



**ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ
ИМ. АКАДЕМИКА
Н.Н. БУРДЕНКО**



Научно-исследовательский
институт
ОБЩЕЙ
РЕАНИМАТОЛОГИИ РАМН

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

Хорошилов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук
заведующий отделением гемодиализа
ГВКГ им. Бурденко
ведущий научный сотрудник НИИ Общей реаниматологии им. В.А
Неговского



Сепсис - полмиллиона больных в год (Европа)

11% всех больных ОРИТ

**Основная причина смерти больных в ОРИТ
некардиологического профиля**

Тяжёлый сепсис - летальность 48,7%

Септический шок - летальность 72%

Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al; Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med. 2007 Apr;33(4):606-18.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):344-53

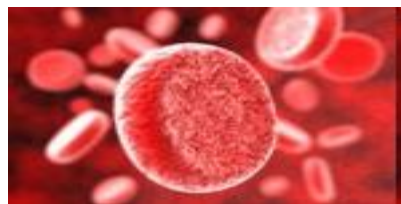
ГИПОКСИЯ



ДЫХАТЕЛЬНАЯ



ЦИРКУЛЯТОРНАЯ



ГЕМИЧЕСКАЯ

ТКАНЕВАЯ
(ГИСТОТОКСИЧЕСКАЯ)



СЕПСИС – состояние ЭНДОТОКСИКОЗА

Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E,

Inthorn D.

Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds

Shock 1999;12:174-180.

Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, et al. **Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs**

Crit Care 1993;8:161-169

Введение ультрафильтрата
больных сепсисом
приводит к острой
сердечно-сосудистой
недостаточности и гибели
ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

ИНТОКСИКАЦИЯ !!!



ТОКСИНЫ

Alle Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.

Всё есть лекарство и всё есть яд – лекарство от яда
отличает только доза



Парацельс

Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм
(1493 г. - 1541 г.)

Размер эндогенных ТОКСИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

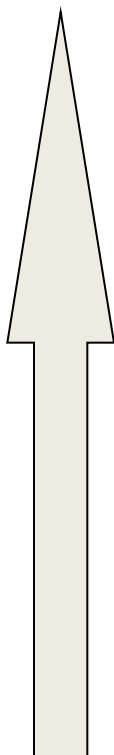
100 тыс.

50 тыс.

5 тыс.

500

Мол.масса



Иммуноглобулины (от 70 000)

Альбумин (50 000 – 60 000)

Фосфаты

Глюкоза (180)

Креатинин

Мочевина (60)

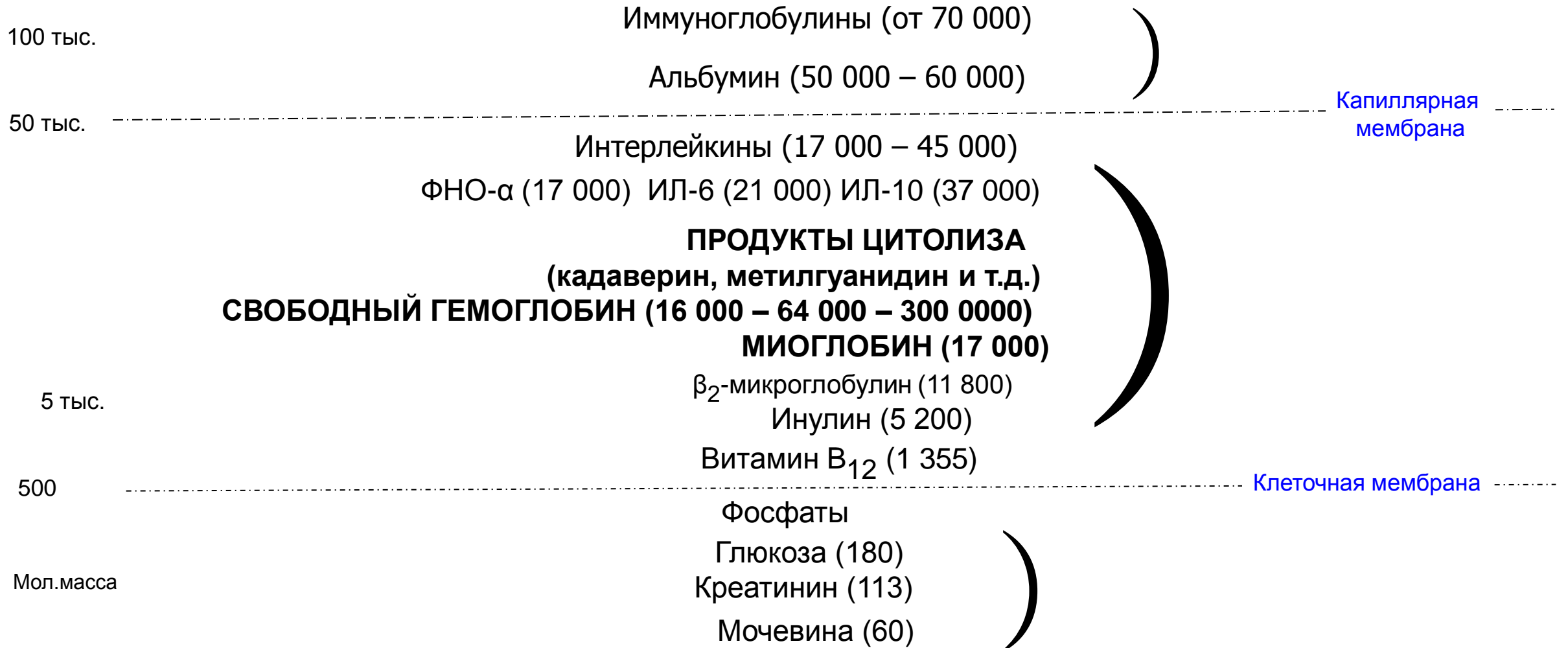
«Large»

«Middle»

«Small»



Размер эндогенных ТОКСИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ (D)



Экстракорпоральная детоксикация способствует уменьшению летальности при сепсисе

Blood Purification May Decrease Mortality in Septic Patients (printer-friendly)

16 исследований
827 пациентов
ГД,ГФ, ПО, ГП

23.02.12 20:58

www.medscape.com

Blood Purification May Decrease Mortality in Patients With Sepsis

REUTERS 
HEALTH INFORMATION

By Rob Goodier

NEW YORK (Reuters Health) Feb 14 - Blood purification appears to decrease mortality in patients with sepsis and septic shock, a new meta-analysis shows.

In pooled data from 16 trials with 827 patients, blood purification was associated with lower mortality than conventional treatment (risk ratio 0.69; $p < 0.00001$).

Treatments studied included hemofiltration, hemoperfusion, plasma exchange, and dialysis.

Surviving Sepsis · ·
Campaign ●

**International Guidelines for
Management of Severe Sepsis
and Septic Shock**

www.survivingsepsis.org

Заместительная почечная терапия

- ✓ Несмотря на многочисленные нерандомизированные исследования два метаанализа показали, что продленная заместительная почечная терапия и интермиттирующий гемодиализ эквивалентны по эффективности (одинаковая краткосрочная выживаемость)
- ✓ Целесообразно использовать продленные варианты заместительной почечной терапии для контроля водного баланса при нестабильности гемодинамики

Методы экстракорпоральной терапии крови при ССВО / сепсисе

Заместительная почечная терапия может использоваться в комплексном лечении больных с ССВО/сепсисом

Уровень D

При ССВО/сепсисе без острой почечной недостаточности заместительная почечная терапия в стандартном виде в составе комплексной терапии мало эффективна и является плохим поводом для дальнейших исследований

Уровень C

Другие методы экстракорпоральной терапии, включая HVHF, технологии обработки плазмы, гемосорбцию, могут быть более полезными, но плохо изучены

Уровень E



The Founding Members of ADQI

Front Row: C Ronco, R Mehta, D Angus, R Bellomo, RTN Gigney, J Kellum.

Middle Row: S Mehta, A Davenport, C Tetta, T Bunchman, M Schetz, P Kimmel, R Star, W Clark

Back Row: D Wensley, P Palevsky, E Paganini, JM Lazarus, P Murray, M Leblanc, T Depner

Диализно-фильтрационные методы (заместительная почечная терапия)

МОДАЛЬНОСТЬ

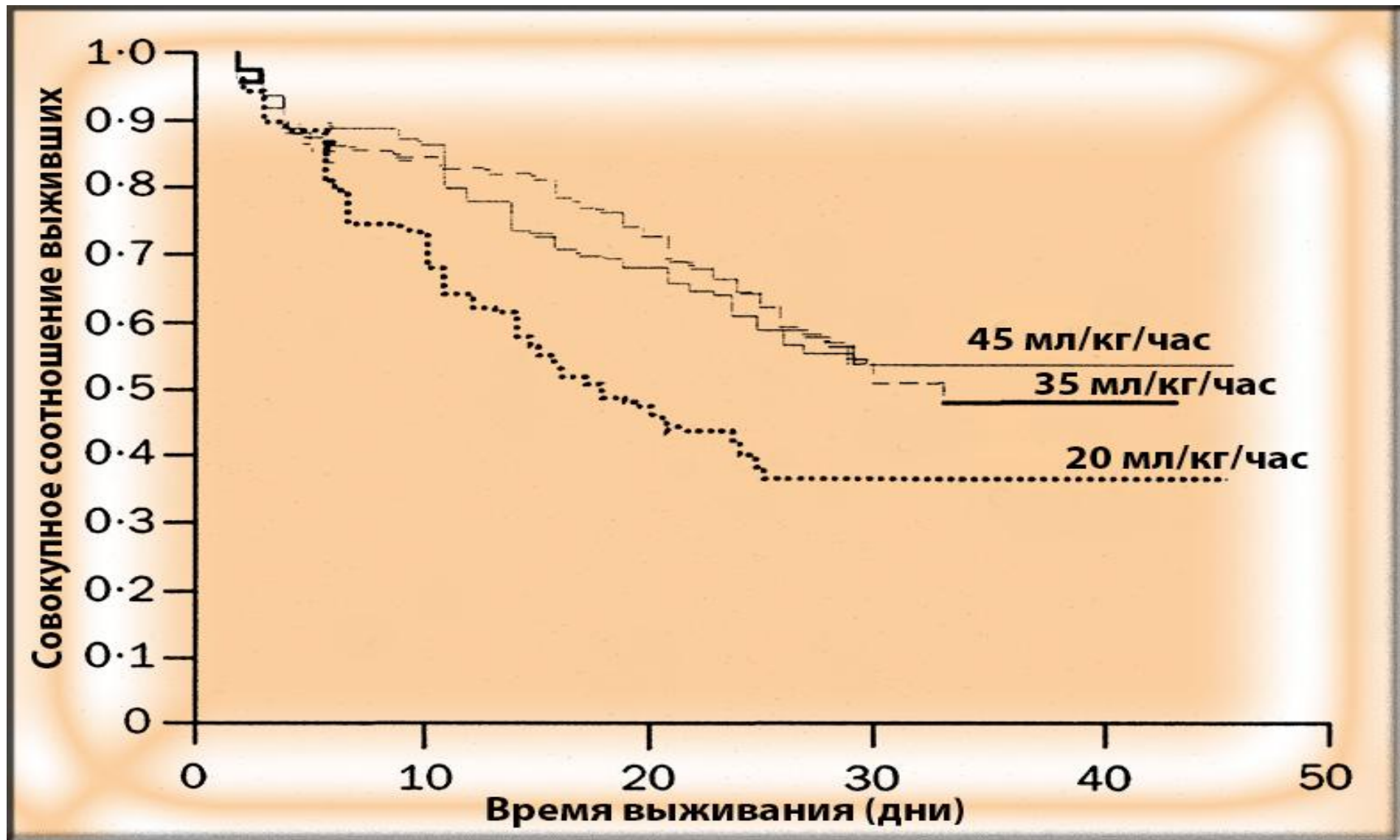
ФИЗИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП
(диффузия, конвекция)

