений гемодинамики и транспорта кислорода приводит к снижению летальности при септическом шоке**

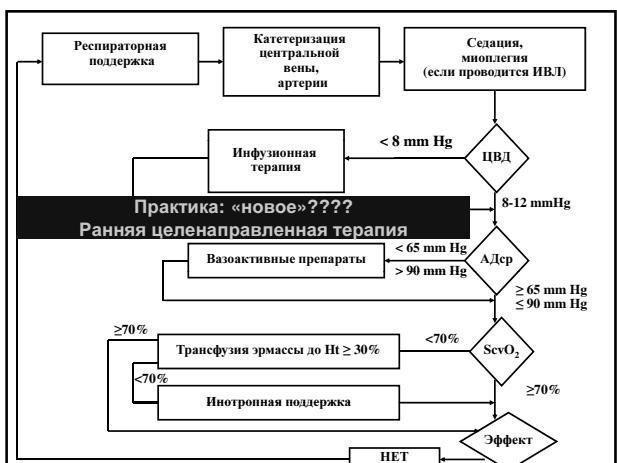
Клиника факультетской хирургии РГМУ, 1972-2008

## **Практика: «новое» Ранняя целенаправленная терапия**

## Моноцентровое исследование, 263 пациента

**Использование стратегии ранней  
(первые 6 часов) целенаправленной терапии  
приводит к снижению летальности на 16%  
( $p=0,009$ ), по сравнению с “отсроченной”  
терапией**

Rivers E. et al. N Engl J Med 2000, 345:1368– 1377



## **Нарушения гемодинамики и транспорта кислорода при сепсисе Хорошо забытое старое?**

Нарушения гемодинамики	Летальность, %
Гипердинамический синдром	I
	II
Гиподинамический синдром	0
	20
	70
	100

## **Инфузионная терапия: что мы знали раньше**

**Коррекция гиповолемии может проводиться как кристаллоидами так и коллоидными растворами.**

**Отсутствуют убедительные клинические доказательства преимуществ одних растворов над другими**

## Инфузионная терапия: новое

Мультицентровое рандомизированное исследование VISEP у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (537 пациентов)

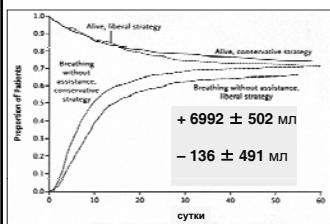
10% HES 200/0.5 vs Рингер-лактат

- нет различий по летальности (26,7% vs 24,1%, ns)
- и частоте развития органной дисфункции
- большая частота развития почечной недостаточности в группе 10% HES (34,9% vs 22,8%, p=0,002)

Brunkhorst FM et al. N Engl J Med, 2008; 358:125-39

## Инфузионная терапия: новое

Ограничение жидкости



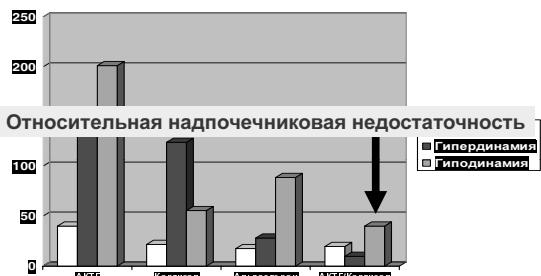
Летальность (60 суток):  
Либеральный протокол 28,4%  
Консервативный протокол 25,5%  
 $p = 0,3$

Продолжительность ИВЛ (сутки):  
Либеральный протокол 14,6  
Консервативный протокол 12,1  
 $p = 0,0003$

NIH ARDS Network. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354:2564-2575.

## Практика: что мы знали раньше

Гемодинамические факторы, гормоны и метаболизм



Клиника факультетской хирургии РГМУ, 1972-2008

## Кортикоиды и септический шок: бесконечная история

- В PubMed'e 1 313 ссылок на работы, включая 248 ссылок на обзоры

A. Donati, J.-C Preiser, Crit. Care Med., 2008 vol.36, №5

---

---

---

---

---

---

## Практика: гидрокортизон и длительность септического шока

Медиана времени обратного развития септического шока (дни)

	Пациенты с положительным ответом на кортикотропин	Пациенты с отрицательным ответом на кортикотропин	Все пациенты
Группа контроля	5,8	6,0	5,8
Группа гидрокортизона	2,8	3,9	3,3

Sprung CL, Annane D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008; 358: 111-124

---

---

---

---

---

---

## Практика: «НОВОЕ»

“Малые” дозы кортикоидов  
«CONTRA!»

Мультицентровое, рандомизированное, контролируемое исследование CORTICUS у пациентов с септическим шоком (499 пациентов, 52 центра)

Прекращено раньше по этическим причинам:  
•нет снижения летальности (34,3% vs 31,5%, ns),  
•больше частота развития гипергликемии, нозокомиального сепсиса и рецидива септического шока в группе гидрокортизона

Sprung CL, Annane D et al. N Engl Med, 2008; 358:111-24

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Практика: необходимо ли отказаться от назначения кортикоสเตроидов при септическом шоке? Нет</b>	
Pro	Contra
Более быстрый выход из септического шока	Относительная надпочечниковая недостаточность сложно диагностировать, ее развитие не всегда позволяет прогнозировать эффект применения кортикоステроидов
Снижение летальности у пациентов с высоким риском	Данные по снижению летальности противоречивы
Эффект наиболее выражен у пациентов с относительной надпочечниковой недостаточностью	Повышение риска суперинфекции
Фармакологические дозы могут использоваться при специфических инфекциях (тиф, бактериальный менингит)	Увеличение риска полинейропатии критических состояний
Могут облегчать "отлучение" от респиратора	Гипергликемия

A. Bastiaan Johan Groeneveld et al.  
Current Opinion in Critical Care, 14:384-389, 2008

<b>Практика: «НОВОЕ»</b>		
<b>Малые дозы гидрокортизона у больных с септическим шоком</b>		
Показатель	Больные с относительной адреналовой недостаточностью (74%)	
	Плацебо (n=12)	Стероиды (n=20)
Летальность в течение 28 дней, %	83 %	35 %*
Средняя продолжительность жизни умерших (сутки)	5,0 ± 1,4	8,0 ± 3,3
Длительность терапии катехоламинами (сутки)	5 ± 2	4 ± 2
Дозы катехоламиновой терапии (мкг/кг/мин)	6,3 ± 1,7	5,1 ± 0,6
ИВЛ, %	75 %	60 %
Длительность ИВЛ (сутки)	5,0 ± 1,4	4,0 ± 1,8

\* Данные достоверны ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой плацебо  
• Б.Р. Гельфанд, С.Л. Ництров, О.С.Шипилова и соавт. Вестник интенсивной терапии, 2005

<b>Практика: «НОВОЕ»</b>	
<b>Применение гидрокортизона при септическом шоке</b>	
• Заключение CORTICUS Study group:	
– Гидрокортизон эффективен при своевременном применении у больных с септическим шоком при гипотензии, резистентной к применению вазопрессоров	

C. Sprung, D. Ananne, D. Keh et. al.  
Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N. Engl. J. Med., 2008;358:111-24

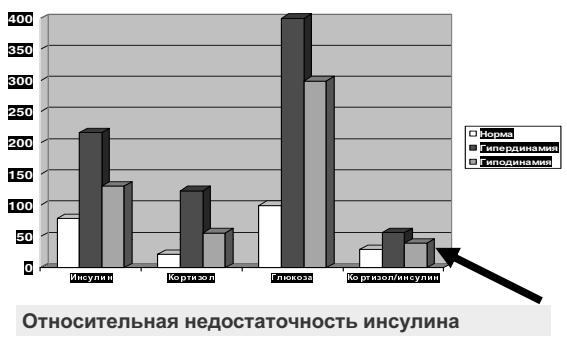
## Новое: вазопрессин при септическом шоке

	Норадреналин	Вазопрессин	P
28-дневная летальность	39,3%	35,4%	0,26
Летальность, тяжелый септический шок			
28 день	42,5%	44,0%	НД
90 день	49,6%	43,9%	0,11
Менее тяжелый септический шок			
28 день	35,7%	26,5%	0,05
90 день	46,1%	35,8%	0,04

Russell JA et al., Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N. Engl. J. Med. 2008; 358:877-887

## Практика: что мы знали раньше

Контроль гликемии



## Практика: «новое»

контроль уровня гликемии  
«CONTRA!»

- Мультицентровое рандомизированное исследование VISEP у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (537 пациентов)
- Исследование Glucontrol (1 101 пациент)
 

Прекращены после предварительного анализа по следующим причинам:

  - нет снижения летальности (16,7% vs 15,2%, ns), частоты развития органной дисфункции
  - большая частота гипогликемии в группе жесткого контроля гликемии (17,0% vs 4,1%, p<0,0001)

Brunkhorst FM et al. N Engl Med, 2008; 358:125-39

## Контроль уровня гликемии (с 2001 г. по настоящее время)

- Концепция контроля гликемии у хирургических пациентов, основанная на положительных результатах одного одноцентрового не слепого RCT (n=1548) (*Van den Berghe et al., 2003*), быстро вошла в протоколы лечения больных с сепсисом
- Однако другие исследования, посвященные контролю гликемии у больных тяжелым сепсисом (2 RCT, n=1581), не продемонстрировали снижения летальности и показали увеличение частоты тяжелой гипогликемии (до 16-18%), которая приводила к ухудшению результатов лечения больных сепсисом (*Brunkhorst, 2008; Van den Berghe, 2006*)

## IgG+IgM при сепсисе: что мы знали раньше

Мета-анализ

- Cochrane Institution: 11 исследований, всего 492 пациента!

Тип Ig	Число пациентов	Относительный риск
IgG	298	0,73 (0,57-0,93)
IgG+IgM	194	0,48 (0,30-0,76)

NB! Не отмечено снижения летальности у детей!

Alejandria MM et al. The Cochrane Library, Issue 2, 2001

## Иммуноглобулин G: новое

- Самое крупное мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование по исследованию IgG при сепсисе (23 центра, n=653)
- IgG 0,9 г/кг у пациентов с тяжелым сепсисом

Werdan K et al. Crit Care Med, 2007; 35: 2693-2701

## Иммуноглобулин G: новое

- Нет влияния на 28-дневную летальность
- Нет различий по концентрации IgG в плазме у выживших и умерших



Может быть выживаемость улучшает только Ig, обогащенный IgM?

Werdan K et al. Crit Care Med, 2007; 35: 2693-2701

## IgG+IgM при сепсисе: новое и старое

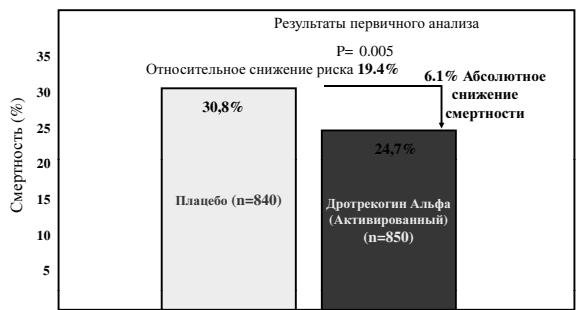
Мета-анализ

- Последний мета-анализ, 2007: из 1003 исследований с 1988 по 2006 гг идеологии доказательной медицины соответствуют только 14, 1484 пациента!

Тип Ig	Число пациентов	Относительный риск
IgG или IgG+IgM	1484	0,66 (0,53-0,83)
IgG+IgM	545	0,48 (0,35-0,75)

Laupland KB et al. Crit Care Med, 2007; 35: 2686-92

## Активированный протеин С



## Активированный протеин С «CONTRA!»

Эффект отсутствует:

- У детей,
- APACHE II < 25 баллов,
- Моноорганская дисфункция,
- Нехирургический сепсис

Eisenberg P. (letter). US FDA. April 21, 2005.  
Abraham E, Laterre F, Garg R, et al. N Engl J Med. 2005;353:1332-41.

## Рекомбинантный активированный протеин С (APC)

- Исследование PROWESS показало снижение летальности у пациентов с тяжелым сепсисом (30,8 vs 24,7%; p=0,005) (*G.R.Bernard, 2001*)
- Ретроспективный анализ FDA и European Medicine Agency рекомендует применение APC только у пациентов с высоким риском летального исхода, APACHE II >25 и мультиорганической недостаточностью
- Исследования RESOLVE и ADDRESS (n = 3 039) показали увеличение риска геморрагических осложнений при использовании APC (2,4 vs 1,0% и 2,4 vs 1,2%; p=0,02)
- В исследовании ADDRESS у пациентов с APACHE II >25 (n=324) или с 2 и более органной недостаточностью (n=872) применение APC не показало улучшение результатов лечения (*B. Gardlund, 2006*)

Intensive Care Med. (2008) 34:1955-1960

## Исследования PROWESS и PROWESS-SHOCK

	PROWESS	PROWESS-SHOCK
Критерии включения	Тяжелый сепсис (62,5% септический шок)	Септический шок
Объем инфузционной терапии	≥500 мл	≥30 мл/кг
Конечные точки исследования	28-дневная летальность	28-дневная летальность
Вторичные конечные точки исследования	Изменения концентрации D-димера в плазме крови и сывороточной концентрации IL-6	Органная недостаточность, 90 и 180-дневная летальность
Запланированное число пациентов	2 280 больных (остановлено после второго промежуточного анализа, включено n=1690)	1 500 (если общая летальность не превысит 30%, будет включено 2000 больных)

S.Fenfer et al. Design, conduct, analysis and reporting of a multinational placebo-controlled trial of APC for resistant septic shock. Intensive Care Med. (2008) 34:1935-1947

### Эффекты омегавена при системном воспалении:

- Снижает выраженность SIRS (Снижение TNF- $\alpha$ , IL-1,2, 6 и фактора активации тромбоцитов) Weiss et al 2002
- Увеличивает выброс ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ медиаторов – т.е. противовоспалительный эффект. Mortion et al 1996
- Снижает уровень С-реактивного белка. Grecu et al 2003
- Восстанавливает функцию нейтрофилов. Mayer et al Int Care Med 2003

### Селен при сепсисе

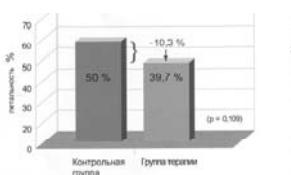
Фармакодинамическое обоснование

- Защита эндотелия
- Регуляция метаболизма клетки
- Регуляция арахидонового каскада
- Угнетение выработки ядерного фактора NFkB
- Индукция апоптоза активированных мононуклеаров
- Дефицит селена при сепсисе – фактор неблагоприятного исхода

Forceville XX et al. Crit Care, 2007; 11: R73

### Клиническое исследование: «Селеназа в интенсивной терапии», 2007 г.

#### 28-дневная летальность



Анализ «Intent-To-Treat»

Пациенты с сепсисом: APACHE III  $\geq 70$

Angstwurm et al. Crit Care Med 2007 Vol.35, No.1



Анализ «Per-Protokol»

## **Антибиотики: что мы знали раньше**



## Антибиотики при СШ: новое

1. Каждый час задержки при развитии гипотензии увеличивает летальность на 7,6%
  2. Начало абл при септическом шоке:
    - В течение 30 минут – выживаемость 80%
    - Через 6 часов - выживаемость 40 % и менее

Kumar A et al. Crit Care Med, 2006; 34: 1589-96

## Антибиотики: новое

## Стратификация стартовой антимикробной терапии MTPI<sub>1</sub> ≥ 1,4 баллов



Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ 2003-2006

## **Антимикробная терапия: новое**

Ренессанс «старых» антибиотиков

- Ни одного антибиотика среди 89 одобренных новых лекарственных средств (2002 г)
- Среди 506 новых лекарств, разрабатываемых крупнейшими компаниями, только 6 антибиотиков (2004 г)
- Ренессанс «старых» антибиотиков:  
полимиксины, фосфомицин, фузидин, хлорамфеникол, нетилмицин, ко-тrimоксазол, рифампицин

---

---

---

---

---

---

## **Антибиотики для лечения абдоминальных хирургических инфекций**

### **Монотерапия (аэробы+анаэробы)**

- Ампициллин/сульбактам
- Амоксициллин/клавуланат
- Тикарциллин/клавуланат
- Пиперациллин/тазобактам
- Цефоперазон/сульбактам
- Цефокситин\*
- Цефтотетан\*
- Цефметазол\*
- Имипенем/циластин
- Меропенем

### **Комбинированная терапия Антиаэробная**

- Аминогликозиды
  - Азtreонам
  - Цефалоспорины (кроме\*)
  - Фторхинолоны
- ### **Антианаэробная**
- Нитроimidазолы (метронидазол)
  - Клиндамицин
- ### **Антимикотики**
- Флуконазол
  - Амфотерицин
  - Каспофунгин
  - Вориконазол

---

---

---

---

---

---

## **Препараты для лечения инфекций, вызванных грамположительными**

- ### **микроорганизмами**
- Метициллинчувствительные штаммы - оксациллин, цефазолин
  - Метициллинрезистентные штаммы - ванкомицин, рифампицин, ко-тrimоксазол, фузидиевая кислота
  - Возбудители со сниженной чувствительностью к ванкомицину - оксазолидиноны (линезолид), стрептограмины (дальфопристин/хинупристин)

---

---

---

---

---

---

Препараты, наиболее «надежные»  
при тяжелом сепсисе

**Активные в отношении Гр(-) возбудителей**

- Меропенем
- Имипенем/циластатин
- Цефоперазон/сульбактам

**Активные в отношении Гр(+) возбудителей**

- Ванкомицин
- Линезолид

**Основные причины  
неэффективности новых  
направлений лечения сепсиса**

- Несоответствие экспериментальных данных клинической патофизиологии сепсиса (антиэндотоксиновые препараты)
- Неадекватные показания → быстрая каскадных нарушений при сепсисе
- Неадекватные дозы
- Гетерогенность сепсиса
- «Магическая пуля» (?) при сепсисе нереальна (аналогия с лечением рака)  
(«нет одного размера на всех»)

**Внедрение результатов  
исследований в практику**

Сложности

Для получения доказательных данных  
снижения летальности всего на 10%  
необходимо включение  
более 6 000 -7 000 пациентов с сепсисом

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## **Клинические исследования при сепсисе**

- Для унификации данных в исследования по сепсису необходимо включать **минимальное количество сертифицированных центров** с надежной системой их контроля
- Большое **количество** включенных в РКИ **пациентов не является критерием качества** исследования

---

---

---

---

---

---

---

## **“Прелюдия для гормона роста или реквием для интерлейкина-6 ?”**

- **Рандомизированное исследование**  
– n=10 пациентов ОРИТ, APACHE II>16 баллов
- **Цель:**  
– влияние музыки Моцарта на электрическую активность мозга, уровень стресс-гормонов и цитокинов в сыворотке крови, потребность в седативных препаратах и уровень седации до и после 1 часа терапии
- **Методы:**  
– Музыка в течение 1 часа (наушники)
- **Результаты:**  
– Снижение потребности в седативных препаратах  
– Повышение концентрации в плазме гормона роста  
– Снижение уровня интерлейкина-6 и адреналина → снижение ЧСС и АД

Cladius Conrad; Hanno Niess et al. Crit.Care Med. 2007; 35:2709-2713  
Massachusetts General Hospital, Boston  
University of Munich-Grosshadern  
Institute of Music Science, University of Munich

---

---

---

---

---

---

---

**«Мы не можем решать задачи, используя тот же образ мышления, которым мы их создали»**

**А.Эйнштейн**

---

---

---

---

---

---

---



**Институт хирургии  
им. А. В. Вишневского,  
Москва**

Жуков А.О., Земляной А.Б., Блатун Л.А.,  
Терехова Р.П., Аскеров Н.Г.

**Хирургические инфекции кожи  
и мягких тканей.**

2009

---

---

---

---

---

---

---

- Хирургические инфекции мягких тканей наиболее частая причина обращения больных в хирургический стационар или поликлинику.

M. E. Jones et al. International Journal of Antimicrobial Agents. 2003.

Во Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании

- 1.3 мил. пациентов госпитализированы по поводу инфекции кожи и мягких тканей в 2004 г.
- целлюлит 52.7%
- локальная хирургическая инфекция 15.8%
- диабетическая стопа 15.3%
- пролежни 12%
- травматические раны 4.2%

Pulgar S et al The epidemiology of hospitalised cases of skin and soft tissue infection in Europe /18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Barcelone, Spain, 19-22 April 2008

---

---

---

---

---

---

---

**Хирургические инфекции мягких тканей:**

- как осложнение встречаются у 2,6%, пропериорированных пациентов;
- как осложнение, занимают третье место среди всех нозокомиальных инфекций 14%–16%.
- наиболее частые среди нозокомиальных инфекций у хирургических больных (38%).

Как следствие: 7,3 дополнительных дня в стационаре и дополнительные затраты на лечение.

Mangram AJ et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999.

---

---

---

---

---

---

---

## Классификация инфекций кожи и мягких тканей (FDA)

### **Неосложненные**

Поверхностные инфекции:

- абсцессы
- импетиго
- фурункулы
- цеплилит

Для лечения достаточно рассечения гнойного очага

### **Осложненные**

Глубокие инфекции:

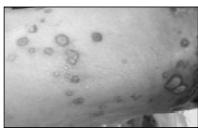
- обширные инфицированные язвы
- обширные абсцессы, раны, флегмоны
- инфекции диабетической стопы
- некротические инфекции

Тяжелые инфекции, требующее проведения обширного хирургического вмешательства

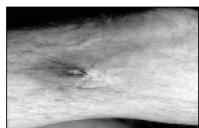
## Фурункулы, пиодермия

Staphylococcus aureus	- 89%
Staphylococcus epidermidis	- 7,2%
Streptococcus pyogenes	- 3,2%
<b>Менее 1% на всю остальную флору</b>	
MRSA – 8,2%	

(Патышева Т.В., Ващенко Е.В., 2008)



Staphylococcus aureus	- 87,5%
Staphylococcus epidermidis	- 9,25%
Streptococcus pyogenes	- 1%
<b>Менее 1% на всю остальную флору</b>	
(Манько К.С., 2006)	



## Абсцессы

Частота выделения Гр+ м/o	- 71,06%
Staphylococcus aureus	- 39,87%
Staphylococcus epidermidis	- 24,2%
Enterococcus spp.	- 7 %
MRSA – 8,3%	



### Флегмоны, гнойные раны

Частота выделения Гр+ м/о - 52,23%

Staphylococcus aureus - 22,47%  
Staphylococcus epidermidis - 20,93%  
Enterococcus spp. - 8,83 %  
MRSA - 35,5%



---

---

---

---

---

---

### Трофические язвы

Частота выделения Гр+ м/о - 48,03%

Staphylococcus aureus - 30,2%  
Staphylococcus epidermidis - 15,03%  
Enterococcus spp. - 1,8 %  
MRSA - 24,67%



---

---

---

---

---

---

### Пролежни

Частота выделения Гр+ м/о - 45,65%

Staphylococcus aureus - 26,25%  
Staphylococcus epidermidis - 19,4%  
Enterococcus spp. - 0 %  
MRSA - 58,35%



---

---

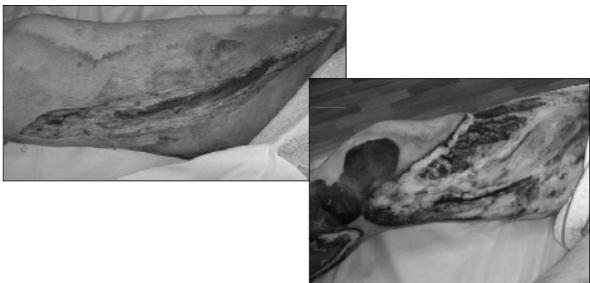
---

---

---

---

Некротические инфекции мягких тканей характеризуются быстро прогрессирующим некрозом, который может вовлекать кожу, подкожную клетчатку, фасцию и мышцы, сопровождающиеся выраженной интоксикацией, а в наиболее тяжелых случаях органной дисфункцией.



#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

1. Хирургические вмешательства и травмы.
2. Патологические состояния;  
кровопотеря, шок, голодание, переохлаждение, переутомление, местные нарушения кровообращения, нарушения иммунитета после применения цитостатиков, глюкокортикоидов, лучевая терапия.
3. Сопутствующие заболевания;  
сахарный диабет, злокачественные опухоли, коллагеноз, лейкоз.

