



Диагностика и интенсивная
терапия тяжелого сепсиса и
септического шока в акушерской
клинике

(на основе международных
рекомендаций)

А.П.Колесниченко

18 апреля 2014, Красноярск

An hourglass is centered in the background of a dark rectangular box. The text is overlaid on the hourglass. The background of the entire slide is a blue sky with clouds and a sun on the left side.

Around every
3rd heartbeat
someone
dies of sepsis

СЕПСИС – одна из важнейших причин смертности от инфекционных заболеваний, несмотря на достижения в области вакцинации, антибиотиков и интенсивной терапии. СЕПСИС одна из основных причин смертности в ОРИТ.

Частота СЕПСИСА

- Частота СЕПСИСА удвоилась с 2000 по 2008 года
- Причины:
 - ✓ Чрезмерное применение антибиотиков и растущая антибиотико-резистентность
 - ✓ Взросление населения

Стадии СЕПСИСА

1. Неосложненный сепсис: состояние часто встречается, несколько миллионов случаев в год

2. Тяжелый сепсис: состояние сепсиса сопровождается органной недостаточностью

3. Септический шок: тканевая оксигенация недостаточна для нормального поддержания жизнедеятельности. Летальность при септическом шоке более 50% несмотря на интенсивную терапию в ОРИТ

Тяжелый сепсис и септический шок - основная причина смертности в ОРИТ*

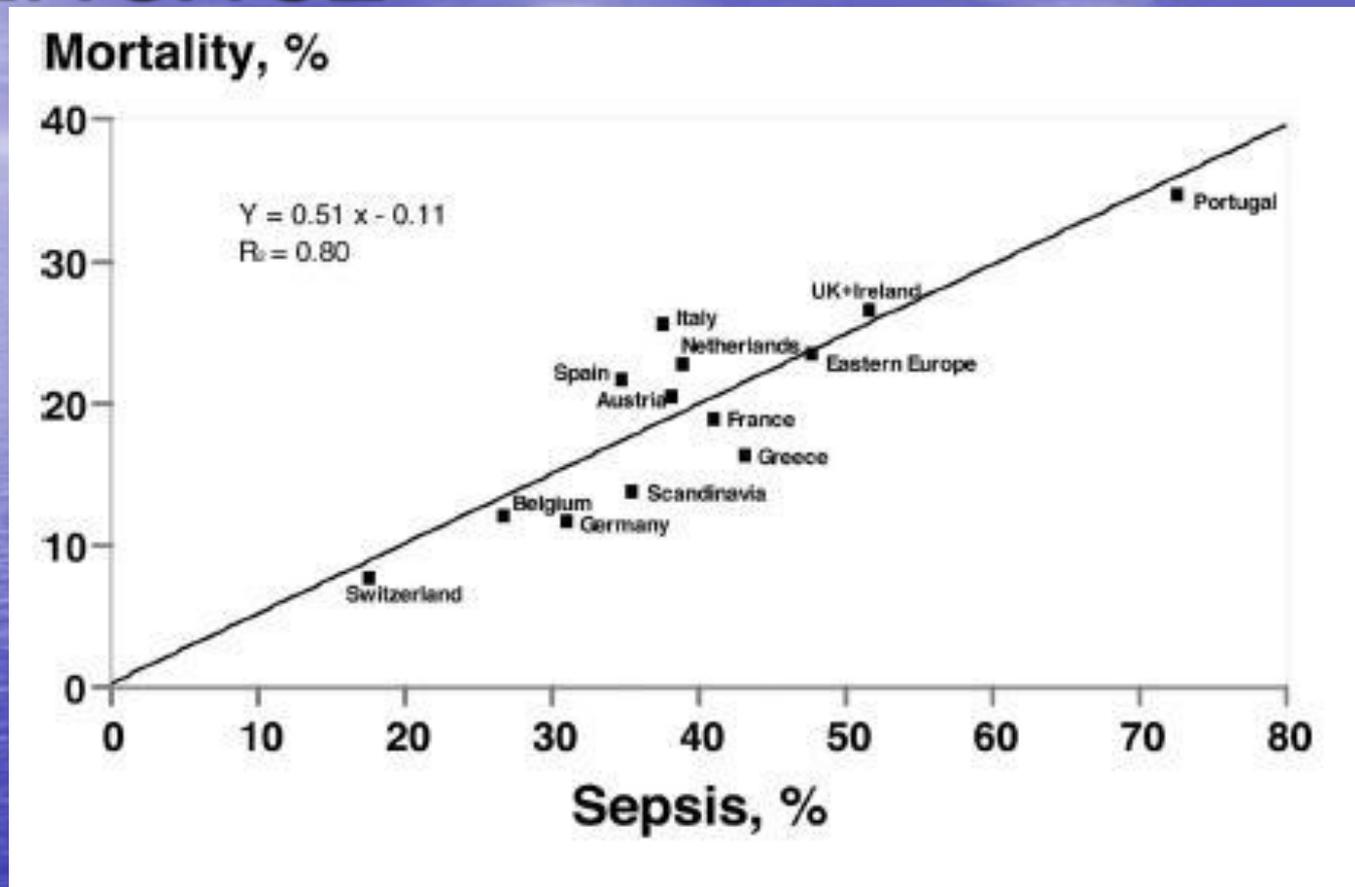
*за исключение кардио-реанимации

Частота СЕПСИСА

- ❖ Количество случаев
Грамм «-» тяжелого
сепсиса и септического
шока в год

регион	№ случаев тяжелого сепсиса и шока	Грамм "-" сепсис	Грамм "-"	Грамм "-"
			тяж. сепсис	шок
РФ+Европа	1 000 000	550 000	450 000	100 000
США	750 000	375 000	300 000	75 000

Летальность при СЕПСИСЕ



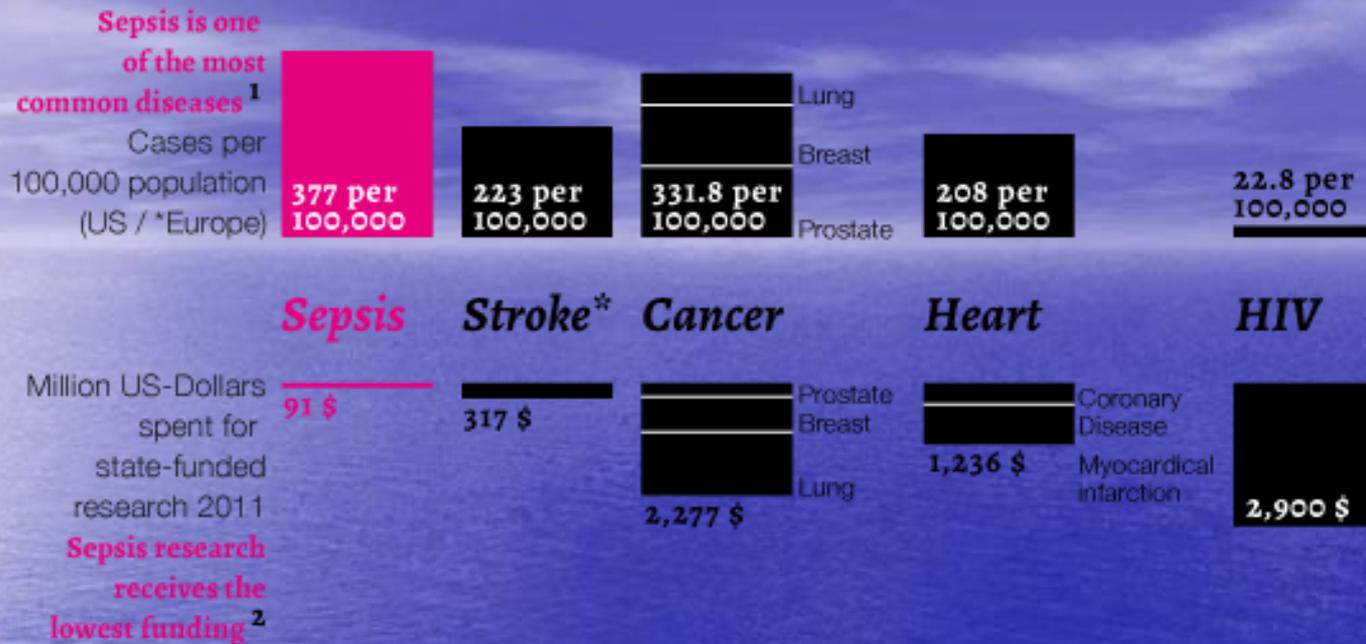
Journal of Critical Care "Sepsis in European Intensive Care Units: Results of the SOAP Study", Jean-Louis Vincent et al, 2006;34(2):344-353

Vincent et al,

Затраты на СЕПСИС

- **14,600,000,000 \$** - затраты на лечение СЕПСИСА в стационарах США в 2008
- **25,000 – 55,000 EURO** – затраты на лечение одного пациента с СЕПСИСОМ в Германии





СЕПСИС вызывает больше смертей, чем рак простаты, молочной железы и ВИЧ/СПИД вместе взятые. По оценочным данным ежегодно случается около 18 миллионов случаев СЕПСИСА ежегодно.

Эксперты считают, что СЕПСИС является причиной большинства смертей у людей с ВИЧ/СПИД, малярией, пневмонией и другими инфекциями или травмой.

После перенесенного СЕПСИСА качество жизни снижается за счет проблем с физическим, эмоциональным и психическом здоровьем.

Риск смерти в течение 5 лет после перенесенного СЕПСИСА удваивается.

Prof. Conrad Reinhard

Эпидемиология сепсиса в США

Systemic inflammatory response syndrome
(≥ 2 of the following)

Temperature, $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$

Pulse, $>90/\text{min}$

Respirations, $>20/\text{min}$

White cells, $>12,000$
or $<4000/\text{mm}^3$ or
 $>10\%$ band forms

Septic shock

(severe sepsis plus refractory hypotension)

200,000 cases

Severe sepsis

(sepsis plus organ failure)

300,000 cases

Sepsis

(systemic inflammatory response syndrome plus evidence of infection)

400,000 cases

Crude mortality

45%

20%

15%

Number of deaths annually

90,000

60,000

60,000

Total:
210,000

- About SSC
- History
- Leadership
- SSC Collaborative
- Guidelines
- Bundles
- Data Collection
- Resources
- Implement/Improve
- Contact

[Surviving Sepsis Campaign](#) > [About SSC](#) > [Leadership](#)

Leadership

Representatives from the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine provide direction for the Surviving Sepsis Campaign.

Executive Committee



Jean-Daniel Choche, MD
 (Co-Chair)
 Hôpital Cochin
 Paris, France



Daniel De Backer
 Department of Intensive Care
 Erasme University Hospital
 Brussels, Belgium



J. Christopher Harmer, MD, FCCM
 Professor of Medicine at Mayo Clinic
 Associate Chair for Education and Innovation,
 Department of Medicine, and Associate Director for
 Education,
 Program in Translational Immunobiology and Biodefense



Mitchell M. Levy, MD, FCCM
 Professor of Medicine and Division Chief,
 Pulmonary and Critical Care Medicine
 Alpert Medical School of Brown University
 Medical Director, MICU, Rhode Island
 Hospital,
 Providence, Rhode Island, USA



Andrew Rhodes, FRC1, FRCR, FRCM
 Clinical Director of Critical Care
 St George's Healthcare NHS Trust
 London, United Kingdom



Carol Thompson, PhD, CCRN, FCCM
 Professor of Critical Care Nursing
 University of Tennessee Health Science
 Center
 Memphis, Tennessee, USA

Steering Committee



Andrew Rhodes, FRC1, FRCR, FRCM
 Co-Chair
 Clinical Director Critical Care
 St George's Healthcare NHS Trust
 London, United Kingdom



Mitchell M. Levy, MD, FCCM
 Co-Chair
 Professor of Medicine and Division Chief,
 Pulmonary and Critical Care Medicine
 Alpert Medical School of Brown University
 Medical Director, MICU, Rhode Island
 Hospital,
 Providence, Rhode Island, USA



Richard Beale, FRCR, FRCM
 Clinical Director for Perioperative, Critical Care
 and Pain Services & Consultant Intensivist
 Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
 London, United Kingdom



M. Phillip Dellinger, MD, MCCM, FCCP
 Acting Chair & Chief of Department of
 Medicine
 Head, Division of Critical Care Medicine
 Cooper University Hospital
 Camden, New Jersey



Christa A. Schorr, RN, MSN, FCCM
 Director of Quality Improvement and Research Database
 Program Director Critical Care Clinical Trials
 Department of Medicine
 Cooper University Hospital
 Camden, New Jersey



Ricard Ferrer Hock, MD, PhD
 Chief of the Intensive Care Department
 Hospital Universitari Mútua de Terrassa
 Terrassa, Spain



Sean H. Townsend, MD
 Vice President of Quality & Safety
 California Pacific Medical Center
 San Francisco, California, USA



Surviving Sepsis Campaign

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (2012)

- Необходимость в надежной информации о клинической эффективности лечебно-диагностических подходов у пациентов с сепсисом привела к созданию клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины (SSC4, SSC 8). В феврале 2013 была опубликована последняя редакция (SSC12).
- Разработка этих протоколов спонсировалась 30 авторитетными международными медицинскими обществами и ассоциациями с участием 68 экспертов по проблеме сепсиса, в том числе 9 специалистов педиатрического профиля.

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

R. Phillip Delinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean N. Carlet, MD; Julian Bion, MD; Margaret M. Parker, MD; Roman Joeschke, MD; Konrad Reinhart, MD; Dorak C. Angus, MD, MPH; Christian Brun-Buisson, MD; Richard Beale, MD; Thierry Calandra, MD, PhD; Jean-Francois Dhainaut, MD; Horwig Gerlach, MD; Maurice Harvey, RN; John J. Marini, MD; John Marshall, MD; Marco Ranieri, MD; Graham Ramsay, MD; Jonathan Searnsky, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean Townsend, MD; Jeffrey S. Vander, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee

Objective: To provide an update to the original Surviving Sepsis Campaign clinical management guidelines, "Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock," published in 2004.

Design: Modified Delphi method with a consensus conference of 55 international experts, several subsequent meetings of subgroups and key individuals, teleconferences, and electronic-based discussion among subgroups and among the entire committee. This process was conducted independently of any industry funding.

Methods: We used the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system to grade assessment of quality of evidence from high (A) to very low (D) and to determine the strength of recommendations. A strong recommendation (1) indicates that an intervention's desirable effects clearly outweigh its undesirable effects (risk, burden, cost) or clearly do not. Weak recommendations (2) indicate that the trade-off between desirable and undesirable effects is less clear. The grade of strong or weak is considered of greater clinical importance than a difference in either level of quality of evidence. In areas without complete agreement, a formal process of resolution was developed and applied. Recommendations are grouped into those directly targeting severe sepsis, recommendations targeting general care of the critically ill patient that are considered high priority in severe sepsis, and pediatric considerations.

Results: Key recommendations, listed by category, include early goal-directed resuscitation of the septic patient during the first 6 hrs after recognition (1C); blood cultures before antibiotic therapy (1C); imaging studies performed promptly to confirm potential source of infection (1C); administration of broad-spectrum antibiotic therapy within 1 hr of diagnosis of septic shock (1B) and severe sepsis without septic shock (1D); reassessment of antibiotic therapy with microbiology and clinical data to narrow coverage, when appropriate (1C); a usual 7–10 days of antibiotic therapy guided by clinical response (1D); source control with attention to the balance of risks and benefits of the chosen method (1C); administration of either crystalloid or colloid fluid resuscitation (2B); field challenge to restore mean circulatory filling pressure (1C); reduction in rate of fluid administration with rising filling pressures and no improvement in tissue perfusion (1C); vasopressor preference for norepinephrine or dopamine to maintain an initial target of mean arterial pressure ≥ 65 mm Hg (1C); dobutamine inotropic therapy when cardiac output remains low despite fluid resuscitation and combined inotropic/vasopressor therapy (1C); stress-dose steroid therapy given only in septic shock after fluid

pressure is identified to be poorly responsive to fluid and vasopressor therapy (2C); recombinant activated protein C in patients with severe sepsis and direct assessment of high risk for death (2B except 2C for postoperative patients), in the absence of tissue hypoperfusion, coronary artery disease, or acute hemorrhage, target a hemoglobin of 7–9 g/dL (1B); a low tidal volume (1B) and limitation of inspiratory plateau pressure strategy (1C) for acute lung injury (ALI/acute respiratory distress syndrome (ARDS)); application of at least a minimal amount of positive end-expiratory pressure in acute lung injury (1C); head of bed elevation in mechanically ventilated patients unless contraindicated (1B); avoiding routine use of pulmonary artery catheters in ALI/ARDS (1A); to decrease days of mechanical ventilation and ICU length of stay, a conservative fluid strategy for patients with established ALI/ARDS who are not in shock (1C); protocols for weaning and extubation/analgesia (1B); using either intermittent bolus reduction or continuous infusion sedation with daily interruptions or lightening (1B); avoidance of neuro-muscular blockers, if at all possible (1B); institution of glycemic control (1B), targeting a blood glucose < 180 mg/dL after initial stabilization (2C); equivalence of continuous veno-veno hemofiltration or intermittent hemodialysis (2B); prophylaxis for deep vein thrombosis (1A); use of stress ulcer prophylaxis to prevent upper gastrointestinal bleeding using H2 blockers (1A) or proton pump inhibitors (1D) and consideration of limitation of support where appropriate (1D). Recommendations specific to pediatric severe sepsis include greater use of physical examination therapeutic end points (2C); dopamine as the first drug of choice for hypotension (2C); steroids only in children with suspected or proven adrenal insufficiency (2C); and a recommendation against the use of recombinant activated protein C in children (1B).

Conclusions: There was strong agreement among a large cohort of international experts regarding many level 1 recommendations for the best current care of patients with severe sepsis. Evidence-based recommendations regarding the acute management of sepsis and septic shock are the first step toward improved outcomes for this important group of critically ill patients. (Crit Care Med 2008; 36:296–327)

Key Words: sepsis; severe sepsis; septic shock; sepsis syndrome; infection; Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE); guidelines; evidence-based medicine; Surviving Sepsis Campaign; sepsis bundles

From Cooper University Hospital, Camden, NJ (RFD); Rhode Island Hospital, Providence, RI (MM); Hospital Sant-Josep, Park, France (JNC); Birmingham University, Birmingham, UK (JC); Sunny at Sunnybrook, Sunnybrook, ON (MVP); McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada (FR); Friedrich-Schiller-University of Jena, Jena, Germany (JR); University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA (DC); Hospital Harel Montefiore, Paris (SB); Guy's and St Thomas' Hospital Trust, London, UK (JA); Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland (TC); French Agency for Evaluation of Research and Higher Education, Paris, France (JFD); Vivante-Klinikum Neukölln, Berlin, Germany (HA); Consultants in Critical Care, Inc, Glen Rock, NY (MH); University of Minnesota, St. Paul, MN (JUM); St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada (JLV); Università di Torino, Torino,

Italy (MR); Nord-Helmsdröm Health Trust, Halmstad, Sweden, UK (GR); The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD (JS); Massachusetts General Hospital, Boston, MA (JTT); Rhode Island Hospital, Providence, RI (ST); Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, IL (SK); The Methodist Hospital, Houston, TX (JL); Erasmus University Hospital, Brussels, Belgium (JLV).