ДОЗА

Состав и качество растворов

Заместительная почечная терапия – значение дозы



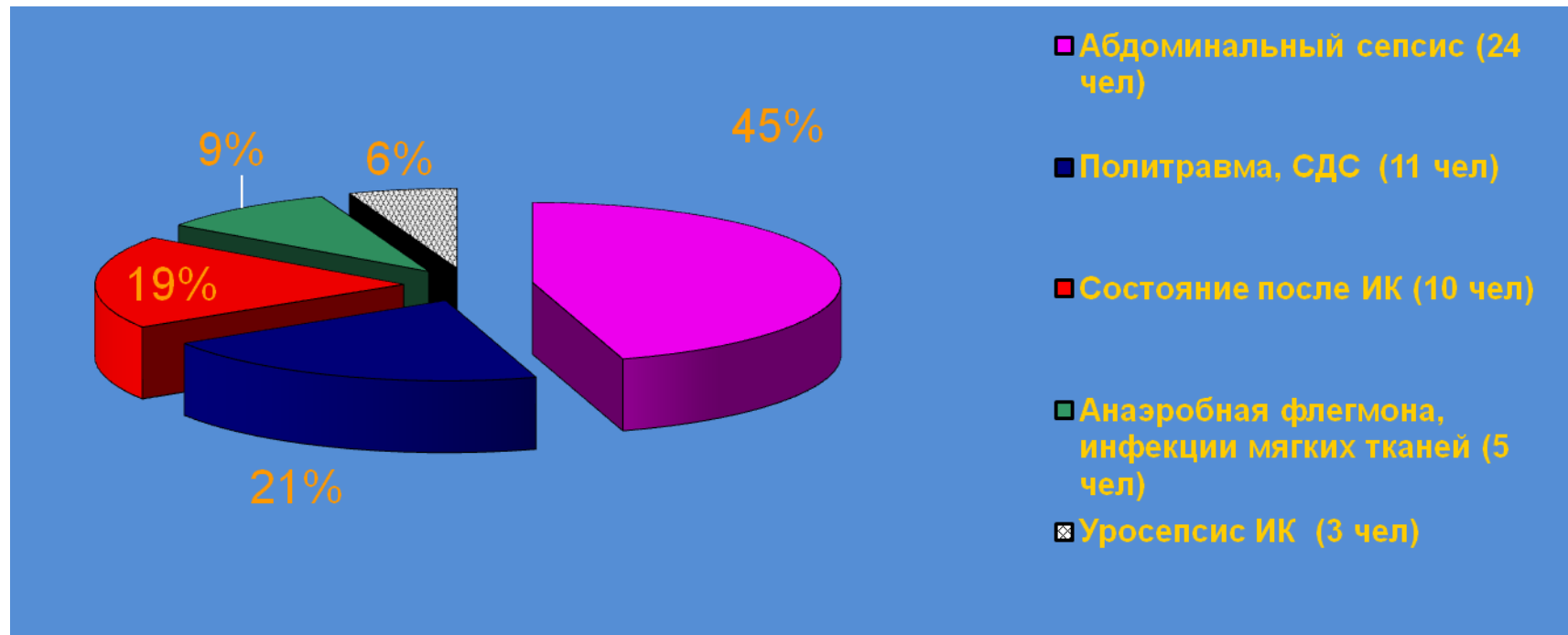


C. Ronco et al. *Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration*, Lancet, 356, 26 – 30, 2000



1 группа	2 группа
36 чел	17 чел
90 мл /кг /час	35 мл /кг /час

Высокообъемная гемофильтрация при септическом шоке



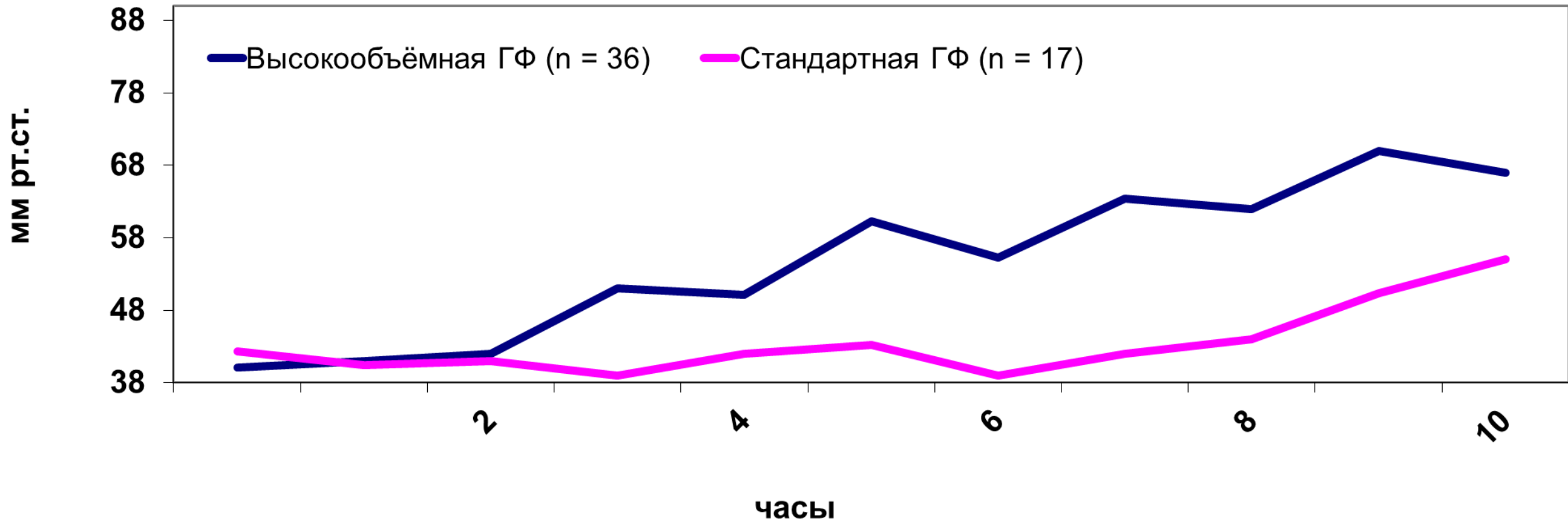
APACHE II 29,1 ± 3,6 баллов

SAPS 53,9 ± 7,1 баллов

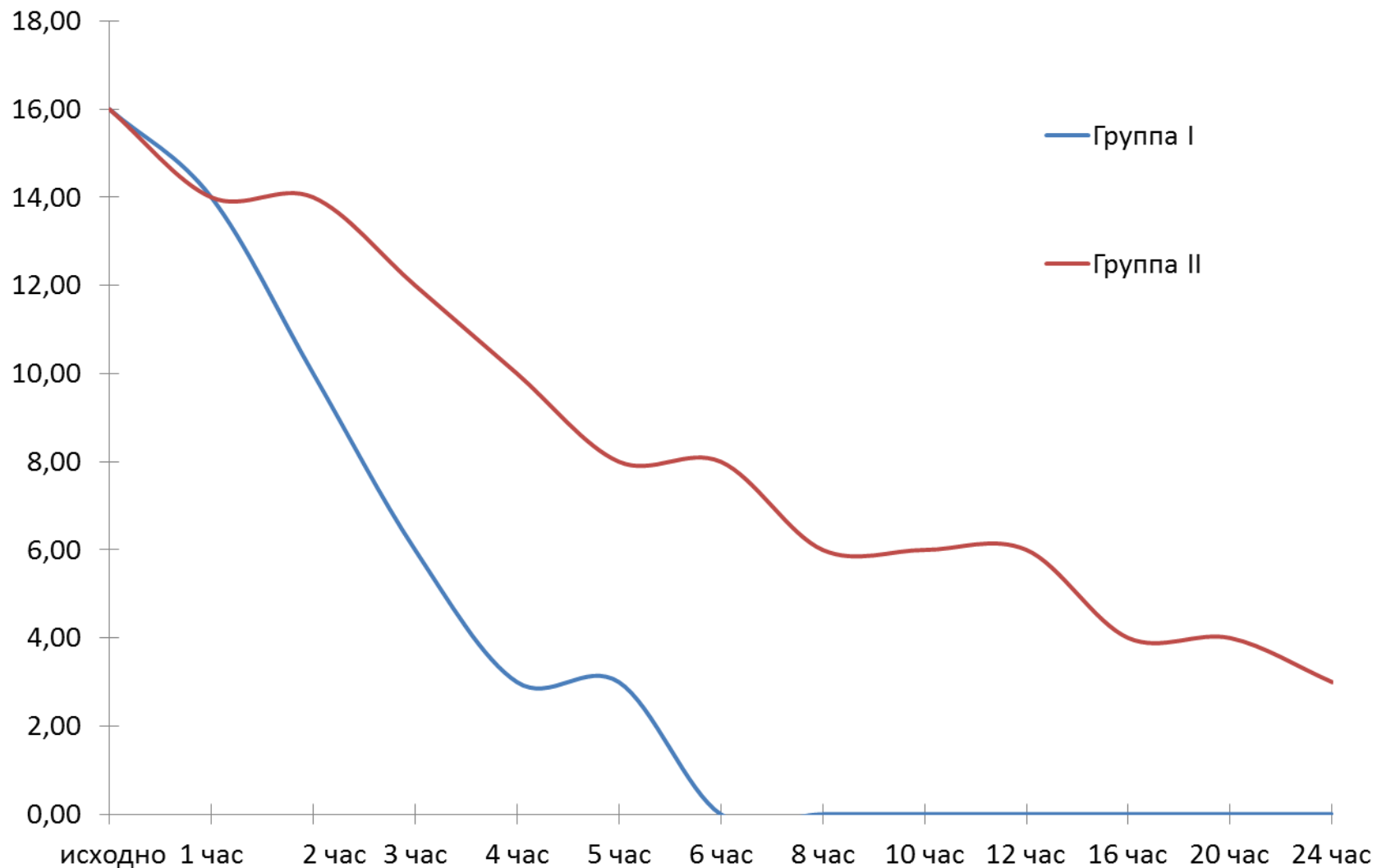
ИНОТРОПНАЯ ПОДДЕРЖКА - 53 (100 %) БОЛЬНЫХ