#### УРОВНИ ПОРАЖЕНИЯ И ВЫДЕЛЯЕМАЯ МИКРОФЛORA

	Часто	Редко
Некротический цеппилит	Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Clostridia perfringens Clostridia spp.	Bacteroides sp., Enterococcus spp., Peptostreptococcus spp. S. epidermidis, Enterobacter spp., Proteus spp. Zygomycetes , Aeromonas spp.
Некротический фасциит	Streptococcus pyogenes Streptococcus sp., S. aureus, Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp. E. coli, Pseudomonas sp., Proteus spp., Klebsiella sp., Providencia spp., Enterococcus spp.	Pseudomonas spp., Proteus spp., Clostridia spp., Candida sp., Zygomycetes , Vibrios .
Некротический миозит/ мионекроз	Clostridia perfringens Streptococcus pyogenes	Streptococcus spp., Bacteroides spp., E. coli, Enterococcus spp., Proteus spp., S. aureus , Clostridia spp.

(Burchard, McManus, Bohnen and Davis. Sepsis 1998;2:79-87)



- По данным органов здравоохранения РФ  
число наркоманов в России
  - на 2001г. более 2,2 млн. человек.
  - на 2004г. более 4 млн. человек.
- В среднем, каждый наркоман вовлекает в употребление наркотиков 13-15 человек.
- В 2006 г. от передозировки наркотиков в России умерло около 100 тысяч человек.

По неофициальным источникам  
численность бомжей составляет 10%  
городского населения или 3-4 млн.  
человек (Бионышев М.Е., 2003).  
  
Число официально зарегистрированных  
бездомных в России достигает 350  
тысяч человек ( по данным МВД РФ).  
  
Только для 5% бомжей бездомность  
стала осознанным жизненным  
выбором.

### Предпосылки развития острых гнойных заболеваний

У наркоманов высокий риск развития острых гнойных заболеваний мягких тканей связан с:

- подкожным или внутримышечным введением наркотических препаратов,
- многократном использованием грязных игл,
- большой частотой инъекций,
- забор крови перед введением наркотиков.

У бомжей и наркоманов риск развития острых гнойных заболеваний мягких тканей связан с:

- несоблюдением санитарно-гигиенических норм,
- сопутствующими заболеваниями: СПИД и гепатиты, туберкулез.

Гнойные заболевания и осложнения являются ведущими причинами неоднократных госпитализаций среди бомжей и наркоманов.

---

---

---

---

---

---

---

### Частота локализации гноинно-воспалительных процессов

Локализация	п	%
Волосистая часть головы	1	1,27%
Плечо	20	25,32%
Предплечье	8	10,13%
Локтевая ямка	1	1,27%
Кисть	4	5,06%
Плечо и предплечье	2	2,53%
Предплечье и кисть	1	1,27%
Ягодица	15	18,99%
Бедро	8	10,13%
Паховая область	3	3,8%
Область коленного сустава	1	1,27%
Голень	6	7,59%
Половой член	2	2,53%
Стопа	1	1,27%
Живот	1	1,27%
Шея	2	2,53%
Ягодица и бедро	1	1,27%
Ягодица и поясница	2	2,53%
Всего:	79	100%

Наиболее  
частыми  
гнойными  
заболеваниям  
и были  
флегмоны и  
абсцессы  
(89%)

---

---

---

---

---

---

---

### Частота выделения микроорганизмов из гнойных очагов больных с асоциальным типом поведения

Название микроорганизма	Частота выделения м/о
<b>Грамположительная flora</b>	
Staphylococcus aureus	24,56 %
Коагулазонегативные стафилококки	15,79%
Streptococcus spp.	10,53%
Enterococcus faecalis	3,51%
<b>Грамотрицательная flora</b>	
Acinetobacter	10,53 %
Proteus mirabilis	10,53 %
Pseudomonas aeruginosa	7,02%
Citrobacter freundii	7,02%
Burkholderia cepacia	3,51%
Pseudomonas putida	3,51%
Enterobacter agglomerans	3,51%

---

---

---

---

---

---

---

**Частота выделения MRSA у наркоманов с инфекцией мягких тканей в клиниках США  
68.1%**

(Cohen AL, Shuler C, McAllister S 2007)

**Частота выделения MRSA – 28.57 %**

Городская больница, Армавир,  
(Фурса А.А., Земляной А.Б. 2008)

- Риск инфекции, связанной с госпитализацией у больных сахарным диабетом выше в 2.17 раза.
- Риск с связанный с летальным исходом связанный с инфекцией выше в 1.92 раза.
- Риск летального исхода , связанного с инфекцией, у больных сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями возрастает в 3.0 раза.

• B. SHAH, J. HUX, DIABETES CARE, V26, N2, 2003  
• N.Tentolouris, S. Al-sabbagh, M. Walker Diabetes Care 27:1598-1604, 2004

- Инфекционные осложнения являются характерными для больных сахарным диабетом, особенно серьезные бактериальные инфекции.
  - Сепсис 2.45 (2.23–2.68)
  - Пиелонефрит 1.95 (1.78–2.13)
  - Послеоперационные гнойные осложнения 2.02 (1.80–2.27)
- Инфекция как причина ампутации в 3,5 раза чаще у больных сахарным диабетом, чем у больных без диабета.

• B. SHAH, J. HUX, DIABETES CARE, V26, N2, 2003  
• N.TENTOLOURIS, S. AL-SABBAGH, M. WALKER DIABETES CARE 27:1598-1604, 2004

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Нейропатии, макро- и микро-сосудистые осложнения, инфекцию необходимо рассматривать, как осложнения сахарного диабета.**

**Варианты микрофлоры при различных клинических проявлениях СДС**

Клинические формы СДС	Основные возбудители
Целлюлит без открытой кожной раны	<i>S. aureus</i> , <i>b-hemolytic streptococcus</i>
Инфицированные язвы стопы с чувствительностью к простым антибиотикам	<i>S. aureus</i> , <i>b-hemolytic streptococcus</i>
Инфицированные язвы стопы, хронические или ранеелеченные антимикробными препаратами	Полимикробная микрофлора: <i>S. aureus</i> , <i>b-hemolytic streptococcus</i> , Enterobacteriaceae
Длительно незаживающие язвы стопы на фоне продолжительной антимикробной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия	Полимикробная этиология (часто полирезидентные штаммы): аэробные грамположительные кокки ( <i>S. aureus</i> , в том числе MRSA, coagulase-negative staphylococci, enterococci), Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , грибы
Распространенный некроз или гангrena стопы с характерным зловонным запахом	Смешанная микробная флора: грамположительные кокки (включая MRSA, enterococci), Enterobacteriaceae, неферментирующие грамотрицательные палочки, облигатные анаэробы

(B.Lipsky Clin Infect Dis, 2004)

**Частота выделения аэробной микрофлоры из гнойных очагов у больных сахарным диабетом**

Вид микроорганизма	Лечение в стационаре
<b>Аэробы:</b>	
<i>Staph. epidermidis</i>	25,0 %
<i>Staph. aureus</i>	45,79 %
<i>Staph. anhemolyticus</i>	1,85 %
<i>Corynobacl. xerosis</i>	20,37 %
<i>Streptococcus</i> spp.	6,48 %
<i>E. Coli</i>	13,88 %
<i>Klebsiella</i> spp.	3,70 %
<i>Enterococcus</i> spp.	14,81 %
<i>Proteus</i> spp	14,81 %
<i>Pseudomonas aerug.</i>	27,78 %
Дрожжи, <i>Candida</i> spp.	1,85 %

### **Факторы риска MRSA инфекции**

#### **Факторы, повышающие риск развития MRSA инфекции:**

- Продолжительное нахождение в больнице.
- Неоднократные госпитализации.
- Длительно существующие раны, рецидивирующие язвы.

---

---

---

---

---

---

### **Факторы риска MRSA инфекции**

- Возраст старше 65 лет.
- Тяжёлое основное заболевание.
- Инвазивные процедуры.
- Назначение антибиотиков широкого спектра действия.

---

---

---

---

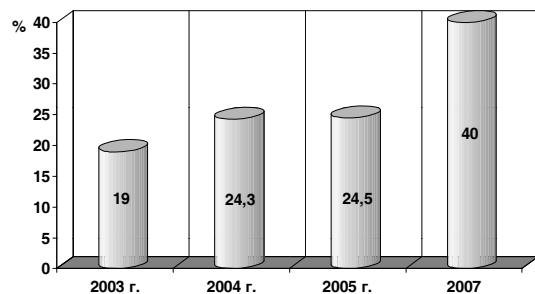
---

---

### **Staphylococcus aureus**

**Частота выделения – 45,5%**

#### **Частота выделения MRSA у больных СДС**



---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Санкт-Петербург  
ГУЗ Городская больница 14**

**Staphylococcus aureus**

**Частота выделения – 73.7 %**

**Частота выделения MRSA – 46.2 %**

ГОУ ДПО СПб МАПО кафедра эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова  
Ворохобина Н. В., Зеленина Т. А., 2007.

**Длительность заживления ран:**

При консервативном лечении время заживления ран у больных с MRSA составляет 35.4 недель, тогда как без MRSA – 17.8 недель.

(Tentolouris N, 1999)

**Частота заживления ран:**

При консервативном лечении частота заживления ран у больных с MRSA составляет 20%, тогда как без MRSA – 65%.

(Wagner A, 2001)

**Связь между высокими ампутациями конечности и MRSA:**

Высокие ампутации выполняются у больных с  
MRSA - 22%.

Среди всех ампутаций, выполненных по различным причинам  
MRSA - 43%.

(Fejfarova V, 2002)

**Летальность у больных с:**

MRSA - 21%  
MSSA - 8%.

(Rubin PJ 1999)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Основные принципы лечения

- Определяющее влияние на течение раневого процесса оказывает своевременная хирургическая обработка гнойного очага, с последующим проведением рациональной антибактериальной терапии и местным лечением с использованием современных перевязочных средств.

---

---

---

---

---

---

## Основные положения целенаправленной антибактериальной химиотерапии (АБХТ)

1. АБХТ дополняет хирургическое лечение, а не заменяет его.	5. Дифференцированный выбор путей введения препаратов (в/в, в/арт, внутрь)
2. Использование антисептиков	6. Использование схем ступенчатой терапии
3. Дифференцированный подбор схемы АБХТ в зависимости от аэробно-анаэробного компонентов микрофлоры ран	7. Контролируемая длительность терапии
4. Использование адекватных разовых, суточных и курсовых доз препаратов	8. Профилактика супер-инфекции и дисбактериоза
9. Лабораторный контроль за эффективностью АБХТ	
10. Лабораторный контроль за переносимостью лекарственной терапии	

---

---

---

---

---

---

## Эмпирическая антибактериальная терапия при инфекции, вызванной Гр (+) микрофлорой (монокультура)

Staphylococcus aureus	- амоксициллин/claveуланат
Staphylococcus epidermidis	- цефалоспорины I и II поколений
Enterococcus spp.	

---

---

---

---

---

---

## Схема проведения эмпирической антибактериальной терапии при полимикробной инфекции

## Монотерапия:

- меропенем;
  - имипенем;

#### Комбинированная терапия:

- амоксициллин/клавуланат + нетилмицин+ клиндамицин
  - метронидазол + ципрофлоксацин;
  - клиндамицин + ципрофлоксацин;
  - клиндамицин+ нетилмицин+ диоксидин;

При генерализации грибковой инфекции:

- амфотерицин Б;
  - флуконазол;
  - кетоконазол

## Эмпирическая антибактериальная терапия у больных с СДС

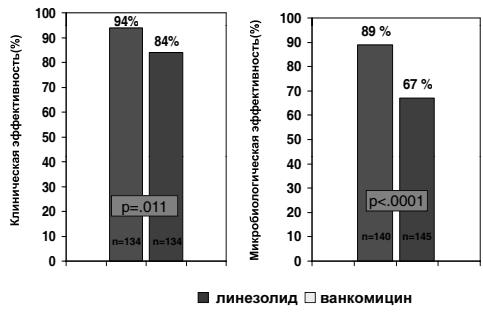
Вариант инфекции	Микроорганизмы	Антибактериальная терапия
Легкое течение инфекции	MSSA, <i>S. pyogenes</i> MRSA	[Amoxicillin + clavulanate] или clindamycin linezolid или vancomycin
Инфекция среднего и тяжелого течения	MSSA, <i>S. pyogenes</i> MRSA MSSA <i>S. pyogenes</i> , GNB, анаэробы MRSA	[Amoxicillin + clavulanate], AG linezolid или vancomycin [Amoxicillin + clavulanate], AG или ciprofloxacin, klindamycin, Ertapenem [Сефоперазон/субтактан] или или меропенем или [Imipenem/cilastatin] linezolid или vancomycin
Инфекция тяжелого течения в сочетании с тяжелым сепсисом или септическим шоком	MSSA, <i>S. pyogenes</i> , GNB, анаэробы MRSA	Meropenem или [Imipenem/cilastatin] или [Ticarcillin/clavulanate] + AG или ciprofloxacin, klindamycin linezolid или vancomycin

## Антибактериальная терапия при MRSA инфекции

## ПРОНИКНОВЕНИЕ В ТКАНИ ткань/плазма, %

Ткань	Ванкомицин	Линезолид
Кости	7 – 13 %	60 %
Мышцы	30 %	94 %
Перitoneальный диализат	20 %	61 %

**Линезолид в сравнении с ванкомицином у пациентов, вызванными MRSA: клиническая и микробиологическая эффективность.**



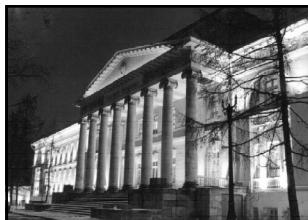
Weigelt J, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2260–667

**МЕСТНОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ	ПРЕПАРАТЫ
РАСТВОРЫ	повидон-йод 1%
	лавасепт
	мираместин 0,01%
	диоксидин 1%
МАЗИ НА ПЭГ ОСНОВЕ	диоксиколь
	стрептонитол
	нитацид
	йодопироновая мазь 1%
СОРБЕНТЫ	лизосорб
	диавин
	анилодиавин
ПОКРЫТИЯ	раневые покрытия с Ag

**Инфекции мягких тканей**

- Грамположительные микроорганизмы наиболее частая причина инфекций мягких тканей.
- В настоящее время возрастает частота полирезистентных штаммов (8 - 68%).
- Антибактериальная терапия должна проводиться в сочетании с активным хирургическим лечением, с учетом чувствительности м/о и риска присоединения полирезистентных штаммов.



Панкреонекроз – клинико-диагностическая  
концепция, принципы лечения

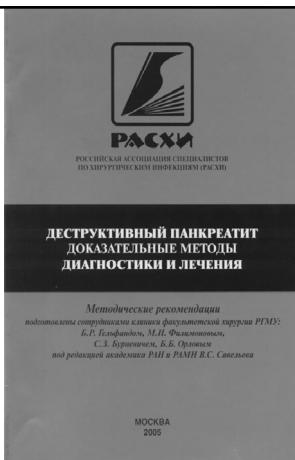
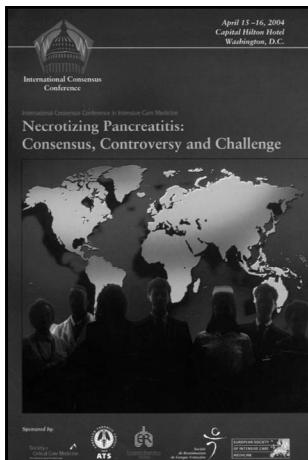
**Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов,  
С.З. Бурневич**

*Клиника факультетской хирургии им С.И. Спасокукоцкого  
РГМУ, Москва  
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ  
Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова*

## Острый панкреатит

Заболеваемость за последние 20  
лет увеличилась в 2 раза и в  
развитых странах составляет 10-30  
человек на 100.000 населения в год.

*В.С. Савельев  
и соавт., 2002*



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

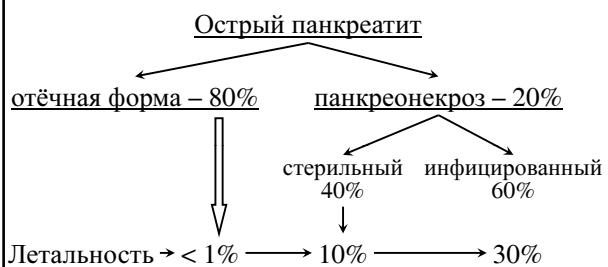
---

---

---

---

### Структура нозологических форм и летальности при панкреатите



### Возможные пути инфицирования поджелудочной железы при панкреонекрозе

- Транслокация микроорганизмов из толстой кишки
- Гематогенное инфицирование из других источников (пневмония, аниогенная инфекция)
- Трансперitoneальное инфицирование (инфицированный экссудат, нозокомиальное инфицирование)
- Трансбилиарный путь (через желчные пути)
- Из двенадцатиперстной кишки (через ductus pancreaticus)

### Механизмы инфицирования поджелудочной железы при панкреатите



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

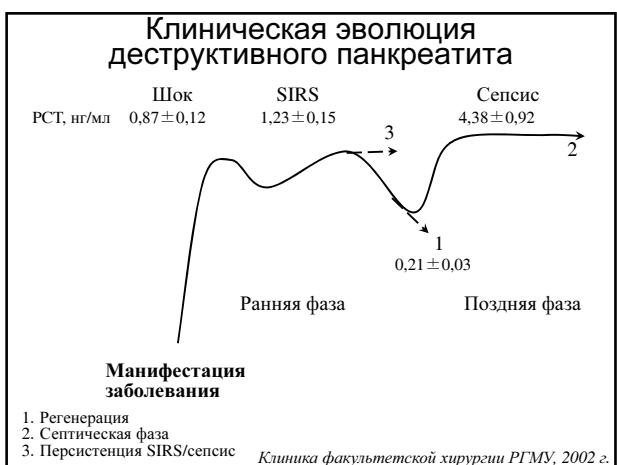
---

---

---

---

---



## Системные осложнения панкреонекроза

- Панкреатогенный шок
  - Полиорганская недостаточность
  - Тяжёлый сепсис (инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс, нозокомиальная пневмония, ангиогенная инфекция)
  - Септический шок

## Прогностические факторы и системы при остром панкреатите (прогностикаторы)

- **Клинические прогностикаторы**
    - Индекс массы тела
    - Уровень глюкозы и мочевины
    - Шкала тяжести панкреатита по Ranson
    - Шкала тяжести панкреатита по Glasgow-Imrie
  - **Мультифакторные предикторы**
    - APACHE II, APACHE II, SAPS
    - Шкалы полигорной дисфункции MOF, MODS, LOD, SOFA
  - **КТ критерии**
    - КТ степень поражения по Balthazar
    - КТ-индекс тяжести
    - Данные тонкоигольной аспирации под контролем КТ
  - **Биохимические и лабораторные маркеры**
    - С-реактивный белок (CRP)
    - Трипсиноген-активирующий пептид (ТАР)
    - Эластаза полиморфноядерных клеток
    - Прокальцитонин (PCT)

### Критерии распространённости панкреонекроза

Критерий	ПН	Распростр. ПН	Инфиц. ПН
APACHE II баллы	>8	>13	>15
Ranson	>2	>4	>5
СРБ, мг/л	>120	>150	>200
PCT, нг/мл	>0,5	>1	>2

### Возбудители инфекционных осложнений панкреонекроза

Осложнение	Частота выделения, %							
	Моно-инфекция	Поли-инфекция	E. coli	Ps. aur.	Staph. spp.	Энтерококки	Грибы	Анаэробы
Инфицированный панкреонекроз	66	34	47	10	2	3	6	-
Панкреатогенный абсцесс	40	60	30	20	30	40	5	15

### Микробиологическая характеристика панкреатогенной инфекции

Возбудители	Частота выделения, %	
	Исходные данные	В процессе лечения
Грам-положительные	55	72
Грам-отрицательные	45	23
Грибы	-	6 (на фоне профилактики флуконазолом)

Клиника факультетской хирургии РГМУ. 2002

## Кандидозная инфекция при панкреонекрозе

- Инвазивный кандидоз – 37%
- Развитие кандидоза – в 4 раза увеличивает летальность (OR = 12,5)
- Кандидоз независимый фактор риска летального исхода
- Отсутствие антимикотической терапии резко увеличивает риск летального исхода (OR = 29,2)

Hoerauf A, et al. Crit. Care Med., 1998, 26, 12, 2010

## Стратегические направления лечения и ведения больных с панкреонекрозом

- Динамическая объективная оценка тяжести состояния больных с помощью интегральных шкал (Ranson, APACHE, SOFA)
- Визуализация масштаба и характера поражения поджелудочной железы (УЗИ, КТ, лапароскопия)
- Идентификация инфицирования (микробиологические исследования, определение PCT)
- Интенсивная терапия (поддержание супранормального уровня доставки  $O_2$ , энтеральная и экстракорпоральная детоксикация, нутритивная поддержка)
- Своевременная хирургическая санация
- Антибактериальная профилактика и терапия
- Блокада секреторной функции поджелудочной железы и медиатоза, профилактика стресс-язв

## Стратегия и тактика лечения сепсиса в хирургии (1)

<u>Стратегия</u>	<u>Тактические факторы</u>
• Санация/устранение гнойно-воспалительного очага	✓ Этиология сепсиса ✓ Локализация очага ✓ Тяжесть состояния больного ✓ Риск/польза
• Антибактериальная терапия	✓ Возбудители ✓ Локализация очага ✓ Фармакодинамика и фармакокинетика антибиотиков ✓ Тяжесть состояния (APACHE) ✓ Экономические реалии

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Стратегия и тактика лечения сепсиса в хирургии (2)	
<b>Стратегия</b>	<b>Тактические факторы</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оптимизация тканевой перфузии и транспорта кислорода</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Стадии сепсиса (сепсис, тяжёлый сепсис, СШ)</li> <li>✓ Фаза нарушений гемодинамики и транспорта <math>O_2</math> (гипер-/гиподинамия)</li> <li>✓ Тяжесть ОПЛ/ОРДС</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нутритивная поддержка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Тяжесть сепсиса</li> <li>✓ Приоритет естественного или энтерального питания</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Иммунокоррекция</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Тяжесть сепсиса</li> <li>✓ Заместительная терапия обогащёнными иммуноглобулинами</li> <li>✓ Другие средства (xigris)?</li> <li>✓ <i>Condicio sine quanop</i> – надёжная санация очага инфекции</li> </ul>

Прокальцитониновый тест (РСТ) у больных с панкреонекрозом
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пороговым уровнем, подтверждающим факт инфицирования некроза ткани поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки с чувствительностью 84,7% и специфичностью 94%, является концентрация РСТ более 2,0 нг/мл.</li> </ul>

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 2002 г.

Доказательный уровень эффективности различных направлений лечения панкреонекроза		
Лечение	Эффективность, критерий оценки	Уровень доказательства
Хирургические вмешательства при стерильном панкреонекрозе в ранние сроки заболевания	Неоднозначная оценка	III
Хирургические вмешательства при инфицированном панкреонекрозе	Эффективно, снижение летальности	I-II
Антибактериальная профилактика и лечение	Эффективно, снижение частоты осложнений и летальности	II-III
Селективная деконтаминация ЖКТ (в комплексе с антибактериальной терапией)	Эффективно, снижение летальности	II

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

## Доказательный уровень эффективности различных направлений лечения панкреонекроза (продолжение)

Лечение	Эффективность, критерий оценки	Уровень доказательств
Применение соматостатина/октреотида	Эффективно, уменьшение риска осложнений при вмешательствах на поджелудочной железе	II-III
Антимедиаторная терапия (РАФ, цитокины)	Отсутствие положительного эффекта	I
Применение антипротеаз	Отсутствие эффекта	I
Тотальное парентеральное питание	Эффективность сомнительна, может усилить кишечную недостаточность и транслокацию бактерий	II
Энтеральное питание	Эффективная нутритивная поддержка; безопасно	II-III

## Интенсивная терапия сепсиса

Направление терапии	Относительный риск (RR)	Абсолютное снижение летальности, %	NNT
Протективная ИВЛ	0,78	8,8	11
APC (зигрис)	0,80	6,1	16
Интенсивная инсулинотерапия > 5 суток	0,44 0,52	3,7 9,6	27 10
Малые дозы стероидов – при адреналовой недостаточности	0,90 0,83	6,4 10,8	16 9
СДК	0,65	8,1	12

## Инфузционная терапия при панкреонекрозе

- Кристаллоидные растворы
- Коллоидные растворы
  - Альбумин
  - Декстраны
  - Препараты желатина
  - Гидроксиэтилированные крахмалы (HES)

## **Инфузионная терапия при панкреонекрозе**

**Не следует использовать только кристаллоиды**

- Требуется больший объем для коррекции дефицита ОЦК, что приводит к следующим последствиям:
  - отеки
  - гиперхлоремический ацидоз
- Короткое действие, что требует повторной инфузии

---

---

---

---

---

---

## **Нарушения микроциркуляции при сепсисе**

**Тяжелый сепсис и септический шок**



**“Эндотелит”**

- Капиллярная утечка
- Активация эндотелиоцитов с набуханием и экспрессией адгезивных молекул.