Sponsoring organizations: American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Intensive Care Medicine; European Society of Intensive Care Medicine; European Society of Intensive Care Medicine; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical

Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Participation and endorsement by the German Sepsis Society and the Latin American Sepsis Institute. Sponsor of 2004 guidelines: "Sponsors of 2004 guidelines who did not participate formally in revision process. Members of the 2008 SSC Guidelines Committee are listed in Appendix 1. Appendix 1 provides author disclosure information.

Also published in *Intensive Care Medicine* (January 2008).

For information regarding this article, E-mail: Delinger-Phillip@CooperHealth.edu

Copyright © 2007 by the Society of Critical Care Medicine

DOI: 10.1097/01.CCM.0000248158.12101.41



GSA
GLOBAL SEPSIS ALLIANCE



[GSA Home](#)

[About the GSA](#)

[GSA Members](#)

[GSA Funding](#)

[GSA News and Info](#)

[Contact](#)

Contact

Please direct all inquiries to GSA's Chairman of the Board:

Prof. Dr. Konrad Reinhart

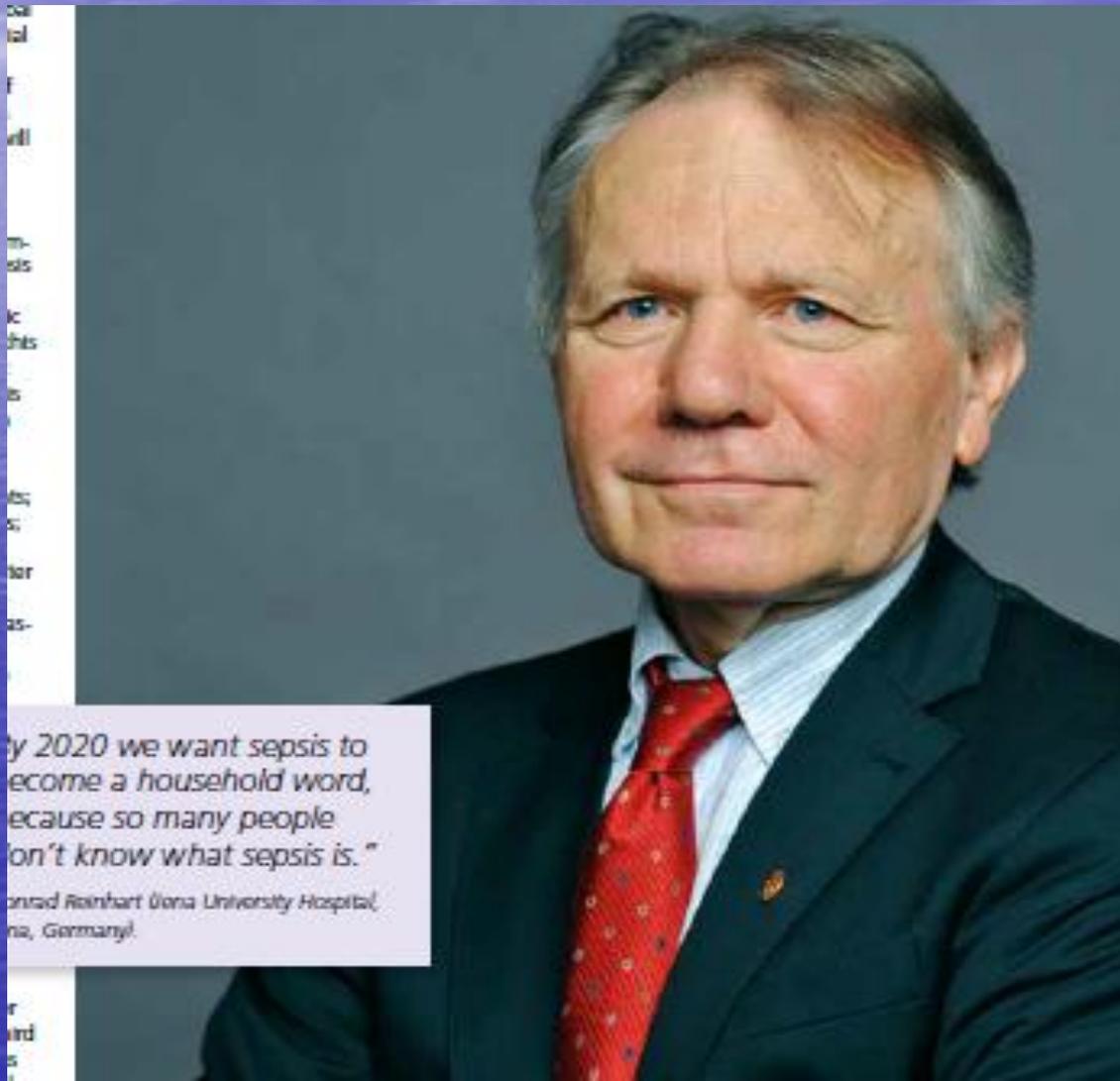
Director Clinic for Anaesthesiology and Intensive Care

Erlanger Allee 101

07747 Jena

Germany

Tackling sepsis on a global scale



By 2020 we want sepsis to become a household word, because so many people don't know what sepsis is."

Conrad Reinhart Ülena University Hospital, Ülena, Germany).



'Stop Sepsis, Save Lives'

A Global issue requires a world-wide effort...

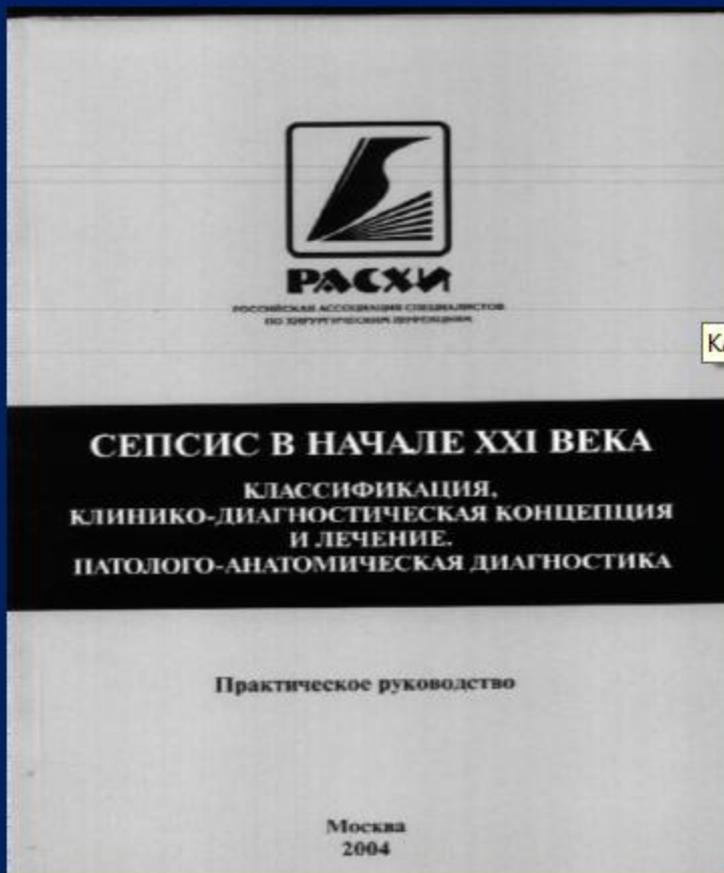
First World Sepsis Day to be launched

- *Killer claims 10,000 lives worldwide every single day*
- *Sepsis is on the increase: 8-13% annual increase in the developed world*
- *One of the most pressing healthcare challenges faced by the world today*

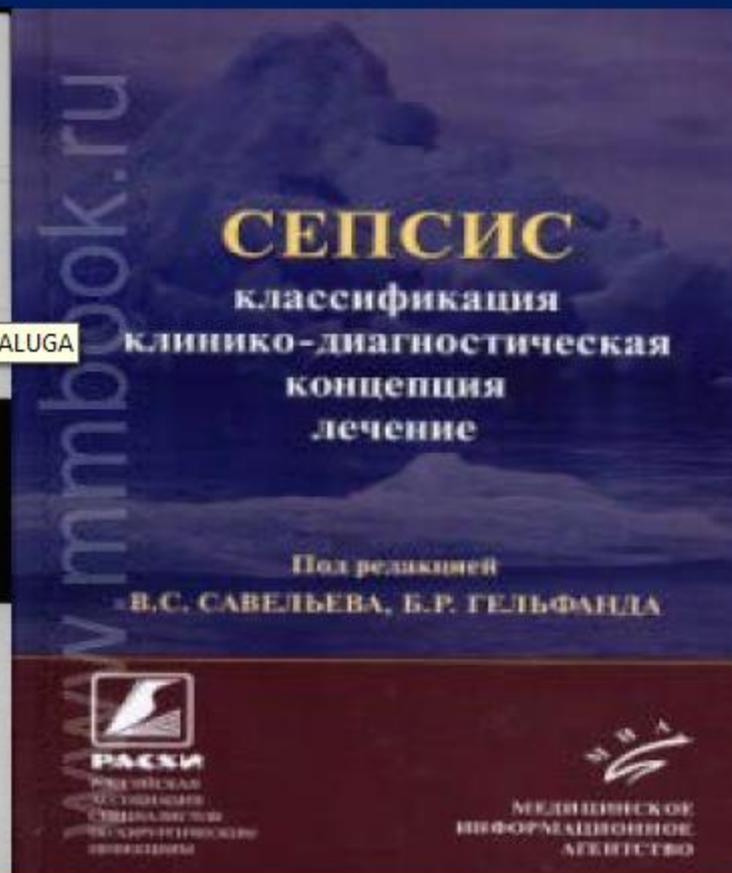
International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, 13:00, 20th March 2012:

Sepsis is a global medical emergency, killing over 10,000 people worldwide every single day: a figure World Sepsis Day on September 13th 2012 aims to tackle.

РАСХИ



KALUGA





RSF: Russian Sepsis Forum

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ РОССИЙСКОГО СЕПСИС ФОРУМА

СЕПСИС – ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ПРИЧИНА СМЕРТИ:

- криптогенный сепсис;
- сепсис, связанный с инфузией, трансфузией, иммунизацией, лечебной инъекцией;
- сепсис при поверхностной травме;
- сепсис в родах, после родов и аборта;
- пупочный сепсис, сепсис новорождённых;
- инфекционный (бактериальный, септический) эндокардит.



Роджер К. Боун
(Roger C. Bone, 1941-1997)

ССВО (SIRS)

- Системный воспалительный ответ отличается тяжелым клиническим течением, характеризуется двумя или более следующими признаками: температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, ЧСС > 90 в минуту, частота дыхания > 20 в минуту или $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$, лейкоциты $> 12000 \text{ кл/мл}^3$ или незрелые формы $> 10\%$

Стадии ССВО (S I R S)

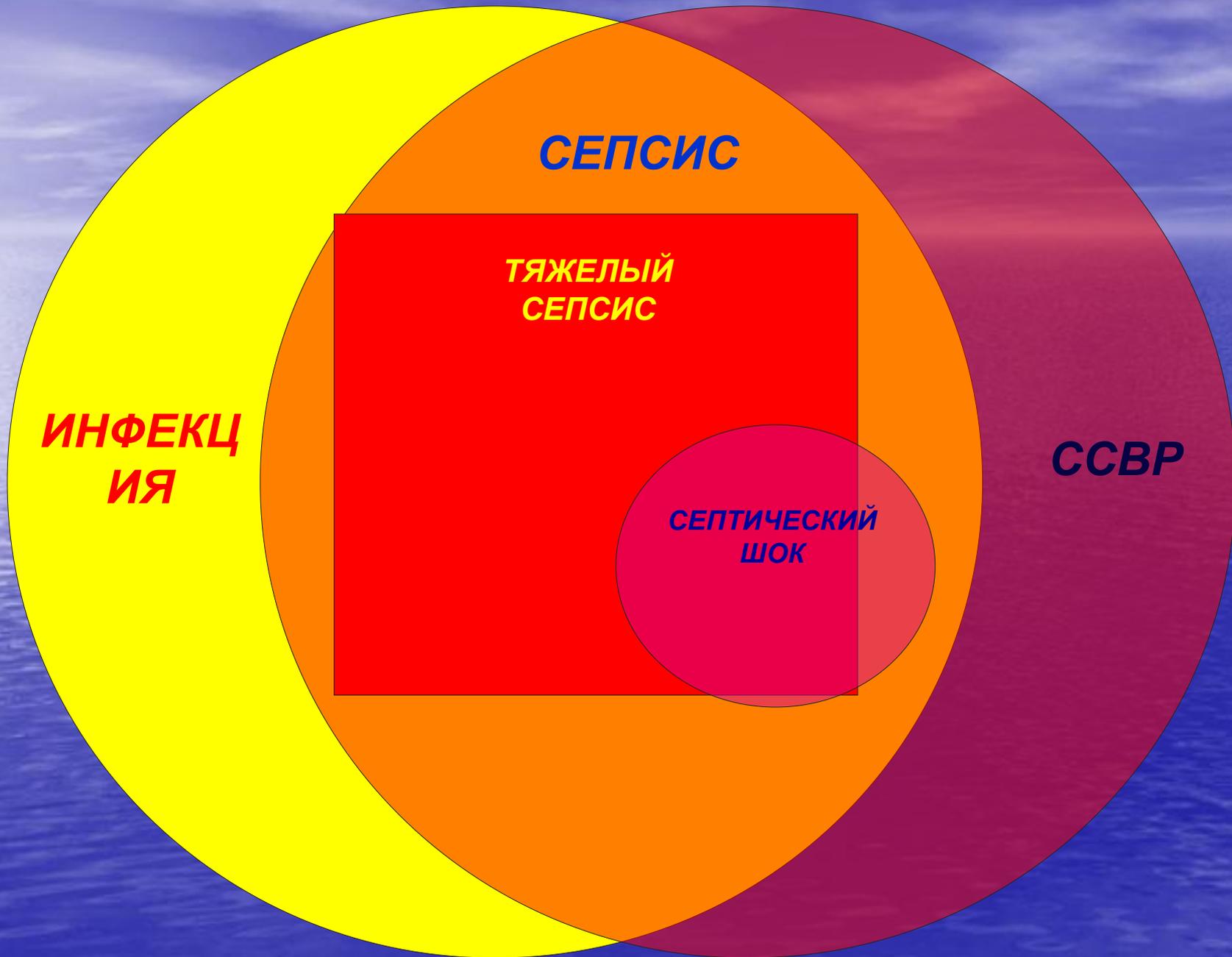
Стадия 1. Локальная продукция цитокинов в ответ на травму или инфекцию.

Стадия 2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.

Стадия 3. Генерализация воспалительной реакции.

СЕПСИС

Сепсис- это патологический процесс, осложняющий течение различных заболеваний инфекционной природы, основным содержанием которого является неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов с последующим развитием воспаления и органно-системных повреждений на дистанции от первичного очага.



Инфекция

SIRS

Сепсис

Тяжёлый сепсис

Индукцированная сепсисом гипотензия

Септический шок

**Полиорганная
недостаточность
ПОН**

***Септический шок* = тяжелый сепсис + гипотензия**

Гипотензия:

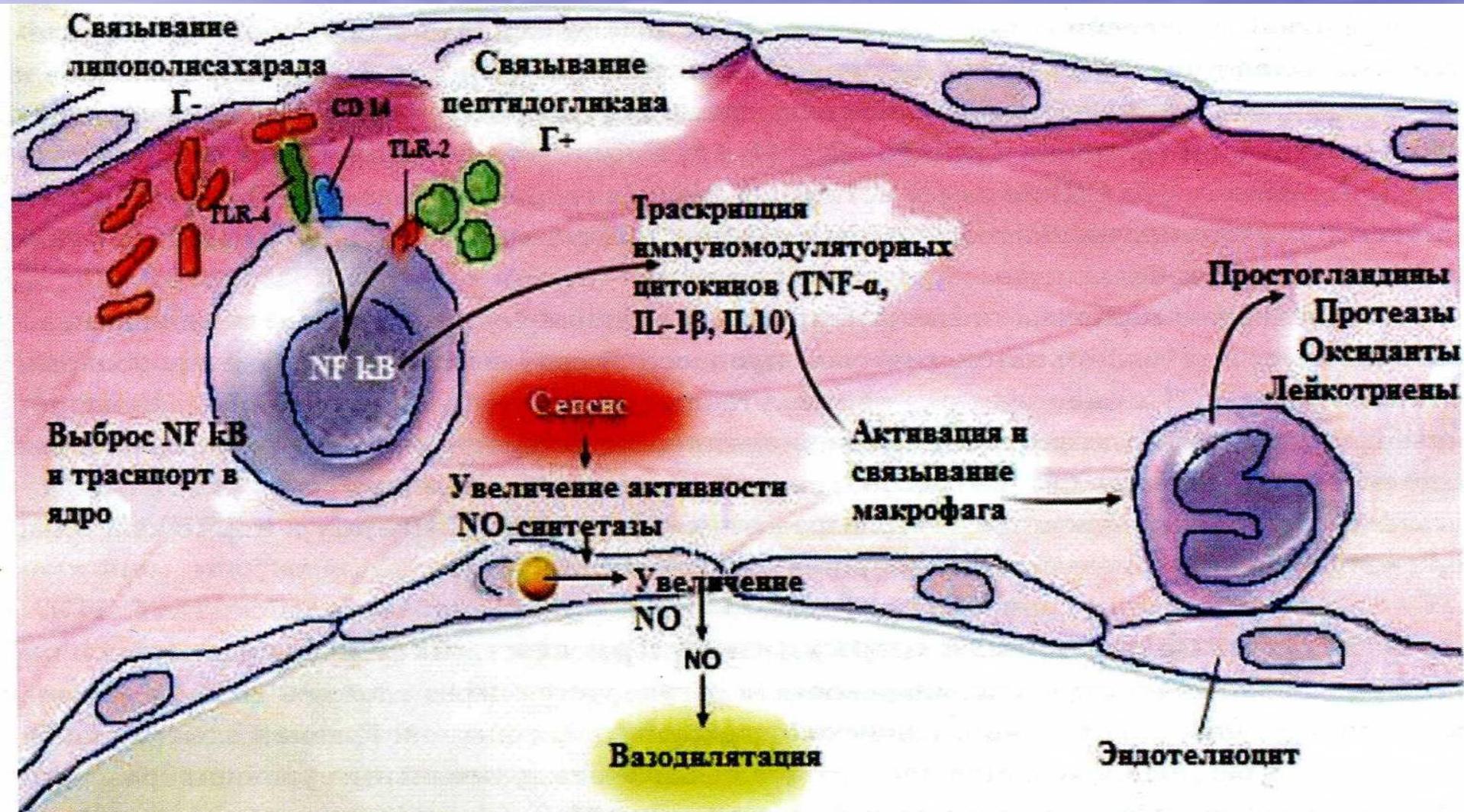
*Систолическое АД < 90 мм рт.ст. или АД_{сред.} < 70 мм рт.ст. в течение 2 ч несмотря на адекватную инфузионную терапию (раствор Рингера 1-2 л до нормализации ЦВД).