ИВЛ - 43 (81%) БОЛЬНЫХ

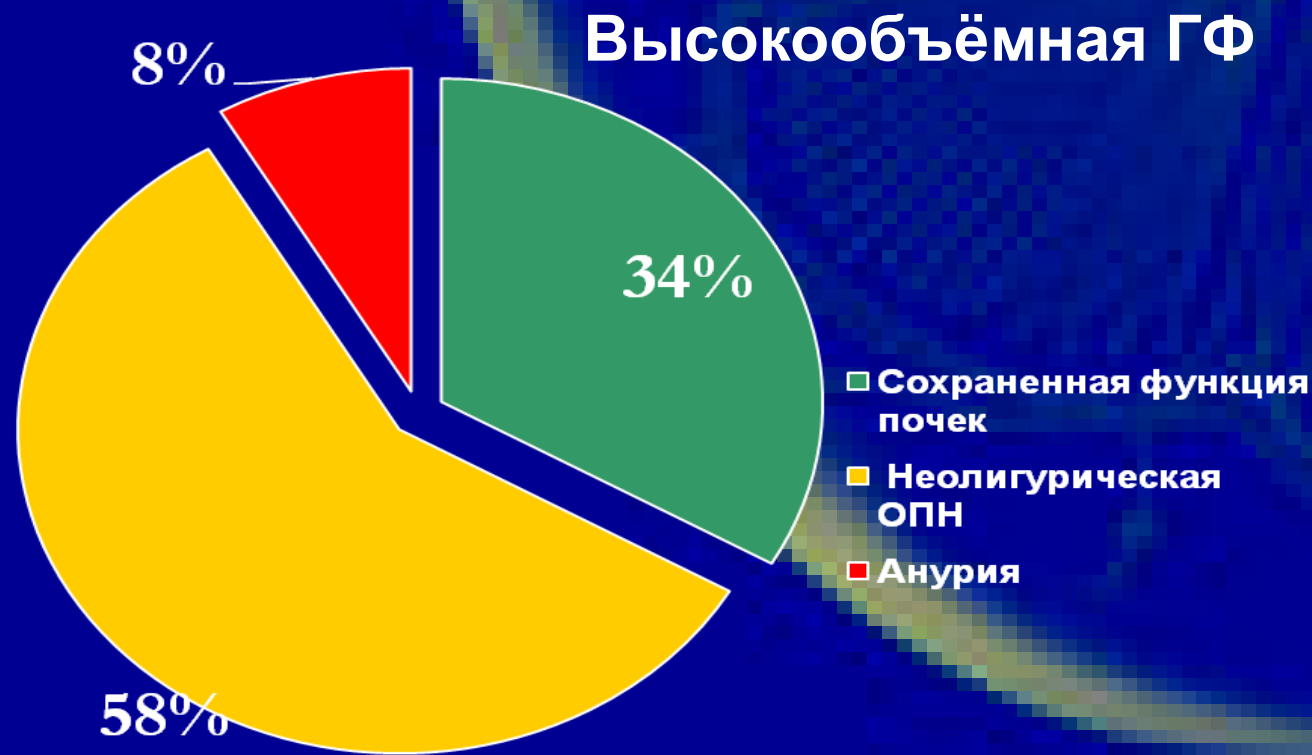
Среднее артериальное давление во время высокообъёмной и стандартной гемофильтрации при септическом шоке



Изменение дозы симпатомиметиков течение 1 суток по группам



Эффективность высокообъёмной гемофильтрации для предупреждения повреждения почек при септическом шоке



АКШ с протезированием клапанов (n = 843)

- Критерий ОПН - увеличение креатинина $\geq 25\%$ в течение 7 дней

- **Летальность**

Без ОПН – 2.7%

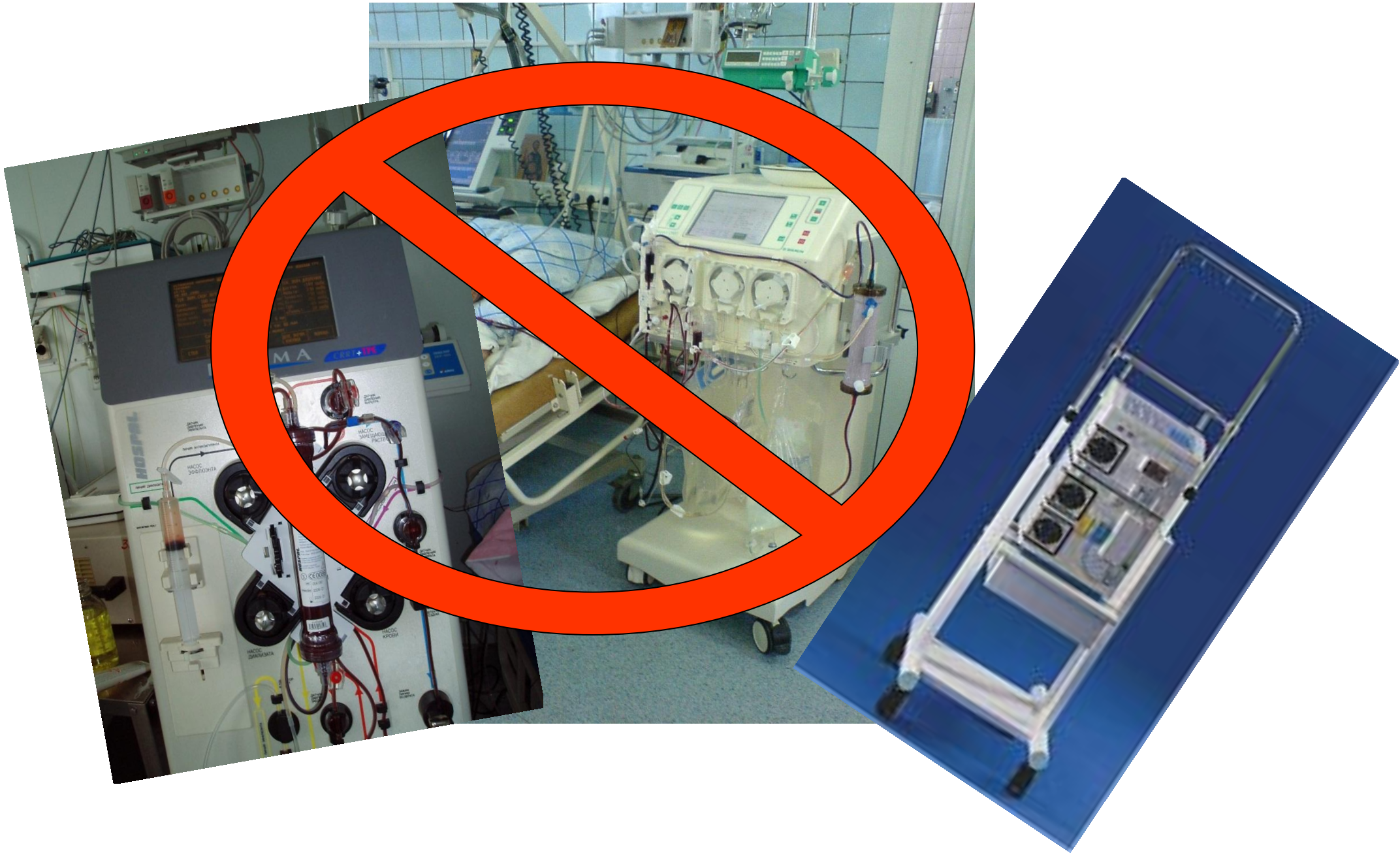
Неолигурическая ОПН – 14.5%

ОПН, требующая гемодиализа – **83.3%**

Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al: Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. J Am Soc Nephrol 2005; 16:195-200

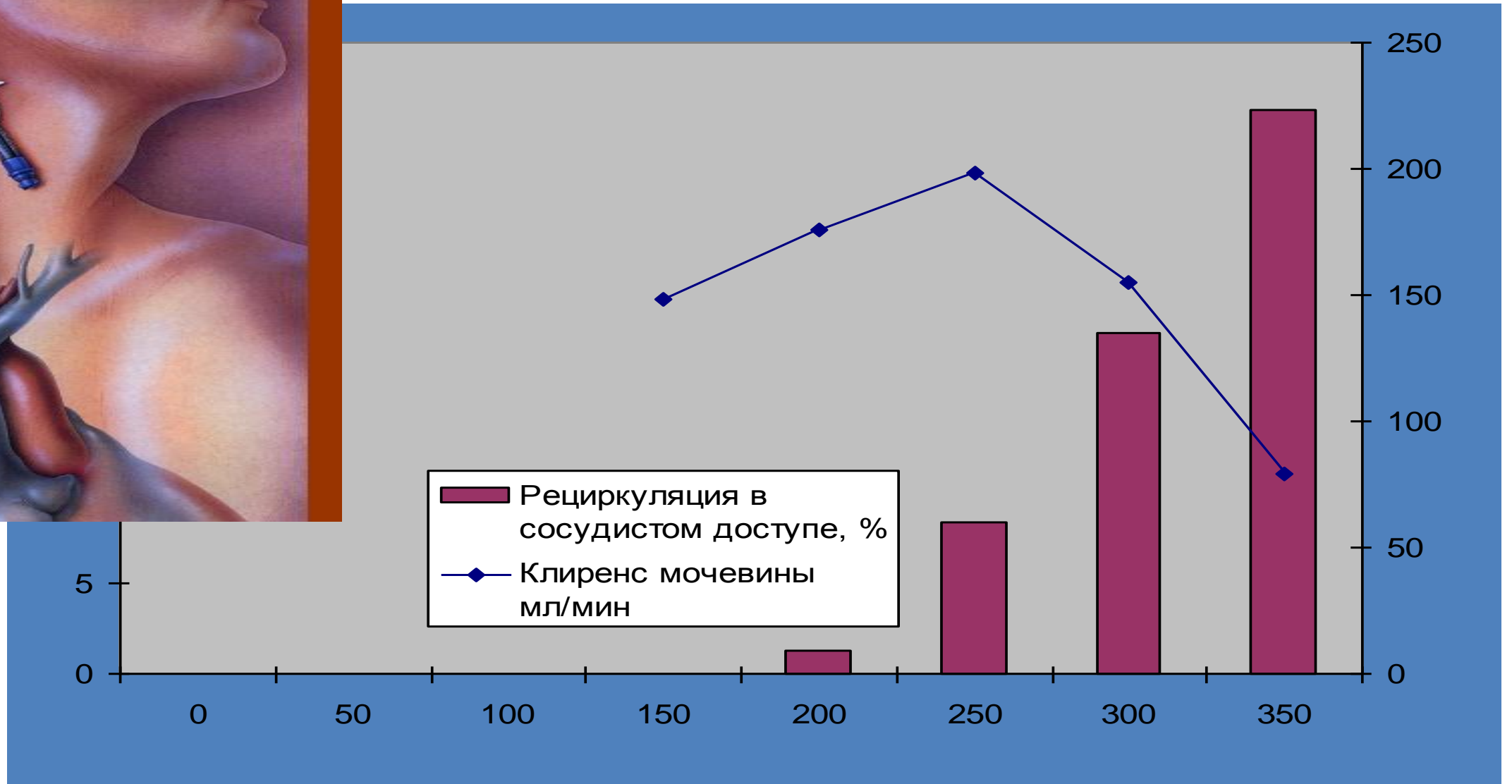
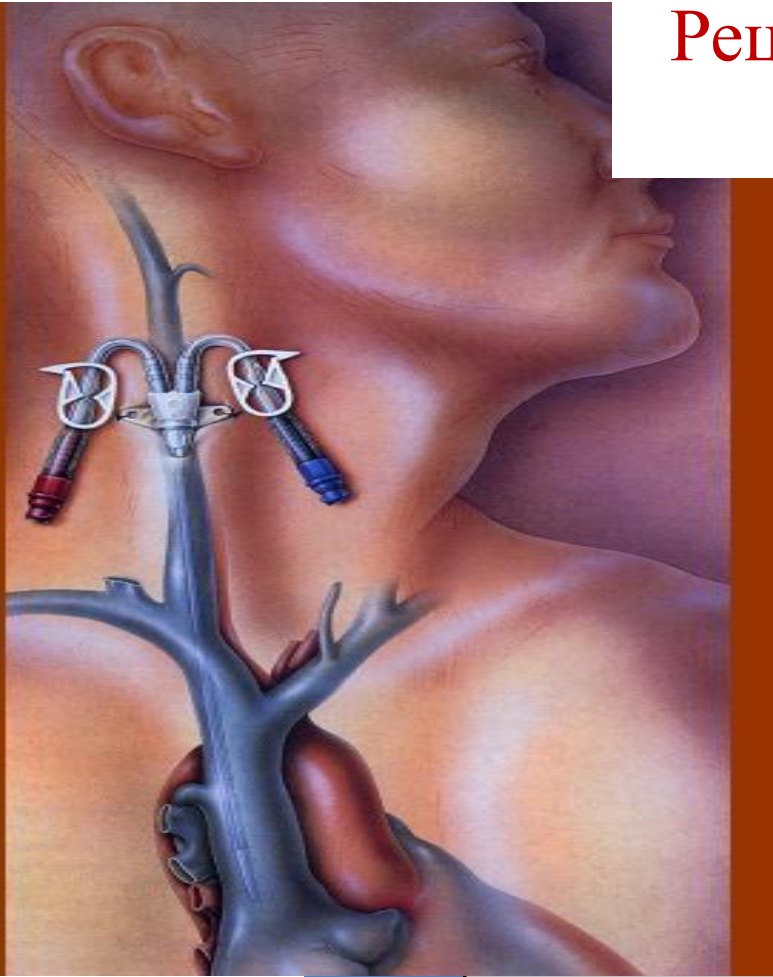
Высокообъемная гемофильтрация
требует применения

- 1) специальной аппаратуры
- 2) сосудистого доступа.