---

---

---

---

---

---

## **Эффекты**

### **гидроксиэтилкрахмала**

- « Запечатывающий эффект » ?
- Ингибирирование активации эндотелиоцитов
- Снижение выброса ксантинооксидазы после ишемии-реперфузии
- Улучшение реологических свойств крови

---

---

---

---

---

---

## Инфузционная терапия при сепсисе

### • Преимущества современных растворов HES

- Эффективное восполнение объема
- Побочные эффекты связанные с влиянием на систему гемостаза редки
- Отсутствие неблагоприятного влияния на функцию почек
- Эффекты
  - Снижение капиллярной утечки
  - Ослабление системной воспалительной реакции

---

---

---

---

---

---

## Альбумин

Рутинное использование альбумина для коррекции гипоальбуминемии и гиповолемии не может быть рекомендовано

В настоящее время альбумин следует рассматривать как средство лечения определенных критических состояний (“препарат, имеющий свою нишу”)

---

---

---

---

---

---

## Клиническая эффективность альбумина

Альбумин + фуросемид улучшает оксигенацию при гипоонкотическом состоянии у больных ОПЛ и ОРДС

Martin G.S. et al, 2002, 2005;  
собственные данные (n=12)

Альбумин повышает выживаемость при сепсисе и СШ

SAFE, 2004; Revers J.H. et al, 1999

---

---

---

---

---

---

### Роль препаратов соматостатина/ октреотида при панкреонекрозе и панкреатогенном сепсисе

- Подавление секреторной функции поджелудочной железы
- Угнетение секреции тканевых гормонов желудочно-кишечного тракта (в т.ч. холецистокинина)
- Подавление секреции желудочной кислоты и пепсина (профилактика стресс-язв)
- Ускорение опорожнения желудка (профилактика гастроэзофагального рефлюкса)
- Снижение повышенного давления в портальной системе
- Стимуляция активности РЭС
- Усиление фагоцитарной активности тромбоцитов
- Блокада цитокиногенеза (TNF)

---

---

---

---

---

---

---

### Показания к применению препаратов соматостатина

- Период активной гиперферментемии
- Период программируемого хирургического лечения

---

---

---

---

---

---

---

### Причины недостаточной эффективности ингибиторов протеаз при панкреонекрозе

- Антипротеазы подавляют активность трипсина, кининов, плазмина и тромбина, мало влияют на активность фосфолипазы
- Антипротеазы могут блокировать «кининовый взрыв» лишь в самой ранней фазе патологического процесса (до развития некроза)
- 2 RC - исследования (384 больных) - отсутствие влияния антипротеаз на результаты лечения деструктивного панкреатита (доказательство I уровня)  
“К чему бесплодно спорить с веком, обычай - деспот меж людей”.

А.С. Пушкин

---

---

---

---

---

---

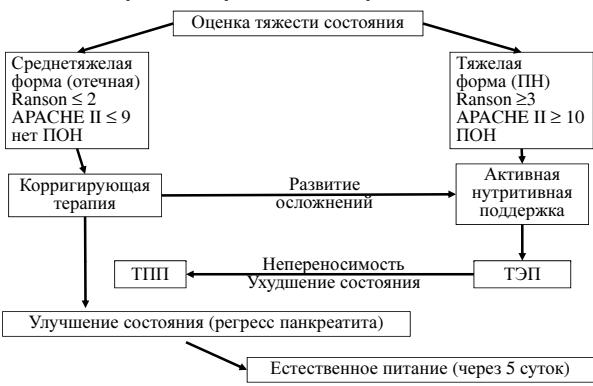
---

## Обоснование применения ИПП при панкреатите

- ✓ Патогенетическая роль повышения окислительного потенциала нейтрофилов при панкреатите (усиление SIRS)
- ✓ Омепразол → увеличивает концентрацию  $\text{Ca}^+$  в нейтрофилах → уменьшение вне- и внутриклеточной продукции  $\text{O}_2 \Rightarrow$  модуляция SIRS

K. Zedwitz-Liebenstein et al.  
Crit. Care Med., 2002

## Алгоритм нутритивной поддержки при остром панкреатите



## Рекомендации по ведению больных с тяжелым острым панкреатитом

Согласительная конференция, апрель 2004 г.  
(ATS, ERS, ESICM, SCCM, SRLF; 24 эксперта, 10 членов жюри; анализ 23 рекомендаций)

- **Рекомендации по нутритивной терапии**
- Предпочтение энтеральному трансьюнальному питанию  
*Доказательство I уровня*
- Парентеральное питание следует использовать при невозможности проведения ЭП  
*Доказательство V уровня*
- ПП должно быть обогащено глутамином (дипептиден)  
*Доказательство V уровня*
- Обязательно использование протокола агрессивного контроля гликемии  
*Доказательство I уровня*

A.B. Nathens et al.  
Crit. Care Med., 2004;32(12):2524-2536

## Активированный Протеин С (Зигрис) при деструктивном панкреатите

- Prowess,  
больные с деструктивным панкреатитом  
(n=72)
  - Летальность  
в группе плацебо – 24%  
в группе АРС – 15%!!!!)
- Предосторожности – риск  
ретроперитонеальных геморрагических  
осложнений

A.B. Nathens, D.J. Cook  
и 24 эксперта (США, Канада, Европа)  
Management of the critically ill patients  
with severe acute pancreatitis  
*Crit. Care Med.*, 2004, 32(4), 2524-2536

## Особое значение антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе обусловлено:

- высокой частотой развития инфекционных осложнений панкреонекроза и их ведущей ролью в танатогенезе
- многофакторным характером инфицирования (эндогенная транслокация, нозокомиальная инфекция)
- трудностью своевременной и точной дифференциальной диагностики “стерильных” и инфицированных форм
- высоким риском экстраабдоминальных инфекционных осложнений (особенно нозокомиальной пневмонии)

## Антимикробные препараты выбора

- Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем)
- Цефалоспорины III–IV поколений + антианаэробные препараты
- Цефоперазон/сульбактам
- Фторхинолоны (пефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)
  - Достаточная пенетрация в ткани поджелудочной железы
  - Активность в отношении большинства возбудителей панкреатогенной инфекции

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Антибактериальная профилактика и терапия при панкреонекрозе

Основой объективного определения тактики антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе является оценка тяжести состояния больного по интегральным шкалам:

- APACHE II
- RANSON
- GLASGOW

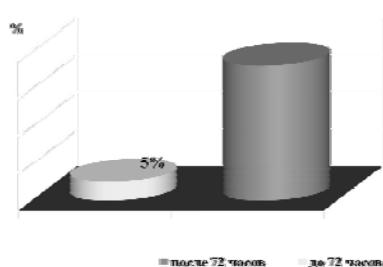
+ РСТ

## Антибактериальная профилактика и терапия при панкреонекрозе

Длительность АПТ при различных клинических формах панкреонекроза должна определяться :

- тяжестью состояния больных
- продолжительностью многоэтапного хирургического лечения
- до значительного регресса симптомов системной воспалительной реакции (тяжесть состояния по APACHE II не более 3 баллов)

## Частота инфицирования при ограниченном панкреонекрозе в зависимости от сроков назначения антибиотиков



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

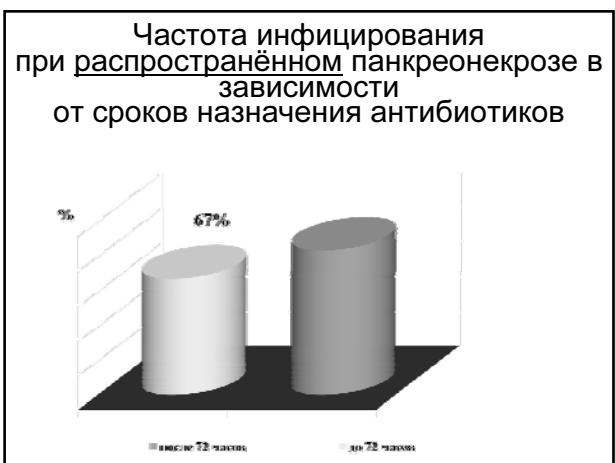
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

## Клиническая эффективность различных антибиотиков при деструктивном панкреатите

Антибиотик	Клиническая эффективность, %	
	В целом	APACHE выше 13 баллов
Имипенем	79	68
Меропенем	85	67
Цефепим	82	54
Пиперациллин/ тазобактам	79	25
Тикарциллин/ клавуланат	64	-
Пефлоксацин	78	51
Левофлоксацин	74	56
Моксифлоксацин	72	52

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Результаты применения различных режимов антибактериальной терапии при панкреонекрозе

Режим АПТ	Тяжесть состояния по APACHE II (баллы)	Число больных, оперированных «по программе» n (%)	Частота пневмонии n (%)	Летальность n (%)
Системная АПТ+СДЖКТ (n=23)	16±2	13 (76%)*	12 (52%)	6 (26%)
Системная АПТ без СДЖКТ (n=28)	15±2	9 (41%)	15 (54%)	10 (35%)

Примечание: \* - достоверность различий ( $p < 0.05$ ) между группами

---

---

---

---

---

---

---

---

## Летальность больных панкреонекрозом при различных режимах антимикробной терапии

Режим терапии	Летальность, %
Карбапенемы	21
Цефепим + метронидазол	27
Пефлоксацин + метронидазол	21

Клиника факультетской хирургии РГМУ. 2002г.

## Антибиотики выбора

- Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем)
  - Цефалоспорины III–IV поколений  
+ антианаэробные препараты
  - Цефоперазон/сульбактам
  - Фторхинолоны (пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)
    - Достаточная пенетрация в ткани поджелудочной железы
    - Активность в отношении большинства возбудителей панкреатогенной инфекции

## Антибиотики при деструктивном панкреатите

- RCT, n=119
  - Профилактика:
    - ципрофлоксацин 500 мг x 2 р в/в, метронидазол 500 мг x 2 р в/в
  - Показания:
    - ССВР, ПОН, экстрапанкреатическая инфекция, повышение CRP
  - Отсутствие эффекта по сравнению с группой плацебо



**Цiproфлоксацин при деструктивном панкреатите**  
Isenmann R. et al. Gastroenterology, 126:997-1004; 2004

## Антибиотикопрофилактика при деструктивном панкреатите

	Isenmann (2004)	Dellinger (2005)
	p	p
Пациенты	114	100
АБ-профилактика	48	40
Плацебо	41	40
Инфицированный панкреонекроз		
АБ-профилактика	12%	>0,05
Плацебо	14%	15%
Необходимость в хирургическом вмешательстве		
АБ-профилактика	17%	>0,05
Плацебо	11%	24%
Летальность		
АБ-профилактика	12%	>0,05
Плацебо	9%	18%

Hans G. Beger, B.M., Rau World J Gastroenterol. 13:5043-5051, 2007

## Раннее назначение антибиотиков при деструктивном панкреатите

- Мультицентровое, проспективное, двойное-слепое RCT
- 32 центра в Северной Америке и Европе
- n=100, пациенты с подтвержденным деструктивным панкреатитом
- Сравнение назначения меропенема (n=50, 1 г. x 3 р в/в) и плацебо (n=50) в течение 5 дней после появления симптоматики

	Меропенем	Плацебо	p
Летальность, %	20	18	0,799
Частота инфицирования, %	18	12	0,401

Dellinger EP. Et al., Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. Ann. Surg. 2007; 245:674 - 683

## Обсуждение результатов RCT профилактического назначения антибиотиков при тяжелом остром панкреатите

Isenmann R. et al. Gastroenterology, 126:997-1004; 2004

Dellinger EP. Et al. Ann. Surg. 2007; 245:674 - 683

- Оба исследования включают значительный процент пациентов в плацебо-группе, которые все-таки получали антибиотики, хотя их и применяли в среднем в течение 3-х недель после randomизации (объективная помеха, однако лечение тяжелого панкреонекроза требует "гибкости")
- Соответствие результатов в группах лечения и контроля лишний раз доказывает, что назначение антибиотиков "по требованию" так же эффективно как и их профилактическое назначение

T.J. Howard, Ann.Surg., 2007 May; 245 (5):684-685

## Обсуждение результатов RCT профилактического назначения антибиотиков при тяжелом остром панкреатите

Isenmann R. et al. Gastroenterology, 126:997-1004; 2004

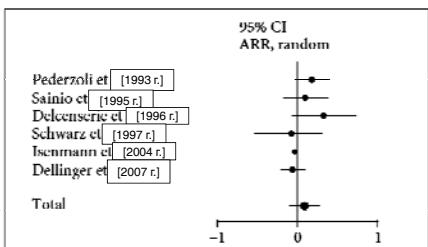
Dellinger EP. Et al., Ann. Surg. 2007; 245:674 - 683

- Исследование Dellinger EP. et al. было закончено до первоначально планируемого набора 240 больных в связи с ограниченными ресурсами
- Гипотезой было следующее: снижение предполагаемой в плацебо-группе 40% частоты инфекционных осложнений до 20% под влиянием профилактики антибиотиками, однако частота инфекции в плацебо-группе Isenmann R. et al. была только 17%, а в исследовании Dellinger EP. et al. - 12% (причины такой низкой частоты не понятны)
- Для получения в будущих исследованиях достоверных данных о снижении частоты инфицирования с 20% до 10% необходимо провести скрининг приблизительно 8383 пациентов и рандомизировать 1006! (неразрешимая в настоящее время задача, учитывая эпидемиологию и гетерогенность популяции больных с деструктивным панкреатитом)

T.J. Howard, Ann.Surg., 2007 May; 245 (5):684-685

## Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе

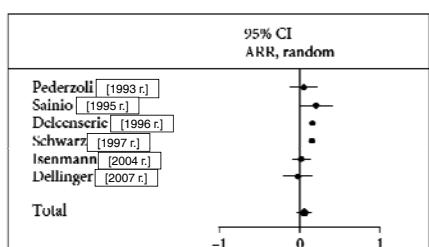
Снижение абсолютного риска инфицирования



Annemarie C. de Vries et al. Randomized Controlled Trials of Antibiotic Prophylaxis in Severe Acute Pancreatitis: Relationship between Methodological Quality and Outcome Pancreatology 2007;7:531-538

## Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе

Снижение абсолютного риска летального исхода



Annemarie C. de Vries et al. Randomized Controlled Trials of Antibiotic Prophylaxis in Severe Acute Pancreatitis: Relationship between Methodological Quality and Outcome Pancreatology 2007;7:531-538

### **Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе**

- Мета-анализ 7 RCT исследований
- n=467
- Инфицирование:
  - Контроль - 22,9%
  - Антибиотики – 17,8% (RR – 0,81)
- Летальность
  - Контроль – 15,2%
  - Антибиотики – 9,3% (RR – 0,70)
- Антибиотики  статистически достоверное снижение LOS

Bai Y. et al., Am. J. Gastroenterol., 2007

### **Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе**

- Мета-анализ 10 RCT
- Значительное снижение частоты инфицирования, сепсиса, необходимости оперативных вмешательств при назначении карбапенемов (но не "старых" фторхинолонов и цефалоспоринов в комбинации с метронидазолом)
- Влияние на летальность не выявлено

Dambrauskas Z. et al., Medicina (Kaunas), 2007; 43 (4)

### **Антибиотики и энтеральное питание при деструктивном панкреатите**

- n=84
  - Группа 1 - Пациенты которым проводилась регионарная артериальная инфузия ингибиторов протеаз + антибиотики
  - Группа 2 - Пациенты которым НЕ проводилась регионарная артериальная инфузия ингибиторов протеаз + антибиотики
- Результаты
  - Снижение частоты инфицирования (34% vs 51%), необходимости в хирургическом вмешательстве (27% vs 63) и летальности

Ueda T., Takeyama Y. et al., Hepatogastroenterology. 2007; Mar; 54(74):581-4

## Энтеральное питание при деструктивном панкреатите

- n=145
    - Группа 1 – энтеральное питание
    - Группа 2 – без энтерального питания
  - Результаты:
    - Снижение необходимости в хирургическом вмешательстве (23% vs 32%) и летальности (19% vs 35%)

Ueda T., Takeyama Y. et al.,  
Hepatogastroenterology. 2007; Mar; 54(74):581-4

## Антибиотики при деструктивном панкреатите

- Сравнение микробиологической структуры до рутинного использования антибиотиков при панкреонекрозе (1977 – 1992 гг.) и в период рутинного назначения антибиотиков (1993 – 2001 гг.)
  - Не отмечено изменений спектра возбудителей, увеличения резистентности к бета-лактамам и частоты грибковой суперинфекции

Howard TJ et al.  
J Am Coll Surg., 2006; 195:759-67

## Антибиотики при деструктивном панкреатите

- ... в настоящее время имеется достаточно экспериментальных и клинических доказательств, подтверждающих эффективность профилактического назначения антибиотиков при деструктивном панкреатите...
    - Ed. J Bello, M Koleff, E Diaz, A Rodriguez

- Ed. J Rello, M Koleff, E. Diaz, A. Rodriguez. Infection Diseases in Critical care, Springer, 2007, p 555 - 564

**“Искусство врачевания и мудро, и гуманно, и многотрудно.**

**Многотрудно потому, что врачевание – не шаблон, не стандарт, а сложнообозримый спектр индивидуальных реакций, индивидуальных вариантов течения болезней. Ибо каждый человек уникален – и телом, и душой”.**

*В.Ф. Войно-Ясенецкий*

---

---

---

---

---

---

---



## Синдром интраабдоминальной гипертензии

Д.Н. Проценко, П.В. Подачин, С.В. Чубченко

Российский Государственный  
Медицинский Университет

Проценко Д.Н., 2008

---

---

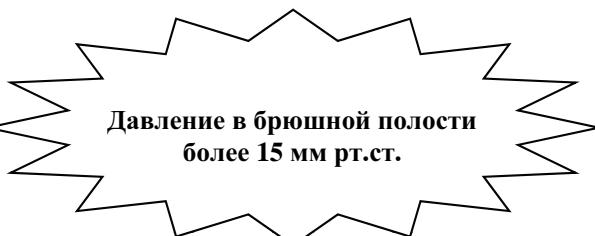
---

---

---

---

### Интраабдоминальная гипертензия



Проценко Д.Н., 2008

---

---

---

---

---

---

## Синдром интраабдоминальной гипертензии

... увеличение давления в брюшной полости приводит к патофизиологическим изменениям, результатом чего является полиорганская дисфункция

Проценко Д.Н., 2008

Впервые описан немецким хирургом E. Wendt в 1872 г.

---

---

---

---

---

---



Диагностика СИАГ

1. Внутрибрюшное давление  $\geq 15$  мм рт.ст
  2. Один и более признаков ухудшения состояния:

олигоурия,  
гипоксемия,  
гипотензия,  
увеличение ДЛА,  
снижение сердечного выброса,  
ацидоз
  3. Декомпрессия сопровождается клиническим улучшением

Проценко Д.Н., 2008

## Эпидемиология СИАГ

ИАГ выявляют у 32,1% пациентов, поступающих в ОРИТ. СИАГ развивается в 4,2% случаев ИАГ.

Malbrain et al. Crit Care Med 2005 Vol. 33, No. 2: 315-323

СИАГ развивается в 14% случаев у больных с тяжелой закрытой травмой живота (ISS > 15)

Meldrum et al. Am J Surgery 1997; 174:667-673

СИАГ развивается в 4% случаев у больных оперированных по поводу разрыва аневризмы брюшной аорты

Fietsam et al. Ann Surg 1989; 56 :396-402

Проценко Д.Н., 2008

## **Синдром интраабдоминальной гипертензии**

### **Классификация**

- Первичный - является следствием патологических процессов развивающихся непосредственно в самой брюшной полости
- Вторичный - патологические процессы вне брюшной полости служат причиной повышения внутрибрюшного давления
- Хронический – развитие длительной ИАГ на поздних стадиях хронических заболеваний (асцит вследствие цирроза)

Проценко Д.Н., 2008

---

---

---

---

---

---

---

## **Синдром интраабдоминальной гипертензии**

### **Степень**

- I 12-15 мм рт.ст
- II 16-20 мм рт.ст
- III 21-25 мм рт.ст
- IV более 25 мм рт.ст

Проценко Д.Н., 2008

---

---

---

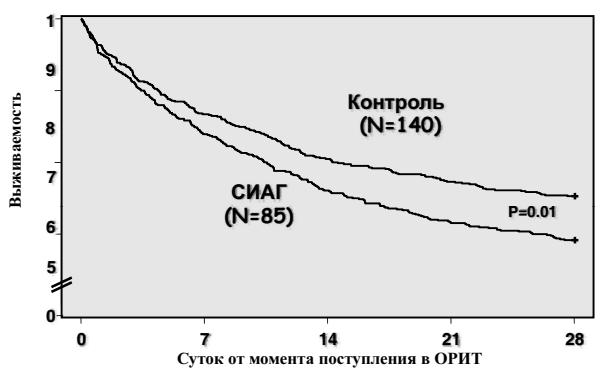
---

---

---

---

## **Влияет ли ИАГ на летальность?**



Проценко Д.Н., 2008

Malbrain et al. Crit Care Med 2005 Vol. 33, №2: 315-323

---

---

---

---

---

---

---

## **Причины интраабдоминальной гипертензии (ИАГ)**

### **Периоперационные**

- перитонит
- кровотечение
- динамическая кишечная непроходимость
- пневмoperитонеум во время и после лапароскопии
- стягивание брюшной стенки во время ее ушивания

*Проценко Д.Н., 2008*

---

---

---

---

---

---

## **Причины интраабдоминальной гипертензии (ИАГ)**

### **Посттравматические**

- посттравматическое внутрибрюшное кровотечение и забрюшинные гематомы
- отек внутренних органов вследствие закрытой травмы живота
- пневмoperитонеум при разрыве полого органа
- перелом костей таза
- ожоговые деформации брюшной стенки

*Проценко Д.Н., 2008*

---

---

---

---

---

---

## **Причины интраабдоминальной гипертензии (ИАГ)**

### **Осложнения основных заболеваний**

- перитонит
- сепсис
- цирроз с развитием асцита
- кишечная непроходимость
- разрыв аневризмы брюшной аорты
- почечная недостаточность с проведением перitoneального диализа
- опухолевые процессы

*Проценко Д.Н., 2008*

---

---

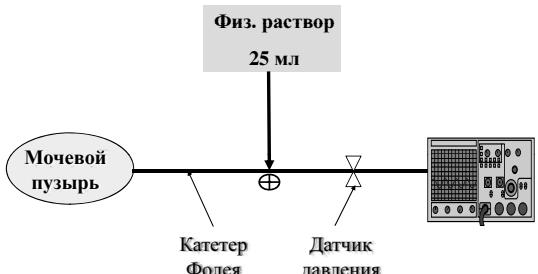
---

---

---

---

## Измерение внутрибрюшного давления (1)



Проценко Д.Н., 2008

---

---

---

---

---

---

## Измерение внутрибрюшного давления (2)

- Давление в желудке, измеряемое через назогастральный зонд
- Давление в нижней полой вене
- Прямое измерение внутрибрюшного давления через дренаж брюшной полости

Проценко Д.Н., 2008

---

---

---

---

---

---

## Мониторинг ВБД в клинической практике



Проценко Д.Н., 2008

UnoMeter AbdoPressure

---

---

---

---

---

---

## Мониторинг ВБД в клинической практике



Проценко Д.Н., 2008

**UnoMeter AbdoPressure**

---

---

---

---

---

---

## ИАГ и центральная гемодинамика

- АДср
- ЧСС
- ДЗЛК
- ЦВД
- Давление  
в нижней  
полой вене



Проценко Д.Н., 2008

---

---

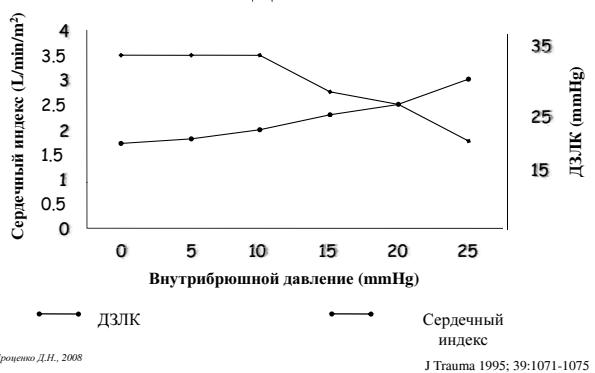
---

---

---

---

## Влияние ИАГ на сердечный индекс и ДЗЛК



Проценко Д.Н., 2008

J Trauma 1995; 39:1071-1075

---

---

---

---

---

---

### **Влияние ИАГ на легкие (1)**

- Высокое стояние купола диафрагмы
- ↓ податливости
- ↑ сопротивление сосудов малого круга
- Нарушения V/Q
- Увеличение работы дыхания
- Развитие ОДН

Проценко Д.Н., 2008

---

---

---

---

---

---

### **Влияние ИАГ на легкие (2)**

- Необходимость респираторной поддержки
- Высокий уровень PIP
- Высокий уровень PEEP

Проценко Д.Н., 2008

---

---

---

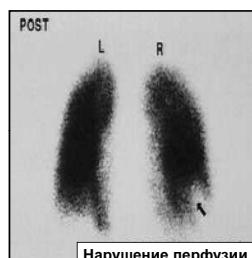
---

---

---

### **Влияние ИАГ на легкие (3)**

Увеличение давления  
в нижней полой вене  
ведет к венозному  
застою и увеличивает  
риск ТЭЛА



Проценко Д.Н., 2008

---

---

---

---

---

---

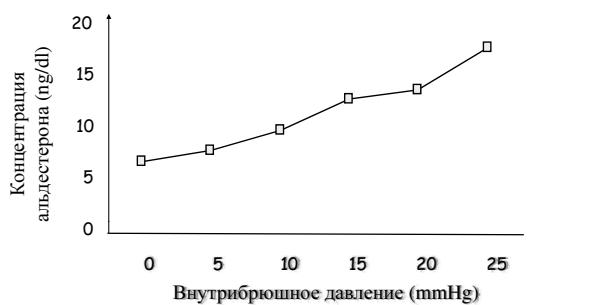
### Влияние ИАГ на функцию почек (1)

- ↓ сердечного выброса  $\Rightarrow$  ↓ перфузионного давления почек
- ↑ давления в почечной вене
- Прямая компрессия почек
- Прямая компрессия мочеточников (?)