Или:

*Потребность в вазопрессорной поддержке для поддержания нормальных показателей АД:

- допамин > 5 мкг/кг/мин, или
- норадреналин > 0,05 мкг/кг/мин, или
- адреналин > 0,05 мкг/кг/мин, или
- мезатон > 0,5 мкг/кг/мин.

Механизмы вазодилатации при септическом шоке



Тяжелый сепсис = сепсис + ПОН

Полиорганная недостаточность (ПОН) – один и более из следующих признаков, не обусловленных исходной дисфункцией органа:

- 1) ЦНС** – резкое нарушение сознания, энцефалопатия (оценка по шкале Глазго < 13-14 баллов).
- 2) Дыхательная система** – гипоксемия ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$ мм рт.ст. или $SatHbO_2 < 90\%$).
- 3) Почки** – олигурия (диурез 0,5 мл/кг/ч) за последние 2 ч наблюдение или креатинин плазмы $> 0,177$ ммоль/л, или креатинин выше более чем в 2 раза своего исходного значения.
- 4) Печень** – два и более из следующих признаков:
 - билирубин плазмы > 43 кмоль/л;
 - аланинаминотрансфераза > 100 межд.ЕД;
 - международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,5$, или протромбиновое время в 1,5 раза выше средней границы нормальных значений или ПТИ $< 60\%$.

5) Свертывающая система – два и более из следующих признаков:

- тромбоциты $< 75 \times 10^9 / \text{л}$ или их снижение более чем в 2 раза от исходного уровня за последние 24 ч;
- международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,5$, или протромбиновое время в 1,5 раза выше вредней границы нормальных значений, или ПТИ $< 60\%$;
- Положительные тесты паракоагуляции (D-dimer $> 0,5$ мкг/мл, ПДФ > 10 мкг/мл, этаноловый тест, протрамбин-сульфатный тест).

6) Метаболический ацидоз – BE = -5 и ниже, лактат $> N$.

7) ЖКТ – острые язвы, парез, панкреотит

Триггерные факторы развития тяжелого сепсиса и септического шока в акушерской клинике

- Инфекция половых путей и тазовых органов , вызванных абортом, внематочной и молярной беременностью.
- Инфекция амниотической полости и плодных оболочек.
- Послеродовой сепсис.
- Инфекция хирургической акушерской раны.
- Инфекция мочевых путей после родов.
- Акушерская пиемическая и септическая эмболия.
- Другие послеродовые инфекции

Достоверные критерии сепсиса

1. Клинические проявления инфекции и (или) выделение возбудителя (вена, 2 пробы по 10 мл через 30 мин);
2. Наличие ССВР
3. Лабораторные маркеры системного воспаления
увеличение:
 - а) С- реактивного протеина,
 - б) Прокальцитонина,
 - в) интерлейкинов 1,6,8,10,
 - г) фактора некроза опухоли
 - д) эндотоксина(LaL- тест)
 - е) активности эндотоксина (ЕАА-т)
 - ж) пресепсина

Структура и биосинтез

Прокальцитонин (PCT) является предшественником гормона кальцитонина (CT) и кодируется геном CALC-1 на 11-й хромосоме.

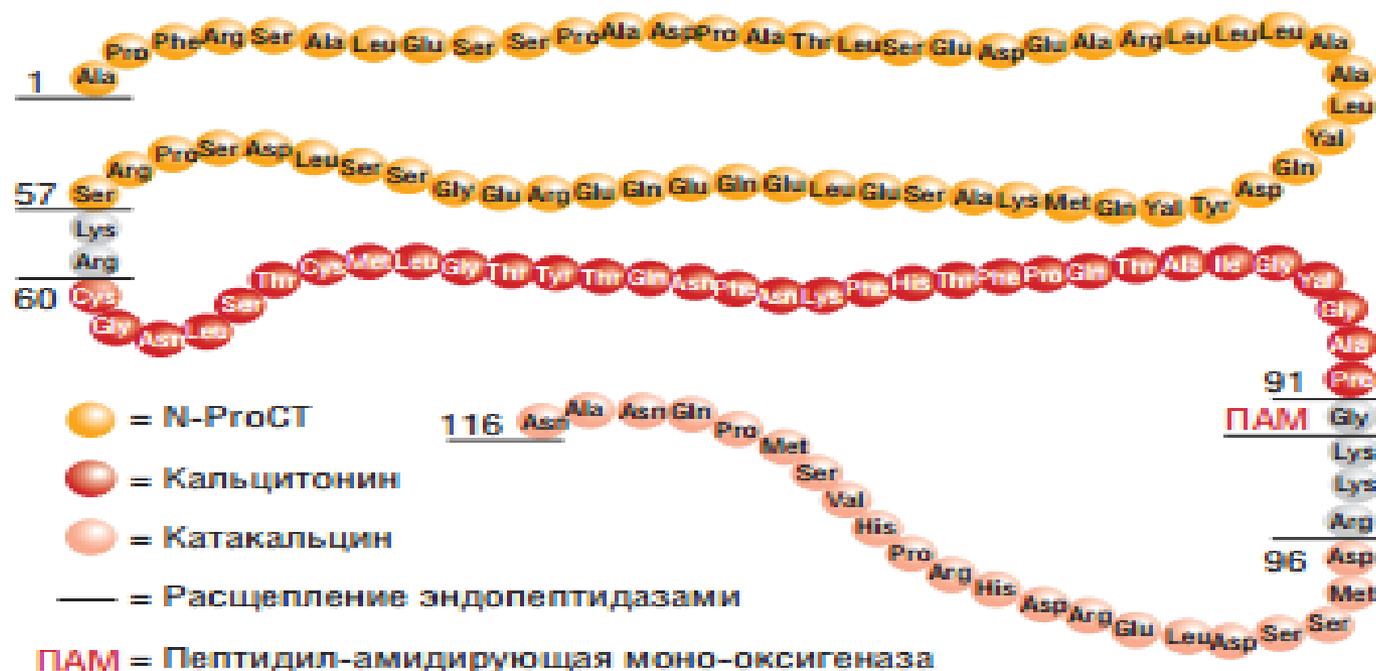
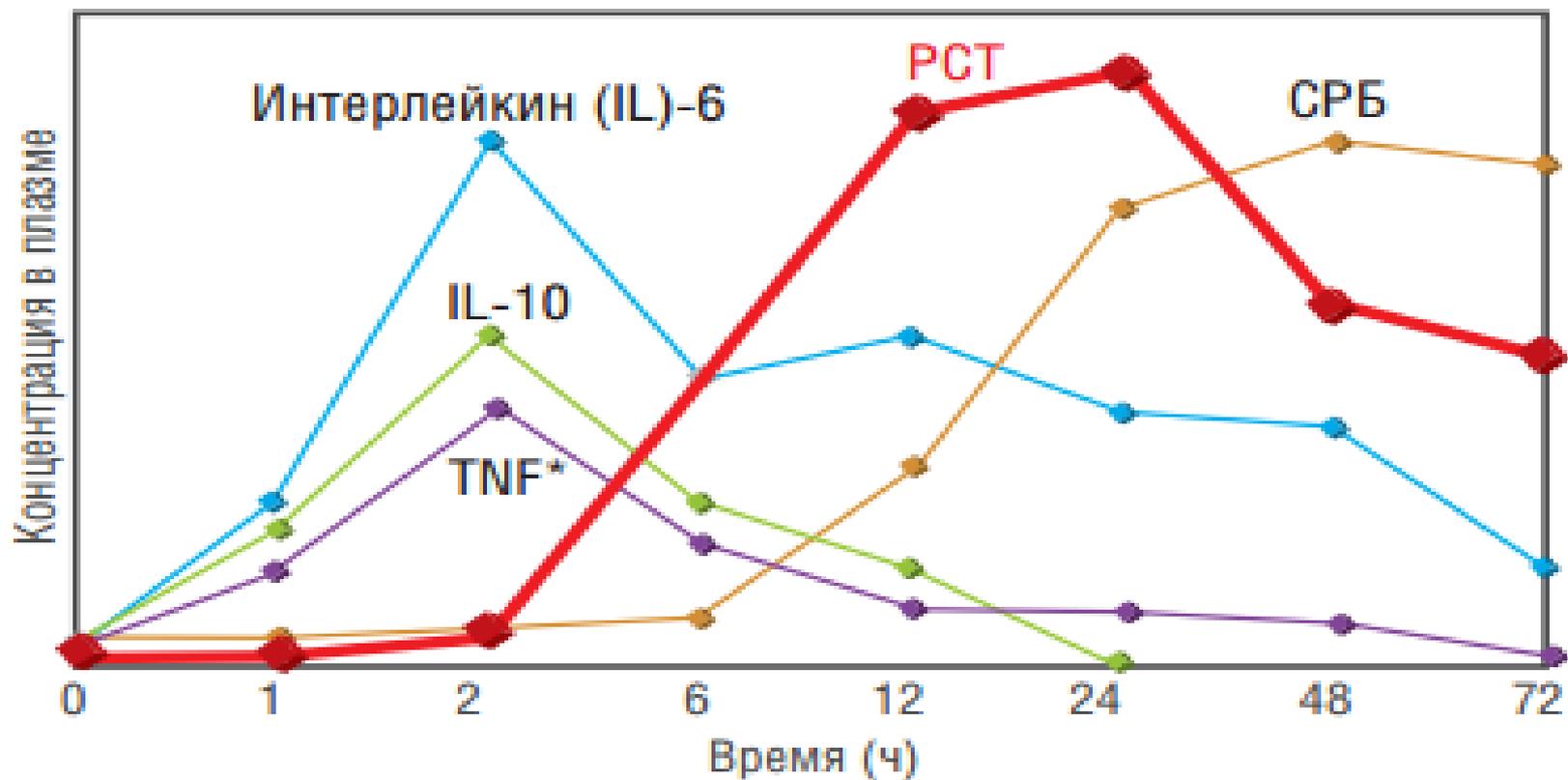


Рисунок 1: Структура PCT (по материалам Mouilles и соавт.[7])

Если кальцитонин секретируется исключительно С-клетками щитовидной железы после гормональной стимуляции, то PCT вырабатывается различными видами клеток и органами после провоспалительной стимуляции, особенно в результате бактериальной инфекции.

У здоровых людей уровень PCT ниже 0,05 нг/мл, но у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком он может повышаться до 1000 нг/мл.

Повышение уровня PCT наблюдается в течение 3—6 ч от начала инфекционного процесса и прогрессирует по мере усугубления тяжести инфекции, что делает PCT ранним и высокоспецифичным маркером тяжелой системной бактериальной инфекции и сепсиса [9,10].



* TNF - Фактор некроза опухолей

Рисунок 3: По материалам *Meisner* и соавт. [11]

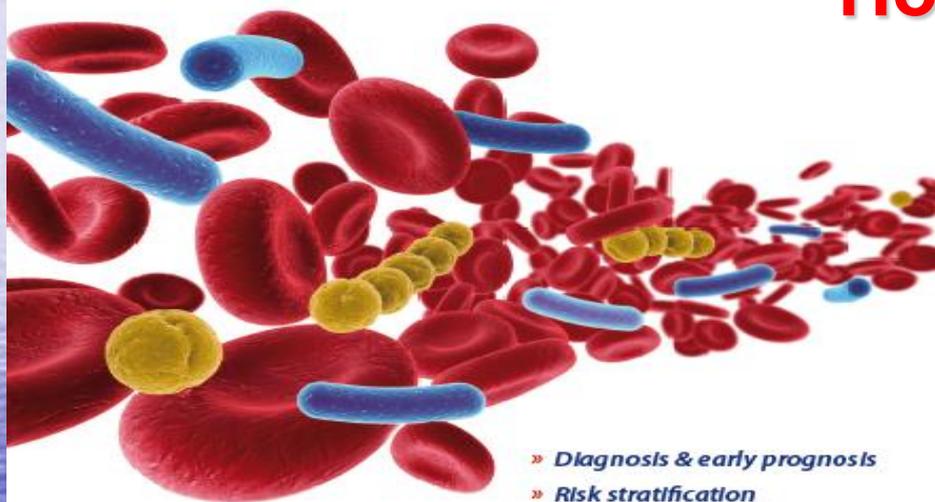
По мере разрешения тяжелой бактериальной инфекции уровень PCT возвращается к нормальным значениям (<0,05 нг/мл), при этом период полувыведения составляет 24 часа [11].

Прокальцитонин (ПКТ)

- Повышение сывороточных уровней ПКТ является эффективным показателем сепсиса, но физиологическая роль ПКТ в этом процессе остается загадочной («маркер есть, а понимания, как он работает –нет»). Нет и понимания того, чем вызваны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты определения ПКТ как маркера сепсиса.
- « Ложноположительный « ПКТ. Неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ наблюдается при массовой гибели клеток(после тяжелой травмы и хирургического вмешательства), а затем, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норе через 3-5 дней, в течение которых уверенно подтвердить или исключить сепсис на основании анализа только ПКТ весьма проблематично.
- « Ложноотрицательный ПКТ». На ранних Стадиях SIRS уровни ПКТ низкие, или повышены незначительно или находятся в « серой зоне». При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса on-line.

NEW SEPSIS MARKER

PATHFAST® PRESEPSIN



- » *Diagnosis & early prognosis*
- » *Risk stratification*
- » *Patient monitoring*
- » *Whole blood testing*

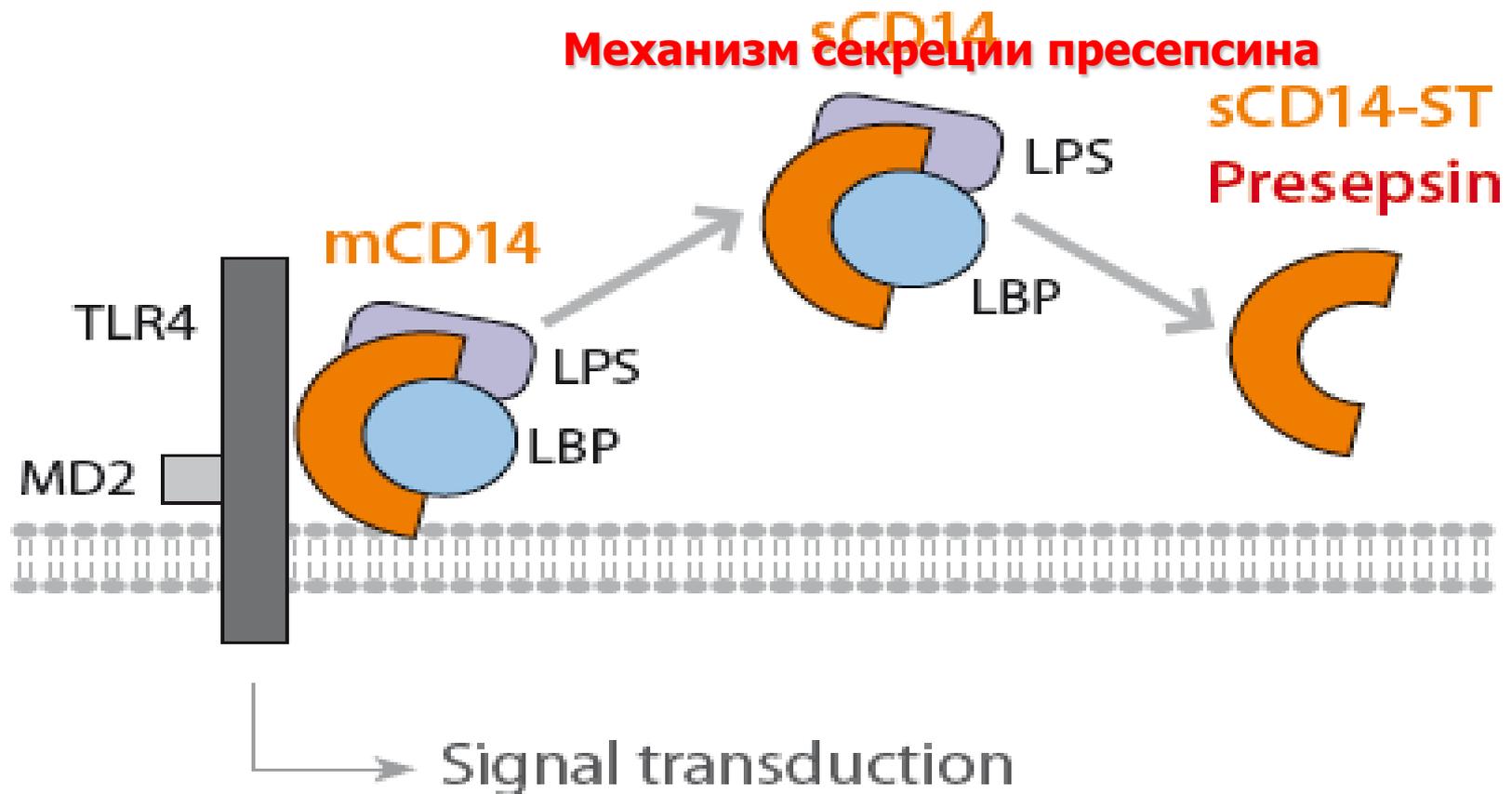
**Новый маркер сепсиса
Пресепсин**

**Диагноз и ранний прогноз
Стратификация риска
Мониторинг состояния пациента
Измерение в цельной крови**

**Dr. Ralf Thomae
General Manager & Representative
Diagnostic Business
Mitsubishi Chemical Europe GmbH
Munich Office
Forstweg 12
82131 Gauting, Germany
www.pathfast.eu**

Introduction

Mechanism of presepsin secretion



mCD14: membrane CD14; sCD14: soluble CD14; sCD14-ST: soluble CD14 subtype (=Presepsin); LPS: lipopolysaccharide; LBP: lipopolysaccharide binding protein, TLR4: toll-like receptor 4; MD2: Co-Protein of TLR4.