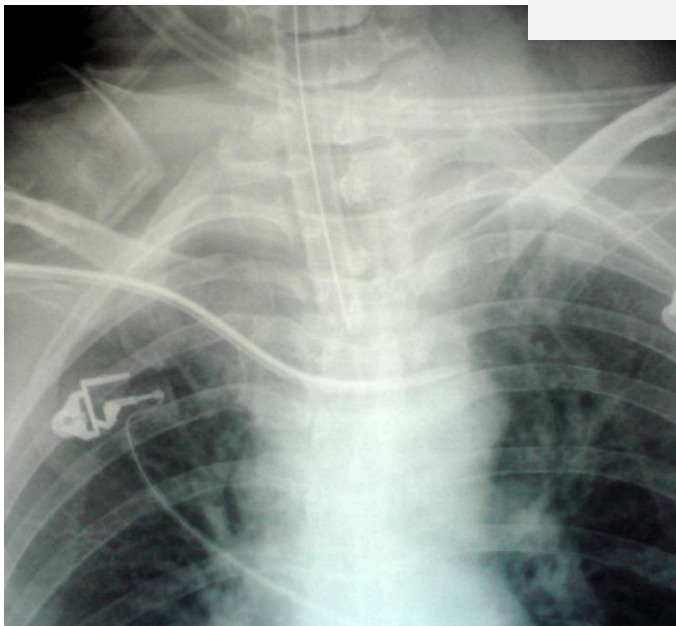




Рециркуляции в сосудистом доступе при использовании стандартного двухпросветного катетера

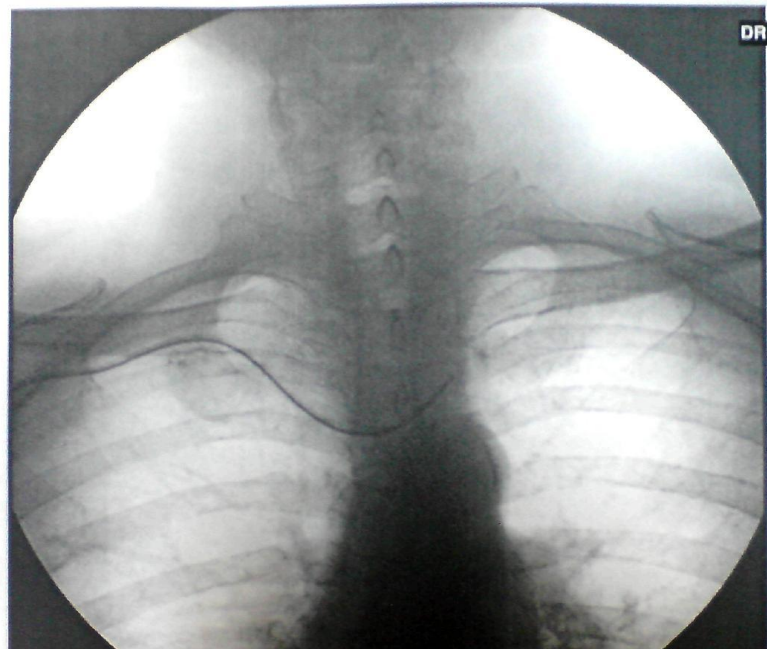


Дислокация перфузионного катетера



панов V.V.
10940/37
: 1948.01.07
0.06.25 11:27
1

kV:
mAs:
F:



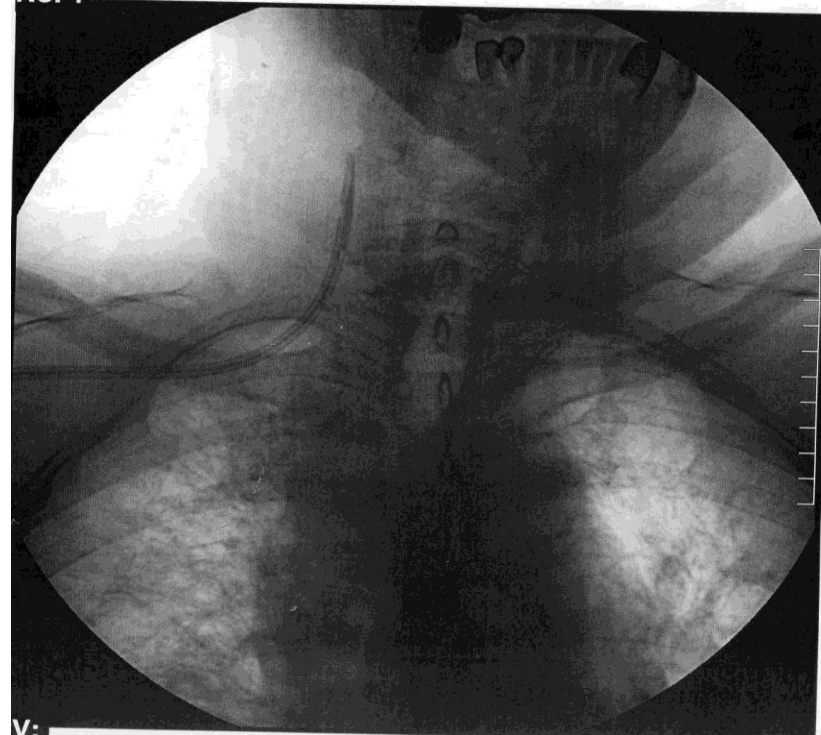
DR

ID: 1133/39
DoB: 1930.12.29

2364
DR - FLUOROSPOT H

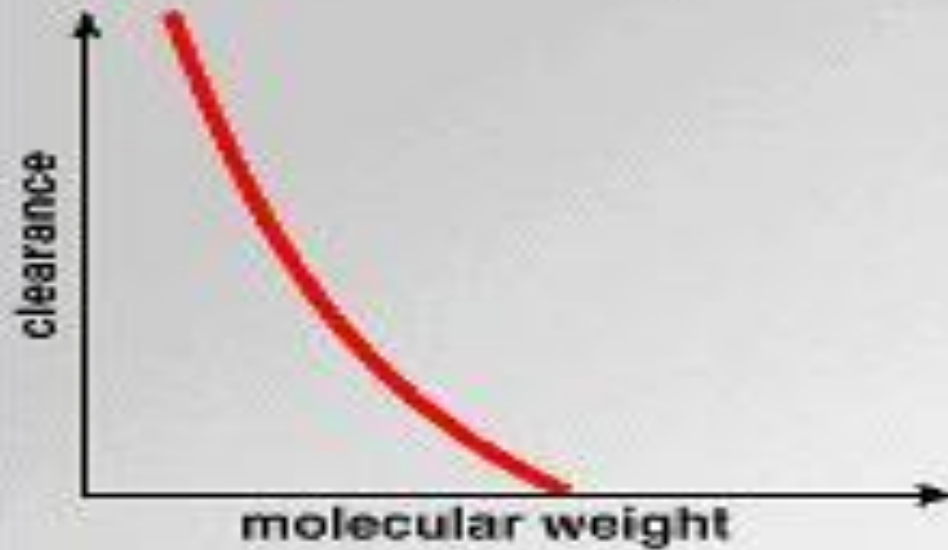
2007.02.03 18:15

No. 1

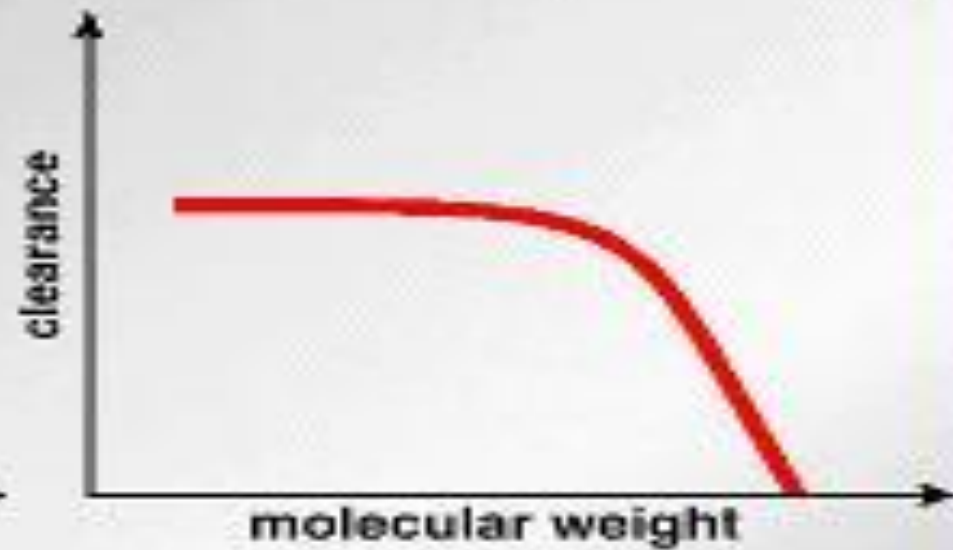


V:

Diffusive transport



Convective transport





Низкопоточный гемодиализ с применением **Ultraflux EMiC2** позволяет объединить преимущества конвективного и диффузионного массопереноса