Проценко Д.Н., 2008

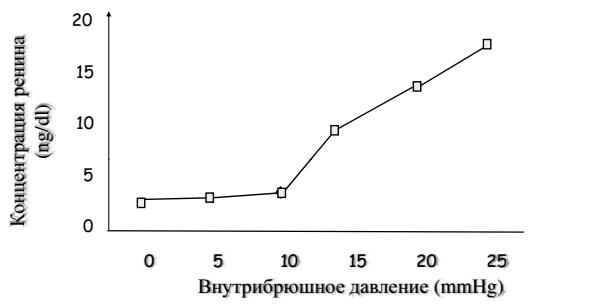
### Влияние ИАГ на функцию почек (2)



Проценко Д.Н., 2008

J Trauma 1997;42:997-1003

### Влияние ИАГ на функцию почек (3)



Проценко Д.Н., 2008

J Trauma 1997;42:997-1003

## Влияние ИАГ на спланхнический кровоток

- Интраабдоминальная гипертензия снижает спланхнический кровоток
- $>15\text{ mmHg} \Rightarrow \downarrow$  снижение кровотока в печеночной артерии и вене, верхней брыжеечной артерии\*
- Развитие ацидоза и отека слизистой ЖКТ\*\*

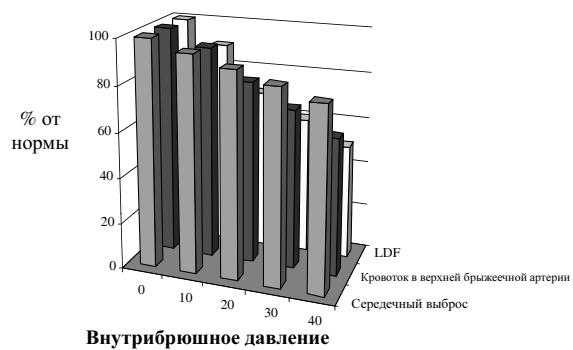
Проценко Д.Н., 2008

\* De Backer D. 9th Annual Refresher Course. Brussels, 2003  
\*\* Silva et al. CCM26: A32; 1998

## Влияние ИАГ на ЦНС



## Влияние ИАГ...

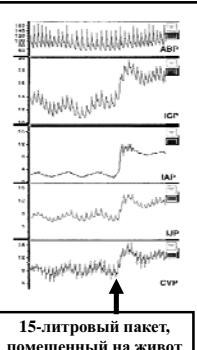


Проценко Д.Н., 2008

J Trauma 1992;33:45

## Интраабдоминальная гипертензия

Незамедлительное увеличение ВЧД, давления во внутренней яремной вене и ЦВД (а также ДЗЛК)



Проценко Д.Н., 2008

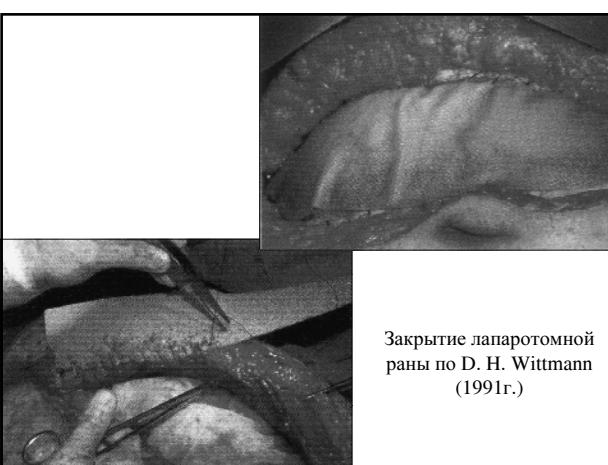
Citerio, G. et al. Crit Care Med, 2001. 29(7): p. 1466-71

## Лечение

“Пока живот открыт, Вы контролируете его, как только он закрыт – он контролирует Вас”

M. Schein

Б.Р. Гельфанд. Лекция “Абдоминальный сепсис”, 2004



## Лечение Лапаростомия

Наиболее распространенные методы лапаростомий:

- Пакет Bogota (25%)
- Пленка-абсорбер (17%)
- Проленовая пленка (14%)
- Силистиковая пленка (7%)
- Другое (28%)

Современная тактика ведения больных не поддерживает прогрессивную тактику “открытия живота” с целью предотвращения СИАГ...

Проценко Д.Н., 2008

The Journal of Trauma, Infection and Critical Care 1999;47 :509-511

## СИАГ и травма

Моноцентровое рандомизированное исследование

	Ушивание брюшной стенки	Лапаростомия
n	17	20
Мужчины, %	62%	68%
APACHE II	13,2 5,2	13,6 6,8

Проценко Д.Н., 2008

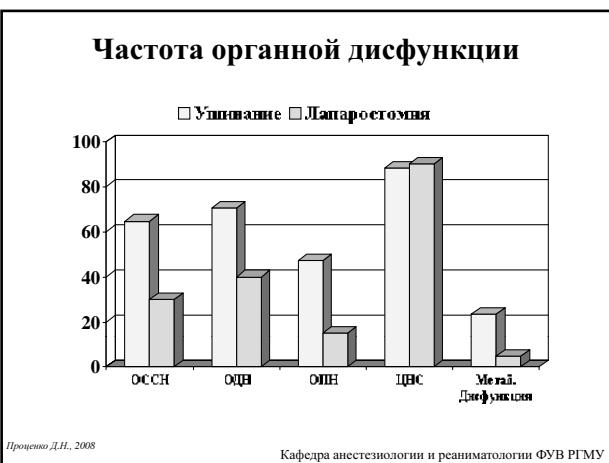
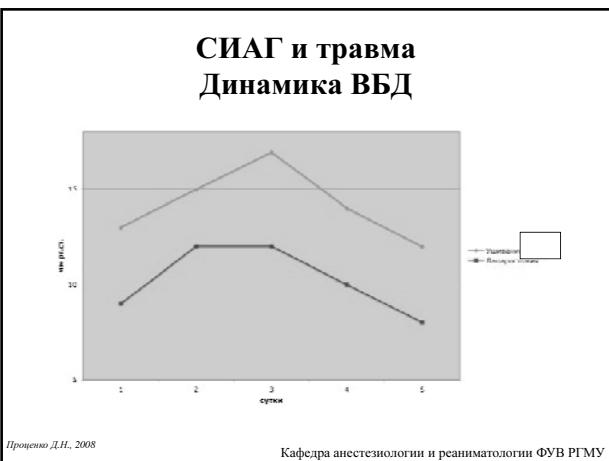
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ

## ВБД при поступлении

ВБД, мм рт.ст.	Ушивание	Лапаростомия	p
Менее 12, (%)	58,8	70	0,216
12-15 n(%)	5,8	30	0,037
16-20 n(%)	35,4	-	0,027
Более 20 n(%)	-	-	

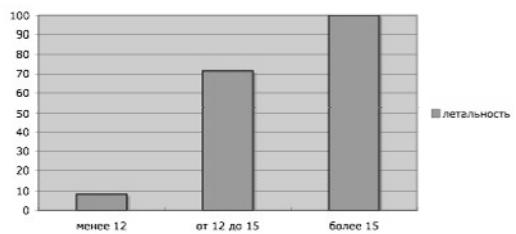
Проценко Д.Н., 2008

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ



## Летальность в зависимости от ВБД

летальность



Проценко Д.Н., 2008

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ

## Мониторинг ВБД

В настоящее время имеются все предпосылки  
и техническая возможность включения  
этого показателя в стандарт мониторинга  
больных в критических состояниях

Проценко Д.Н., 2008



## **Нозокомиальная пневмония в ОРИТ**

Д.Н. Проценко, Б.З. Белоцерковский,  
Т.В. Попов, В.Г. Краснов

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ

---

---

---

---

---

### **Госпитальная (нозокомиальная) пневмония**

Острое инфекционное заболевание, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких и наличием внутриальвеолярной экссудации, возникшее через двое и более суток после госпитализации (или в течение 48 часов – 7 дней ? после выписки из стационара)

---

---

---

---

---

### **Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НПивл = VAP)**

Пневмония, возникающая через 48 часов и более после интубации трахеи и начала искусственной вентиляции лёгких

---

---

---

---

---

## Нозокомиальная пневмония

### Эпидемиология

Тип отделения	Частота развития
Терапевтическое	2-4 случая на 1000 госпитализаций
Хирургическое	5-10 случаев на 1000 госпитализаций
ОРИТ, ИВЛ	20,5 случаев на 1000 ИВЛ-дней или 6-52 случаев на 100 пациентов

ATS. Hospital-acquired pneumonia in adults.  
Am J Respir Crit Care Med 1995; 153:1711-1725

## Факторы риска развития НПивл

(по данным 17 исследований)

Фактор риска	OR (95% CI)
Сердечно-легочная реанимация	5,13 (2,14-12,26)
Длительная седация	4,40 (1,83-10,59)
Интубация трахеи	7,6 (2,51-12,24)
ИВЛ более 48 часов	3,7 (1,98-11,04)
Оценка по шкале Глазго менее 9 баллов	6,78 (2,12-10,68)
Аспирация	9,2 (2,28-12,44)
Оперативное вмешательство	4,2 (2,16-11,92)

## НПивл: частота и факторы риска

Проспективное 8-месячное исследование; 98 пациентов с тяжелой травмой; проведение ИВЛ более 48 часов:

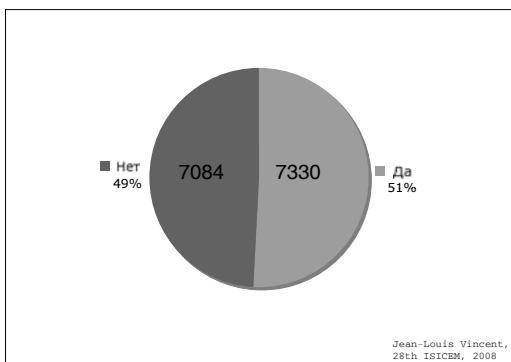
Частота развития НПивл  69,4%

**Факторы риска:** длительная ИВЛ (более 72 часов), тяжесть состояния по APACHE II > 15 баллов, нарушение функций ЦНС (3-7 баллов по шкале Глазго), аспирация желудочного содержимого

**Летальность:** в группе больных с НПивл  46%

S. Yakovlev, B. Gelfand, D. Protsenko Clin Microbiol Inf Dis, Vol 9, Suppl 1, 2003, p.392-393

## Больные с инфекцией

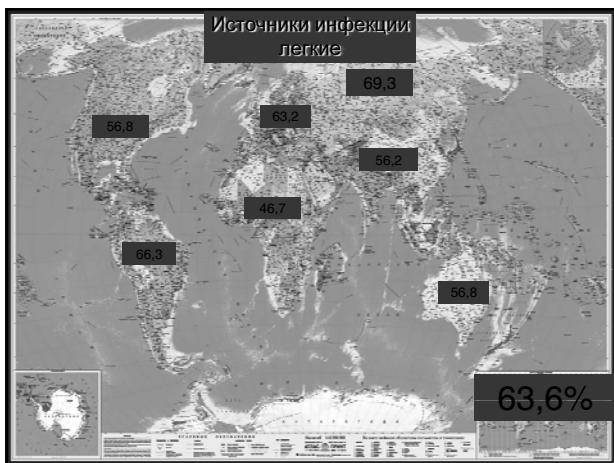


## Больные с инфекцией



## Источники инфекции (n=7330)

Легкие	63,5%
Брюшная полость	19,3%
Инфекция кровотока	15,1%
Мочевыводящие пути	14,0%
ИКМТ	6,6%
Катетер-ассоциированные	4,7%
ЦНС	3,2%
Другие	7,7%



### Госпитальная пневмония/НПивл

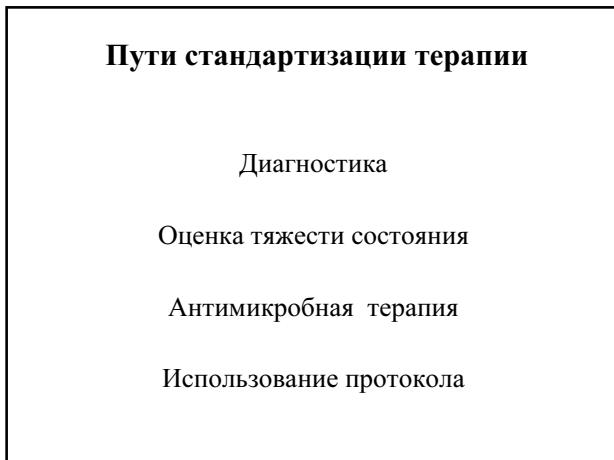
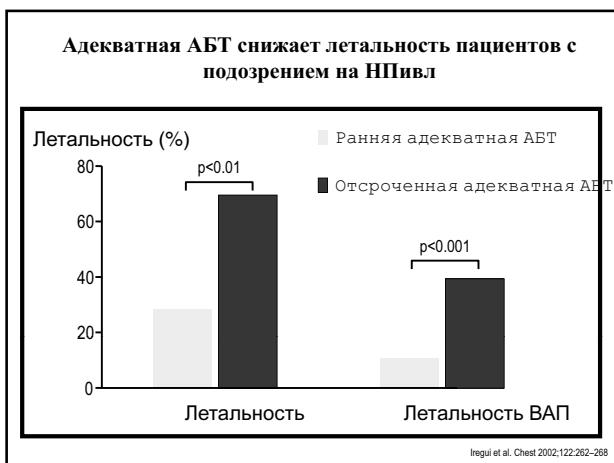
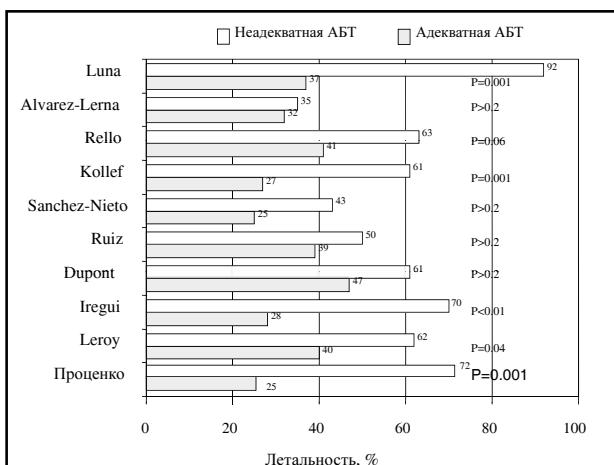
Атрибутивная летальность 20-33%

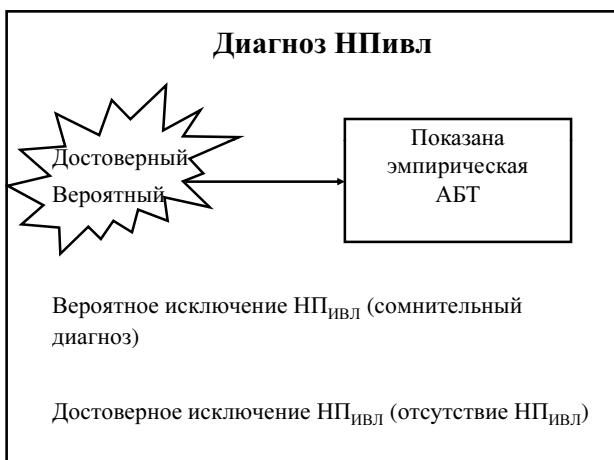
Увеличивает длительность лечения в ОРИТ на 4.3-6.1 дня, в стационаре на 4-9 дней

Дополнительные затраты на лечение

Tablan OC. MMWR Recomm Rep. Mar 26 2004; 53(RR-3): 1-179.

**Неадекватная стартовая антибактериальная терапия – независимый фактор неблагоприятного исхода у больных с НПивл**






---



---



---



---



---



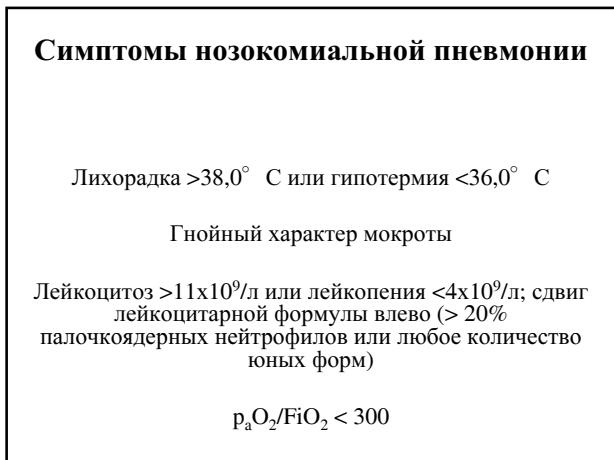
---



---



---




---



---



---



---



---



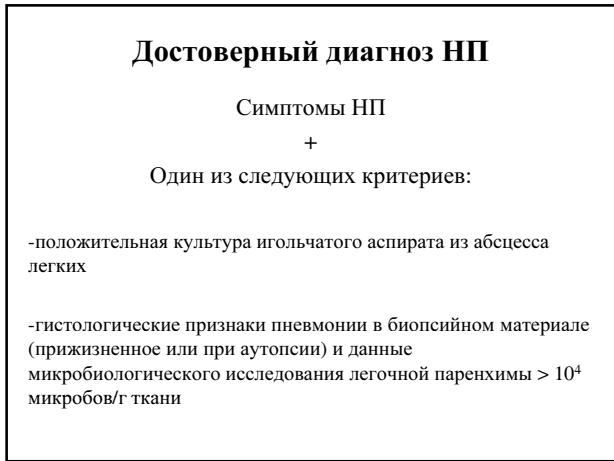
---



---



---




---



---



---



---



---



---



---



---

### **Вероятный диагноз НП**

Симптомы НП

+

Один из следующих критериев:

-Положительные результаты микробиологического исследования материала из нижнего отдела ТБД (БАЛ >10<sup>4</sup>КOE/мл или ЗЩ >10<sup>3</sup>КOE/мл )

-Положительная гемокультура, не связанная с другим источником инфекции (идентичная выделенной из дыхательных путей)

-Выделение из плевральной жидкости микроорганизмов, идентичных выделенным из дыхательных путей

---

---

---

---

---

---

### **Сомнительный диагноз НП (вероятное исключение)**

Отрицательные результаты микробиологического исследования

+

Один из следующих критериев:

- Регресс подозрительной симптоматики НП при без антибактериальной терапии

- Альтернативная причина лихорадки и легочных инфильтратов

---

---

---

---

---

---

### **Достоверное исключение (отсутствие) НП**

- Отсутствие гистологических данных о лёгочной инфекции при аутопсии

- Чёткое выявление альтернативной причины при отрицательных результатах микробиологического исследования сокрета нижних дыхательных путей

---

---

---

---

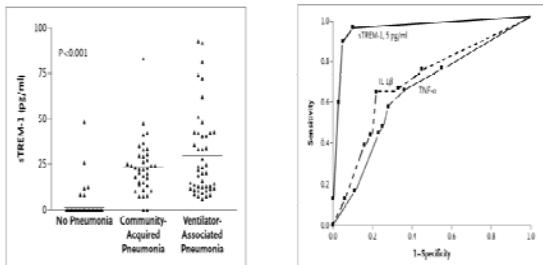
---

---

## Биохимические маркеры НПивл

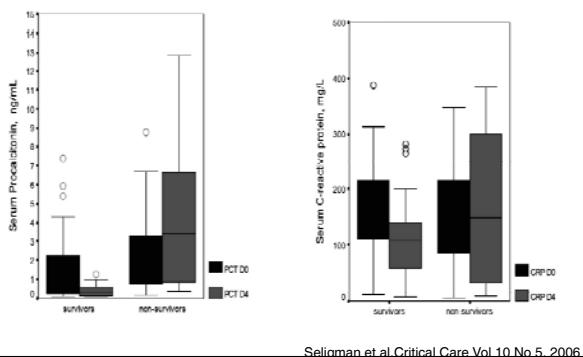
- Цитокины – низкая специфичность при НП
- CRP???
- PCT
- TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells)
  - 5 pg/ml
  - специфичность 90%,
  - чувствительность 98%,
  - AUROC 0,93.

### TREM-1



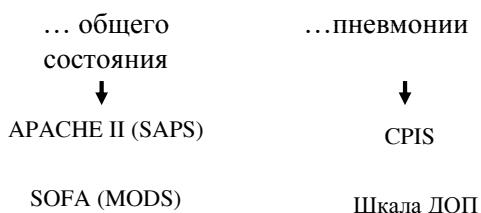
Hugues G et al. N Engl J Med 2004; 350:1904-1905, Apr 29, 2004.

### Снижение PCT и CRP – факторы благоприятного исхода при НПивл



Seligman et al. Critical Care Vol 10 No 5, 2006

## Объективная оценка тяжести...



---

---

---

---

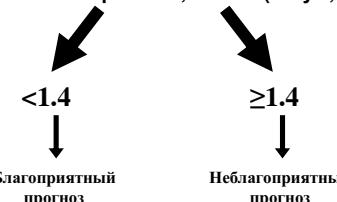
---

---

## Стратификация пациентов в первые сутки

Прогностический индекс первых суток тяжелой травмы

$$MTPI_1 = 1,8 - 0,07826GCS1 - 0,0795MODS1 + \\ + 0,009864\text{возраст} + 0,134\text{пол (1-муж,2-жен)}$$



### Различные протоколы стартовой терапии

А. И. Ярошецкий, Д.Н Проценко. Б.Р. Гельфанд  
Анестезиология и реаниматология, 2006, №6

---

---

---

---

---

---

## Стартовая антимикробная терапия: $MTPI_1 \geq 1,4$ баллов



А. И. Ярошецкий, Д.Н Проценко и соавт.  
Анестезиология и реаниматология, 2006, №6

---

---

---

---

---

---

Шкала диагностики и оценки тяжести пневмонии (ДОП)		
Показатель	Значения	Баллы
Температура тела, °С	36,0-37,9 38,0-39,0 <36,0 или >39,0	=0 =1 =2
Количество лейкоцитов, *10⁹/л	4,0-10,9 11,0-17,0 или >20 в/я форм или присутствие любого количества юных форм	=0 =1 =2
Бронхиальная секреция	+/- + ++	=0 =1 =2
Респираторный индекс $P_aO_2/FiO_2$	>300 300-226 225-151 <150	=0 =1 =2 =3
Инфильтраты легких (рентгенография)	Отсутствуют Локальные, ограниченные Сливные, двусторонние, абсцессированы	=0 =1 =2

## **Протокол лечения НПивл?**

- «Клинический» протокол
  - Протокол Singh
  - «Количественный» протокол

## «Клинический» протокол лечения НПиВЛ



## Результаты внедрения

Больные с тяжелой травмой, ИВЛ более 48 часов

Сравнительный анализ частоты развития НПивл,  
атрибутивной летальности

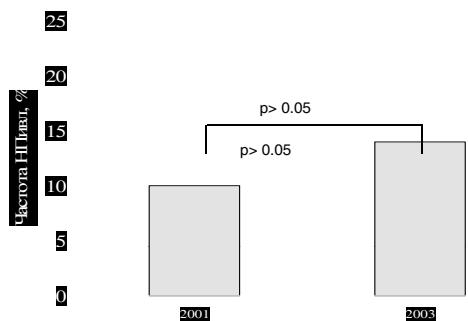
2 периода наблюдения:

- до введения протокола (2001 год) - 220 больных
- после введения протокола (2003 год) – 179 больных

Д.Н.Проценко, А.И. Ярошенко, С.В. Яковлев, Б.Р. Гельфанд, О.В. Игнатенко  
Влияние протокола по антимикробной терапии на частоту и прогноз НПивл у больных с тяжелой травмой.  
*Инфекция и антимикробная терапия*, 2005.