Связь концентрации пресепсина в плазме с летальностью (по сравнению с прокальцитонином - ПКТ)

**Relationship of presepsin plasma concentration with mortality
(in comparison to procalcitonin)**

Presepsin (pg/ml)	1. Quartile 177 – 512 N=37	2. Quartile 524 – 927 N=35	3. Quartile 950 – 1810 N=35	4. Quartile 1859 – 15757 N=33
Survivors	36	32	29	20
Non-survivors	1	3	6	13
Mortality (%)	2.7	8.6	17.1	39.4
PCT (ng/ml)	0.10 – 0.38	0.39 – 1.73	1.76 – 7.0	8.1 – 292
Mortality (%)	26.7	8.1	8.3	24.3

Квартили,
пг/мл

Пресепсин
пг/мл

Выжившие

Не выжившие

Смертность

ПКТ нг/мл

Смертность

ЕАА – определение уровня активности эндотоксина

- ЕАА - представляет собой экспресс-анализ цельной крови, позволяющий диагностировать наличие LPS в крови при грамотрицательной бактериальной инфекции, а также прогнозировать риск возникновения тяжелого сепсиса.
- ЕАА является единственным количественным лабораторным тестом утвержденным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).
- В России тест-система зарегистрирована 18 августа 2009 года (№ФСЗ 2009/04982).



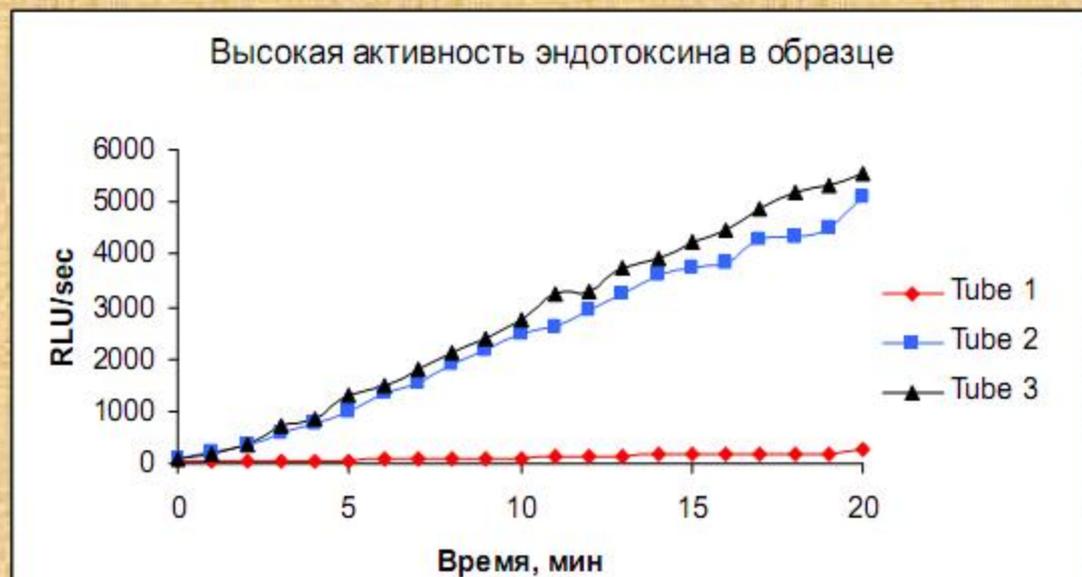
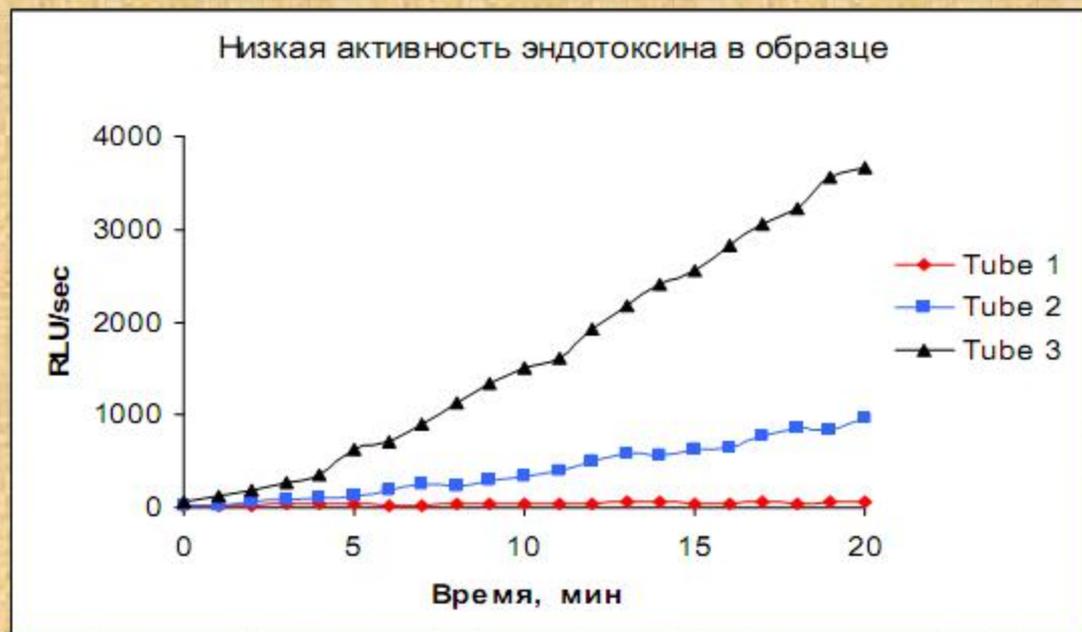
Spectral Diagnostics Inc (Toronto, Canada)

Интерпретация результатов

$A < 0,4$ – характеризует низкую концентрацию эндотоксина в крови и невысокий риск развития инфекционно-токсических осложнений.

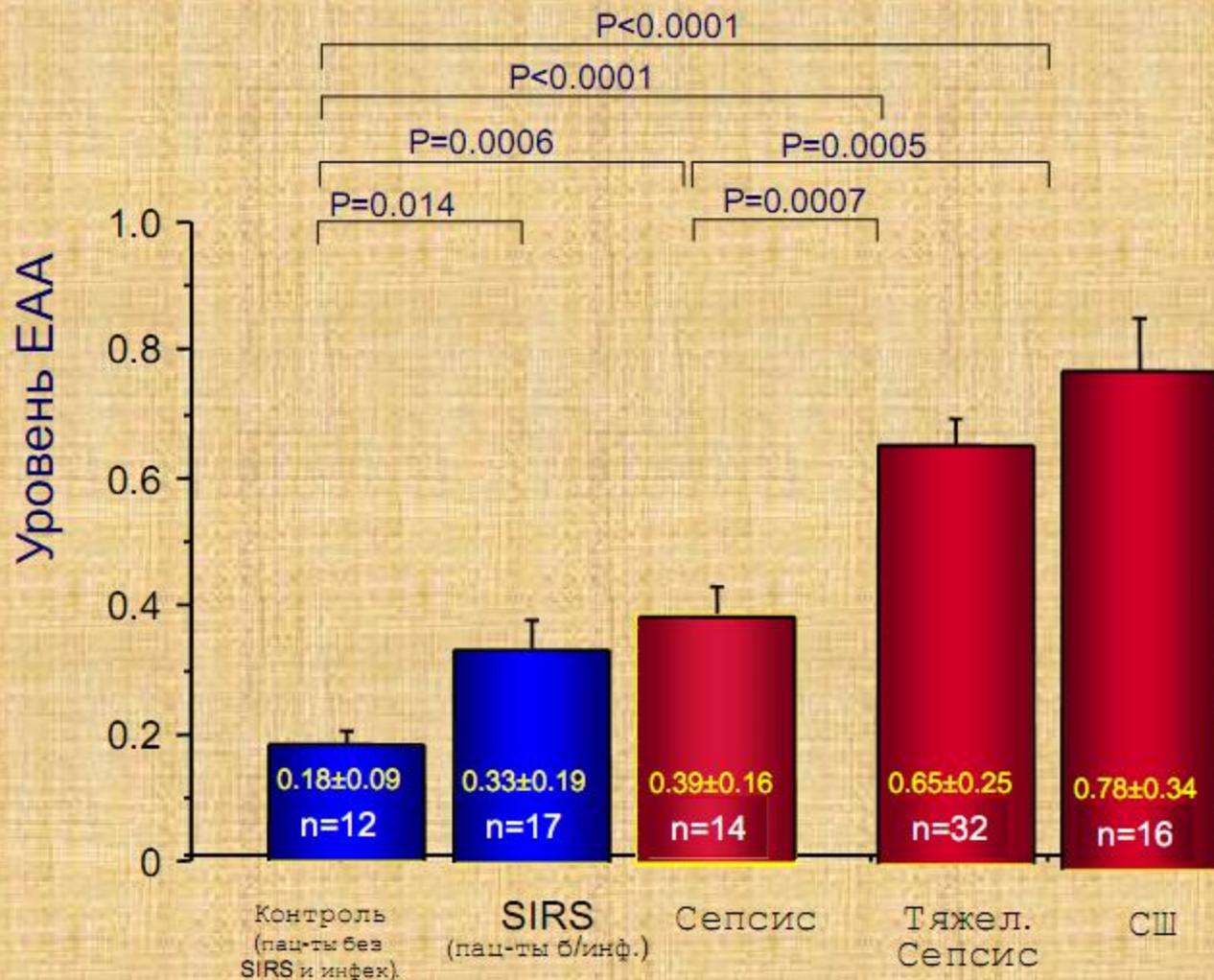
$A 0,4-0,59$ – характеризует средний уровень концентрации эндотоксина в крови и представляет повышенный риск развития тяжелого сепсиса

$A > 0,6$ – характеризует высокий уровень концентрации эндотоксина в крови и представляет высокий риск развития тяжелого сепсиса



тяжестью состояния пациентов

(Ya.Kakihara, анализ одноцентрового исследования, 2007)



Данные представлены на XII Ежегодном конгрессе «Endotoxemia in Criti
Care», Физико-Владив, 20.03.2008

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ



Главный и сложный вопрос в лечении
сепсиса и септического шока в акушерской
клинике

Своевременная и адекватная санация
очага инфекции

Своевременная и адекватная санация очага инфекции (SSC 12)

- Обнаружение локуса инфекции и хирургическое вмешательство должно быть выполнено как можно быстрее, для полноценного контроля, если возможно в первые 12 часов после установления диагноза (1C) (в предыдущей версии рекомендаций просто как можно быстрее не позже 6 часов поступления в клинику).
- Исключение составляют пациенты с деструктивным панкреатитом, у которых вмешательство можно отложить до наступления явной демаркации очага (2B).
- Когда методы хирургического воздействия применяются у больных, находящихся в жизнеугрожающем состоянии желательно использовать минимально инвазивные вмешательства
- При подозрении на ангиогенный катетер-ассоциированный тяжелый сепсис или шок устройство должно быть удалено и доступ должен быть установлен в другом месте (UG).

Показания для удаления матки при акушерском сепсисе

- Помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих клинику сепсиса
- Нарастание клиники ССВО на фоне неэффективной интенсивной терапии
- Ухудшение клинической картины не соответствует симптомам основной патологии (нарастание желтухи, одышки, снижение сатурации, респираторного индекса, диуреза после внебольничного инфицированного выкидыша).
- Прогрессирующий рост С-реактивного белка, прокальцитонина, концентрации эндотоксина и снижение уровня тромбоцитов.
- Антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации.
- Нарастание признаков ПОН (ОРДС, рефрактерная гипотония, энцефалопатия, ДВС-синдром, ОПН и т.д.)
- Куликов А.В, Шифман Е.М. и соавт. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации .2013., с дополнениями.



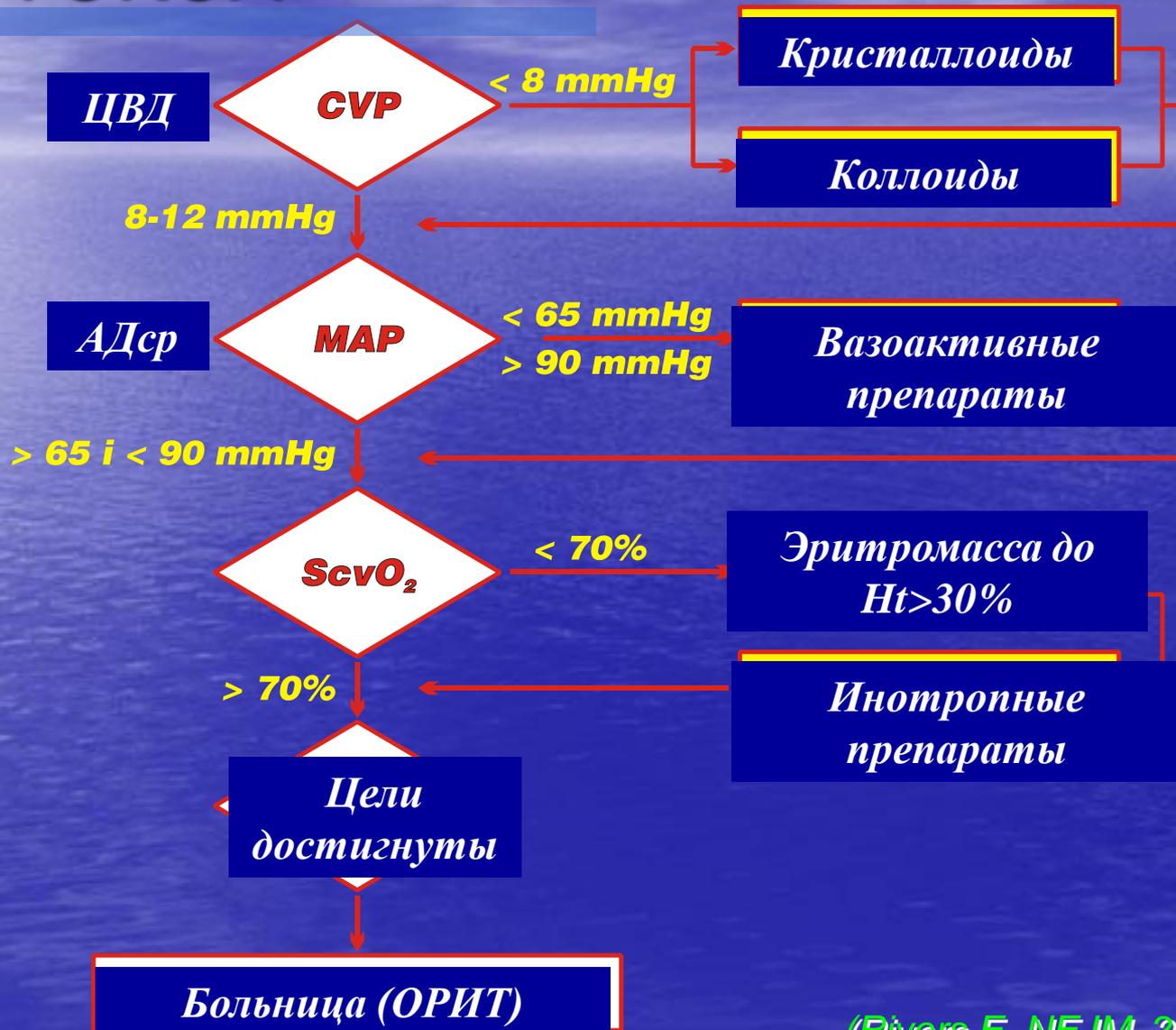
Специальная статья

Кампания по борьбе с сепсисом: международное руководство по борьбе с острым сепсисом и септическим шоком: 2008 г.

Р. Филипп Делингер, доктор медицинских наук; Митчелл М. Леви, доктор медицинских наук; Джин М. Карлет, доктор медицинских наук; Джулиан Бьон, доктор медицинских наук; Маргарет М. Паркер, доктор медицинских наук; Роман Джэшке, доктор медицинских наук; Конрад Райнхарт, доктор медицинских наук; Дерек К. Ангус, доктор медицинских наук, магистр общественного здоровья; Кристиан Брун-Биссон, доктор медицинских наук; Ричард Бэл, доктор медицинских наук; Тьерри Каландра, доктор медицинских наук, кандидат наук; Жан-Франсуа Дэно, доктор медицинских наук; Гервиг Герлач, доктор медицинских наук; Морен Харви, дипломированная медицинская сестра; Джон Дж. Марини, доктор медицинских наук; Джон Маршалл, доктор медицинских наук; Марко Раньери, доктор медицинских наук; Грехам Ремси, доктор медицинских наук; Джонатан Севрански, доктор медицинских наук; Б. Тейлор Томпсон, доктор медицинских наук; Шон Таунсенд, доктор медицинских наук; Джеффри С. Вендер, доктор медицинских наук; Янис Л. Зиммерман, доктор медицинских наук; Жан-Луи Винсент, доктор медицинских наук, кандидат наук – Комитет разработчиков Международного руководства по борьбе с острым сепсисом