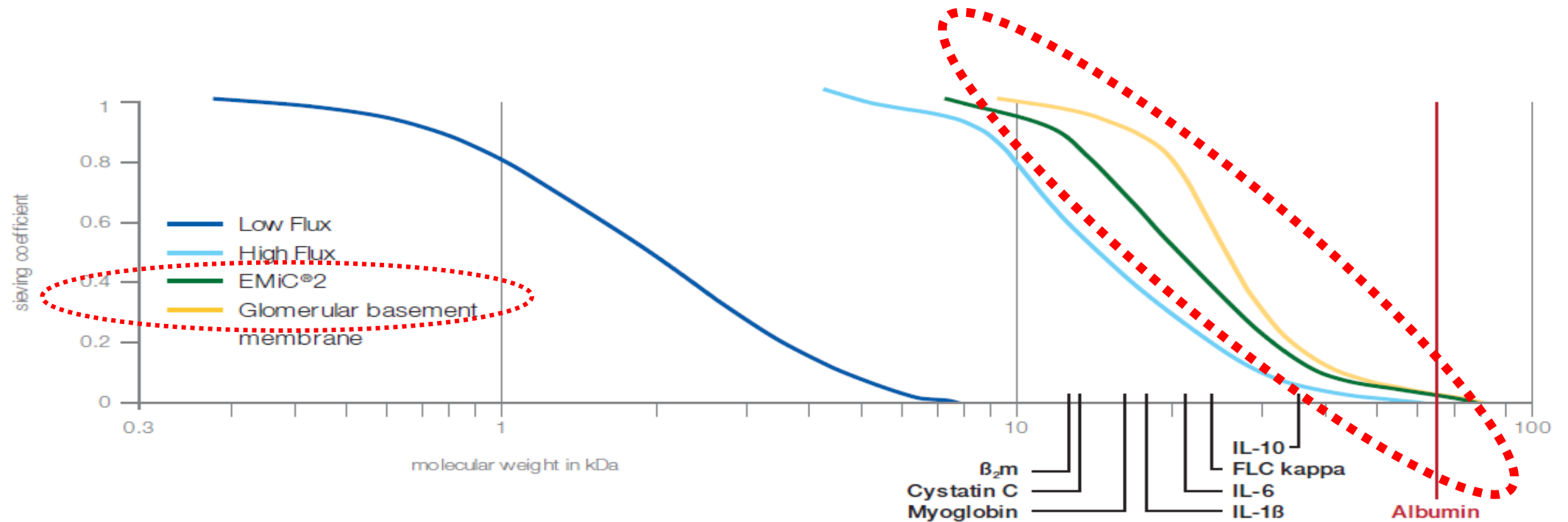
Enhanced Middle Molecule Clearance

Эффективное удаление средних молекул

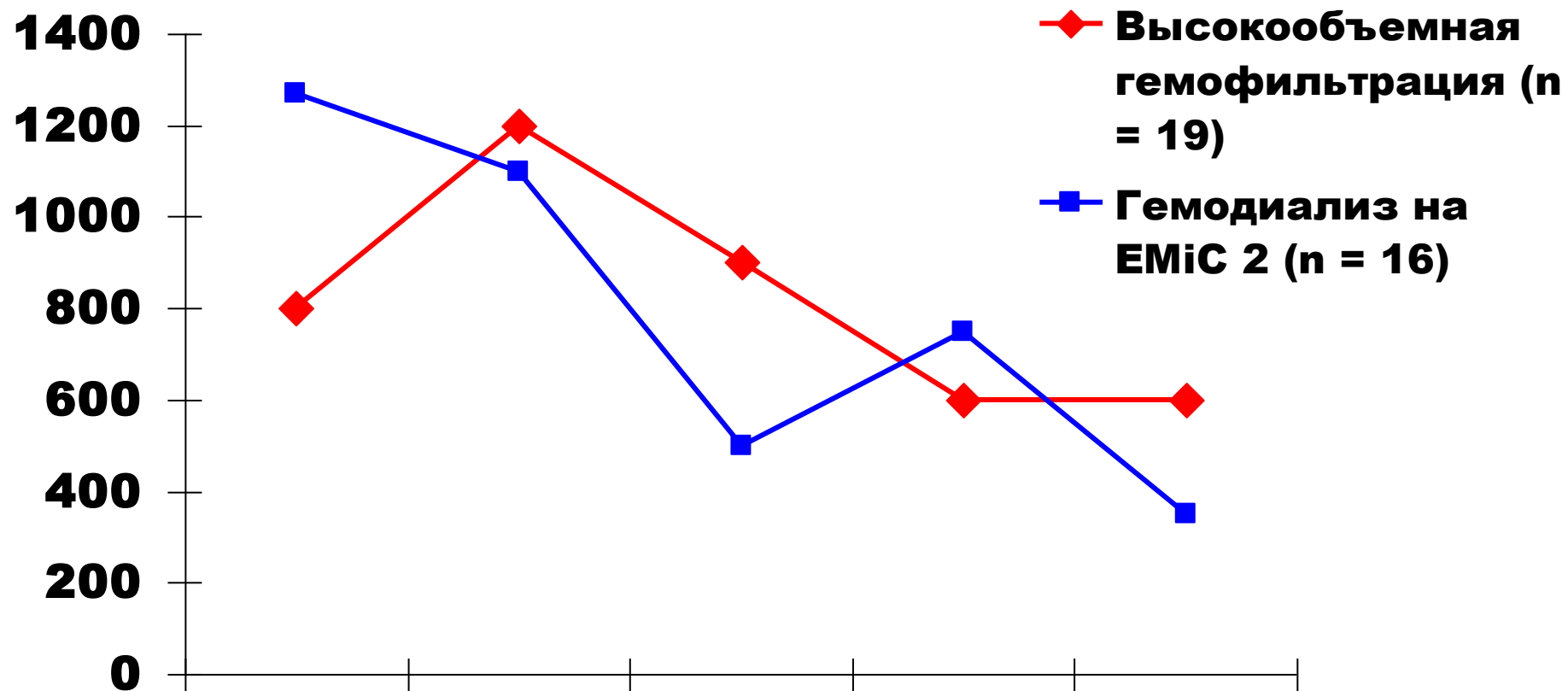
Ultraflux® EMiC®2

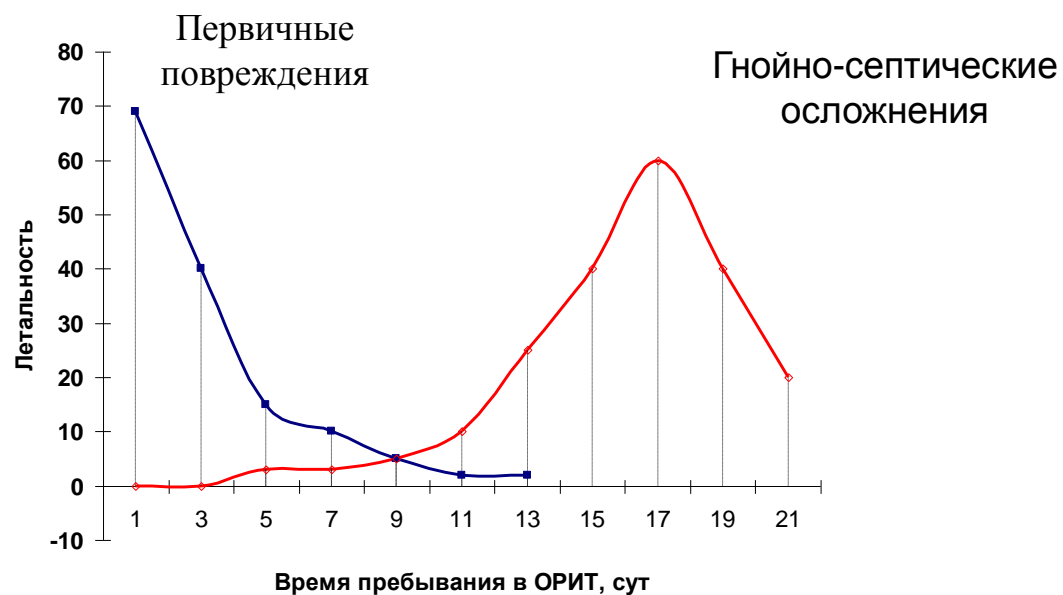
Сверхвысокопроницаемый капиллярный диализатор

Коэффициент просеивания Ultraflux® EMiC®2



Элиминация миоглобина при проведении высокообъемной гемофильтрации и гемодиализа с сверхвысокопроницаемым диализатором





Распределение летальности при ТСТ

Э.Н. Лебедев и др., НИИСП им. И.И. Джанелидзе, С.-Петербург

В настоящее время на первое место среди факторов, влияющих на уровень летальности при тяжелой сочетанной травме, выходят осложнения, связанные с развитием инфекции, – сепсис, септический шок и полиорганная недостаточность

Ермолов А.С., Соколов В.А. Гнойно-септические осложнения при сочетанной травме // Здоровье столицы - М., 2002.

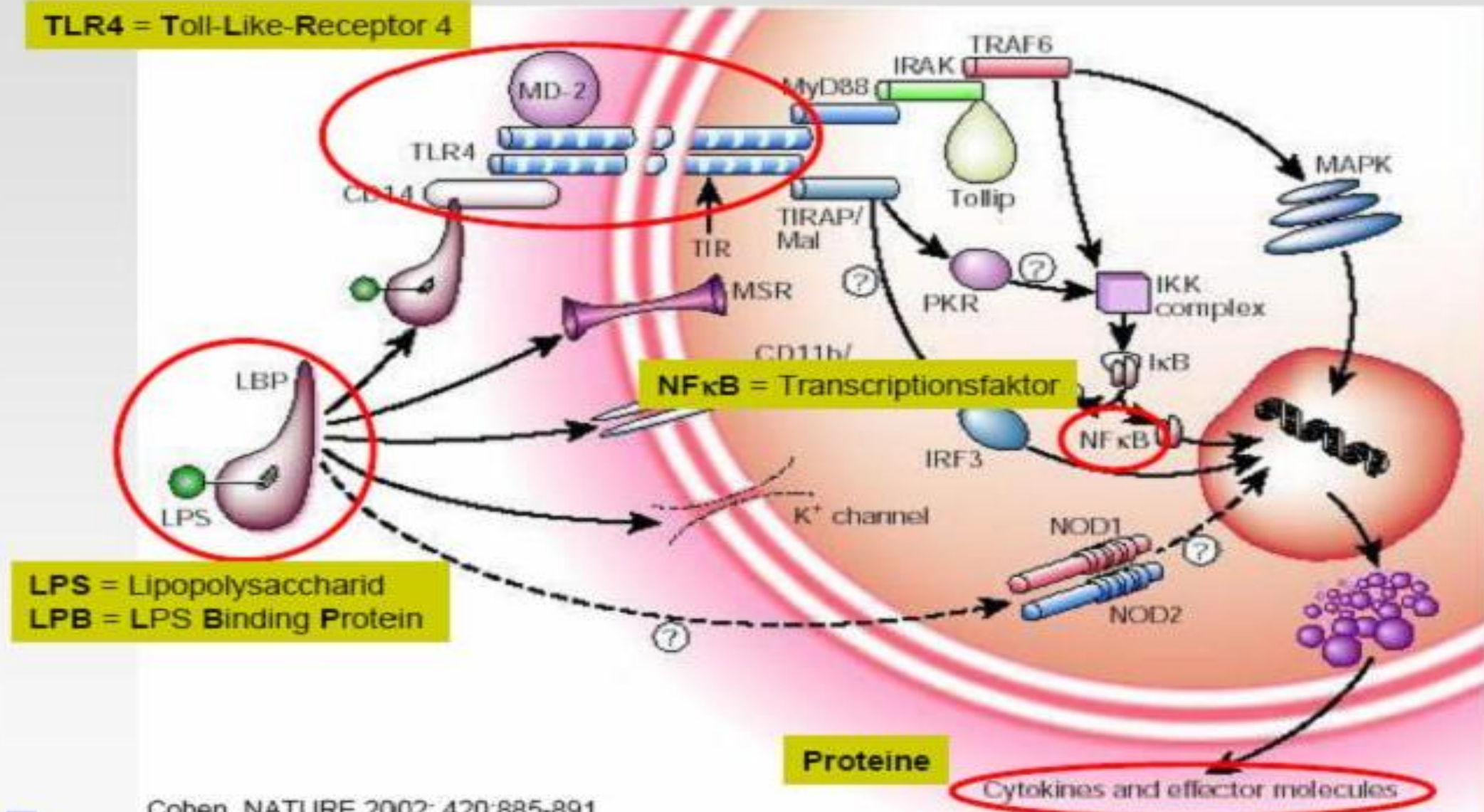
Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L.

**The gastrointestinal tract:
the "undrained abscess" of multiple
organ failure**

Ann. Surg. -1993. - Vol. 218, N2.-P. 111-119.