## Результаты стандартизации

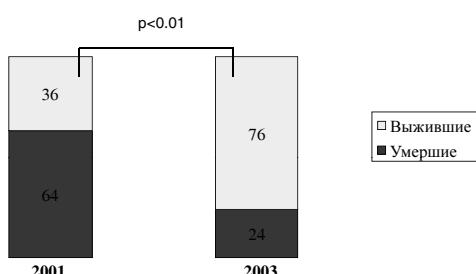
Частота развития НПивл у больных с тяжелой травмой



Д.Н.Проценко, А.И. Ярошенко, С.В. Яковлев, Б.Р. Гельфанд, О.В. Игнатенко  
Влияние протокола по антимикробной терапии на частоту и прогноз НПивл  
у больных с тяжелой травмой. *Инфекция и антимикробная терапия*, 2005.

## Результаты стандартизации

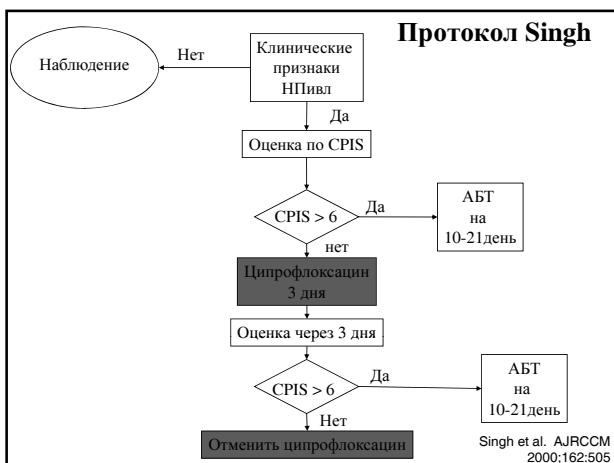
### Атрибутивная летальность от НПивл



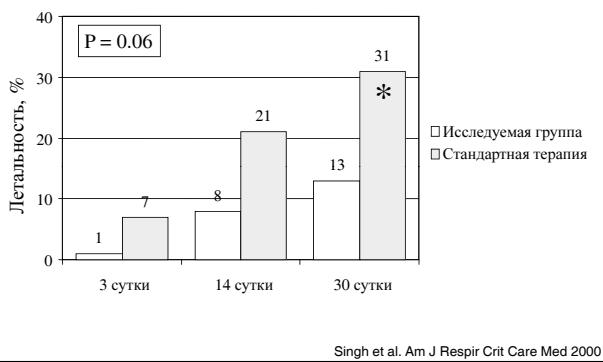
Д.Н.Проценко, А.И. Ярошенко, С.В. Яковлев, Б.Р. Гельфанд, О.В. Игнатенко  
Влияние протокола по антимикробной терапии на частоту и прогноз НПивл  
у больных с тяжелой травмой. *Инфекция и антимикробная терапия*, 2005.

## Ограничения «клинического» протокола

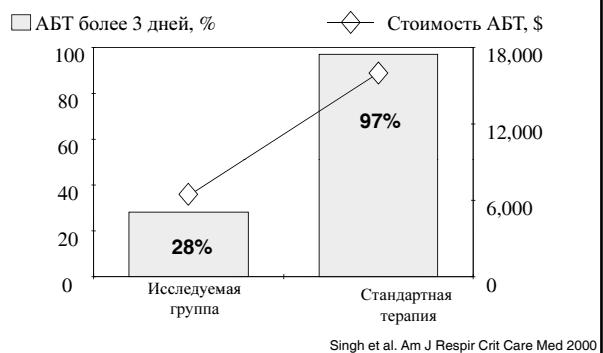
- АБТ у больных без НПивл → риск роста резистентности
- Назначение АБТ может нивелировать клинику внелегочных очагов инфекции



## Влияние протокола Singh на летальность



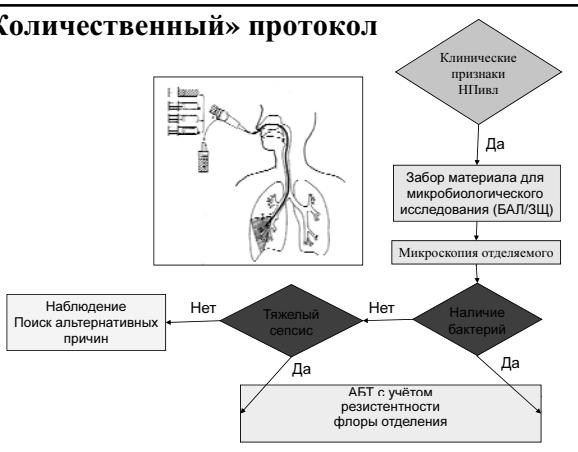
## Влияние протокола Singh на стоимость АБТ



## Частота суперинфекции



## «Количественный» протокол



### **Ограничения « количественного » протокола**

- Ложноотрицательные результаты могут быть причиной неадекватной терапии
- Организационные ограничения – забор материала ДО назначения АБТ
- Необходимость микробиологической лаборатории и эндоскопической службы

---

---

---

---

---

---

### **Аксиома**

Микробиологический мониторинг – один из определяющих факторов адекватности стартовой антимикробной терапии

### **Микробиологический мониторинг**

Локальный?

Многоцентровой?

---

---

---

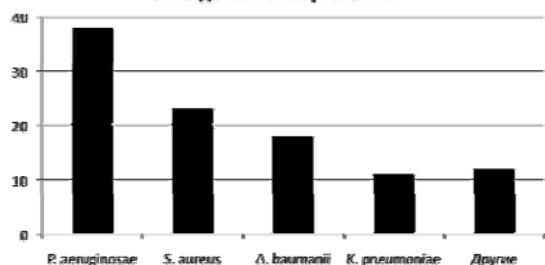
---

---

---

### **Влияние резистентности на адекватность АБТ**

% неадекватной стартовой АБТ



Kollef MH. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl 4):S131-S13

---

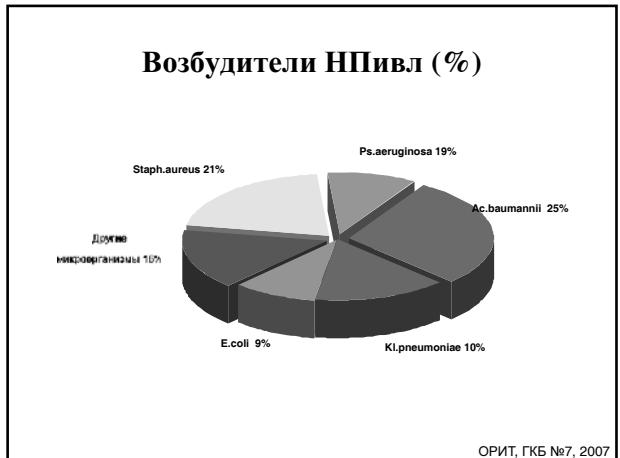
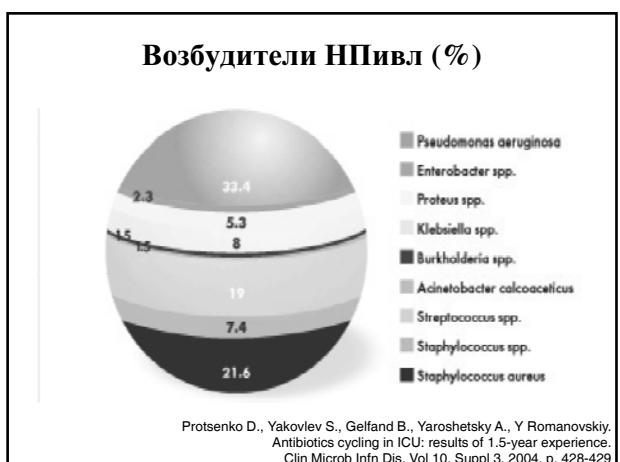
---

---

---

---

---



## Циклическая ротация антибиотиков

## Определение

## Периодическая замена режимов стартовой эмпирической терапии инфекций в ОРИТ

## **Обоснование**

## Восстановление активности антибиотиков в результате элиминации устойчивых клонов микроорганизмов

## Циклическая ротация антибиотиков

Контролирует распространение резистентности, связанной с горизонтальным переносом факторов резистентности

Антибиотики для замены должны быть из другой группы и преодолевать предшествующий механизм резистентности

Оптимальная продолжительность циклов – от 2 до 6 месяцев ?

Pujol M. Cur Op Infect Dis. 2001; 14:711  
Kollef M. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997; 156; 4:1040-1048

## Ротация антибиотиков – элиминация устойчивых клонов

### Замена цефалоспоринов III поколения

Цефалоспоринами IV поколения

Элиминация гиперпродуцентов хромосомных бета-лактамаз класса C (AmpC)

Ингибитор-защищенными бета-лактамами

Элиминация продуцентов плазмидных БЛРС

## Циклическая ротация антибиотиков в ОРИТ

Цефалоспорины III поколения

(цефтазидим + амикацин)

Меропенем  
Линезолид



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

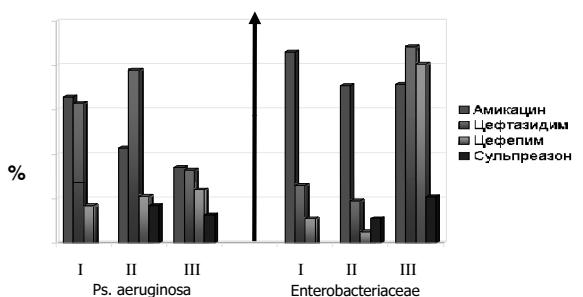
---

## Расход антибактериальных препаратов

Препарат	Количество, г		
	1.01.2000 - 1.07.2001 <b>I</b>	1.07.2001 - 31.12.2004 <b>II</b>	31.12.2004 – 15.08.2005 <b>III</b>
Амикacin	2043	0	0
Цефтазидим	1632	0	0
Сульперазон	0	0	3064
Цефепим	158	6881	0

Protsenko D., Yakovlev S., Gelfand B., Yaroshetsky A., Y. Romanovskiy.  
Antibiotics cycling in ICU: results of 1.5-year experience.  
Clin Microb Infect, Vol 10, Suppl 3, 2004, p. 428-429

## Резистентность Enterobacteriaceae и P. aeruginosa



Protsenko D., Yakovlev S., Gelfand B., Yaroshetsky A., Y. Romanovskiy.  
Antibiotics cycling in ICU: results of 1.5-year experience.  
Clin Microb Infect, Vol 10, Suppl 3, 2004, p. 428-429

## Режим АБ-терапии НПивл без СПОН (APACHE II <15)

Антисевромонадные цефалоспорины III поколения  
(цефтазидим, цефоперазон) + амикacin

Цефалоспорины IV поколения (цефепим)

Цефоперазон/сульбактам

Фторхинолоны (ципрофлоксацин)

адаптировано Методические рекомендации РАСХИ, 2003

## **Режим АБ-терапии НПивл + СПОН (APACHE II >15)**

Имипенем/циластатин

Меропенем

Цефоперазон/сульбактам

Цефалоспорины IV поколения (цефепим) ± амикацин

адаптировано Методические рекомендации РАСХИ, 2003

---

---

---

---

---

---

## **«Проблемные» возбудители - MRSA**

Эффективны:

Линезолид

Ванкомицин

---

---

---

---

---

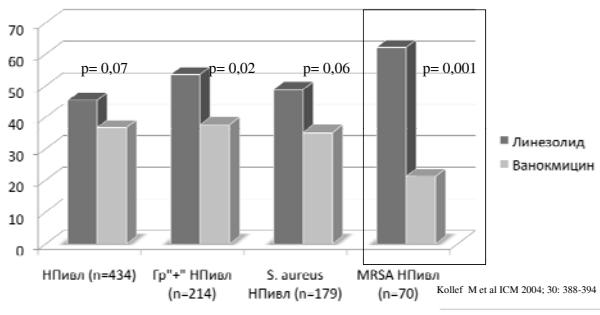
---

## **Клиническая эффективность линезолида**

•Анализ 434 больных с НПивл

•404 больных с критериями сепсиса

•Достоверно большая эффективность Линезолида в сравнении с Ванкомицином при НПивл, вызванной мрса



---

---

---

---

---

---

### Продолжительность лечения

7-10 суток

---

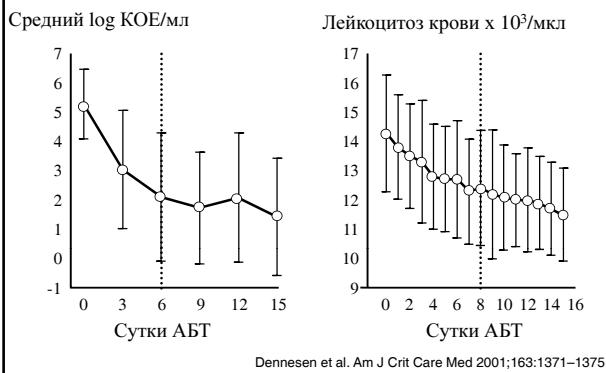
---

---

---

---

### Динамика показателей



---

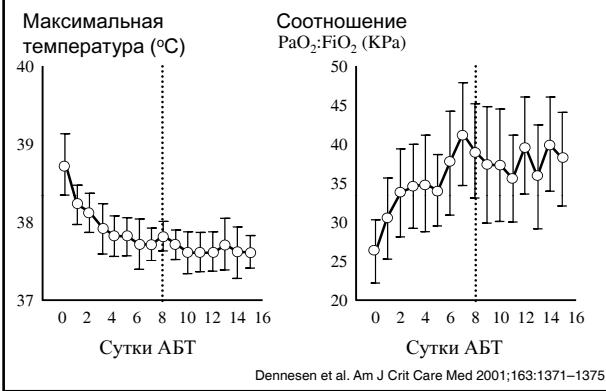
---

---

---

---

### Динамика показателей



---

---

---

---

---

## **Максимальный принцип стартовой эмпирической терапии**

- Жизнеспасающая стратегия
- Рекомендуемые режимы терапии тяжелой госпитальной инфекции:
  - Меропенем
  - Имипенем (при отсутствии риска *P.aeruginosa*)
  - Цефоперазон/сульбактам
    - 2-й этап: + ванкомицин или линезолид (в случае ОПН)
    - Риск грибковой инфекции: вориконозол или флуконазол

## **Профилактика НПивл Данные ЕВМ**

Эффективность  
нефармакологических  
методов

Уровень доказательности

Постоянная аспирация из рогоглотки  
Subglottic aspiration

A

Мытье рук

B

Полусидящее (полулежащее) положение  
Semi-recumbent

B

Предотвращение перерастяжения желудка

B

Kollef , N. Eng. J. Med., 1999; 340: 627-634

## **Профилактика НПивл Данные ЕВМ**

Эффективность  
фармакологических  
методов

Уровень доказательности

**НЕТ РЕКОМЕНДАЦИЙ УРОВНЯ “А”**

Ограничение профилактики  
стресс-язв антацидами

B

Обработка ротовой полости  
хлоргексидином

B

Kollef , N. Eng. J. Med., 1999; 340: 627-634

## **Нозокомиальная пневмония в ОРИТ**

### **Профилактика НП**

- СДК ЖКТ и ротовой полости
- Ранняя трахеостомия
- Преимущественное использование оро-, а не назотрахеальной интубации
- Применение эндотрахеальных трубок из материалов, препятствующих формированию биоплёнки (анти-Q.S.-эффект)

---

---

---

---

---

---

**...Пневмония была, есть и будет  
спутником интенсивной терапии...  
Наша задача – уменьшить число ее жертв**

---

---

---

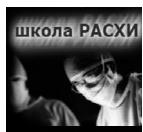
---

---

---



## Профилактика жизнеугрожающих осложнений у хирургических больных



Б.Р. Гельфанд,  
Д.Н. Проценко,  
С.Г. Леонтьев,  
Е.Б. Гельфанд,  
И.А. Мачулина



Российский государственный медицинский университет

---

---

---

---

---

---

---

### Основные вопросы...

...которые необходимо постоянно задавать при обходе в ОРИТ:

- Каковы причины системной воспалительной реакции?
- Адекватна ли гемодинамическая поддержка (инфузионная терапия, катехоламины и т.д.)?
- Адекватна ли антимикробная защита (фармакологическая и нефармакологическая)?
- Можно ли больного отлучать от ИВЛ?
- Адекватно ли обезболивание больного?
- Адекватна ли проводимая седация?.. и нужна ли она?
- Адекватна ли нутритивная поддержка?
- Поднята ли головной конец на 30-45°?
- Проводится ли профилактика ТГВ?
- Проводится ли профилактика стресс-повреждения ЖКТ?
- Тяжесть состояния по шкале APACHE II?

- Б.Р. Гельфанд, 2006

---

---

---

---

---

---

---

Массивная тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – эмболическое поражение легочного ствола и/или главных легочных артерий

---

---

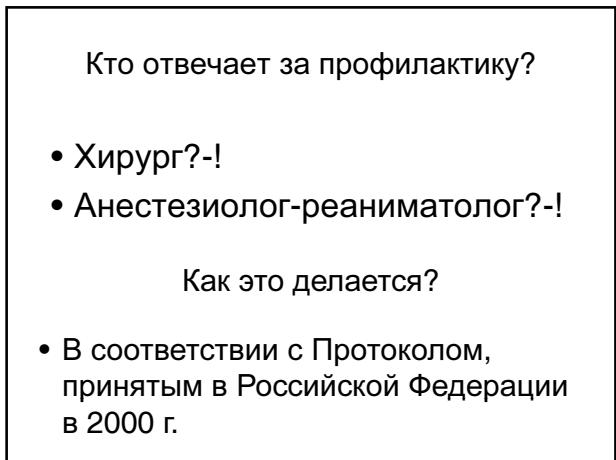
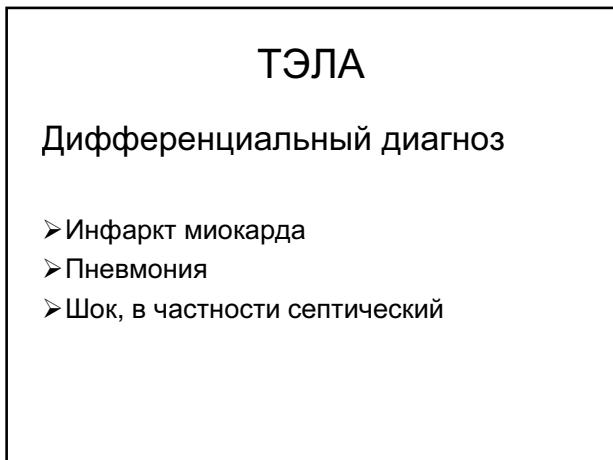
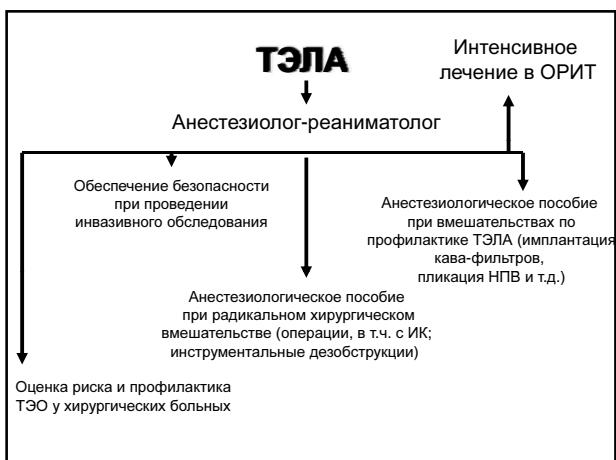
---

---

---

---

---




---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Профилактика ТГВ в хирургии

- Идеологическая и методологическая основа профилактики ТГВ → Рекомендации Российского консенсуса (2000 г.)



- Степени риска тромбоэмболических осложнений
- Стратегия профилактики ТЭО

### Степени риска послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (1) (по C. Samama, в модификации)

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	операцией	состоянием больного
Низкий (IA)	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин. •аппендэктомия •грыжесечение •роды	A. - Отсутствуют •аборт •трансуретральная аденомэктомия

### Степени риска послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (2) (по C. Samama, в модификации)

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	операцией	состоянием больного
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие вмешательства • холецистэктомия • резекция желудка или кишечника • осложнённая аппендэктомия • кесарево сечение • ампутация матки	B. - Возраст > 40 лет - Варикозные вены - Прием эстрогенов - Недостаточность кровообращения - Постельный режим > 4 дней - Инфекция - Ожирение -Послеродовой период (6 недель) • артериальная реконструкция • чрезпузырная аденомэктомия • остеосинтез костей голени

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Степени риска послеоперационных венозных тромбоэмбологических осложнений (3)**  
(по C. Samama, в модификации)

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	операцией	состоянием больного
Высокий (IIIC, IIIA, IIIB, IIIC)	<b>III.</b> Расширенные вмешательства <ul style="list-style-type: none"> <li>• гастрэктомия</li> <li>• панкреатэктомия</li> <li>• колэктомия</li> <li>• экстирпация матки</li> </ul>	<b>B.</b> - Онкологические заболевания - ТТВ и ТЭЛА в анамнезе - Паралич нижних конечностей - Тромбофилии

**Стратегия профилактики послеоперационных венозных тромбоэмбологических осложнений в зависимости от степени риска (1)**

Степень риска	Способ профилактики
Низкая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ранняя активизация больных *</li> <li>• Эластическая компрессия нижних конечностей *</li> </ul>
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НМГ (эноксапарин [клексан] 20 мг) × 1 раз в день п/к или</li> <li>• НФГ 5000 ед. × 2-3 раза в день п/к или</li> <li>• длительная прерывистая пневмокомпрессия ног</li> </ul>

\* Указанные мероприятия следует проводить у всех без исключения пациентов.

**Стратегия профилактики послеоперационных венозных тромбоэмбологических осложнений в зависимости от степени риска (2)**

Степень риска	Способ профилактики
Высокая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НМГ (эноксапарин [клексан] 40 мг) × 1 раз в день п/к или</li> <li>• НФГ 5000-7500 ед. × 3-4 раза в день п/к +</li> <li>• Методы ускорения венозного кровотока</li> </ul>
Особые случаи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечебные дозы НМГ или НФГ +</li> <li>• Парциальная окклюзия нижней полой вены (имплантация фильтра, пликация)</li> </ul>

Распределение хирургических больных по категориям риска послеоперационных тромбоэмбологических осложнений

Степень риска	Число больных, %
Низкая	73
Умеренная	19
Высокая	8

Частота послеоперационных тромбоэмбологических осложнений у больных с высоким риском

Группы больных, п	Частота ТЭО, п (%)	
	Тромбоз глубоких вен голени	ТЭЛА
I – нефармакологическая профилактика, п = 160	42 (26,0)	7 (4,3)
II – нефракционированный гепарин, п = 180	26 (14,4)	2 (1,1)
II – эноксапарин (клексан) 40 мг/сутки, п = 160	12 (7,5)	1 (0,6)

В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд,  
А.И. Киршенко., 2001 г.

Основные отличия низкомолекулярных гепаринов от нефракционированного гепарина

- Более продолжительный эффект
- Сокращение частоты введения до 1-2 раз в сутки
- Отсутствие необходимости частого лабораторного контроля
- Менее выраженное влияние на функции тромбоцитов
- Меньшая частота развития побочных эффектов и осложнений

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Недостатки нефракционированного гепарина:

- Относительно низкая биодоступность
- Быстрая элиминация из организма
- Многократное введение гепарина
- Значительное число геморрагических осложнений (достигает 10%)
- Необходимость тщательного лабораторного мониторирования системы свёртывания
- Наличие специалиста, способного правильно оценить полученные данные и т.д.