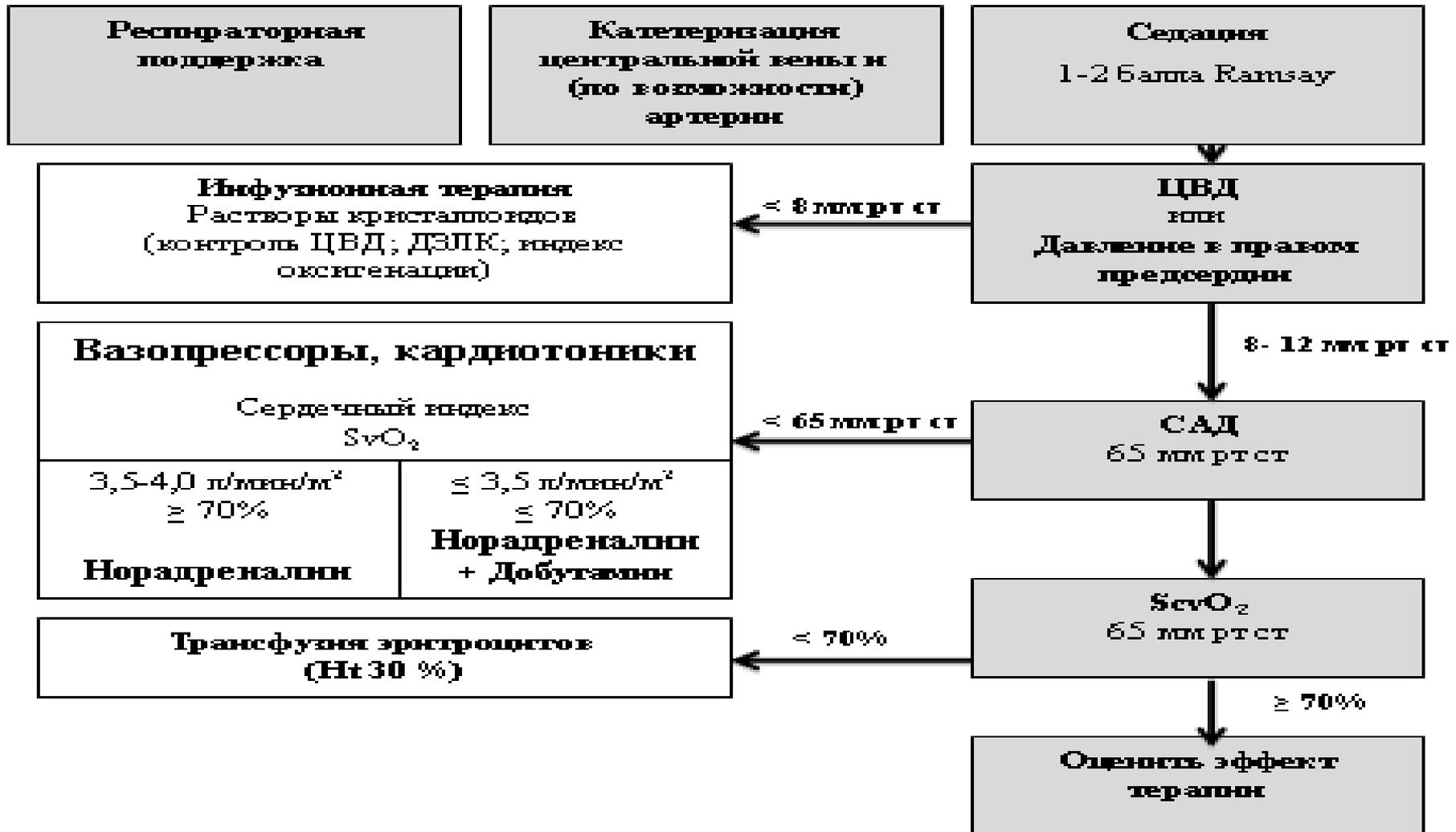
ССМ , 2008 г. , 36 , 296-327

Ранняя направленная терапия ПРОТОКОЛ

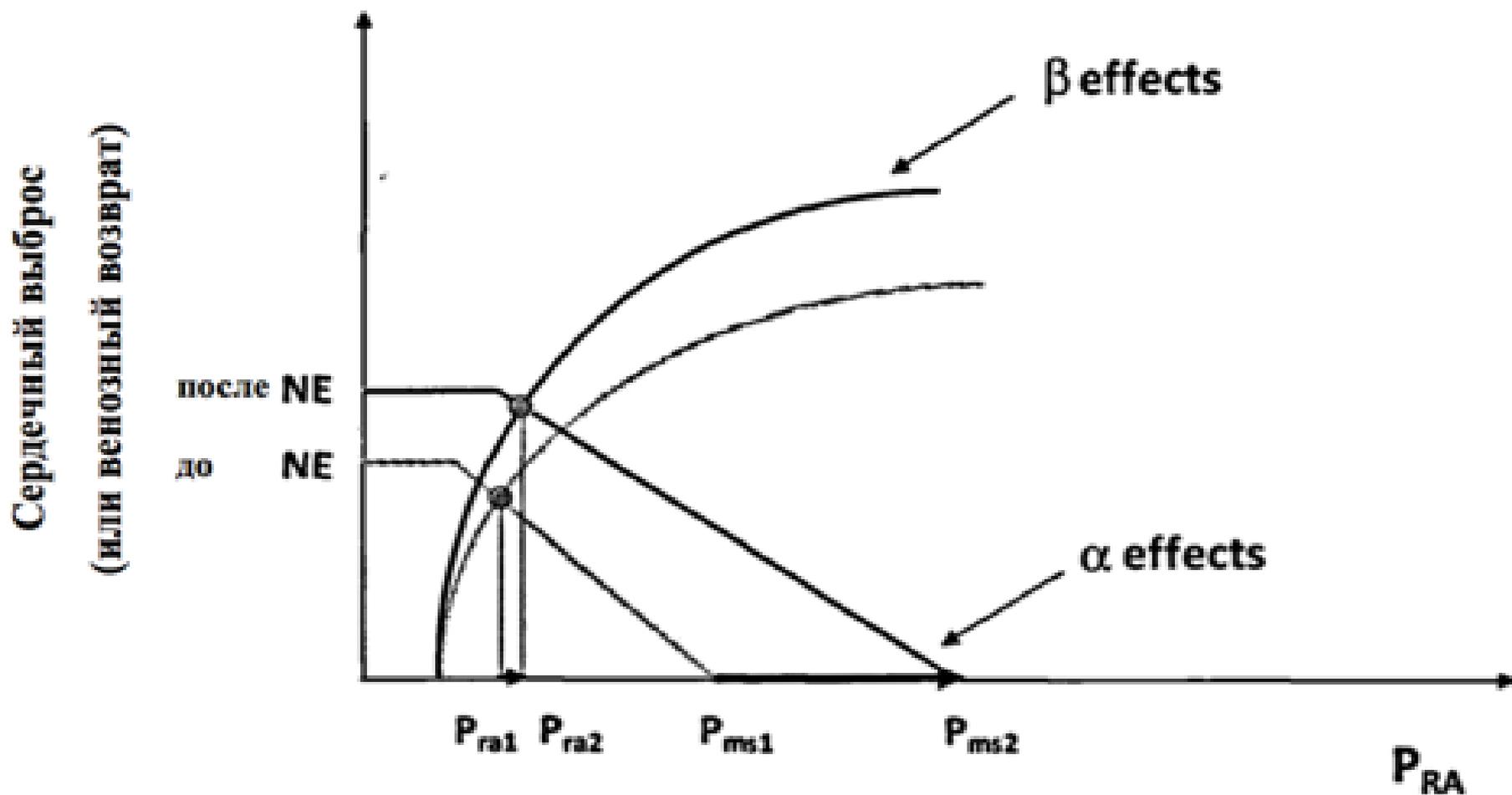


(Rivers E. NEJM, 2001, 345, 1368)

Протокол интенсивной терапии септического шока

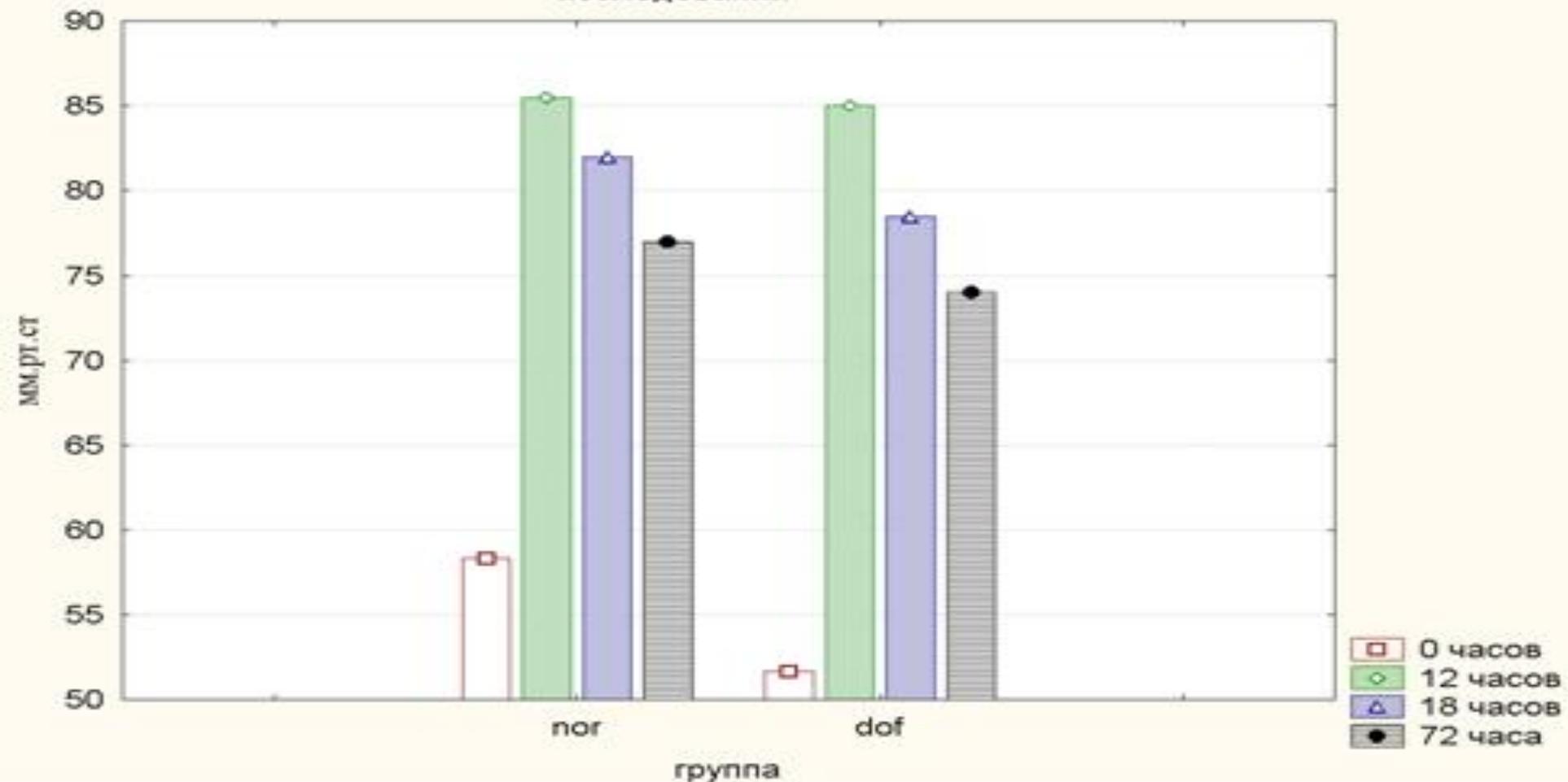


Влияние норадреналина на срАД(P_{ms}), P в правом предсердии(P_{ra}) и СВ



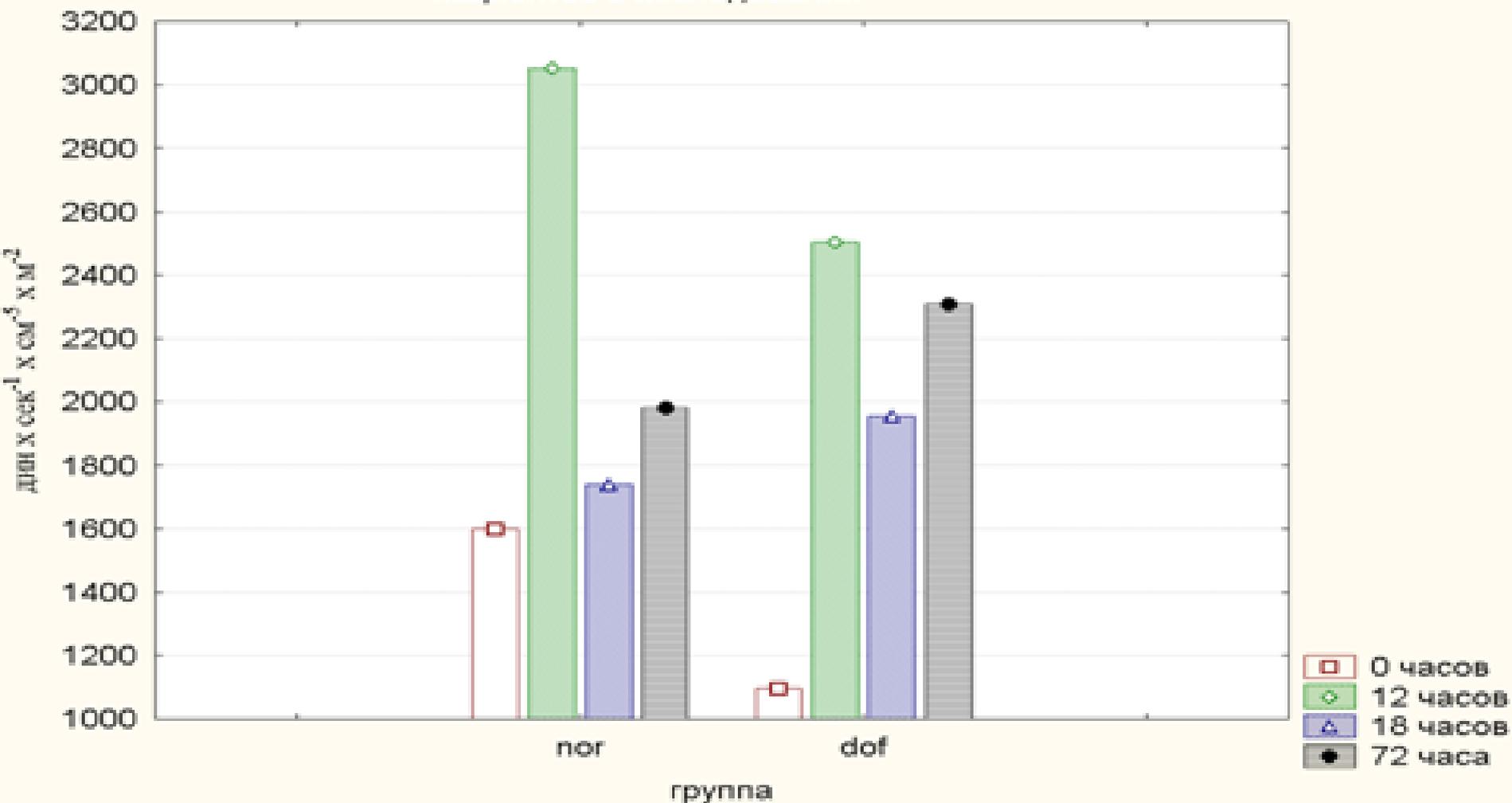
Динамика АД на фоне норадреналина и дофамина

Динамика показателей среднего артериального давления у пациентов в исследовании



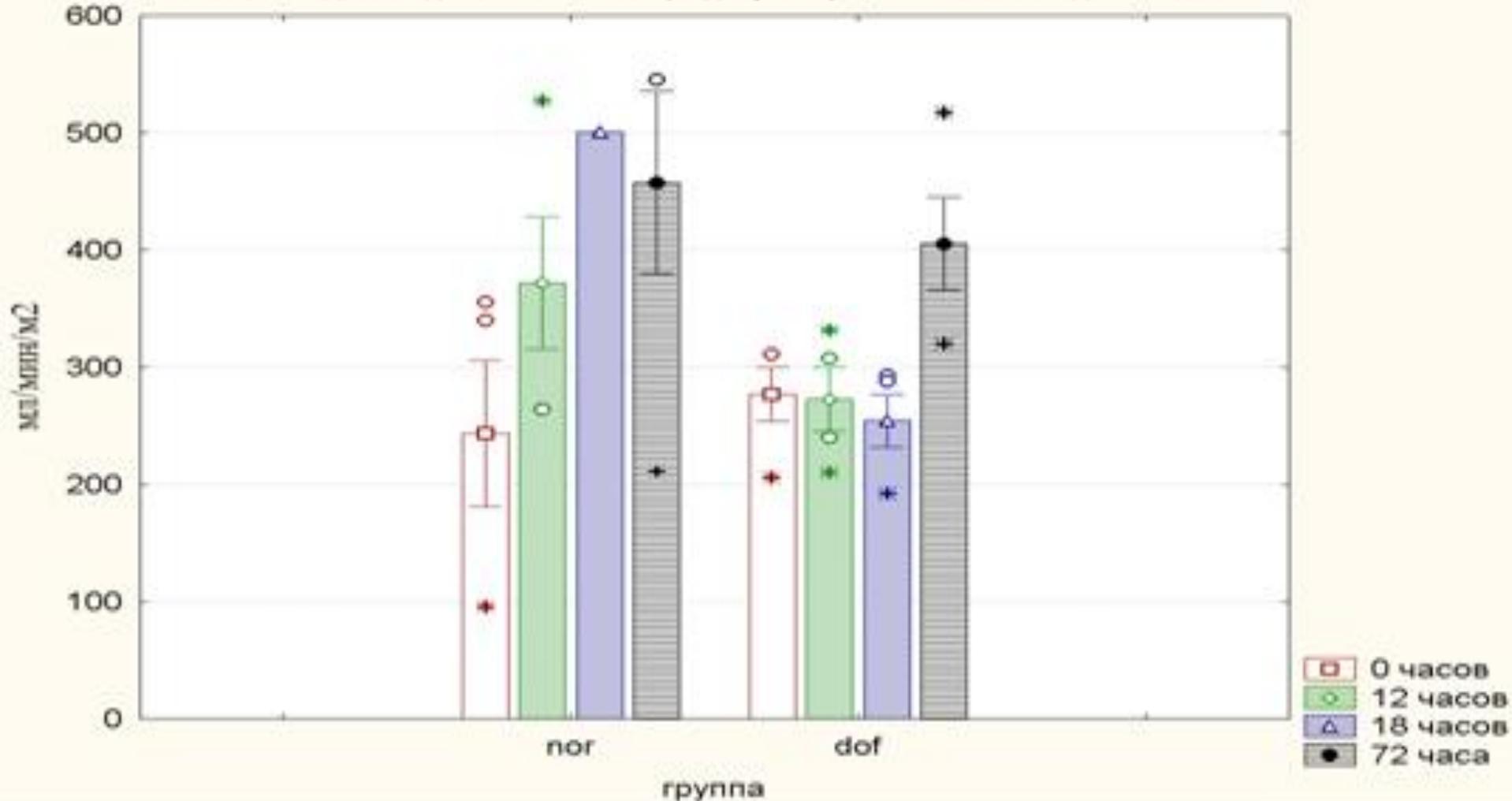
Динамика ОПСС на фоне норадреналина и дофамина

Динамика изменений общего периферического сопротивления сосудов у пациентов в исследовании



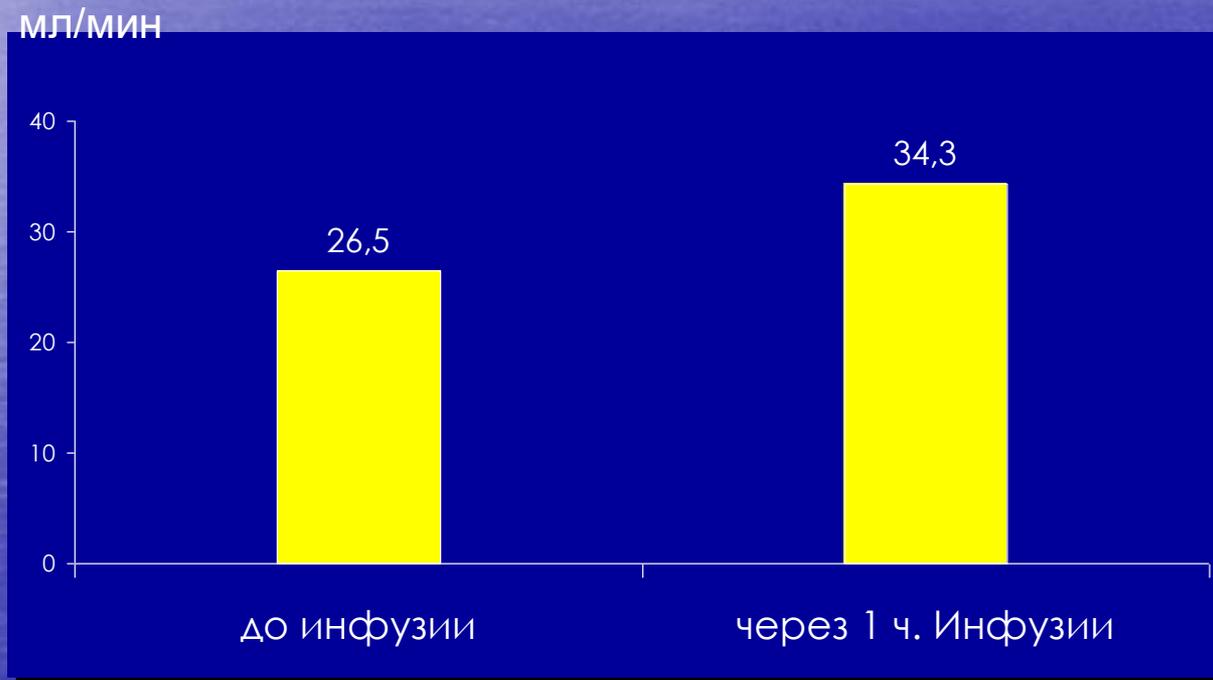
Динамика ДО₂ при септическом шоке на фоне норадреналина и дофамина