Endotoxin: Signalerkennung und -transduktion

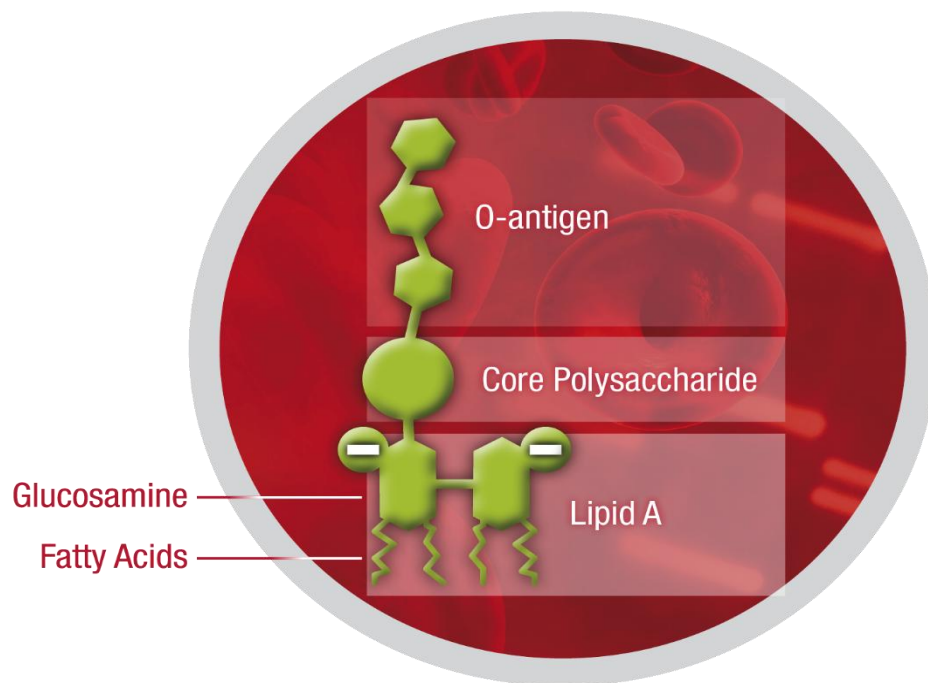
TLR4 = Toll-Like-Receptor 4



Селективная гемосорбция эндотоксина – целенаправленное воздействие на доказанное ключевое этиопатогенетическое звено



Пептидная сорбция



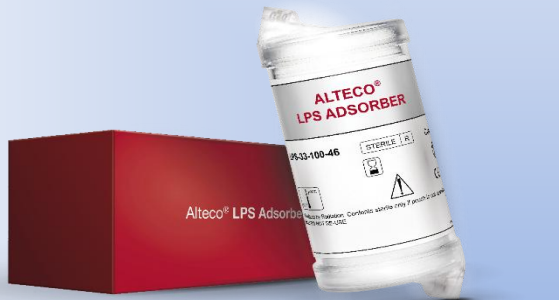
мол. масса от 2 до 1000 kDa
(в зависимости от размера O-антигена)



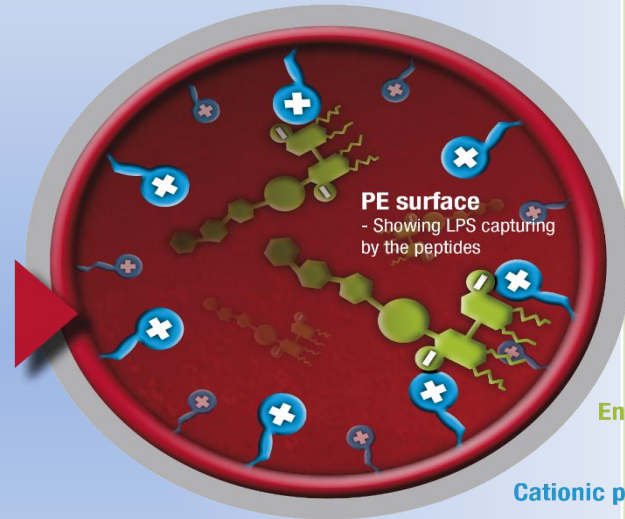
Полимиксин В

Селективные сорбенты для элиминации ЛПС

Alteco Medical AB, Lund, Sweden

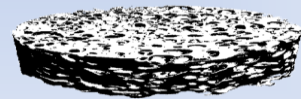


Pore in PE
(size: 100 micron)



Содержит пористые полиэтиленовые диски с которыми ковалентно связан синтетический катионный пептид, способный высокоаффинно связывать положительно заряженный липид-А.

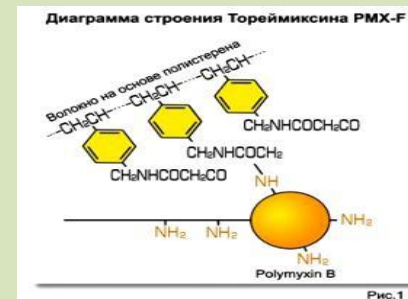
Диаметр пор диска - 100 мкм



TORAYMYXIN PMX-F Toray Industries Inc, Токио, Япония



В качестве лиганда применяется иммобилизированный полимиксин В, который ковалентно связан α -хлороацетамидеметилированным полистироном и полипропиленовым сопряженным волокном



Волокно PMX-F при малом диаметре (30-40 μm) и высокой пористости имеет большую площадь поверхности.

Волокна PMX-F через электронный микроскоп

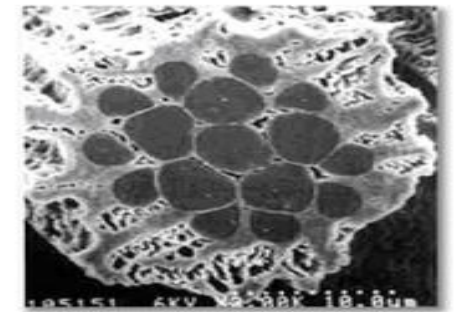
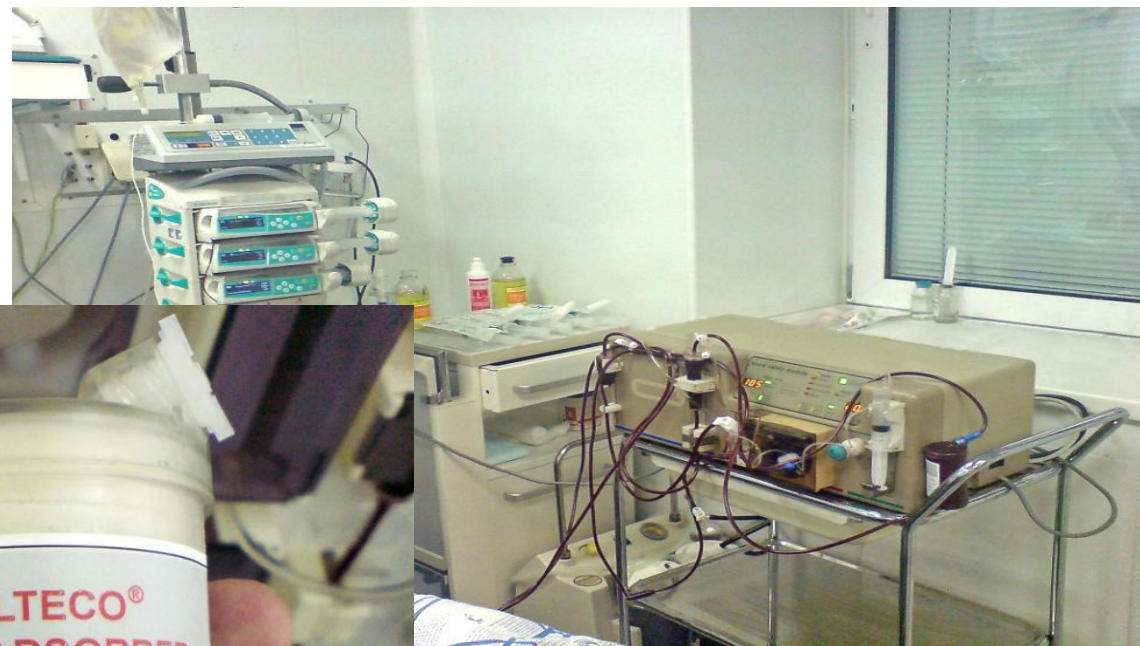
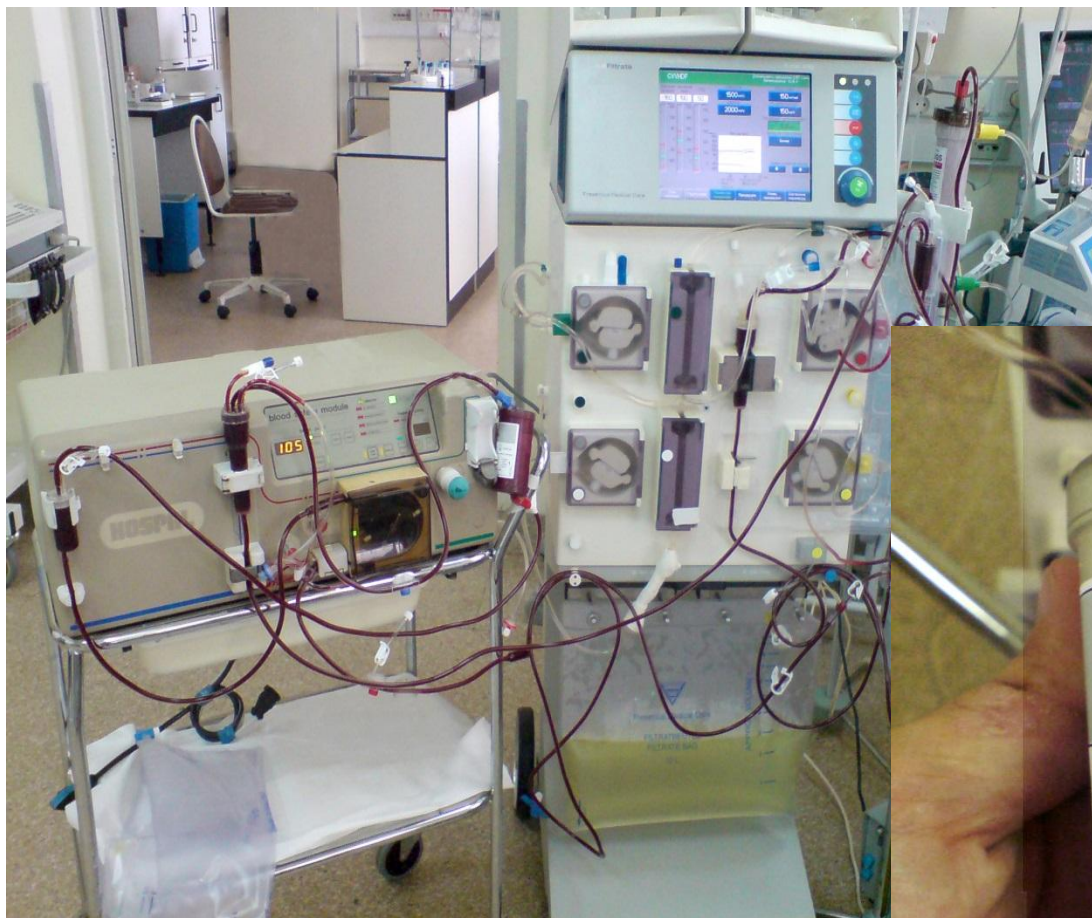


Рис.2

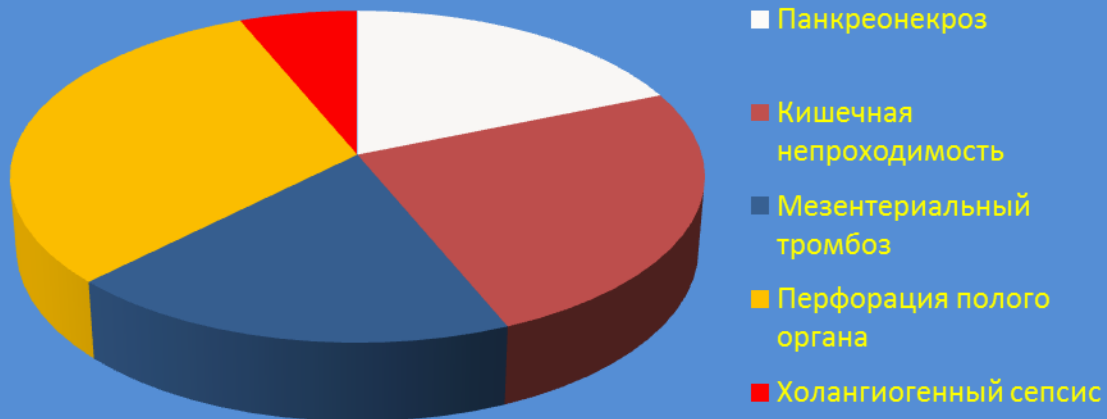


ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Кол-во больных (n)	29
Пол (М/Ж, n)	21/8
Возраст (годы)	52 ± 13
Оценка исходного состояния по SOFA (баллы)	18,2 ± 4,9