---

---

---

---

---

---

---

### Экономическая целесообразность профилактики эноксапарином

Затраты на профилактику эноксапарином на 110 рублей меньше, чем при использовании нефракционированного гепарина (в расчёте на одного больного)



В России ежегодно выполняют более 8 млн. операций (с участием анестезиологов)

*В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд,  
А.И. Киршенко., 2001 г.*

---

---

---

---

---

---

---

### Экономическая целесообразность профилактики эноксапарином

В целом по стране применение эноксапарина для профилактики ТЭО позволит сократить затраты на лечение хирургических больных на 275 млн. руб./**10 млн. USD** (110 руб. × 2,5 млн. больных с умеренным и высоким риском)

---

---

---

---

---

---

---

Оправдана ли профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургии?

- Да! с позиций доказательной медицины

(I - II уровень доказательств)

Снижение риска осложнений в 3,4 - 4 раза

- Да! с экономических позиций

- **Профилактика** снижает затраты на лечение хирургических больных на 22%

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 2000 г.

Профилактика ТГВ в хирургии  
**Кто отвечает за профилактику?**



- Ошибки наиболее часто допускают те, кто “временно подключается” к ведению больного
- “Разделённая” ответственность фактически означает, что не отвечает никто.

Профилактика ТГВ в хирургии  
**Кто отвечает за профилактику?**



- Лечащий врач на основе оценки риска послеоперационных тромбоэмболических осложнений



- Индивидуальный подход против общих шаблонов (не стандарт, а алгоритм)



Хирург? -!  
Аnestезиолог ? -!

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Профилактика ТГВ в хирургии

### **Особые клинические ситуации:**

- Применение спинальной и эпидуральной анестезии
- Лечение больных в отделении интенсивной терапии
- Необходимость применения активированного протеина С (дротрекогина альфа) на фоне фармакологической профилактики ТГВ

---

---

---

---

---

---

### **Рекомендации по безопасности использования спинальной и эпидуральной анестезии при применении профилактики ВТЭО**

- Следует отложить применение антикоагулянтов при травматичной спинальной пункции
- Необходимо удалить (если возможно) эпидуральный катетер перед началом применения антикоагулянтов (НМГ)
- Спинальная пункция возможна только через 10-12 час. после начальной профилактической дозы НМГ
- Если катетер остаётся на месте, его удаляют через 10-12 час. после последней дозы НМГ и за 2 час. до следующей
- Следует соблюдать осторожность при применении нестероидных противовоспалительных препаратов на фоне использования НМГ и регионарной анестезии. Их сочетание может быть неблагоприятным

---

---

---

---

---

---

## **Факторы риска тромбоэмболических осложнений у больных в критических состояниях**

- Возраст > 40 лет
- Венозный тромбоз в анамнезе
- Онкологические заболевания
- Постельный режим > 5 суток
- Хирургические вмешательства
- Сердечная недостаточность
- Переломы костей таза и н/конечностей
- Инфаркт миокарда
- Политравма
- Гиперкоагуляция
- Катетеризация центральных вен
- Использование седации и нейромышечной блокады



Высокая степень риска ТЭО

---

---

---

---

---

---

## Лечение больных в критических состояниях

- Профилактика ТГВ снижает:
  - частоту ТЭО (RCT):  
29% vs 13% (*Cade, 1982*)  
26% vs 4% (*Belch, 1981*)  
15% vs 6% (*Samama, 1999*)  
9% vs 3% (*Dahan, 1986*)  
28% vs 15% (*Fraisse, 2000*)  
31% vs 11% (*Kupfer, 1999*)
  - летальность:  
11% vs 8% (*Halkin, 1982*)

## Профилактика ТЭО у больных в критических состояниях

- Профилактика ТГВ существенно влияет на результаты лечения больных в критических состояниях (в частности с сепсисом)

Рекомендации обоснованы I уровнем доказательств (9 RCT)

Сепсис в начале XXI века  
Практическое руководство, 2004  
Материалы Калужской согласительной конференции

## Профилактика ТГВ в хирургии **Кто отвечает за профилактику?**

- Хирург → “операция является показателем состоятельности хирурга” (Д. Хантер)
- Анестезиолог → обеспечение безопасности хирургического лечения соответственно состоянию больного и особенностям оперативного вмешательства

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Центр экстренной флебологии  
ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

Ежегодно поступает до 300 больных  
с ТЭЛА, каждый третий из них – с массивной

---

---

---

---

---

---

Тромбоэмболия легочных артерий

**Алгоритм ведения больных**

- Объективная диагностика
- Адекватная терапия
- Эффективная профилактика рецидива

---

---

---

---

---

---

**Степень нарушения перфузии  
легких**

Степень	АГИ, баллы	Перфузионный дефицит, %
I (легкая)	До 16	До 29
II (средняя)	17 – 21	30 – 44
III (тяжелая)	22 – 26	45 – 59
IV(крайне тяжелая)	27 и более	60 и более

---

---

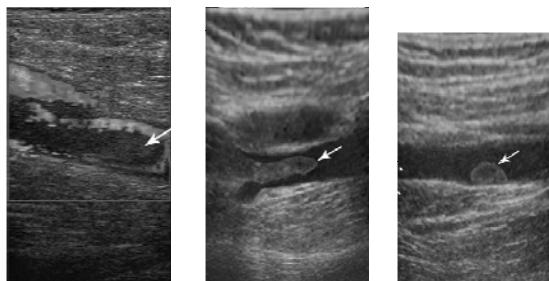
---

---

---

---

**ТЭЛА Поиск источника эмболизации**



**УЗ - дуплексное сканирование**

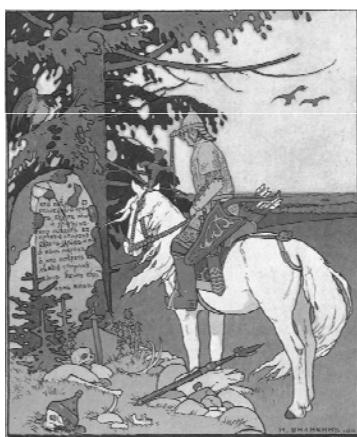


**ТЭЛА**

**Антикоагулянты?**

**Тромболитики?**

**Эмболэктомия?**



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## ТЭЛА

Варианты тактических решений

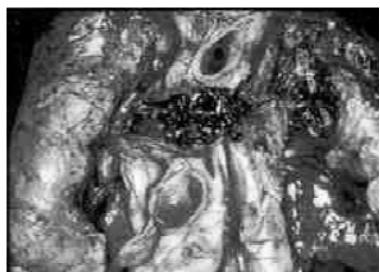
Локализация	Периферия	Долевые	Глав. ЛА	Лег.ство л
ПД, %	< 30	30-44	45-59	60 и >
АГи, баллы	< 16	17-21	22-26	27 и >
Р min Ig в ПЖ сист.	25 - 39	40 - 45	46 - 59	60 и >
в ПЖ кдд	7 - 9	10 - 14	15 - 20	> 20
СИ л/мин. х м <sup>2</sup>	3 - 3,5	3 - 3,5	2,5-2,9	< 2,5
Тактика	<u>A/к-ты</u>	ТЛТ	ТЛТ, ЭЭ	ЭЭ

Алгоритм тромболитической терапии

### Стрептокиназа

- 300 тыс. ЕД болюсно в течение 10 – 15 минут
- 100 тыс. ЕД в час в течение 72 часов

## Массивная тромбоэмболия легочных артерий



Момент аутопсии

## Актуальность проблемы профилактики стресс-повреждений желудка

- 31<sup>й</sup> Конгресс Общества Критической медицины, Сан-Диего, 2002
- Специальный симпозиум Crit. Care Medicine, June 2002, Vol. 30, №6
- Всероссийский конгресс анестезиологов реаниматологов, Омск, 2003
- Пленум РАСХИ, июнь 2003
- Заседание МНОАР, сентябрь 2003
- Съезд анестезиологов-реаниматологов ЦФО РФ, ноябрь 2005
- Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов, ноябрь 2006
- 38<sup>й</sup> Конгресс Общества Критической медицины, Нэшвилл, февраль 2009

## Основные вопросы...

- ...которые необходимо постоянно задавать при обходе в ОРИТ:
- Каковы причины системной воспалительной реакции?
  - Адекватна ли гемодинамическая поддержка (инфузионная терапия, катехоламины и т.д.)?
  - Адекватна ли антимикробная защита (фармакологическая и нефармакологическая)?
  - Можно ли больного отлучать от ИВЛ?
  - Адекватно ли обезболивание больного?
  - Адекватна ли проводимая седация?.. и нужна ли она?
  - Адекватна ли нутритивная поддержка?
  - Поднята ли головной конец на 30-45°?
  - Проводится ли профилактика ТГВ?
  - Проводится ли профилактика стресс-повреждения ЖКТ?

- Б.Р. Гельфанд, 2006

## Проводится ли профилактика стресс-повреждения ЖКТ?

- Стресс-повреждения ЖКТ развиваются у 70-90% больных в критических состояниях  
Lewis JD et al. Crit Care Med 2000;28:46-50
- Частота желудочно-кишечных кровотечений у больных в ОРИТ достигает 14%
- Летальность при этом осложнении составляет 64%

Schuster D.P. et al. Amer. J. Med., 1984, 76; 623-629

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

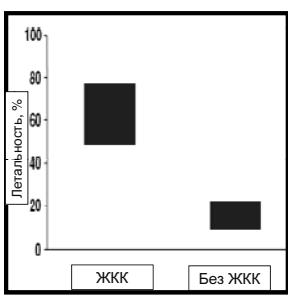
---

---

---

## Стресс-повреждения ЖКТ и ЖКК увеличивают летальность

При развитии стресс-повреждений ЖКТ и ЖКК во время госпитализации летальность – 50-77%



Vorder Bruegge WF et al. J Clin Gastroenterol 1990;12(Suppl 2): S35-S40  
Cook DJ et al. New Engl J Med 1994;330:377-81  
Harris SK. Chest 1977;72:301-4  
Schuster DP et al. Am J Med 1984;76:673-30

## Факторы риска

Независимые факторы риска

- ОДН, необходимость в ИВЛ > 48 часов
- Коагулопатия ( $\text{MНО} > 1,5$ )

Добавочные факторы риска

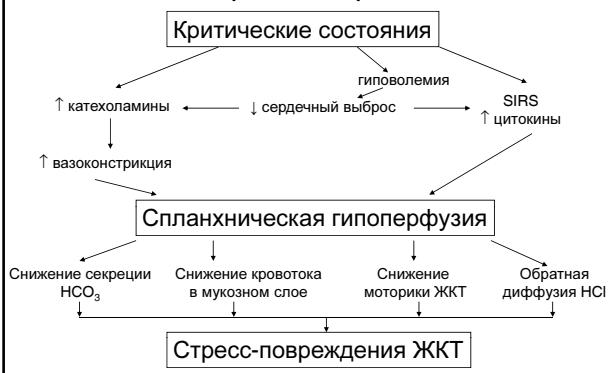
- Оценка по шкале комы Глазго  $\leq 10$
- Площадь ожогов  $> 35\%$
- Резекция печени
- Печеночная недостаточность, трансплантация печени или почки
- Политравма ( $\text{ISS} \geq 16$ )
- Спинальная травма
- Язвенная болезнь в анамнезе

Наличие двух факторов из:

- Сепсис
- Госпитализация в ОРИТ более 7 дней
- Терапия кортикоидами
- Скрытое или явное ЖКК в предшествующие 6 дней

Cook D et al. Crit Care Med 1999; 27:2821-7

## Патогенез стресс-повреждений ЖКТ



## Механизмы защиты желудка от повреждения

- Слизь
- Действие бикарбоната на слизистую
- Обновление эпителиальных клеток
- Адекватный кровоток в подслизистом слое



При критических состояниях и сепсисе уменьшается  
(на фоне стабильного кровоснабжения желудка)

## Синдром острого повреждения желудка (СОПЖ)

### Повреждение целостности слизистой оболочки

- Ишемия/реперфузия подслизистого слоя
- Продукция радикалов  $O_2$
- Снижение синтеза простагландинов
- Воспаление, гибель клеток

## Синдром острого повреждения желудка (СОПЖ)

- Цитокиногенез
- Продукция киназ
- Энтеронейронарушения
- Эндотоксин
- Стресс-гормоны
- Ишемия
- Лекарственные средства

### Нарушение моторики

(гастростаз у 50-80% больных)

Фармакотерапия  
(цисантид, метоклопрамид, эритромицин)  
часто мало эффективна

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Синдром острого повреждения желудка (СОПЖ)

### Отёк слизистой оболочки

Следствие гипопротеинемии

**Последствия:**

угнетение абсорбции аминокислот, белков и лекарственных средств



Нарушение эффективности слизистого барьера



Действие желудочной кислоты

---

---

---

---

---

---

## Стресс-повреждения слизистой желудка

### Два типа повреждений

I тип – поверхностные эрозии диффузной распространённости; низкий риск кровотечений

II тип – локализованные глубокие язвы; высокий риск кровотечения

---

---

---

---

---

---

## Стресс-повреждение желудка

### Клинические варианты желудочных кровотечений

I – «скрытое» кровотечение

- выявляемы только тестом на скрытую кровь

II – клинически выраженное кровотечение

- желудочное содержимое типа «кофейная гуща», рвота с кровью, мелена

- у 5% больных в критическом состоянии

III – клинически выраженное кровотечение

- нарушение гемодинамики, требует гемотрансфузий

- у 1-4% больных в критических состояниях

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Пути ограничения повреждающего  
действия кислоты на слизистую  
желудка**

**“Нет кислоты – нет язвы”**

Нейтрализация кислоты

Защита слизистой желудка от действия кислоты

Уменьшение секреции желудочной кислоты

---

---

---

---

---

---

**Основное направление  
профилактики и лечения СОПЖ**

Антисекреторная терапия



**Поддержание рН выше 3,5 (до 6,0)**

Усиление локальной агрегации тромбоцитов и свёртывания

Предотвращение лизиса локальных свёртков крови

Заживление слизистой

---

---

---

---

---

---

**Для профилактики стресс-язв  
у больных в ОРИТ могут быть  
использованы:**

- антацидные средства и гастропротекторы
- антагонисты  $H_2$ -рецепторов
- ингибиторы протонной помпы

**Раннее энтеральное питание (NB!)**

---

---

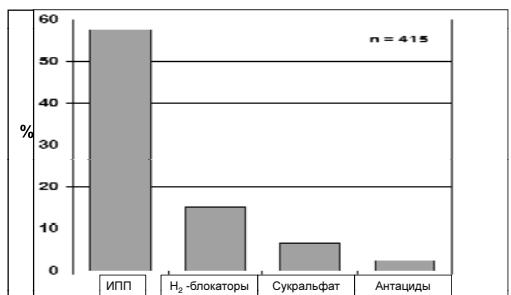
---

---

---

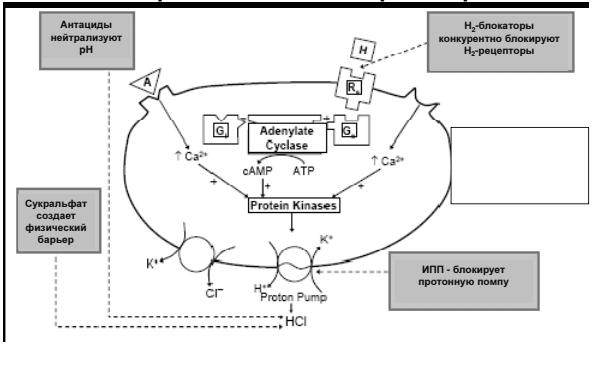
---

## Что используют врачи?



Schmitz G. et al (SepNet, Germany).  
Stress ulcer prophylaxis in septic patients in Germany.  
2005

## Точки приложения препараторов



Адаптировано из Wolfe MM et al. N Engl J Med. 1988;319:1707–15

Антацидные средства: кальция карбонат, алюминия гидроксид, магния гидрохлорид

- Не обладают антипепсиновой активностью
- Увеличение желудочного объёма (опасность аспирации → ОПЛ)
- Ощелачивание мочи (увеличение реабсорбции лекарственных средств: хинидина, новокаинамида, эфедрина)
- Не эффективны при кровотечении

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

## Гастропротекторы (сукралфат)

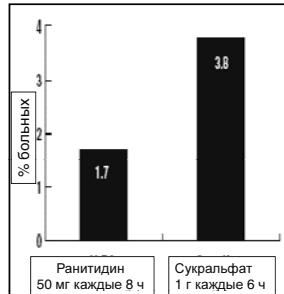
- Образование полимерной плёнки на поверхности язвы
- Менее эффективен, чем  $H_2$ -блокаторы
- Риск развития НП
- Введение только через гастральный зонд
- Риск развития гиперфосфатемии

## $H_2$ -блокаторы

- Эффект тахифилаксии (усталость  $H_2$ -рецепторов) → толерантность → необходимо увеличение дозы для поддержания pH
- Действие на  $H_2$ -рецепторы в ЦНС (изменение ментального статуса у хирургических больных – до 33%)
- Отрицательный инотропный и хронотропный эффект
- Неэффективны в лечении острого кровотечения из пептических язв
- Не предотвращают повторные кровотечения после гемостаза при пептических язвах

## $H_2$ -блокаторы эффективнее гастропротекторов

- Мета-анализ
- 1200 больных, ИВЛ
- Риск кровотечений при использовании  $H_2$ -блокаторов достоверно ниже ( $p=0,02$ )



Cook D et al. New Engl J Med 1998;338:791-7

## Раннее энтеральное питание

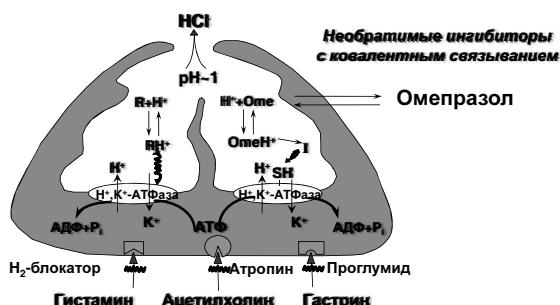
- Эффективнее снижает частоту стресс-язв в сравнении с в/в введением 400 мг циметидина\*
- Механизм:
  - "буфер" кислоты
  - энергетический субстрат для мукоznого слоя
  - усиление кровотока?
  - снижение простагландинов?

\*Raff T. et al. Burns. 1997 Jun;23(4):313-8.

## Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

- ИПП – ковалентное связывание с  $\text{H}^+ \text{-K}^+$ -АТФазой (все пиридин-метил-сульфинил-бензимидазолы)
- Выраженность антисекреторного эффекта всех ИПП корелирует не с концентрацией в плазме крови, а с площадью под кривой концентрация-время (AUC), т.е. определяется количеством препарата достигшим мишени. Поэтому отличие препаратов только в длительности действия, а не в скорости наступления эффекта.

## Механизм действия ингибиторов $\text{H}^+ \text{-K}^+$ -АТФазы



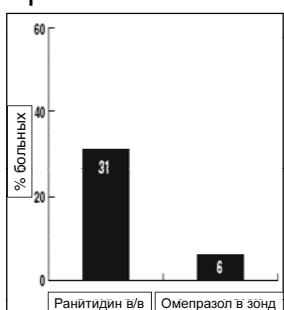
# ИПП эффективнее Н<sub>2</sub>-блокаторов

- 67 больных
  - Высокий риск ЖКК
  - Снижение частоты ЖКК в группе ИПП ( $p = 0.013$ )

Ho.

Количество факторов риска ЖКК в группе Н<sub>2</sub>-блокаторов было достоверно выше

(2,7 vs 1,9; p < 0,05 )



Levy MJ et al. Dig Dis Sci 1997;42:1255-60

Внутрижелудочный pH (24 часа) после введения различных блокаторов

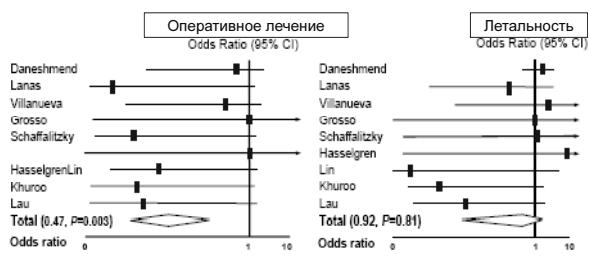
Лекарственный препарат	pH
Омепразол (лосек) (40 мг в/в × 2 раза)	6,42±0,47
Фамотидин (пепсид) (40 мг в/в × 2 раза)	4,31±1,31
Ранитидин (зонтак) (50 мг в/в × 3 раза)	3,73±2,48
Циметидин (тагамет) (200 мг в/в × 4 раза)	3,33±1,68

По продолжительности действия в течение суток:

омепразол  
фамотидин  
ранитидин  
циметидин

Bihui Z. et al., 2001 (рандомизированное исследование)

## Эффективность парентеральных форм ИПП у больных с рецидивом ЖКК (мета-анализ)



ИПП достоверно снижают частоту рецидива ЖКК, уменьшают частоту оперативных вмешательств, но не снижают летальность

Zed PI et al. Ann Pharmacother 2001;35:1528-34

## Профилактика стресс-язв (ПСЯ) при сепсисе

### EBM-данные

13 клинических исследований: 10 RCT и 3 когортных  
n=5174, из них ~ 800 больных сепсисом

### Выводы

ПСЯ снижает летальность при сепсисе (доказательства II уровня)

Абсолютные показания для ПСЯ (доказательства I уровня)

- ИВЛ
- Гипотензия (СШ)
- Коагулопатия

Perez J., Dellinger P.R., 2001

## Профилактика стресс-язв и НПивл

- Повышение внутрижелудочного pH способствует увеличению колонизации бактерий
- Усиление бактериальной колонизации в ротоглотке – фактор риска развития нозокомиальной пневмонии

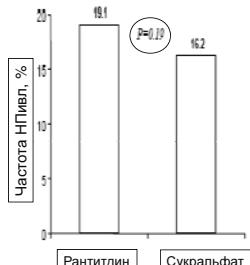


Эти данные **не** подтверждаются во многих исследованиях:  
риск развития НП не увеличивается

M. Tryba, 1988; D. Cook et al., 1988; 1991; 1996

## Профилактика стресс-язв и НПивл - “закрытый” вопрос

- n = 1200
- Высокий риск СЯ
- Ранитидин 50 мг каждые 8 часов
- Сукральфат 1 г каждые 6 часов



Cook DJ et al. N Engl J Med. 1998;338:791-7

## Протокол профилактики синдрома острого повреждения желудка (СОПЖ)

- Оценка факторов риска и их повреждающей значимости (величина RR)
  - Возраст больного
  - Наличие хронических и/или острых органных расстройств

<b>Повреждающий фактор</b>	(RR)
ОДН	<b>15,6</b>
Коагулопатия	<b>4,3</b>
Гипотензия	<b>3,7</b>
Сепсис	<b>2,0</b>
Печеночная недостаточность	1,6
Глочечная недостаточность	1,6
Энтеральное питание	1,0
Глюкокортикоиды	1,5

Клиника факультетской хирургии РГМУ 2004

↓ ↓

40 мг x 2 раза/сут                    омепразол 40 мг x 1 раз/сут

Клиника факультетской хирургии РГМУ

Для профилактики стресс-язв – омепразол 40 мг (бюллюсное в/в введение в течение 10 мин.) х 1-2 раза в сутки (в зависимости от факторов риска)

Для профилактики рецидива или лечения кровотечения – непрерывное внутривенное введение: 80 мг омепразола в течение 15 мин, затем 8 мг/ч в течение 72 часов, затем 20 мг рег

## Экономические последствия желудочно-кишечного кровотечения в ОИТ (дополнительные затраты)

- Гематологические анализы - 6,6/1 больного
  - Гемоплазмотрансфузия - 10,8 флаконов/1 больного
  - Противоэпидемическая терапия (23,6 суток)
  - Увеличение пребывания в ОИТ - 11,4 суток более
  - Эндоскопические процедуры
  - Хирургическое лечение



Heyland D. et al., 1995,  
Conrad S. A., 2002

## Основные принципы профилактики стресс-повреждений ЖКТ

- Оценка факторов риска этого осложнения
- Терапия проводится только больным с наличием факторов риска ("поступление в ОРИТ" – не является показанием!)
- H<sub>2</sub>-блокаторы – эффективнее гастропротекторов
- Имеется ряд исследований, доказывающих, что ИПП – наиболее эффективные препараты для профилактики стресс-повреждений ЖКТ
- ИПП – препарат выбора при ЖКК
- Профилактика прекращается в большинстве случаев при переводе больного из ОРИТ

---

---

---

---

---

---

---

## Сколько времени больной нуждается в защите?

- При стресс-язвах - в течение всего времени действия факторов риска их развития
- При ГДК - в течение 3-х суток после гемостаза (в этот период > 80% рецидивов)

Lau JY et al. 2000; В. К. Гостищев, М. А. Евсеев, 2004;  
Рекомендации РАСХИ 2004

---

---

---

---

---

---

---

## Почему не H<sub>2</sub>-блокаторы?

- «Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов не рекомендованы при ГДК» (доказательство I уровня)
- Не обеспечивают условия для стабильного гемостаза в наиболее критический период после ГДК (72 часа)
- Усугубляют ишемию в зоне язвы
- Противопоказаны при печеночной недостаточности (т.е., при значительной части СПОН)
- Тахифилаксия требует увеличения дозы, что приводит:
  - ЖКТ - тошнота, рвота; ЦНС - головная боль, беспокойство
  - ССС - синусовая брадикардия, возможна AV-блокада

Lau JY et al. 2000; В. К. Гостищев, М. А. Евсеев, 2004;  
Рекомендации РАСХИ 2004

---

---

---

---

---

---

---

## Эзомепразол - фармакокинетические преимущества

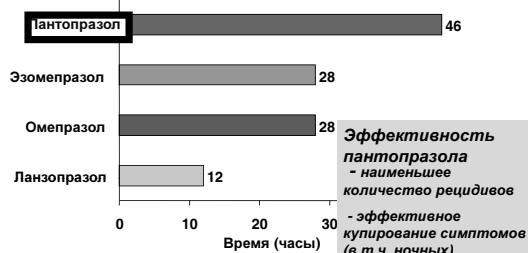
- Меньше разрушается при прохождении через печень
- Сниженный системный клиренс
- Ингибитирует больше протонных помп



**Более мощное и надежное подавление секреции кислоты**

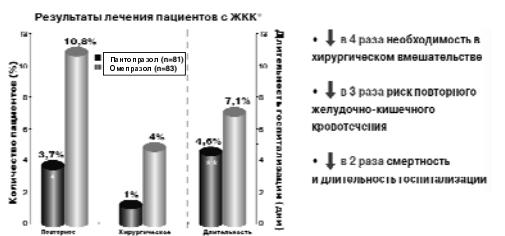
Abelöf et al 2000; Andersson, Röhss et al 2001;  
Hassan-Alin et al 2000; Lind et al 2000

Пантопразол обладает наиболее длительным полупериодом угнетения секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП



**Эффективность пантопразола**  
- наименьшее количество рецидивов  
- эффективное купирование симптомов (в т.ч. ночных)

## Преимущества Пантопразола у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК)<sup>2</sup>



2. NJ Chahin, M. Mell, F. Zucco, P. Gilbertini. Can J Gastroenterol 2006; 20, Suppl A:112.

Новые прокинетики

Препарат	Механизм действия	Лекарственные взаимодействия
Alvimopan (фаза III)	Периферический $\mu$ -опиоидный антагонист с низким аффинитетом к $\delta$ - или $\kappa$ -рецепторам	Опиоидные антидиарейные препараты (лоперамид и т.п.)
Tegaserod (зарегистрирован )	Частичный агонист 5-HT <sub>4</sub> -рецепторов (30% серотониновый эффект) и мощный антагонист 5-HT <sub>2B</sub>	Нет
Dexloxiгlumide (фаза II)	Специфический и селективный антагонист холецистокинин-1 рецепторов	Флуконазол и вероятно другие CYP2C9 ингибиторы. CYP3A4 и ингибиторы Р-гликопротеина могут повышать концентрацию в плазме.