Показатели индекса доставки кислорода у пациентов в исследовании



Норадреналин и кровоток по шунтам

1. Кровоток по ВГА – норадреналин 200 нг/кг·мин *

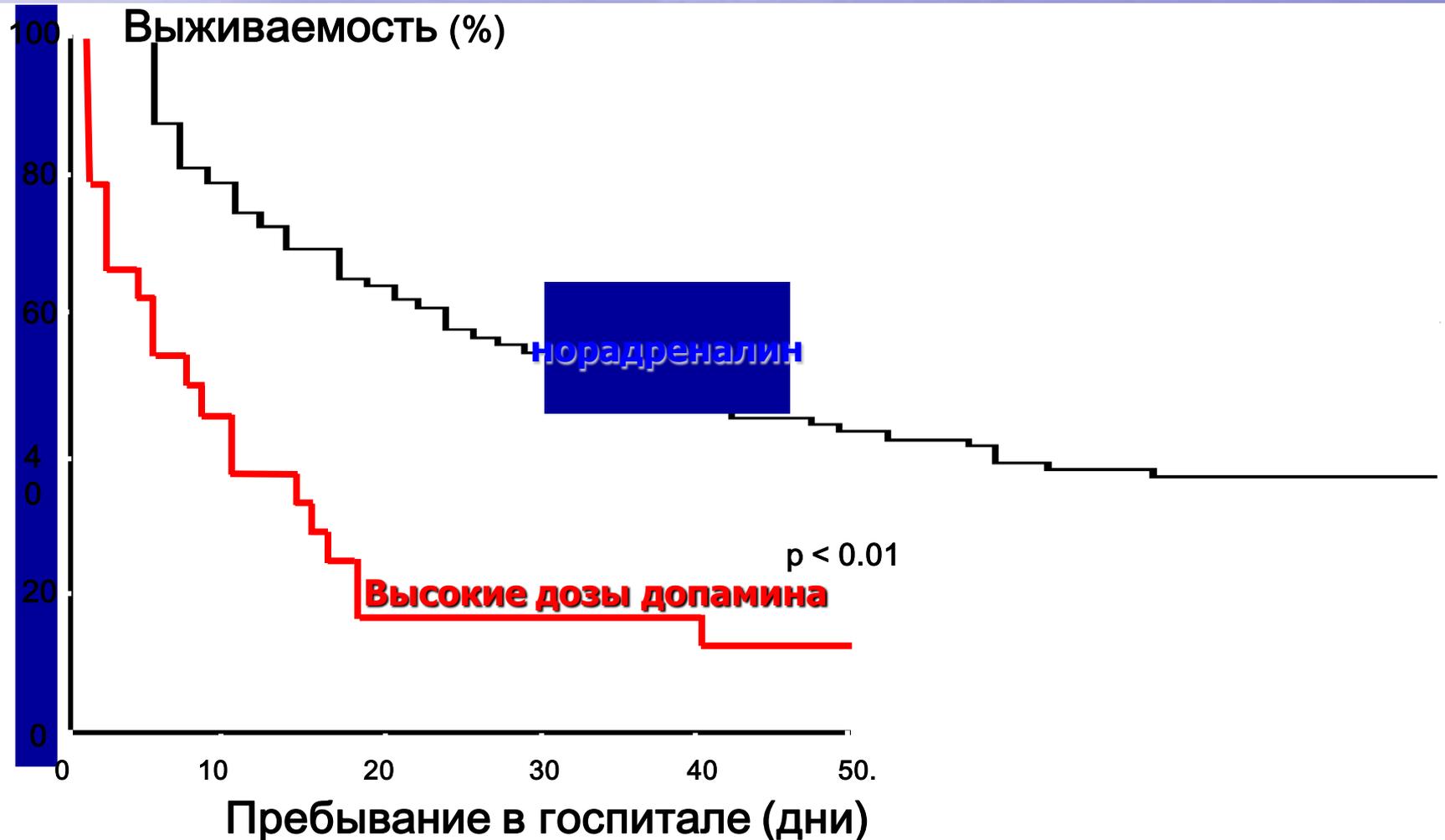


2. Норадреналин увеличивает кровоток по венозным шунтам **

Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock

Claude Martin, MD, FCCM; Xavier Viviani, MD; Marc Leone, MD; Xavier Thirion, MD, PhD

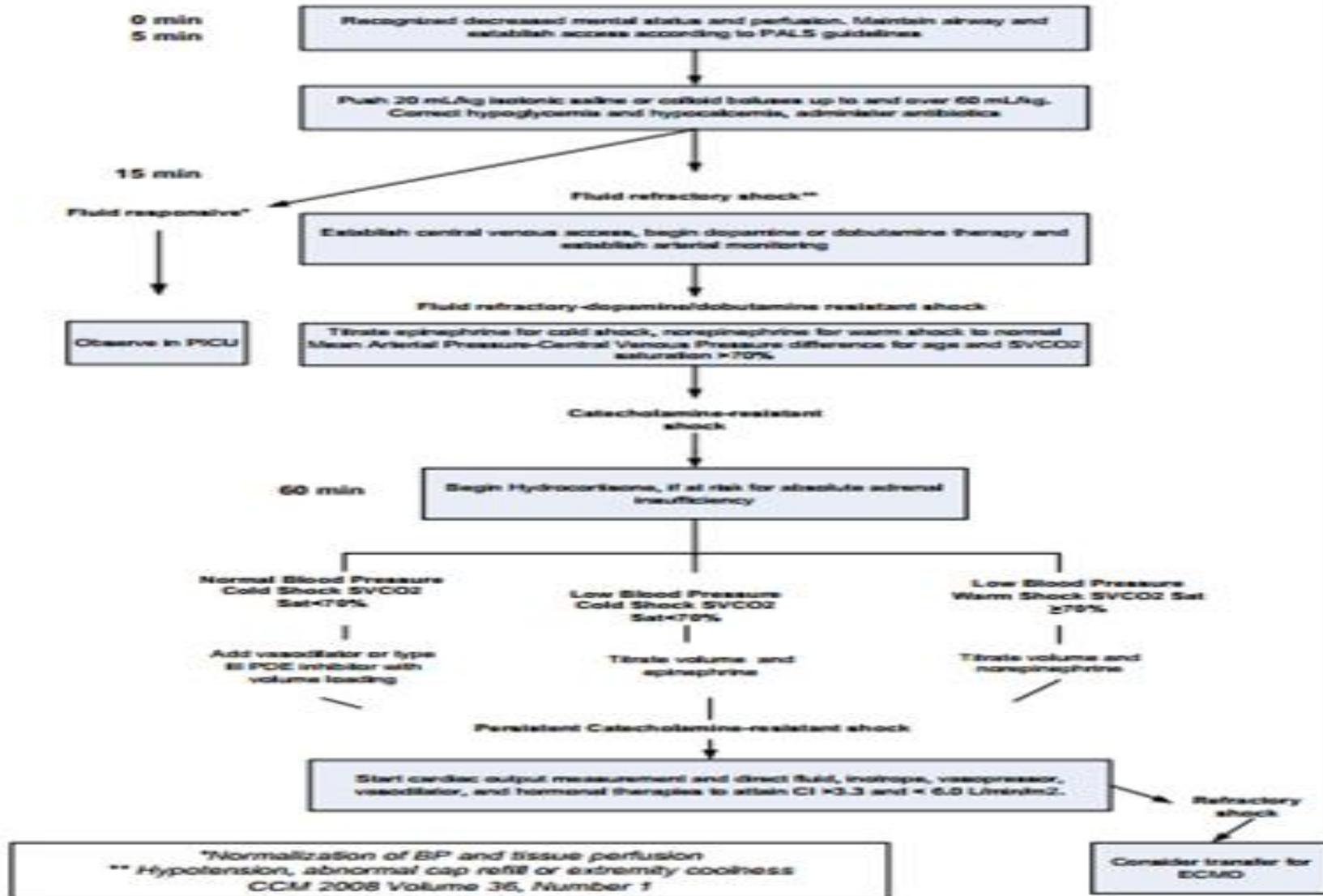
Crit Care Med 2000; 28:2758–2765



Алгоритм гемодинамической поддержки при септическом шоке

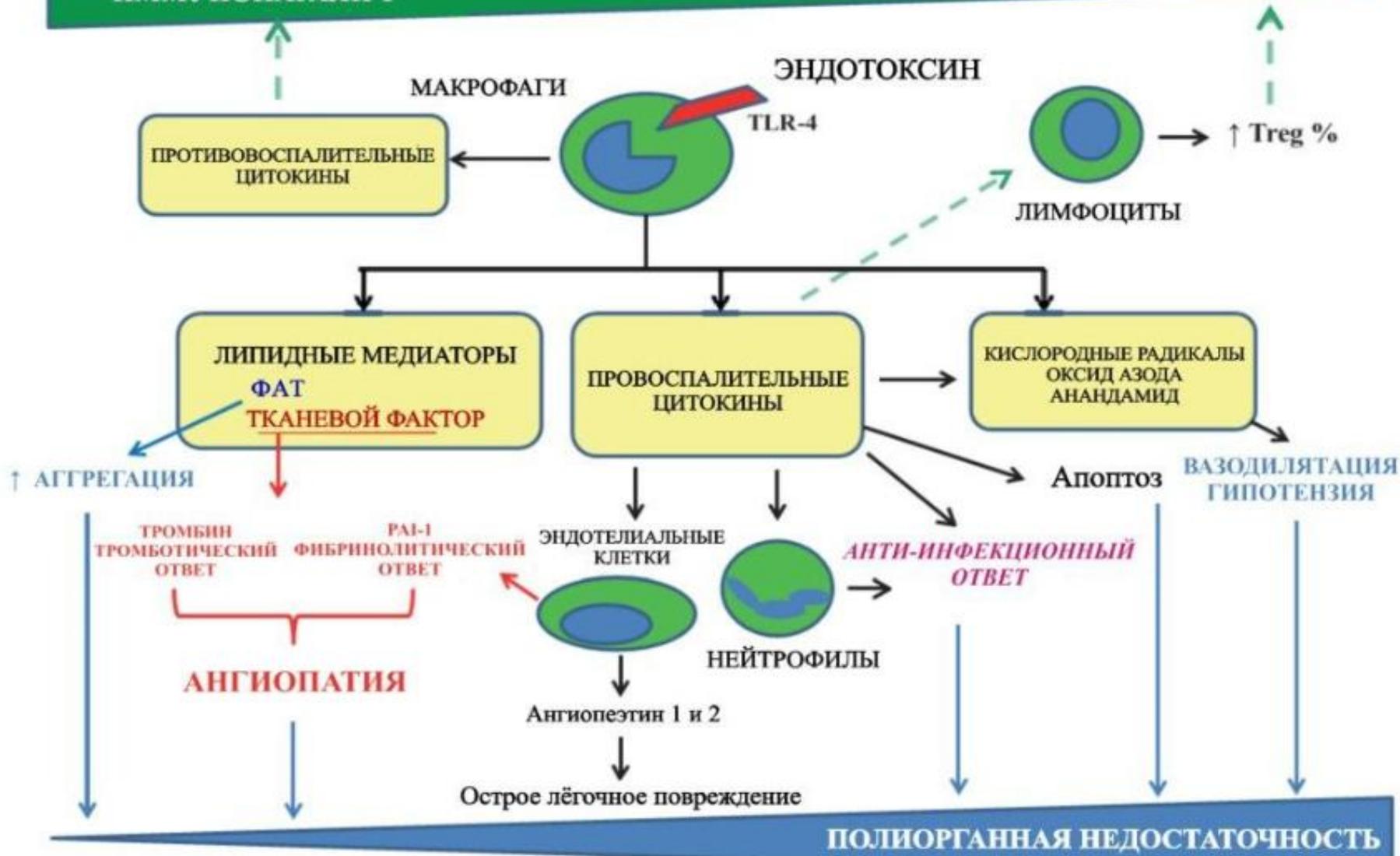
- 1. Препаратом выбора является норадреналин, введение которого начинают параллельно с кристаллоидами, с последующим добавлением альбумина (>30 г/л).
- 2. Целевые параметры гемодинамики: СрАД- 65-75 мм.рт.ст.; ЦВД – 8-12 мм.рт.ст.; диурез- более 50 мл/ час; $SvcO_2 > 70\%$
- 3. Скорость введения норадреналина по достижению целевого СрАД, начиная с 0,01 до 3-4,5 мкг/кг/мин.
- 4. Гидрокортизон 200-300 мг/сутки добавляют при необходимости использования НА в дозе более 0,5 мкг/кг/мин с переоценкой ответа через 48 часов. При снижении дозы НА более, чем на 50 % от исходного введение гидрокортизона продолжают еще 3-5 дней. В случае отсутствия снижения дозы НА, гидрокортизон отменяют.
- 5. Использование добутамина в дозах 2,5- 20 мкг/кг/мин оправдано при нормализации ЦВД и содержания $SvcO_2 < 70\%$ или наличии доказательств низкого сердечного выброса.
- 6. Целесообразность применения вазопрессина в дозах 0,01- 0,04 ед/ мин рассматривается при наличии рефрактерного шока (опасность мезентериальной и миокардиальной ишемии).
- 7. Допамин является препаратом первой линии при развитии септического шока у детей.
- 8. Возможно применение левосимендана (сенситизатор кальция) в дозе 0,2 мкг/кг/мин., однако доказательств снижения летальности не получено.
- 9. После выведения из септического шока следует стремиться к поддержанию нулевого или слабоотрицательного баланса.

Алгоритм интенсивной терапии септического шока (SSC 2012)



Экстракорпоральные методы детоксикации в интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока

ИММУНОПАРАЛИЧ



Задачи экстракорпоральных методов при лечении сепсиса:

при
ОПП

- *коррекция уремии*
- *коррекция гиперволемии и гипергидратации*
- *коррекция метаболических нарушений*

?

- *элиминация провоспалительных медиаторов*
- *элиминация эндотоксинов*
- *элиминация иммунокомплексов*
- *восстановление гомеостаза*

Основная «точка приложения» ПА при сепсисе - ранняя фаза SIRS

**Элиминация субстратов
воспаления**

**Коррекция гемореологических
нарушений**

**Снижение антигенной
нагрузки**

**Деблокирование
микроциркуляции**

**Разрешение SIRS,
септического шока,
органопротективное действие**

425 ARF patients :
11 to 14 %
of the
population
was septic

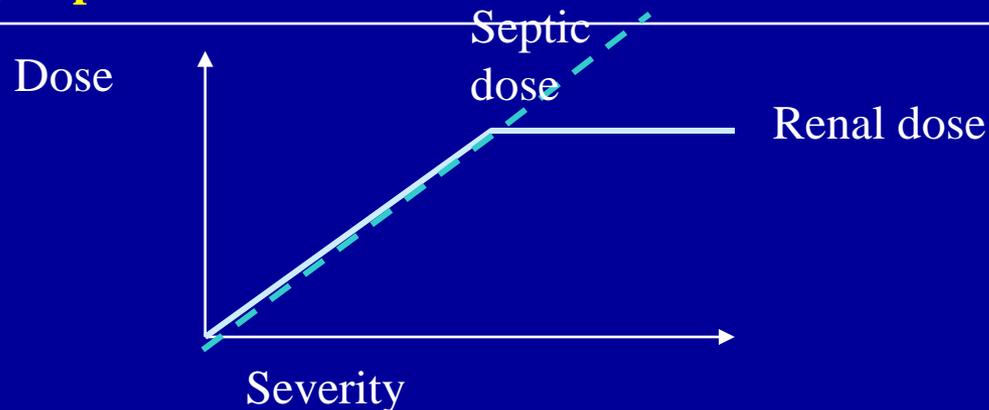


APACHE II =
23



Membrane changes every
24 h

Arm	20 ml/kg/h	35 ml/kg/h	45 ml/kg/h
Global survival	41%	57%	58%
Sepsis group survival	25%	18%	47%



This study with other trials (Honoré et al) lead to the concept of the “peak concentration hypothesis” / Concept of “Renal” and “Septic” doses

Проблемы патогенеза сепсиса и выбора метода ЭКМЛ (1)

- В начале ведущую роль связывали с избыточным выбросом провоспалительных медиаторов (TNF-а, IL-1, IL-6, IL-8 и др.), поскольку цитокинины обладают многоплановым повреждающим эффектом.
- Однако открытие противовоспалительных медиаторов (IL-4, IL-10, IL-13 и др.) показало, что они также играют важную роль в патогенезе сепсиса, так как вызывают состояние иммунопаралича или гипореактивности клеток.

Проблемы патогенеза сепсиса и выбора метода ЭКМЛ (2)

- Видимо септический синдром отражает нарушение баланса про и противовоспалительных медиаторов, что и обуславливает развитие состояние иммунодисрегуляции.
- Согласно «пиковой» теории Claudio Ronco (2003 г.) медиаторы воспаления могут находится в избыточном количестве в одном бассейне, но в разное время – так называемые « теория секвенциальных пиков» или в разных бассейнах , но одновременно – « теория параллельных пиков».
- Поэтому можно предположить, что при избыточном содержании про и противовоспалительных цитокининов будут развиваться различные состояния : гипервоспаление или иммуносупрессия, при которых показаны разные виды терапии

Позитивные и негативные эффекты ВОВВГФ

- Укорачивается провоспалительная фаза сепсиса путем фильтрации «несвязанной» части цитокининов.
- Достаточно эффективно удаляются провоспалительные медиаторы (TNF-а, IL-1b, IL-6, IL-8 и др.)
- Снижается концентрация некоторых компонентов крови, отвечающих за «шоковое состояние»: эндотелин -1 (развитие ЛГ), эндоканнабиноидов (отвечающих за развитие вазоплегии), миокард- депрессивного фактора.
- Снижается уровень апоптоза воспалительных клеток за счет фильтрации продуктов Каспазы III и VIII, участвующих в развитии апоптоза.