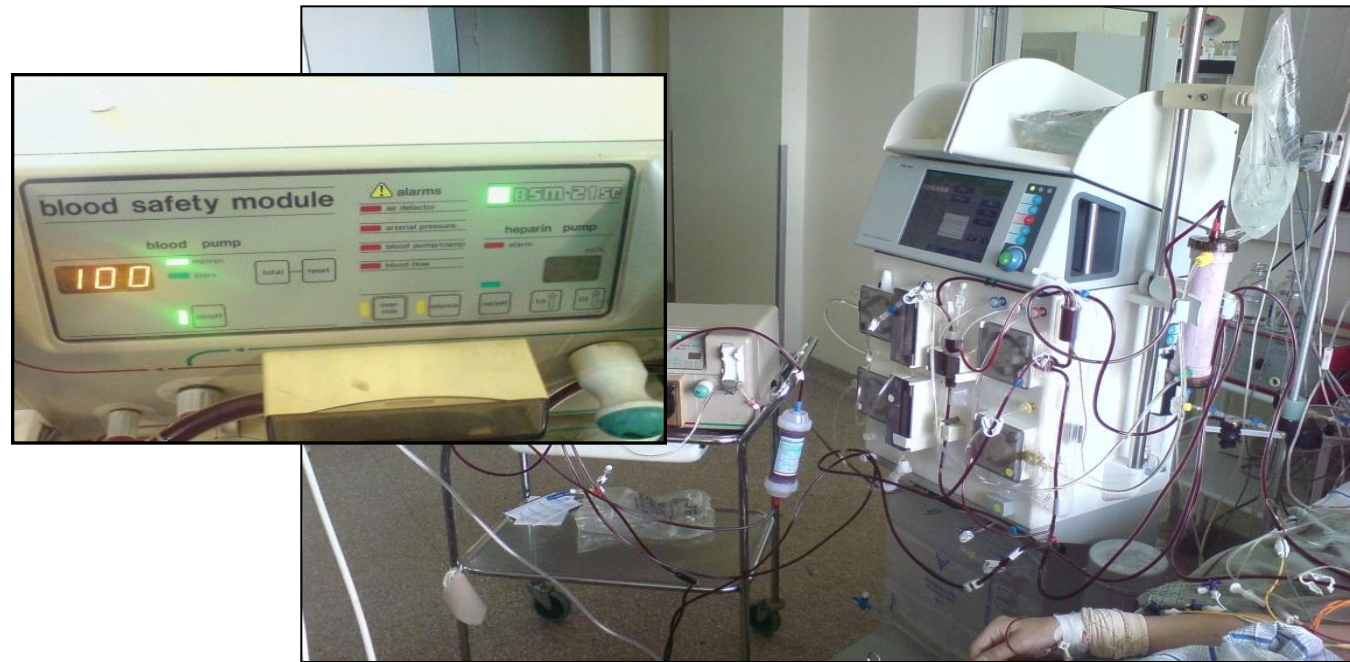
ЛПС-СОРБЦИЯ

Всего	72
Тип сорбента	Alteco
Длительность (часы)	3,4 ± 1,1



Аппарат

BSM-21sc (Gambro)
«Multifiltrate» (Fresenius)

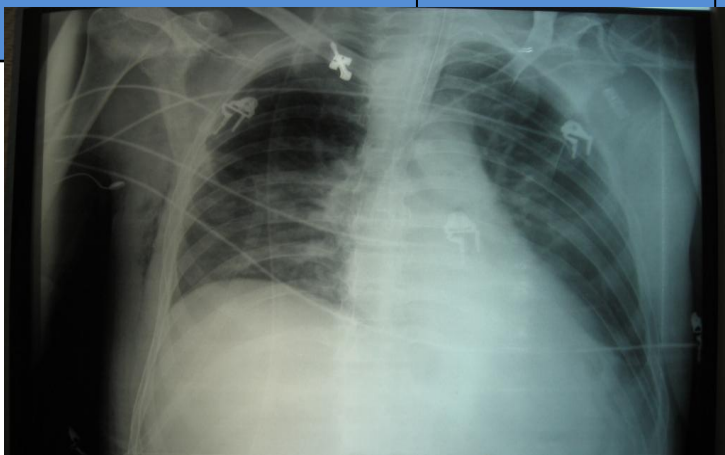


Влияние ЛПС-сорбции на показатели активности системного воспаления и периферическую гемодинамику

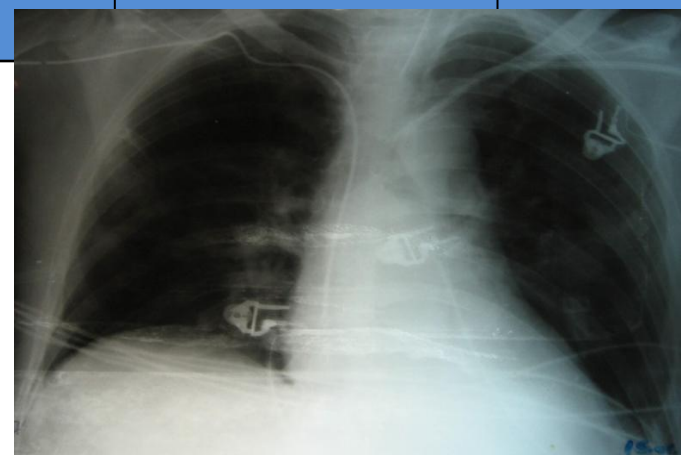
ПОКАЗАТЕЛИ	ЗНАЧЕНИЯ (M±σ)		
	Исходно	После сорбции	Кратность снижения
Эндотоксин (LAL-тест, EU/ml)	8,7 ± 4,3	3,14 ± 2,8*	2,4
Прокальцитонин (нг/мл)	23,7 ± 15	14,8 ± 8,9*	1,6
Общий лейкоцитоз	17,4 ± 9,3	13,2 ± 6,1*	1,3
ЛИИ (по Кальф-Калифу)	11,0 ± 4,3	7,3 ± 2,9*	1,5
Аксиллярная термометрия (° С)	38,5 ± 1,2	36,9 ± 0,8	-
САД (mmHg)	47,3 ± 22,3	64,4 ± 14,6	-
ЧСС (мин ⁻¹)	102 ± 47	88 ± 9,9*	-

*Различия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$

	Исходно	После гемосорбции	Через 12 часов	Через 24 часа
Индекс оксигенации	176	180	280	310
Индекс внесосудистой жидкости в легких ИВСВЛ (мл/кг)	19,7	12	7,9	7,3
Индекс проницаемости легочных капилляров ИПЛС [ИВСВЛ/(1/3*ИВГОК)]	1,8	1,18	0,95	0,87



Исходно



Через 36 часов

- Для оценки тканевой перфузии мы использовали прибор «Минимакс-Допплер-К», имеющий непрерывные, высокочастотные ультразвуковые датчики с частотой излучения 20,25 МГц, которые позволяют определять кровоток в ткани на глубине от 0 до 0,5 см и регистрировать скорость кровотока, равную нескольким мм/с . Диаметр рабочей части датчика, находящийся в непосредственном контакте с тканью, равен 1,5 мм . При этом оценивается гемодинамика в «срезе» ткани, а не в отдельном сосуде.
- Местом расположения датчика служит ногтевой валик среднего пальца кисти или стопы.





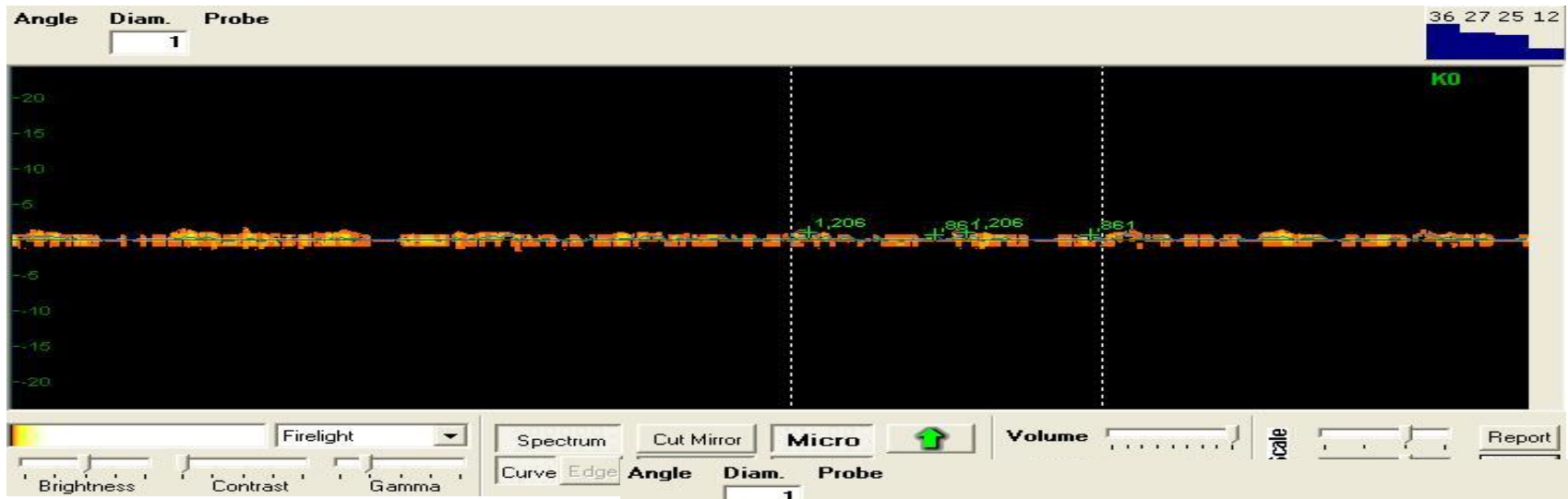
Мониторинг системной гемодинамики

ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ
в комбинации с
СЕЛЕКТИВНОЙ
ГЕМОСОРБЦИЕЙ

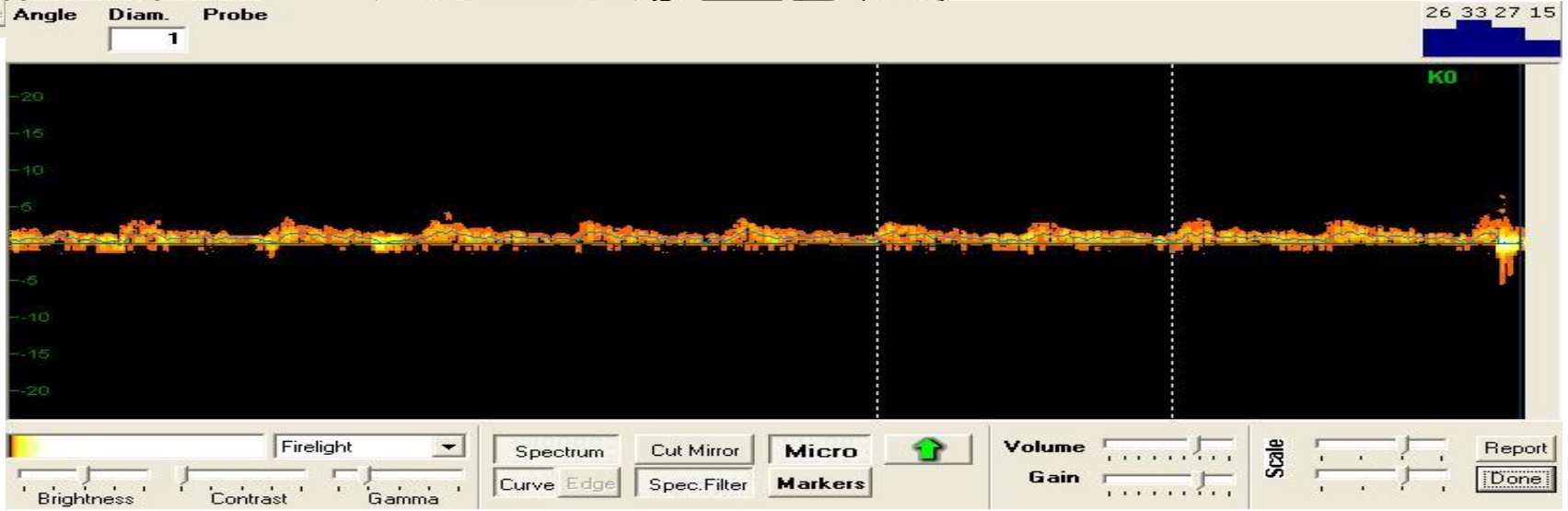
Мониторинг микроциркуляции

Влияние комбинированной экстракорпоральной детоксикации на ультразвуковые показатели тканевой перфузии