Current Opinion in Critical Care, 2006, Vol 12, No 4

## Профилактика осложнений катетеризации сосудов



## Осложнения катетеризации центральных вен

В США ежегодно устанавливают более 5 миллионов центральных венозных катетеров (ЦВК)

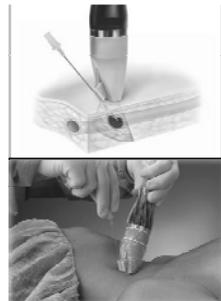
У 15 % больных катетеризация сосудов сопровождается осложнениями, из них:

- ✓ механическими 5 - 19%
  - ✓ инфекционными 5 - 26%
  - ✓ тромботическими 2 - 26%

## УЗИ контроль катетеризации

Клинически доказанная эффективность снижения риска:

- механических осложнений
- числа неудачных попыток
- времени необходимого для выполнения процедуры



Teichgraber UK,Benter T,Gebel M, Mans MP.  
A sonographically guided technique for central venous access.  
AJR Am J Roentgenol 1997;169:731-3

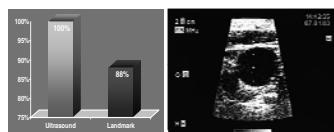
## Аппарат контроля пункции и катетеризации вен

Специально разработанные аппараты для контроля катетеризации вен рекомендованы к использованию в клинической практике



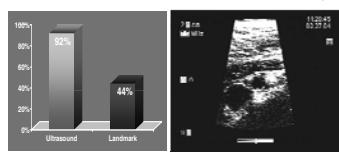
## УЗИ контроль катетеризации

- Увеличение числа успешных пункций внутренней яремной вены по сравнению с методикой катетеризации по наружным ориентирам



Denys et al. "Ultrasound-Assisted Cannulation of the Internal Jugular Vein." Circulation, May 93

- Увеличение числа успешных пункций подключичной вены по сравнению с методикой катетеризации по наружным ориентирам (при выполнении процедуры малоопытными врачами)

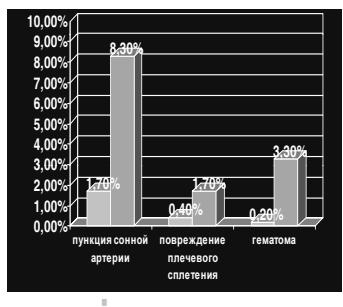


Gualtieri et al. "Subclavian venous catheterization: Greater success rate for less experienced operators using ultrasound guidance." Critical Care Medicine, April 1995

## Эффективность и безопасность центрального сосудистого доступа

- Меньшее количество осложнений

Снижение числа случайных пункций сонной артерии, гематом, повреждений плечевого сплетения



Denys et al. "Ultrasound-Assisted Cannulation of the Internal Jugular Vein." Circulation, May 93

## Эффективность и безопасность центрального сосудистого доступа

- Уменьшение венепункций

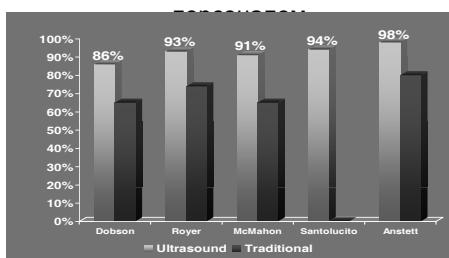
Снижение числа венепункций при достижении подключичной вены



Gualtieri et al. "Subclavian venous catheterization: Greater success rate for less experienced operators using ultrasound guidance." Critical Care Medicine, April 1995

## Эффективность и безопасность при катетеризации периферических вен

Увеличение числа успешных катетеризаций периферических вен средним медицинским



### Снижение числа осложнений при катетеризации периферических вен

- Снижение числа:

- гематом
- пункций артерий
- повторных венепункций



---

---

---

---

---

---

### Профилактика инфекционных осложнений катетеризации

---

---

---

---

---

---

### Патогенез «катетерной» инфекции

Первично микроорганизмы достигают отложений фибрина на катете в кровяном русле, мигрируя с поверхности кожи по ходу канала



Высокая колонизация микроорганизмами поверхности кожи в месте пункции является существенным прогностическим признаком развития бактериемии

---

---

---

---

---

---

### Патогенез «катетерной» инфекции

- Начало развития бактериемии связано с появлением отложений фибрина на части катетера, находящейся в кровяном русле, что способствует адгезии бактерий на стенках катетера
- После адгезии микроорганизмов на стенках катетера, они начинают активно размножаться («чувство толпы»), приводя к развитию ССВР
- Бактериальная колонизация катетеров после их удаления составляет от 5% до 25% и зависит от длительности нахождения катетера в кровяном русле

---

---

---

---

---

---

### Стратегия замены катетера

- При нахождении ЦВК в кровяном русле более 5-7 дней резко возрастает риск развития катетер-ассоциированной инфекции
- Плановая смена ЦВК не снижает риска катетерной инфекции
- Замена ЦВК по проводнику сопровождается ростом числа катетер-ассоциированной инфекции
- Частая смена ЦВК сопровождается увеличением риска механических осложнений катетеризации

---

---

---

---

---

---

### Уход за местом установки

#### ЦВК

Аппликация мазей с антибиотиками на место установки катетера:

- Повышает частоту колонизации катетера грибами
- Способствует развитию резистентности бактерий к антибиотикам и не снижает частоту катетер-ассоциированных инфекций

---

---

---

---

---

---

## Катетеры импрегнированные сульфадиазином серебра и хлоргексидином

- Сульфадиазин –Ag и Хлоргексидин– специально подобранный состав антисептиков, синергическое взаимодействие которых обуславливает высокую антимикробную и противогрибковую активность в отношении большинства возбудителей катетер-ассоциированной инфекции



## Эффективность катетеров, импрегнированных сульфадиазином серебра и хлоргексидином

- Антимикробная активность сохраняется в течение 520 ч (три недели)
- Частота выделения патогенных микроорганизмов снижается с 24.1 % до 13.5 %
- Частота «катетерного» сепсиса снижается с 7.6/1000 до 1.6/1000 (в 4,75 раза, на 79%)

## Ангиогенная инфекция

### Частота сепсиса

- при имплантации кава-фильтра — 0,5%
- при имплантации боталлооклюдера — 0,4%
- кардиостимулятора — 0,4%

Клиника факультетской хирургии РГМУ

## Лечение ангиогенных инфекционных осложнений

1. Устранение очага инфекции - катетера при катетерной инфекции, внутрисосудистого устройства при неконтролируемом септическом процессе
2. Целенаправленная антибактериальная терапия
3. Оптимизация гомеостаза и особенно транспорта кислорода и метаболизма

---

---

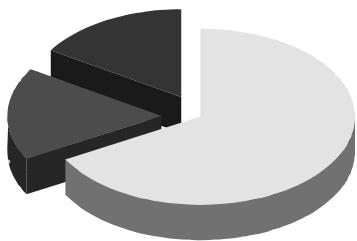
---

---

---

---

## Микробиологическая структура нозокомиальных ангиогенных инфекций



---

---

---

---

---

---

## Препараты для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами

Возбудители	Антибактериальные препараты
Метициллинчувствительные штаммы	Оксациллин
Метициллинрезистентные штаммы	Ванкомицин Линезолид Рифампицин (?)
Возбудители со сниженной чувствительностью к ванкомицину	оксазолидиноны (лиnezолид), стрептограмины (дальфопристин/хинупристин)

---

---

---

---

---

---

## Причины диареи у пациентов в критических состояниях

Патофизиология	Диагностика
Секреторные	Снижение абсорбции или увеличение секреции электролитов. Светлый стул и снижение осмотического интервала
Моторные	Снижение контактной площади или повышение моторики ЖКТ со снижением времени контакта содержимого просвета кишки со слизистой
Эксудативные	Высвобождение коллоидов, жидкости, электролитов, десквамация клеток (преимущественно полиморфноядерных нейтрофилов) и некротизированных мембран
Оsmотические	Снижение абсорбции воды связанное с наличием в просвете кишки неабсорбируемых молекул. Светлый стул и повышение осмотического интервала.

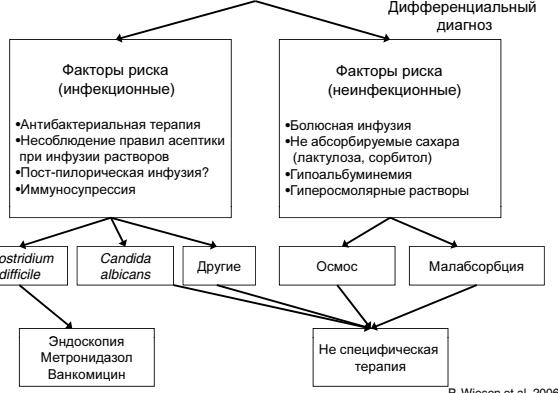
P. Wiesen et.al, 2006

## Причины диареи у пациентов в критических состояниях

Патофизиология	Диагностика
Инфекционные	Микроорганизмы (особенно на фоне антимикробной терапии) Бактерии •Преимущественно <i>Clostridium difficile</i> •Анаэロбы
Неинфекционные	•Другие причины •Ишемия и гипоперфузия ЖКТ •Гипоальбуминемия •Гипокинезия ЖКТ, связанная с лекарственными препаратами

P. Wiesen et.al, 2006

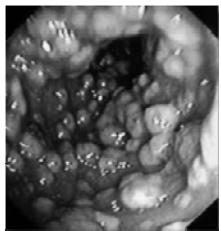
## Алгоритм дифференциального диагноза и ведения диареи у больных в критических состояниях



P. Wiesen et.al, 2006

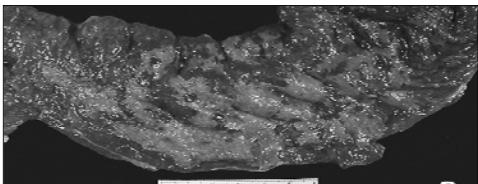
## Антибиотик-ассоциированный колит

- Ишемия, тяжелая травма, уремия, абдоминальные операции, применение антибиотиков - угнетение резидентной анаэробной микрофлоры толстой кишки - образование метаболической ниши для размножения *Clostridium difficile*



Наиболее часто ААК развивается на фоне применения линкосамидов, полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов

## Псевдомемброзный колит



- Летальность > 30%
- Возможность развития токсического megacolon и некротической перфорации толстой кишки
- Морфология: фибринозные пленки на участках некроза эпителия
- Клиника: боли в животе, t°C до 40, лейкоцитоз до  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ , жидкий стул с примесью слизи, гноя, слизи в кале до 15-20 раз в сутки

## Лечение псевдомемброзного колита

- по возможности - отмена АБ
- этиотропная терапия: метронидазол 0,5 г.х 3 р. per os, ванкомицин 0,5-2 г/сут per os
- энтеросорбция
- восстановление микробной экосистемы кишки
- коррекция водно-электролитных нарушений

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



Дренажная система  
для жидких каловых  
масс

---

---

---

---

---

---



## Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе

Д.Н. Проценко, О.А. Мамонтова,  
О.В. Игнатенко

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ

---

---

---

---

---

### Патогенез



---

---

---

---

---

### Нарушения микроциркуляции при сепсисе

Тяжелый сепсис и септический шок



Капиллярная утечка  
Активация эндотелиоцитов с набуханием и экспрессией адгезивных молекул

---

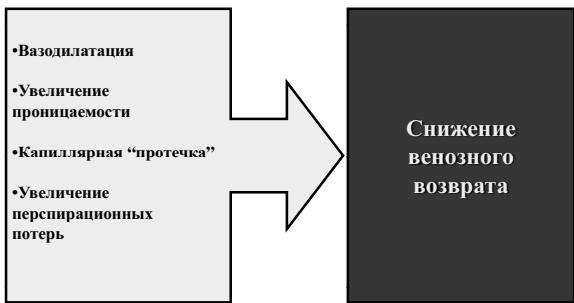
---

---

---

---

## **Сепсис: причины гиповолемии**



---

---

---

---

---

---

## **Терапия тяжелого сепсиса**

**Инфузционная терапия – первый шаг в лечении тяжелого сепсиса и септического шока**

---

---

---

---

---

---

## **Что необходимо для поддержания адекватного гомеостаза?**

- Нормоволемия и гемодинамическая стабильность
- Поддержание/нормализация транспорта кислорода к тканям
- Восполнение внешних и внутренних потерь жидкости
- Оптимизация микроциркуляции
- Предотвращение/уменьшение активации каскадных систем свертывания
- Предотвращение реперфузионного повреждения клеток (продукция свободных радикалов)
- Поддержание мочеотделения

---

---

---

---

---

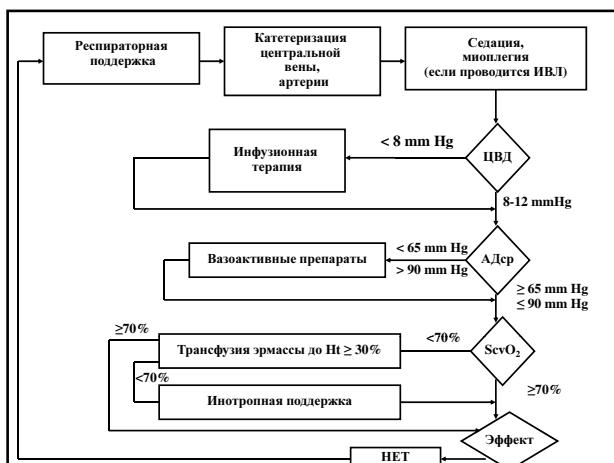
---

**Ранняя целенаправленная терапия  
Новое?**

**Монокентровое исследование, 263 пациента**

**Использование стратегии ранней  
(первые 6 часов) целенаправленной терапии приводит  
к снижению летальности на 16% ( $p=0,009$ ), по  
сравнению с “отсроченной” терапией**

Rivers E, et al. N Engl J Med 2000; 345:1368–1377



**Нарушения гемодинамики  
и транспорта кислорода при сепсисе  
“Забытое старое?”  
Роль «упреждающей» терапии сепсиса**

Нарушения гемодинамики и транспорта О <sub>2</sub>	Летальность, %	
Гипердинамический синдром	I	0
	II	20
Гиподинамический синдром	I	70
	II	100

Клиника факультетской хирургии РГМУ, 1972-1989

## **Инфузионная терапия при сепсисе**

### **Кристаллоидные растворы**

Альбумин  
СЗП  
Эритромасса  
Тромбоцитарная масса  
Другие препараты (???)

### **Коллоидные растворы**

Гидроксизтилированные крахмалы (ГЭК)

### **Компоненты крови**

Препараты желатина (4% р-р модифицированного жидкого желатина)

Декстраны

---

---

---

---

---

---

## **Инфузионная терапия при сепсисе**

**Не следует использовать только кристаллоиды**

- Короткое действие, что требует повторной и длительной инфузии
- Требуется больший объем для коррекции дефицита ОЦК, что приводит к следующим последствиям:
  - отеки
  - гиперхлоремический ацидоз

---

---

---

---

---

---

## **Показания для коллоидов?**

**Почти всегда,  
когда требуется инфузия больших  
объемов**

---

---

---

---

---

---

### **Выбор коллоидного раствора**

- Плазмозамещающая способность
  - коллоидно-осмотическое давление
  - внутрисосудистая персистенция макромолекул
- Модулирующий эффект на каскадные системы свертывания и SIRS
- Влияние на лейкоцитарно-эндотелиоцитарные взаимодействия, т.е. на микроциркуляцию
- Безопасность, т.е. минимальный риск развития неблагоприятных/анафилактоидных реакций

---

---

---

---

---

---

### **Вероятность возникновения анафилактических реакций при введении коллоидных растворов**

Коллоидный раствор	Частота анафилактических реакций
Желатиноль	<b>1 : 645 (0,155 %)</b>
Декстраны	<b>1 : 350 – 1 : 16 666 (0,286 – 0,006 %)</b>
Гелофузин	<b>1 : 6 250 – 1 : 12 500 (0,016 – 0,008 %)</b>
ГЭК	<b>1 : 1 200 - 1 : 16 666 (0,085 - 0,006 %)</b>



---

---

---

---

---

---

### **Инфузционная терапия при тяжелом сепсисе**

#### **Преимущества современных растворов ГЭК**

- Эффективное восполнение объема
- Побочные эффекты, связанные с влиянием на систему гемостаза, редки
- Отсутствие неблагоприятного влияния на функцию почек
- Эффекты
  - Снижение капиллярной утечки
  - Ослабление системной воспалительной реакции

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Эффекты гидроксиэтилкрахмала**

- « Запечатывающий эффект » ?
- Ингибирование активации эндотелиоцитов
- Снижение выброса ксантин-оксидазы после ишемии-реперфузии
- Улучшение реологических свойств крови

---

---

---

---

---

### **Максимальная суточная доза коллоидных растворов**

Коллоиды	Максимальная суточная доза (мл/кг)
Желатиноль	30-40
Гелофузин	200
ГЭК 6% 130/0.42	50
ГЭК 10% 200/0.5	20
Полиглюкин	20
Реополиглюкин	12

---

---

---

---

---

### **Защита микроциркуляторного русла при ЭНДОТОКСЕМИИ**

- Современные ГЭК по сравнению с кристаллоидами
- Положительное влияние на диаметр микрососудов
  - Увеличение плотности функционирующих капилляров
  - Уменьшение капиллярной утечки
  - предупреждение LPS-индукцированной адгезии лейкоцитов

**ГЭК *in vivo* обладает  
протективным эффектом при эндотоксин-индуцированных  
повреждениях микроциркуляторного русла**

Hoffmann JN et al. Anesthesiology 2002;97:460-470

---

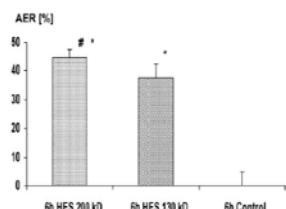
---

---

---

---

## ГЭК – снижение капиллярной «протечки»



- 14 экспериментальных животных с септическим шоком
- 5 – ГЭК 130/0,42
- 5 - ГЭК 200/0,5
- 4 – контроль
- Оценка через 6 часов уровня утечки альбумина (AER) – альбумин, меченный йодом 125

ГЭК 130/0,42 – уменьшает утечку альбумина в большей степени, чем ГЭК 200/0,5

Cernot Marx et al. Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 12; 3005 - 3010

## Концепция сбалансированной инфузционной терапии

Это инфузционная терапия – с использованием растворов максимально приближенных к (электролитному) составу плазмы и способная восстановить и поддерживать гомеостаз

ГЭК 130/0,42+Стерофундин Изо = Тетраспан

## Инфузционная терапия и гемодинамика

- 30 больных с СШ и ОПЛ
- PiCCO-мониторинг
- 6% ГЭК → увеличение СВ,  $O_2\text{av}$ , внутригрудного объема крови без увеличения объема воды в легких и ухудшения оксигенации

Melnaz Z et al. Int. Care Med., 2004, 30, 1356-1360

## **10% ГЭК у больных с септическим шоком**

Рандомизированное многоцентровое проспективное исследование выбора средств инфузионной терапии у больных с СШ

Протокол ранней целенаправленной терапии (0-96 часов)

Группа Рингер-Лактат – 275 больных

Группа 10% ГЭК - 262 больных

20 мл/кг/день +Рингер-Лактат

Reinhart K. et al. VISEP Study,  
Intensive Care Med, Vol. 32, Suppl 1, 2006, S213

## **10% ГЭК у больных с септическим шоком**

	Рингер-Лактат	10% ГЭК	p
APACHE II	20,3±6,5	20,6 ±6,7	0,672
28-дневная летальность	24,1%	26,7	0,484
Частота ОПН	23,2%	34,9%	0,003
Необходимость в ЗПТ	18,8%	31%	0,001

### **Мультивариантный анализ**

**Использование 10% ГЭК в терапии септического шока может приводить к увеличению частоты ОПН**

Reinhart K. et al. VISEP Study,  
Intensive Care Med, Vol. 32, Suppl 1, 2006, S213

## **Коллоиды и сепсис**

### **Многоцентровое исследование**

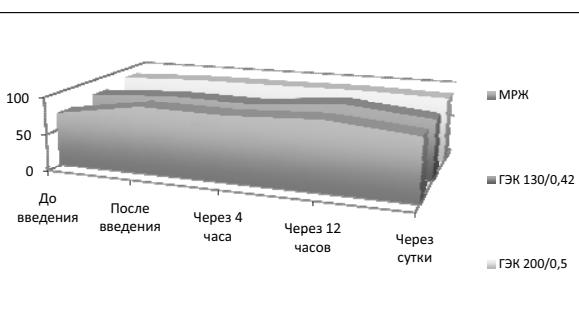
- 3 ОРИТ (Москва, Екатеринбург, Хабаровск, )
- 78 больных
- Различные коллоиды в стратегии РЦТ
- Оценка эффективности и безопасности