Позитивные и негативные эффекты ВОВВГФ (2)

- ОДНАКО
- Клинически мало значимо удаляются «средние» молекулы-цитокинины, компоненты комплемента и др., несмотря на начальную адсорбцию этих молекул на мембране гемофильтра.
- Одновременно удаляются противовоспалительные медиаторы (IL-4, IL-10, IL-13 и др.), что может усугубить тяжесть сепсиса

Подходы к применению ЭМТ в лечении тяжелого сепсиса в настоящее время

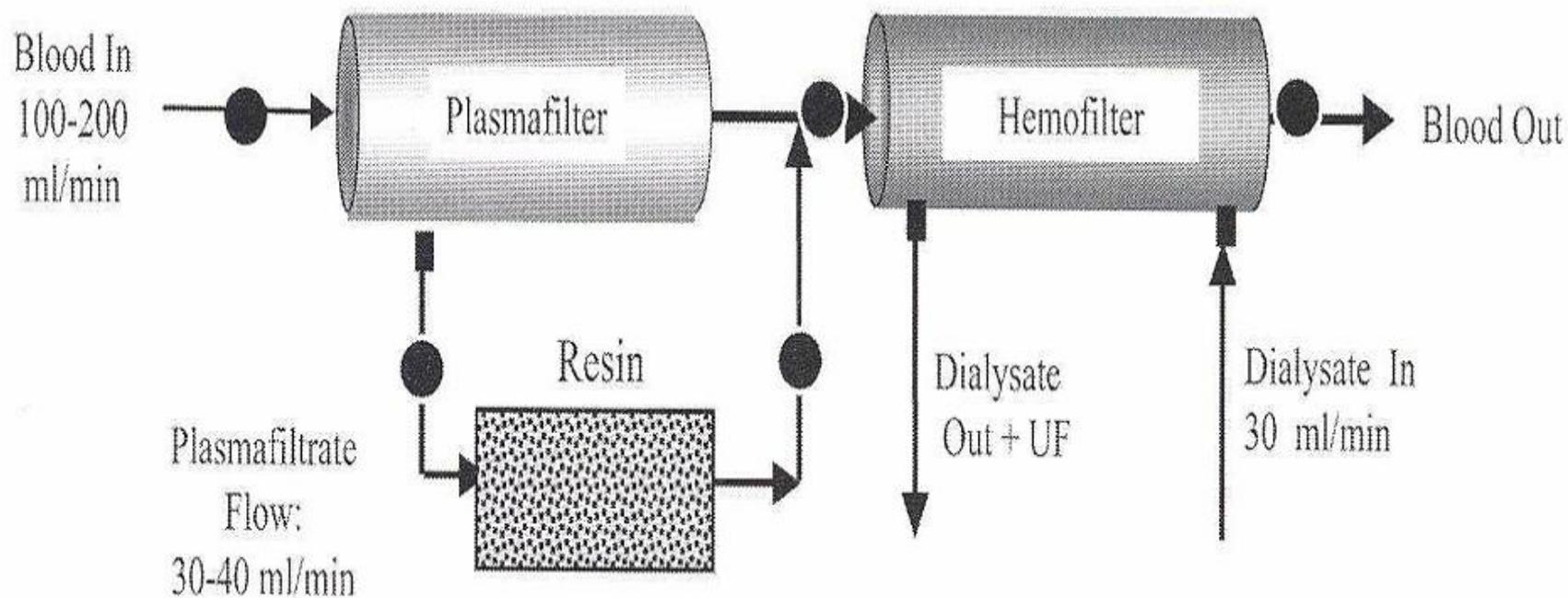
- Раннее применение ВОВВГФ (не менее 30-45 мл/кг/час) с использованием высокопористых гемофильтров с пролонгированием терапии в течение 1,5-3 суток.
- Применение по показаниям (особенно при патологии гемостаза) плазмафереза и плазмаобмена.
- Возвращение к применению гемосорбции, но только с использованием селективных биосовместимых сорбентов.

Рассуждая логически, существенно повысить клиренс медиаторов воспаления у больных сепсисом с помощью методов экстракорпоральной гемокоррекции сегодня возможно следующими путями:

- I. повысить конвекционный массоперенос, увеличив скорость и объем УФ**
- II. повысить коэффициент просеивания веществ, увеличив пористость мембран**
- III. создать новые «гибридные» методики, с учетом преимуществ каждого отдельного метода**
- IV. применить адсорбцию при проведении сочетанной терапии**

Сочетанная плазмасорбция и гемодиализация (Continuous/Intermittent)

CPFA



Летальность больных с септическим шоком в госпитале St.Giovanni Турин (Италия) 2001-2006 гг



Селективная сорбция

- Учитывая негативные эффекты ВОВВГФ во всем мире стали проявлять интерес к применению селективной сорбции в лечение тяжелых форм сепсиса. Разработка и внедрение в клиническую практику новых синтетических, селективных сорбентов обусловлен ренессанс сорбционных экстракорпоральных методов при лечении тяжелых форм сепсиса. В настоящее время на европейском рынке появились селективные, биосовместимые картриджи для LPS- сорбции, изготовленный компанией Altesco (Лунд, Швеция) и колонки Toraymixin PMX (Toray, Япония).

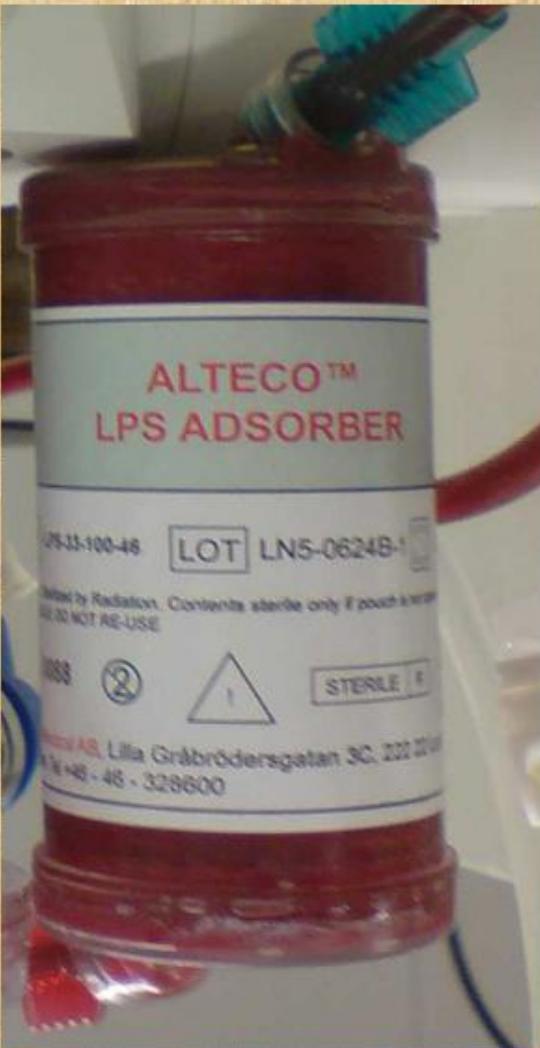
Селективные сорбенты

Устройство	Компания	Состав	Механизм	Выводимая субстанция
Toraumuxin 20R	Toray Industries, Япония	Полимиксин Б ковалентно связанный с полипропилен-полистереновыми волокнами	Адсорбция	Эндотоксин
LPS адсорбер	Alteco Medical, Швеция	Синтетический полипептид связанный с пористыми полиэтиленовыми дисками	Адсорбция	Эндотоксин
oXiris	Gambro-Hospal, Франция	Основанная на AN-69 мембрана, поверхность обработана полиэтиленмином (PEI) и покрыта гепарином	Адсорбция, конвекция	Эндотоксин, цитокины
MATISSE	Fresenius SF, Германия	Человеческий сывороточный альбумин, иммобилизованный на полиметилакрилатных бусинах	Адсорбция	Эндотоксин
CPFA	Bellco, Италия	Полиэфирсульфонный фильтр плазмы с адсорбцией на неселективном гидрофобном рещиновом картридже и синтетический высокопроницаемый полиэтилсульфонный гемофильтр для продолжительной гемофильтрации	Адсорбция, фильтрация плазмы	Цитокины
Cytosorb	Cytosorbents, США	Полистирендивинил бенzenовые кополимерные бусины с биосовместимым поливинилпирролидоновым покрытием	Адсорбция, конвекция	Цитокины

Селективная сорбция

- По данным 9 рандомизированных и 10 наблюдательных исследований на фоне интенсивной терапии с помощью РМХ уровень эндотоксина в кровотоке больных с сепсисом снижался на 33-80 % (Gruz D.N. et.al, 2007). В 2009 году в JAMA были опубликованы исследования EUPHAS – многоцентрового рандомизированного исследования по эффективности гемоперфузии с полимиксином В на территории Италии в лечении тяжелых форм сепсиса. В группе традиционной терапии тяжелого сепсиса уровень внутрибольничной смертности достигал 60 %, а в группе ПМ-В – 41 %.

Гемосорбция с применением селективных сорбентов



Материал: пористая матрица из polyethylene

Активный компонент: нетоксичный пептид, обладающий высокой чувствительностью к LPS, ковалентно закрепленный на жесткой матрице

Первичный объем заполнения: 20мл

Активная площадь: 3,3 м²

Максим. скорость: 100±50 мл/мин

Адсорбционная емкость: 7-8μg LPS

1EU/ml LPS = 0,2ng/ml

Alteco LPS Adsorber (Швеция)



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

Клиническое руководство Кампании "Переживём сепсис": 2008

Crit Care Med 2008; 36: 296–327

Special Article

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; Julian Bion, MD; Margaret M. Parker, MD; Roman Jaeschke, MD; Konrad Reinhart, MD; Derek C. Angus, MD, MPH; Christian Brun-Buisson, MD; Richard Beale, MD; Thierry Calandra, MD, PhD; Jean-Francois Dhainaut, MD; Herwig Gerlach, MD; Maurene Harvey, RN; John J. Marini, MD; John Marshall, MD; Marco Ranieri, MD; Graham Ramsay, MD; Jonathan Sevransky, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean Townsend, MD; Jeffrey S. Vender, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee

Выводы:

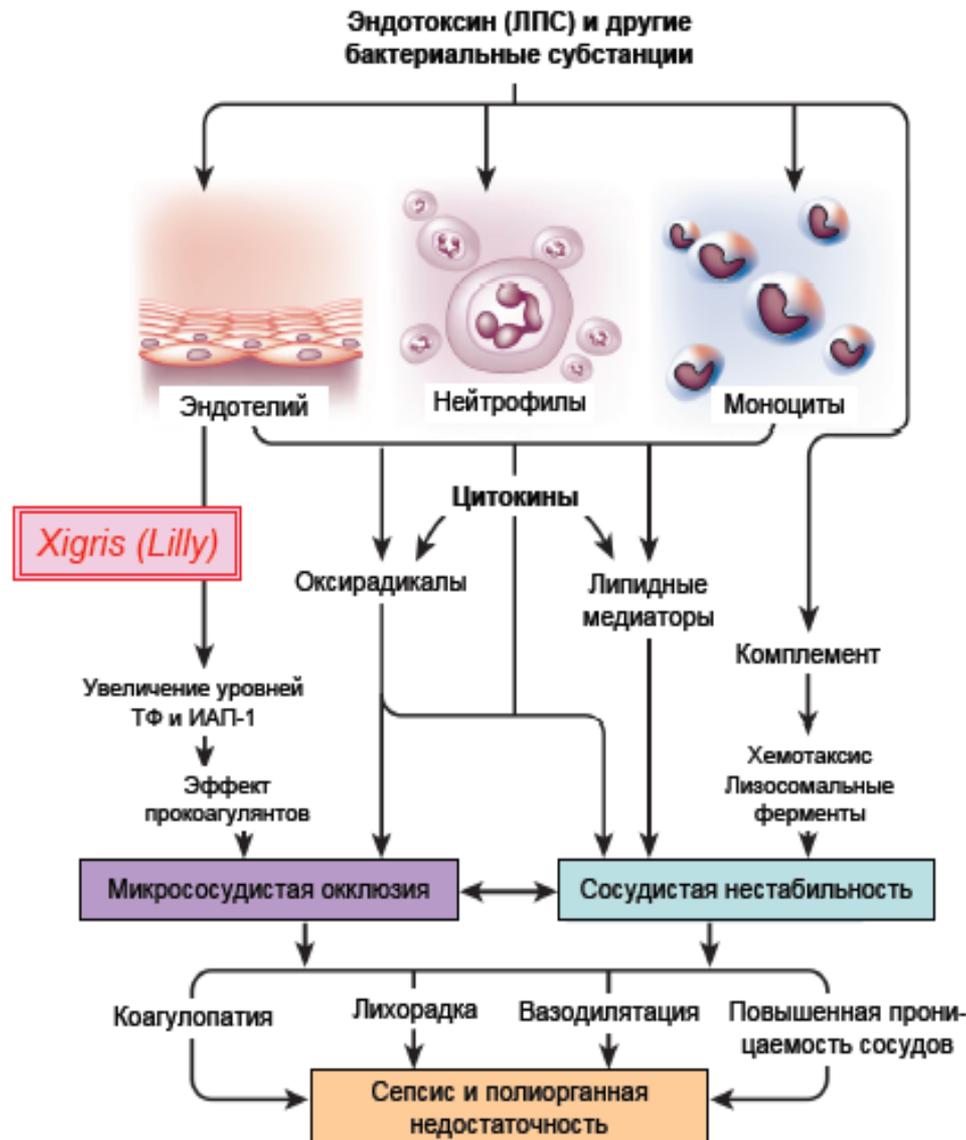
- Пересмотреть полученные результаты с использованием новых, научно обоснованных методологий
- С 2004 года не появилось ни одного по-настоящему эффективного способа лечения



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge
TORAYMYXIN
 PMX-20R

Методы лечения Сепсиса

Source: Cohen J. *Nature* 2002; **420**: 885-891



ЛПС: TAK242 (Takeda)
 Eritoran (Eisai)
 Toraymyxin (Toray)
 LPS Adsorber (Alteco)
 oXiris (Gambro)

ФНО α : CytoFab (AsraZeneca)

Цитокины: адсорбция - Cytosorb (Cytosorbents inc.)
Среднемолекулярные пептиды:
 Высокообъёмная гемофильтрация,
 каскадная гемофильтрация -
 (Gambro Lundia AB)
 Ultraflux EMIc2 (Fresenius)
С.М. пептиды + Цитокины: сочетан-
 ные гемо-, плазмафильтрация и
 адсорбция - LYNDА CPFA (Bellco)
 адсорбция - HA330 (Jafron)



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

TAK242 (Takeda)

Пресс-Релиз

20 февраля 2009

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Прекращение разработки препарата TAK-242, предназначенного для лечения тяжелого сепсиса

Осака, Япония, 20 февраля, 2009 года - Takeda Pharmaceutical Company Limited ("Takeda") объявила о **прекращении клинических исследований своей экспериментальной разработки - препарата TAK-242, предназначенного для лечения тяжелого сепсиса.**

3-я фаза клинических исследований соединения проводилась в Японии, США и Европе. Однако, после тщательного анализа стратегии развития, Takeda пришла к выводу, что полученные результаты применения TAK-242 не дают оснований для дальнейшего продолжения разработки. Это решение не было следствием каких-либо причин, связанных с безопасностью или эффективностью препарата.



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

Xigris (Lilly)

• PROWESS-SHOCK

- Идентификатор NCT00604214 на сайте ClinicalTrials.gov
- 3-я фаза испытаний
- Количество испытуемых: 1,696
- Диагноз: тяжёлый сепсис и септический шок
- 167 центров в 18 странах
- Предмет исследования: 28-дневная выживаемость

Исследование завершено. 28-дневная смертность в группе пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, получавших Xigris, составила 26,4% против 24,2%, получавших плацебо. Таким образом, в данном исследовании, улучшения по сравнению с плацебо выявлено не было.

**25 октября 2011 года Lilly объявила
об отзыве препарата из продажи**



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

CytoFab (AsraZeneca)

- Исследование для сравнения эффективности и безопасности 2-х режимов в/в-инфузии препарата AZD9773 (CytoFab™) в сравнении с плацебо у взрослых пациентов с тяжёлым сепсисом или септическим шоком.
 - Идентификатор NCT01145560 на сайте ClinicalTrials.gov
 - 2b фаза испытаний
 - Количество испытуемых: 300
 - Диагноз: септические пациенты с сердечной и дыхательной недостаточностью
 - 43 центра в 4 странах
 - Предмет исследования: число дней без ИВЛ
 - Исследование будет завершено в октябре 2011 года.

CytoFab: анти-ФНО α поликлональные антитела



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

Talactoferrin alpha (Agennix, Germany)

- Идентификатор NCT00630656 на сайте ClinicalTrials.gov
- 2-я фаза испытаний
- Количество испытуемых: 190
- Talactoferrin alfa: 15 мл раствора **для перорального применения** с дозировкой 100 мг/мл (1,5 г), назначаемого 3 раза в день в течении 28 дней или до момента выписки из ОРИТ
- Диагноз: Тяжёлый сепсис, выявленный в предшествующие 24 часа
- 25 центров в США
- Предмет исследования: 28-дневная выживаемость
- Исследование было завершено в феврале 2010 года.

28-дневная выживаемость -
Talactoferin: улучшение на 14.4% по
сравнению с контрольной группой (26.9%)



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

LPS adsorber (Alteco)



1. Clinical experience with a novel endotoxin adsorption device in patients undergoing cardiac surgery.
Blomquist S. et al., Perfusion. 2009; 24: 13-7.
2. Lipopolysaccharide adsorber in abdominal septic shock.
T Ala-Kokko et al.; Critical Care 2009, 13(Suppl 1):P280doi:10.1186/cc7444
3. A lipopolysaccharide adsorber in adult cardiopulmonary bypass: a single centre randomised controlled pilot trial.
Ravi J. De Silva et al., Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 11 (2010) 86-92
4. Селективная сорбция эндотоксина в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока у больных после кардиохирургических операций.
Ярустовский М.Б., ИССХ им. А.Н.Бакулева, ESICM, Barcelona, 2010
5. Селективная липополисахаридная гемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии грамотрицательного сепсиса.
В.В. Кулабухов и др., "Неотложная медицина" № 3 2010

Вывод: имеющиеся на сегодня данные, полученные на очень неоднородном и ограниченном числе наблюдений, не позволяют вынести окончательное суждение об абсолютной и/или относительной эффективности метода. Необходимо продолжать исследование продукта.