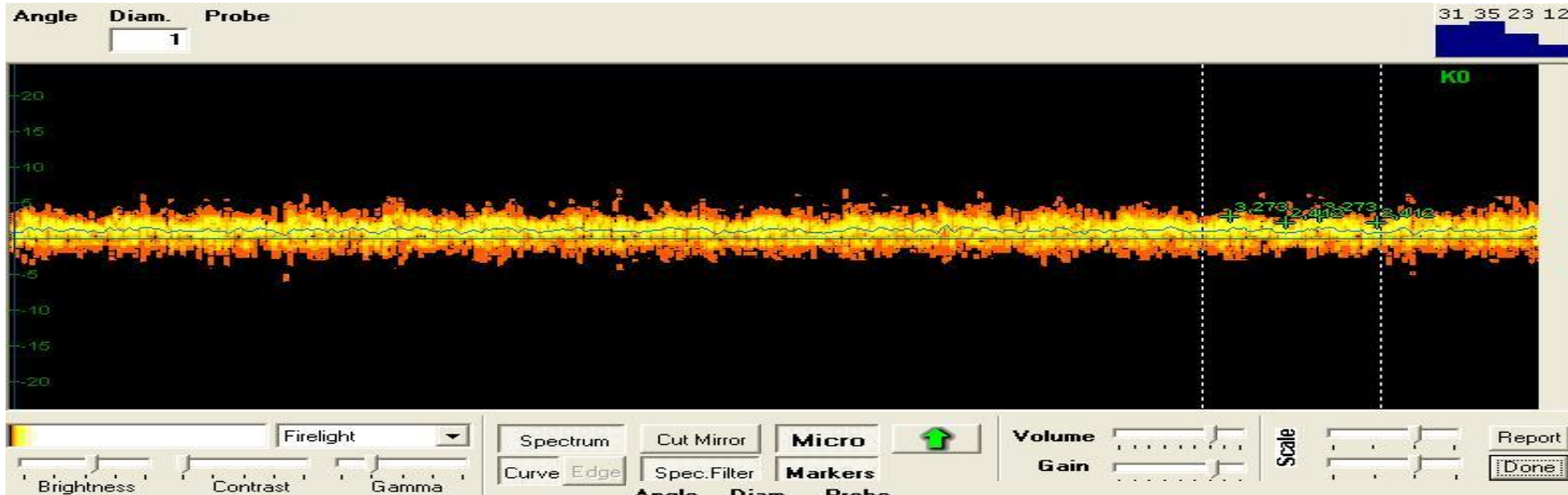
ПОКАЗАТЕЛИ	ЗНАЧЕНИЯ ($M \pm \sigma$)	
	Исходно	После завершения ЭКД
Средняя линейная скорость V_{am} (см/с)	$0,137 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,18^*$
Конечная диастолическая скорость V_{akd} (см/с)	$0,16 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,09^*$
Средняя объемная скорость Q_{am} (мл/мин)	$0,09 \pm 0,003$	$0,39 \pm 0,01^*$
Индекс пульсации	$1,87 \pm 0,13$	$1,13 \pm 0,09^*$
Индекс резистентности	$0,93 \pm 0,2$	$0,71 \pm 0,08$



Исходная доплерографическая картина

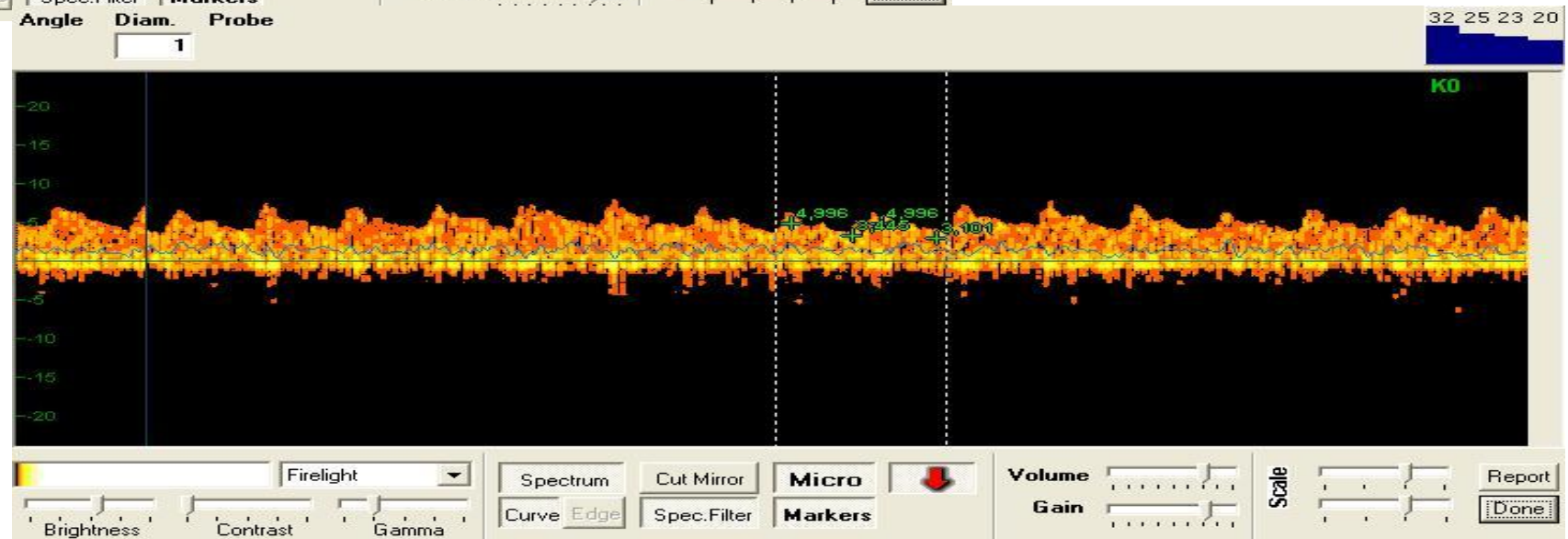


Допплерографическая картина после завершения ЭКД



Исходная доплеро-графическая картина

Допплерографическая картина после завершения ЭКД

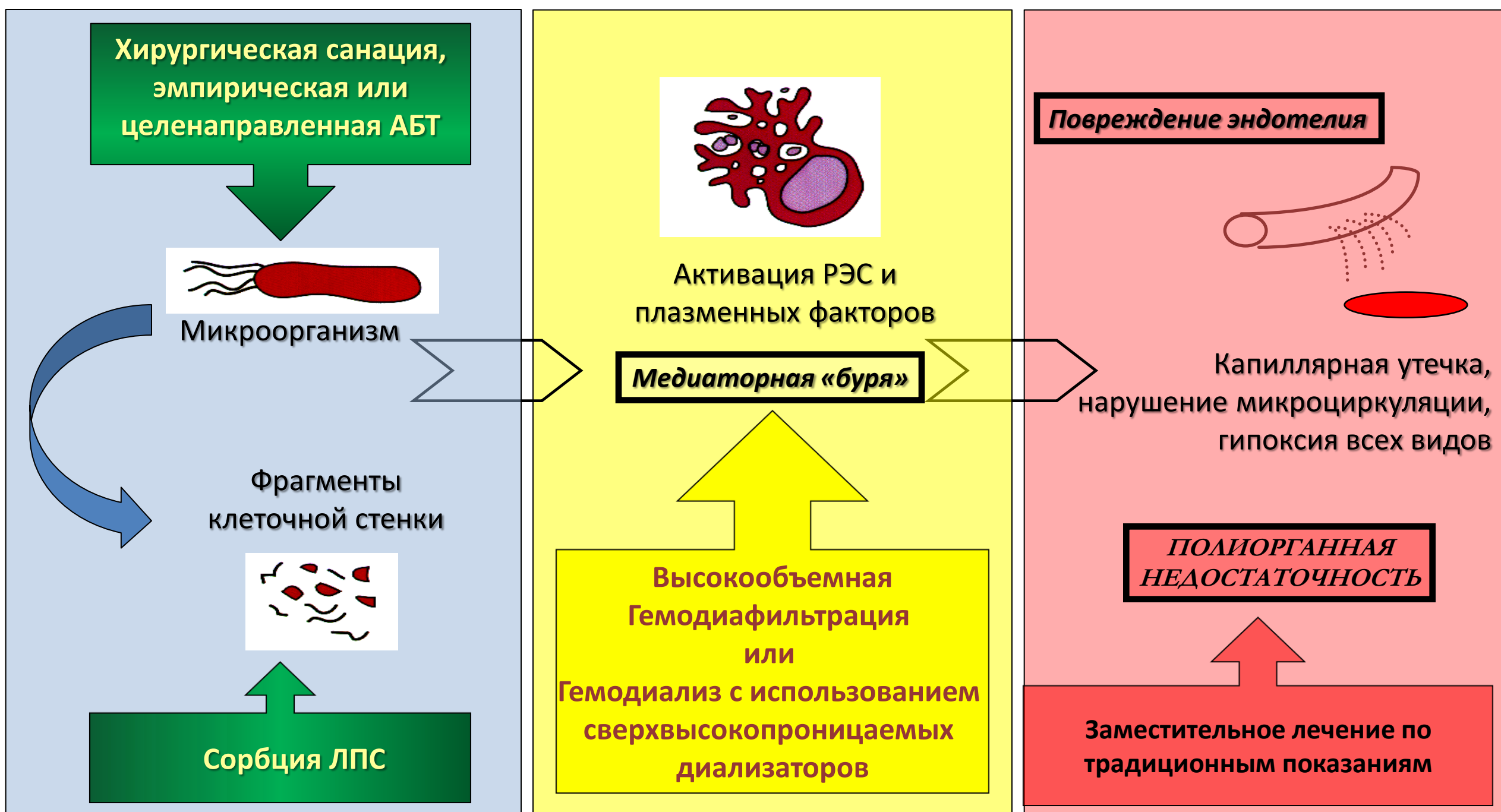


ВЫВОДЫ

- Высокообъемная гемофильтрация с замещением 90 мл/кг/час является эффективным средством стабилизации гемодинамики при септическом шоке, поэтому целесообразно её включение в комплекс противошоковой интенсивной терапии
- Использование сверхвысокопроницаемых диализаторов позволяет достичь сходных эффектов за счет диффузионного массопереноса и может быть рекомендовано особенно при продолжительном использовании или появлении сложностей с сосудистым доступом

ВЫВОДЫ

- При сепсисе, вызванном грамм (-) флорой наиболее эффективной представляется ранняя LPS-сорбция, которая возможно позволяет предотвратить развитие септического шока и (или) его тяжелых осложнений
- Для обоснованного применения LPS-сорбции следует включить определение эндотоксина и маркеров реакции на него (LAL-тест, ЕАА, пресепсин, и) в рутинную практику лабораторного мониторинга



- Дифференцированный выбор и своевременное проведение экстракорпоральной детоксикации при сепсисе и септическом шоке возможно позволяет предупредить развитие тяжелого повреждения органов и систем, полиорганной недостаточности



БЛАГОДАРЮ

ЗА

ВНИМАНИЕ !