## Коллоиды и сепсис

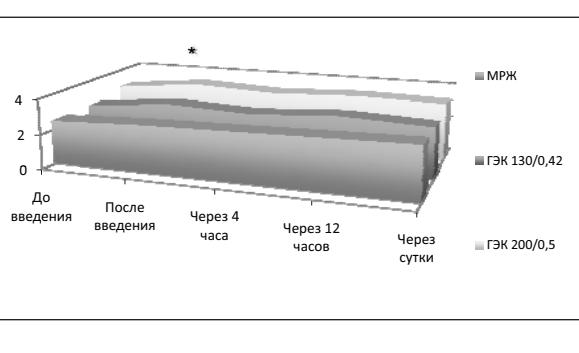
### Многоцентровое исследование

Параметр	Гелофузин	Венофундин	Гемохес	p
Возраст	54 (32; 63)	57 (33; 72)	47 (36; 63)	0,639
APACHE II	16 (14; 26)	17 (8; 25)	17 (4; 22)	0,773
SOFA	3 (1; 8)	6 (3; 10)	5 (1; 14)	0,537
Murray	0,5 (0; 2)	0,5 (0; 1,25)	0,5 (0; 2,75)	0,744

### Динамика САД, мм рт.ст.

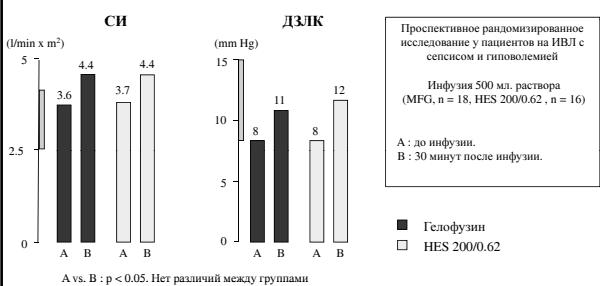


### Динамика СИ



## Применение коллоидных растворов в интенсивной терапии

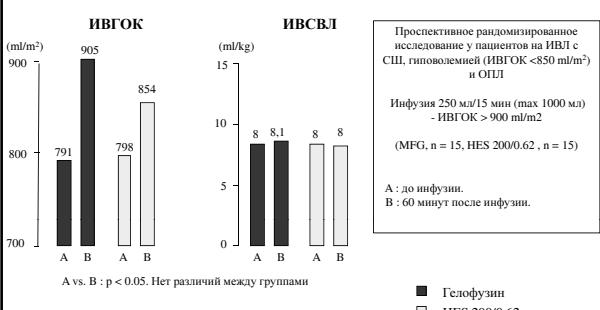
Влияние на СИ и ДЗЛК



P. Asfar et al., Intensive Care Med. 26 (2000) 1282-1287

## Применение коллоидных растворов в интенсивной терапии

Влияние на ИВГОК и ИВСВЛ



Zsolt Molnar et al. Intensive Care Med (2004) 30:1356–1360

## Альбумин

Рутинное использование альбумина для коррекции гипоальбуминемии и гиповолемии не может быть рекомендовано

В настоящее время альбумин следует рассматривать как средство лечения определенных критических состояний (“препарат, имеющий свою нишу”)

### **Особые свойства альбумина**

Способность удаления свободных радикалов

Связывание металлов и неконъюгированного билирубина

Образование комплексов с оксидом азота и формирование 5-нитрозоальбумина

Модуляция генов воспалительной реакции

---

---

---

---

---

---

### **Клиническая эффективность альбумина**

Альбумин 20-25% + фуросемид улучшает оксигенацию при гипоонкотическом состоянии у больных ОПЛ и ОРДС

Martin G.S. et al, 2002, 2005;  
собственные данные (n=18), 2006

Альбумин может способствовать повышению выживаемости (?) при сепсисе и СШ

SAFE study, 2004; Reeves J.H. et al, 1999

---

---

---

---

---

---

### **Безопасность альбумина**

Исследование SAFE (Saline V.S. Albumin Fluid Evaluation), проведенное Обществом интенсивной терапии Австралии и Н. Зеландии (1)

n=6997 больных, летальность в течение 28 сут. после рандомизации

3497 – получали 4 % альбумин  
3500 – изотонический солевой раствор

Конечная цель: летальность в течение 28 суток после рандомизации

Инфузия – не менее 250 мл исследуемого раствора

Исключение – больные после трансплантации печени, кардиохирургические, ожоговые

N Engl J Med., 2004, 350: 2247 – 2256

---

---

---

---

---

---

## SAFE

Не установлено различий частоты летальных исходов и ПОН в группах (RR – 0.99, CI 95% - 0.91 – 1.09)

В подгруппе травматологических больных (n=1186) альбумин увеличивал риск летального исхода (RR – 1.36, 95% CI 0.09 – 1.86)

У больных с тяжелым сепсисом (n=1218) применение альбумина приводило к снижению риска летальности (RR – 0.87, 95% CI – 0.74 – 1.02)

**Альбумин - безопасен**

## Уменьшение гидростатического давления (FACTT)

1001 пациент с ОПЛ/ОРДС

### I Либеральный протокол:

Инфузационная терапия до достижения: ЦВД 10 -14 mmHg  
ДЗЛК 14 -18 mm Hg

### II Консервативный протокол:

Ограничение инфузии и применение диуретиков до  
достижения: ЦВД 6 -10 mm Hg  
ДЗЛК 6 -10 mm Hg

ARDS Network. N Engl J Med, 354:2564-75, 2006

## Уменьшение гидростатического давления (FACTT)

	Консервативная ИТ	Либеральная ИТ
Водный баланс (7дн)	-136 ± 491 мл	+8992 ± 502 мл
Повреждение легких	↓	↑
P plateau	↓	↑
P med	↓	↑
PEEP	↓	↑
Гемодинамика	нет достоверных отличий	
Органическая дисфункция	нет достоверных отличий	
60 дневная летальность	нет достоверных отличий	

## **Тактика инфузионной терапии при септическом шоке**

- Необходимо своевременное (раннее) начало инфузионной терапии
- Решение вопроса об объеме инфузии – в зависимости от реакции на объемную нагрузку
- Цель (конечные точки)

**АДср > 70 мм.рт.ст.  
ЧСС < 110 в мин.  
ЦВД ~ 15 мм.рт.ст.  
Scvo2 >70%**

## **Эритроцитарная масса**

Рекомендуемый целевой уровень поддержания гемоглобина 80-100 г\л

Показания к трансфузии должны быть индивидуализированы, в частности, на основании анализа уровня преднагрузки, сердечного выброса, ЭКГ, параметров КОС, содержания лактата плазмы крови

## **Гемотрансфузия при сепсисе**

Трансфузия эритроцитарной массы (лейко-редуцированная кровь) НЕ сопровождается увеличением летальности больных

Hebert P.C. et al.  
Clinical outcomes following institution of the  
Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions  
JAMA, 2003, 289:1941-1949

## **Свежезамороженная плазма**

Трансфузия СЗП рекомендуется при наличии доказательств коагулопатии потребления со снижением содержания факторов свёртывания, с увеличением ПТВ или АЧТВ в сочетании с клинически манифестирующим кровотечением или без такового перед инвазивными процедурами

---

---

---

---

---

---

## **Основные положения**

Инфузционная терапия должна быть индивидуализирована для каждого пациента

**В большинстве ситуаций, когда необходимо восполнить внепарасудистый объем – коллоиды оптимальный выбор.**  
**В то время как кристаллоиды незаменимы для коррекции внепарасудистого дефицита жидкости .**

---

---

---

---

---

---

**Инфузционная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке – проблема со многими вопросами и противоречивыми ответами**

**Основные:**

***Что* (какие средства)?**

***Когда?***

***Критерии оценки эффекта ?***  
***(“конечные точки”)***

---

---

---

---

---

---



Когда что-либо перестает быть вопросом  
дискуссий, это перестает вызывать  
интерес...

W. Hazlitt

---

---

---

---

---

---

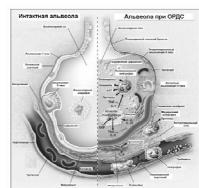
---

## Респираторная поддержка при остром респираторном дистресс-синдроме

А.И. Ярошецкий, Д.Н. Проценко,

О.В. Игнатенко

Российский государственный медицинский университет,  
Городская клиническая больница №7



### Определение ОПЛ/ОРДС

Bernard GR et al. The American-European Consensus Conference on ARDS.  
Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 818-824

... синдром воспаления и повышения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембранны, проявляющийся комплексом клинических, рентгенологических и физиологических нарушений, которые не могут быть объяснены (однако могут сопутствовать) гипертензией в левом предсердии или легочной артерии...

Проценко Д.Н. 2007

### Диагностические критерии

Bernard GR et al. The American-European Consensus Conference on ARDS.  
Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 818-824

	Начало	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Р-картина	ДПА
ОПЛ	Острое	≤ 300	Двусторонние инфильтраты	< 18
ОРДС	Острое	≤ 200	Двусторонние инфильтраты	< 18

Проценко Д.Н. 2007

## Причины ОПЛ и ОРДС

Прямое повреждение: Непрямое повреждение:

Токсины  
Аспирация  
Ушиб легких  
Инфекция легких

Сепсис  
Гипотензия  
Тяжелая травма  
Массивная трансфузия  
Искусственное кровообращение

Проценко Л.Н. 2007

---

---

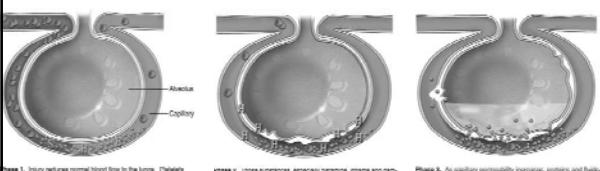
---

---

---

---

## Анатомо-физиологические стадии ОРДС 1



Выброс медиаторов –  
гистамин, серотонин,  
брadiкинин

Повреждение альвеоло-  
капиллярной мембраны,  
повышение ее  
проницаемости

Выход жидкости в  
альвеолярное пространство

Проценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## Анатомо-физиологические стадии ОРДС 2



Повреждение сурфактанта

Нарушение диффузии O<sub>2</sub> при  
сохраненном обмене CO<sub>2</sub>

Проценко Л.Н. 2007

---

---

---

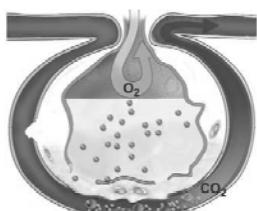
---

---

---

## Анатомо-физиологические стадии ОРДС 3

Фиброз и полное прекращение газообмена



Phase 3. Pulmonary edema worsens, inflammation leads to fibrosis, and gas exchange is further impeded.

Приценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## Патофизиологическая основа ОРДС – уменьшение легочных объемом (концепция “детского легкого”)

L. Gattinoni et al. Anesthesiology 1988;69:824-832

### Зоны

H “healthy”	R “recruitable”	D “diseased”
Здоровые альвеолы	Потенциально рекрутируемые альвеолы	Участки легких с альвеолярной или сосудистой окклюзией
Нормальная податливость	Нестабильные альвеолы, которые могут быть рекрутированы при достаточном $V_T$ и PEEP	Отсутствие газообмена
Нормальная ФОЕ		Шунт или альвеолярное мертвое пространство
$V/Q = 1$		

Приценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## Лечение

Устранение причины и факторов, поддерживающих ОПЛ

+

ИВЛ

+

Нереспираторные методы терапии

Приценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## Задачи ИВЛ

Обеспечение артериальной оксигенации  
( $\text{PaO}_2$  60 mm Hg и  $\text{SaO}_2$ - 93%)

Обеспечение альвеолярной вентиляции  
( $\text{pCO}_2$  35-45 mm Hg )

Уменьшение работы дыхания

Снижение потребления  $\text{O}_2$  дыхательными мышцами

Предотвращение повреждения легочной ткани при  
проведении ИВЛ

*Проценко Л.Н. 2007*

---

---

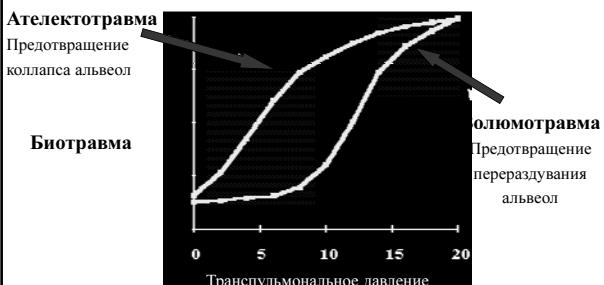
---

---

---

---

## Задачи респираторной поддержки



*Проценко Л.Н. 2007*

---

---

---

---

---

---

## Основы респираторной поддержки

**Цель** - достижение адекватного протезирования  
функции дыхания

**Задача** - подбор оптимальных **параметров**, а не  
режима респираторной поддержки

*Проценко Л.Н. 2007*

---

---

---

---

---

---

## Параметры безопасной (протективной) ИВЛ

Параметры	Увеличение параметров
PIP ≤ 35 смH <sub>2</sub> O	Баротравма
Vt = 7-9 мл/кг (IMT*)	Волюмогравма
Pplat ≤ 30 смH <sub>2</sub> O	Баро- и волюмотравма
FiO <sub>2</sub> – менее 60%	Повреждение сурфактанта и ателектазирование
I/E – не более 1,5:1	Увеличение авто PEEP

\*Расчет идеальной массы тела:

Мужчины - 50 + 0.9 \* (рост (см) – 152.4)

Женщины - 45.5 + 0.9 \* (рост (см) – 152.4)

Проценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## Концепция «малых» дыхательных объемов

**Цель:** уменьшение вентилятор-индуцированного повреждения легких (VILI) и летальности

### Основные задачи:

- Снижение давления плато и транспульмонального давления за счет уменьшения дыхательного объема

-Поддержание легких «открытыми» - ПДКВ  
(концепция «Протективной» вентиляция легких)

Проценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## “Малые” ДО

### Доказательные данные

#### 2 RCT - Pro

#### 3 RCT - Contra (?)

<b>Снижение отн. летальности на 22%</b> ARDSnet Trial 2000 год – 6 мл/кг	<b>Снижение летальности статистически не значимо</b> Brochard L. et al. 1998 год – 7.1 мл/кг
<b>Снижение отн. летальности на 36%</b> Amato M. et al. 1998 год – 6 мл/кг	<b>Снижение летальности статистически не значимо</b> Stewart et al. 1998 год – 6 мл/кг

Brower RG, et al. Crit Care Med 1999;27:1492-8  
Stewart TE, et al. N Engl J Med 1999;339:395-61  
Brochard L, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:1831-8

Проценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

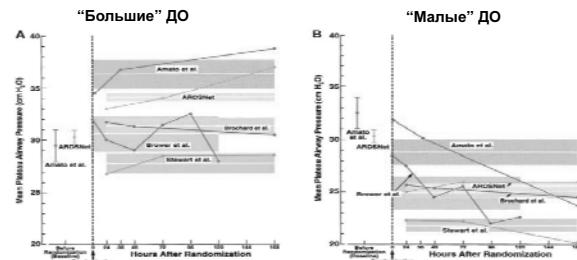
---

---

## “Малые” ДО или давление плато?

### Мета-анализ

Eichacker P.Q et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 166, pp 1510-1514, 2002



Увеличение давления плато ( $P_{plat}$ ) в контрольной группе ( $Vt$  12 мл/кг !!!) 2-х позитивных исследований – является основным фактором, определяющим летальность в этой группе

Проценко Л.Н. 2007

## “Малые” ДО

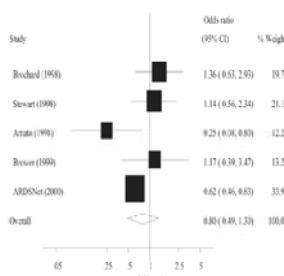
### Мета-анализ

Moran J. L. et al. Intensive Care Medicine, Vol 31, 2; pp. 227 - 235

Проведенный мета-анализ

не выявил

статистически значимого положительного влияния малых ДО на 28-дневную выживаемость больных с ОРДС



Проценко Л.Н. 2007

## “Малые” ДО

### Осложнения

- Гиперкапния
- Увеличение внутрилегочного шунта
- Увеличение использования седативных препаратов и миорелаксантов, и как следствие:
  - Увеличение частоты развития полинейропатии критических состояний (CIP)
  - “Проблемное отлучение” от респиратора

Проценко Л.Н. 2007

## “Малые” ДО

### Динамика цитокинов в плазме крови при ОРДС - VASI

Parsons et al. Crit Care Med 2005; 33: 1-7.

	6 мл/кг (n=393)	12 мл/кг (n=388)
IL-6 исход, пг/мл	264 p<0.001	284 p<0.001
IL-6 день 3, пг/мл	96 p=0.0006	126
IL-8 исход, пг/мл	43 p<0.001	41 p<0.001
IL-8 день 3, пг/мл	32 p=0.04	35

Приценко Л.Н. 2007

## Стратегия использования “малых” ДО Кому? Когда?

- Давление плато более 30 см H<sub>2</sub>O
- У больных с легочным ОРДС
- У больных в поздних стадиях ОРДС
- На ранних стадиях ОРДС в группе больных, у которых проведение маневра рекрутмента неэффективно

Приценко Л.Н. 2007

## Стратегия использования ДО Как?

Если давление плато > 30 смH<sub>2</sub>O - целесообразно снижать

ДО на 1мл/кг ИМТ до достижения давления плато

< 30cmH2O

Приценко Л.Н. 2007

## Концепция «Open Lung» – «открытые легкие»

### Основные задачи:

Открыть легкие – маневр открытия альвеол  
Контролируемые исследования не проводились

Прон-позиция

Поддержать легкие открытыми  
Создание ПДКВ для поддержания ФОЕ> ОЗ

*Приценко Л.Н. 2007*

---

---

---

---

---

---

## Маневр открытия альвеол

### Методы

1. 40x40 (CPAP 40 см H2O на 40 сек)
2. Пошаговое увеличение Pinsp и PEEP на 2 см H2O (контроль Vt и C)
3. PCV (PIP 40-50 см H2O ; PEEP 16-20 см H2O на 120 сек)
4. Использование “вздоха” (sigh) – периодическое вдувание двойного Vt
5. ИВЛ в положении на животе (прон-позиция)
6. ВЧ ИВЛ

*Приценко Л.Н. 2007*

---

---

---

---

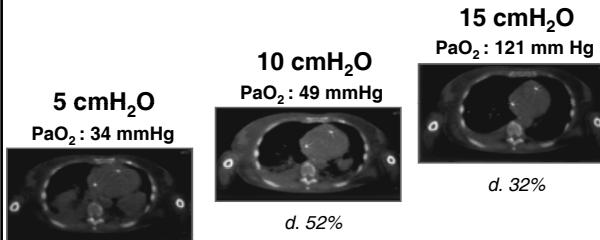
---

---

## Эффект открытия альвеол

L. Gattinoni, 2003

Полное открытие  
 $\text{PaO}_2+\text{paCO}_2 > 400 \text{ mm Hg}$ , ( $\text{FiO}_2 = 1,0$ )



*Приценко Л.Н. 2007*

---

---

---

---

---

---

## Критика маневра открытия альвеол

Высокое внутригрудное давление переносится не всеми больными

Повреждение мозга → выраженные нарушения церебральной гемодинамики

Транспокация бактерий из альвеол в капилляры → SIRS

Craske (2002) положительный эффект рекрутмента, только в ранней стадии ОРДС, до нарушения механики грудной стенки

Не для всех форм ОПЛ

RM сегодня – нет окончательных данных об эффективности и побочном действии

Нужны дальнейшие работы по этому вопросу

Проценко Л.Н. 2007

---

---

---

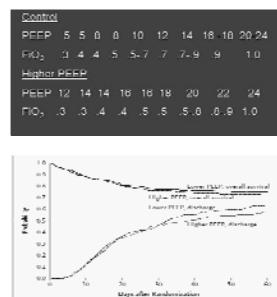
---

---

---

## Какой уровень PEEP оптимальный?

ARDSNetwork. ALVEOLI. NEJM, 2004



Выбор оптимального уровня PEEP зависит от конкретной клинической ситуации

Проценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## «Прон-позиция»



Проценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

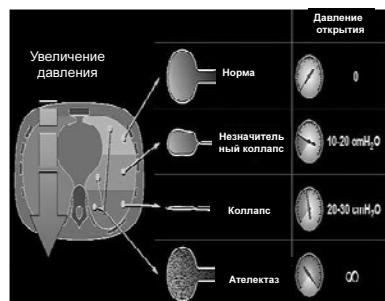
---

---

## Маневр рекрутируирования альвеол «Прон-позиция»

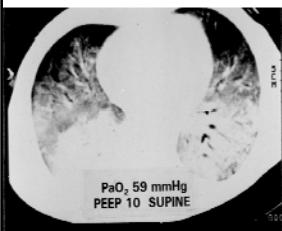
Изменения в гравитационно-зависимых зонах

- Увеличение ФОЕ
- Улучшение V<sub>A</sub>/Q
- Уменьшение VILI
- Улучшение дренажной функции легких

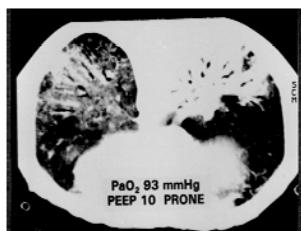


Прищепко Д.Н., 2007

## ИВЛ в положении на животе: перераспределение жидкости



Положение на спине



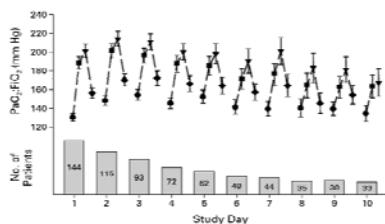
Положение на животе

Прищепко Д.Н., 2007

## «Прон-позиция» - доказательная медицина

Gattinoni et al. N Engl J Med 345:568-573, 2001

Влияние на PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - 304 пациента



Прищепко Д.Н., 2007

## **«Прон-позиция» - доказательная медицина**

Gattinoni et al. N Engl J Med 345:568-573, 2001

Влияние на летальность - 304 пациента

	Основная	Контрольная
10 сутки	21.1%	25.0%
Выписка	50.7%	48.0%
6 месяц	62.5%	48.6%

Приценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## **«Прон-позиция» - доказательная медицина**

### **Критика**

Гетерогенная популяция

Малое среднее ежесуточное время прон-позиции  
(7 часов в день)

Короткая длительность применения режима прон-позиции  
(10 суток)

Приценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## **«Прон-позиция» - доказательная медицина**

Реальный эффект

Снижение летальности у крайне тяжелых больных

	Прон-позиция	Контроль
Подгруппа $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 88$	23%	47% $p < 0.001$
Подгруппа SAPS II > 49	19%	49% $p < 0.001$

**“Каждому больному с ОРДС – “свой” маневр”**

Приценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## **«Прон-позиция» - доказательная медицина**

Gattinoni L., ESICEM, 2003

Увеличение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – не уменьшает летальность

Снижение PaCO<sub>2</sub> коррелирует со снижением летальности

Приценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## **«ВЧ ИВЛ» - эффекты**

Вентиляция малыми ДО – «протективная» ИВЛ

Минимальные колебания давления

Поддержание легких «открытыми» - ауто-ПДКВ

Уменьшение вентилятор-индуцированного повреждения легких (VILI)

Отсутствуют контролируемые исследования у взрослых

Приценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

---

## **Тактика ИВЛ при ОРДС**

PIP – не более 35 смH<sub>2</sub>O

Vt – 6-8 мл/кг

Рплато – не более 30 смH<sub>2</sub>O

PF – 40-90 л/мин

Поток – нисходящий

FiO<sub>2</sub> – менее 60%

PEEP – концепция «оптимального PEEP»

IP – не более 30%

I/E – не более 1,5:1

Приценко Л.Н. 2007

---

---

---

---

---

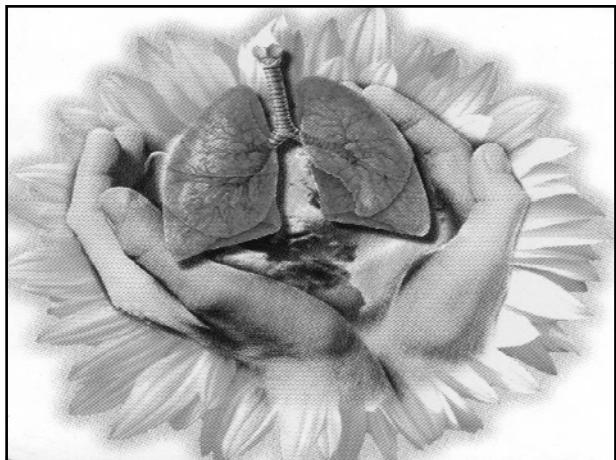
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---