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

Toraymyxin PMX-20R (Toray)

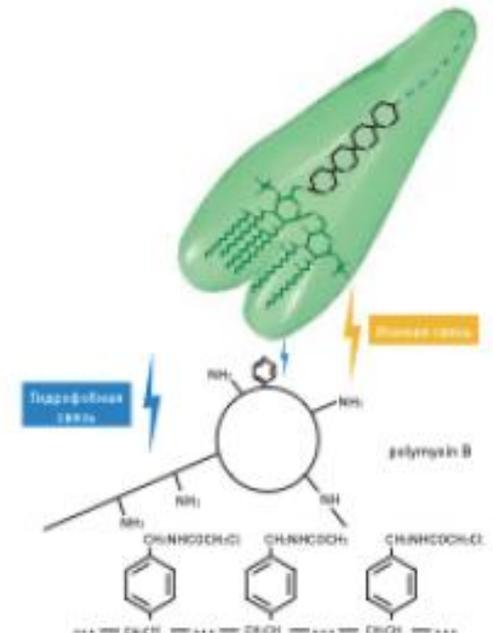
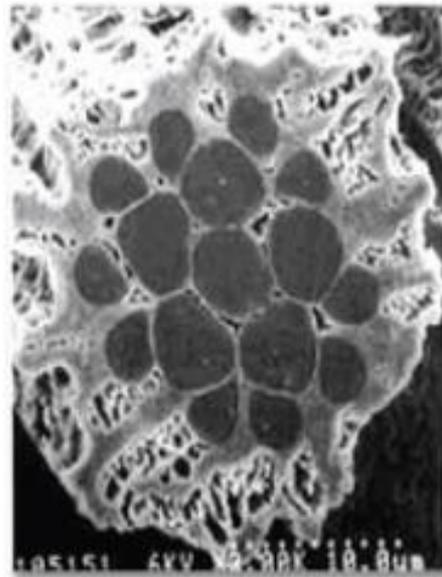


Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

- 1982 - первые опыты по фиксации полимиксина Б на носителе
- 1983 - первые образцы с полимиксином Б, закреплённым на полистиреновом волокне
- 1984-1985 - первые опыты *in vitro* и на животных
- 1989-1991 - клинические испытания в Японии
- 1993 - разрешение на производство
- 1994 - включение в систему медицинского страхования Японии
- 2002 - начало применения за пределами Японии
- 2007 - пилотный обзор - 978 пациентов
- 2009 - первое рандомизированное исследование



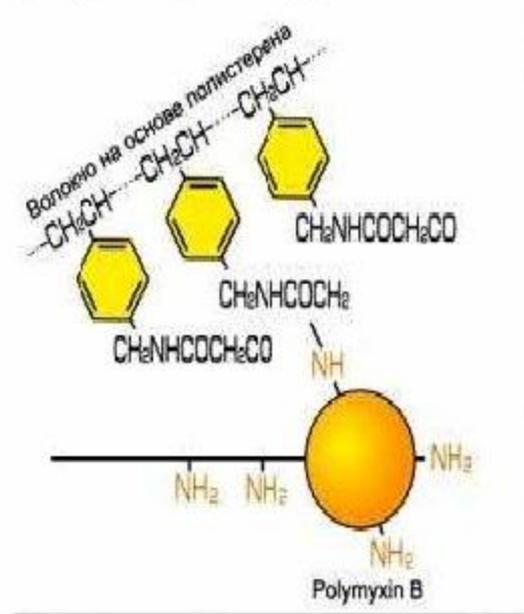


Рис.1

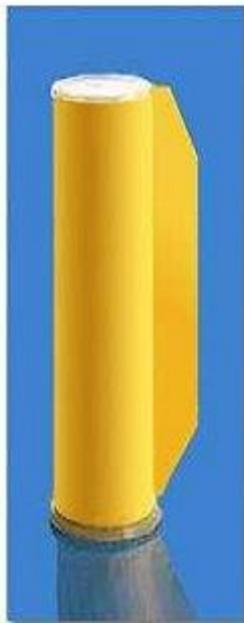


Рис.5



Колонка **Toraymyxin** представляет собой волокнистый сорбент, на который иммобилизован **полимиксин В**, способный нейтрализовать биологическую активность эндотоксина путем **связывания** **липид А**, являющегося активным центром эндотоксина. Элиминация эндотоксина из крови позволяет предотвратить каскад воспалительной реакции при сепсисе.



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

Рекомендуемый алгоритм для применения РМХ в Японии



Endotoxin adsorption treatment for septic shock

Effectiveness, indications and initiation timing

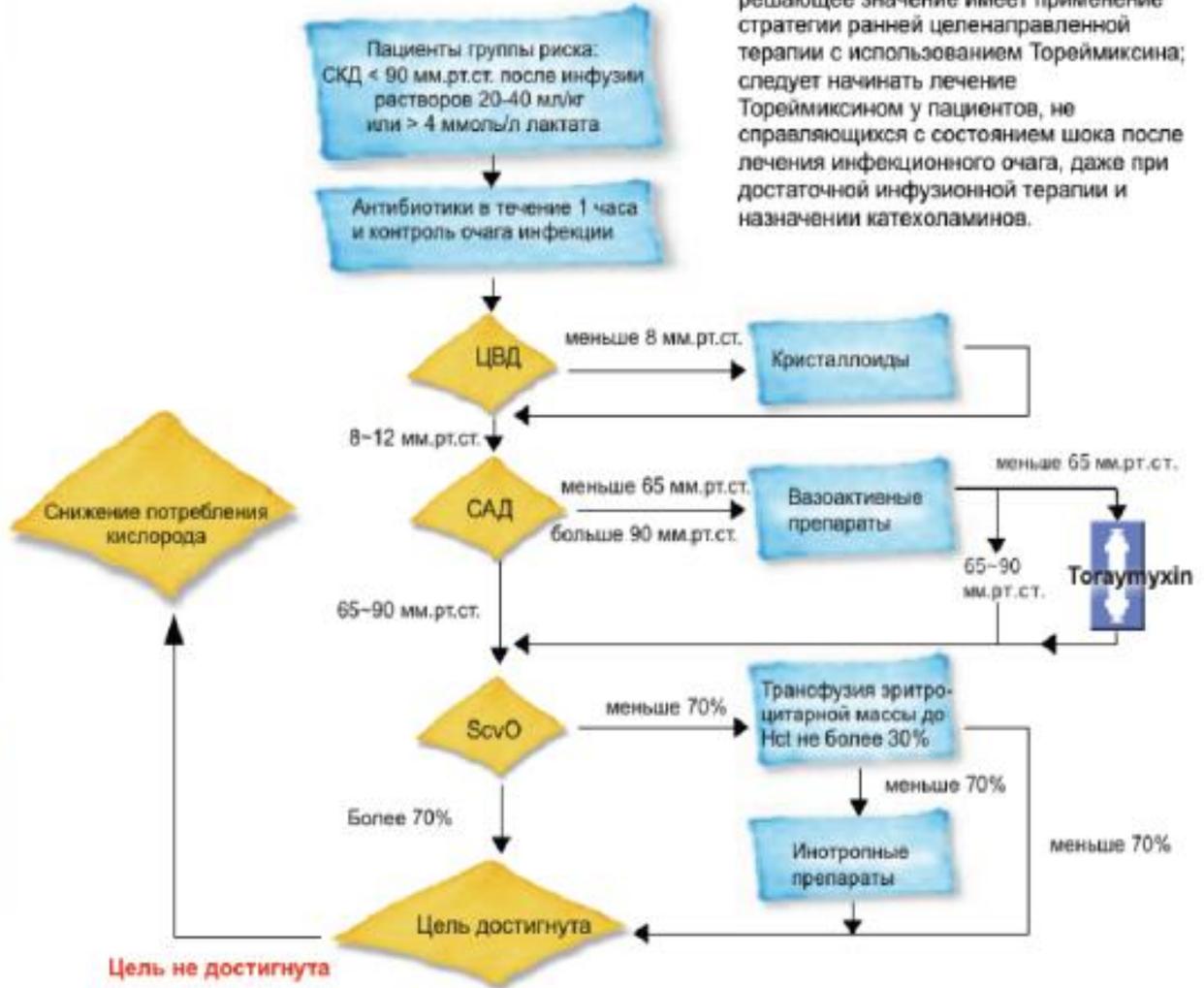


Septic shock, which can lead to multiple organ failure, results from a severe infection and is characterized by a combination of systemic hypotension, tachycardia, tachypnea, and cellular adhesion factors through systemic administration to organs. Treatment in one of the earlier phases is more effective. Toraymyxin (PMX-20R) is an endotoxin adsorption cartridge that adsorbs endotoxins from the blood. It is used for the treatment of septic shock, and is shown to be effective in patients with septic shock. Toraymyxin (PMX-20R) is an endotoxin adsorption cartridge that adsorbs endotoxins from the blood. It is used for the treatment of septic shock, and is shown to be effective in patients with septic shock.

Toray Medical Co., Ltd.

Рис. 3. Стратегия ранней целенаправленной терапии с использованием Тораймиксина

Для того чтобы получить значимый эффект от лечения Тораймиксином, решающее значение имеет применение стратегии ранней целенаправленной терапии с использованием Тораймиксина; следует начинать лечение Тораймиксином у пациентов, не справляющихся с состоянием шока после лечения инфекционного очага, даже при достаточной инфузионной терапии и назначении катехоламинов.



Многие врачи в Японии согласны с таким алгоритмом



Extracorporeal Hemoperfusion Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

Рекомендуемый алгоритм для применения РМХ в Италии

G. Guadagni, P. Bragano

Шок вследствие абдоминального сепсиса

Шок вследствие сепсиса из иного источника

[потребность в вазопрессорах в течение на менее 6 часов]

- Контроль источника инфекции -
- Адекватные реанимационные мероприятия -
[инфузионно-трансфузионная и вазопрессорная терапия]
- Ранняя Антибактериальная Терапия (антибиотики) -



Ухудшение состояния пациента в первые 6 – 12 часов после хирургического вмешательства выражено наличием, минимум, 2 следующих клинических симптомов:

- ▶ Увеличение потребности в вазопрессорах ◀
 - ▶ Уровень лактатов ≥ 3 ммоль/л ◀
 - ▶ ОПЛ [paO₂/FiO₂ < 300 мм.рт.ст.] ◀
 - ▶ Уменьшение экскреции мочи ◀
 - ▶ Увеличение SOFA на 2 пункта ◀



гемоперфузия с Toraymyxin



Тест EAA ≥ 0.6



гемоперфузия с Toraymyxin



Endotoxin Removal Cartridge

TORAYMYXIN

PMX-20R

Торамухин в мире: вчера, сегодня и завтра



- 1994 Япония
- 2002 Италия
- 2007 Испания, Россия
- 2009 Индия
- 2010 Швейцария, Австрия
- 2011 Тайвань, Саудовская Аравия, Корея, Сингапур
- 2012 Канада, Китай, Франция, Бельгия, Люксембург, Голландия
- 2013 США, Германия, Австралия, Новая Зеландия

Возможные методы экстракорпоральной терапии у больных с сепсисом



**Плазмаферез
(ВОПА)**

**ЗПТ
(ВОГФ,
ГФ+ВПМ)**

**Гемоперфузия
с селективными
сорбентами**

**Сочетанные
методы**

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (2012)

- Необходимость в надежной информации о клинической эффективности лечебно-диагностических подходов у пациентов с сепсисом привела к созданию клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины (SSC4, SSC 8). В феврале 2013 была опубликована последняя редакция (SSC12).
- Разработка этих протоколов спонсировалась 30 авторитетными международными медицинскими обществами и ассоциациями с участием 68 экспертов по проблеме сепсиса, в том числе 9 специалистов педиатрического профиля.

Экспертами внесено 5 принципиально новых терапевтических подходов:

- Предотвращение нозокомиального инфицирования;
- Отдельное выделение вазопрессорной поддержки;
- Отказ от в/венного введения иммуноглобулинов;
- Отказ от применения селена;
- Показания к бикарбонатной терапии

(SSC 12) Мнения Экспертов

- Выделяется два лечебных этапа: инициальный (первые 6 часов)- обеспечение адекватной респираторной и гемодинамической поддержки для достижения целевых параметров гемодинамики (капиллярное восполнение < 2 сек., АД ср > 65 мм.рт.ст., темп диуреза более $0,5$ мл/кг/час и сердечный индекс от $3,3$ до $6,0$ л/мин/м²) и кислородного статуса ($ScvO_2 > 70\%$, $SvO_2 > 65\%$).
- Обязательный клиренс лактата.
- Темп инфузионной поддержки (30 мл/кг), предпочтение кристаллоидам и альбумину (> 30 г/л)

(SSC 12) Мнения Экспертов по аспектам продолжения интенсивной терапии

- Отказ от использования активированного протеина С
- Отказ от использования препаратов селена
- Рекомендуется ограничительная стратегия в отношении применения препаратов крови
- При отсутствии ишемии миокарда, тяжелой гипоксемии, острого кровотечения или ишемической болезни кровь переливается при уровне Hb 70 г/л, целевые точки у взрослых 80-90 г/л
- Эритропоэтин не используется для лечения анемии при сепсисе
- Свежезамороженная плазма не используется без корректного лабораторного подтверждения ее необходимости в отсутствии кровотечения или планируемых инвазивных процедур
- Не использовать антитромбин III в лечении тяжелого сепсиса и шока
- Тромбоциты с профилактической целью назначаются при их содержании менее 10000мм^2 и отсутствии кровотечения. При риске кровотечения $> 20000\text{мм}^2$, при операциях с массивной кровопотерей $> 50000\text{мм}^2$

SSC 12 Мнения Экспетров

- Начальная эмпирическая антимикробная терапия должна включать один или несколько препаратов, которые активны в отношении всех наиболее вероятных возбудителей (бактерий, грибов, вирусов) и создают адекватные концентрации в тканях.
- Длительность эмпирической комбинированной терапии не должна длиться более 3-5 дней. Далее деэскалация должна меняться на препарат соответствующей чувствительности возбудителя инфекции. Длительность терапии не должна превышать 7-10 дней. Более длительные курсы возможны при слабом клиническом ответе, не дренируемом очаге инфекции, бактериемии *S.Aures*, некоторых вирусных и грибковых инфекциях и иммуно-дефиците, включая в себя нейтропению.
- Антивирусные препараты у пациентов с тяжелым сепсисом и шоком вирусного происхождения назначаются как можно раньше.
- Рекомендуется, что клиндамицин в комбинации с антитоксической терапией способны воздействовать на синдром септического шока с рефрактерной гипотензией.
- Не рекомендуется использовать уровень прокальцитонина в качестве диагностического инструмента для тяжелого сепсиса. Рекомендуют ориентироваться на низкий уровень прокальцитонина в качестве маркера для прекращения эмпирической АБТ при отсутствии очагов инфекции.

SSC 12 Мнения Экспертов

- Компонентом интенсивной терапии тяжелых форм сепсиса является применение ВВВГФ в объеме не менее 35 мл/кг/час.

SSC 12 Мнения экспертов

- Применение методов селективной гемосорбции не могут пока рекомендованы для широкого применения в интенсивной терапии тяжелых форм сепсиса в виду отсутствия большой доказательной базы.

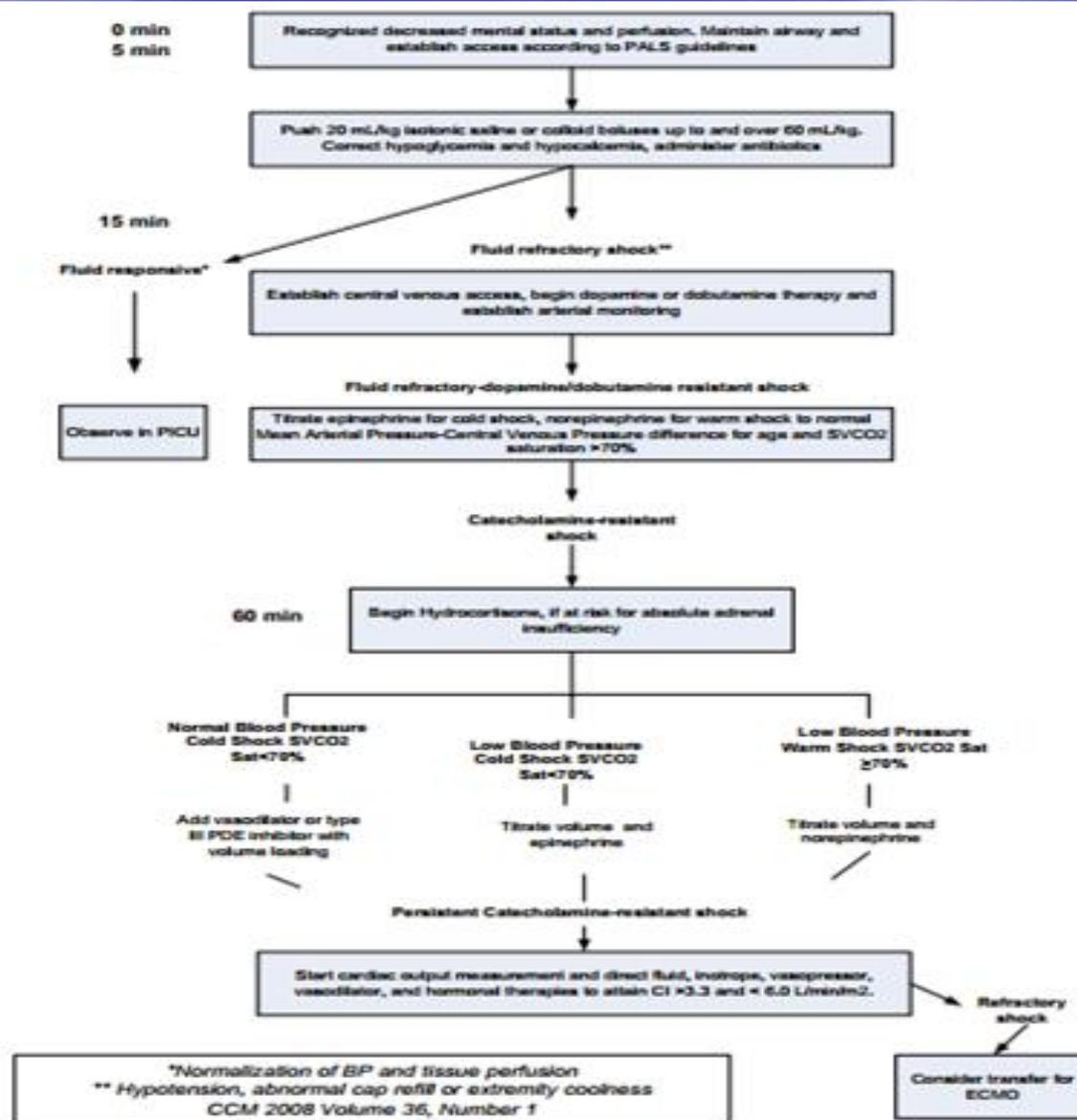
SSC 12 Мнения Экспертов

- Эмпирическая терапия должна быть назначена в течение первого часа с момента установления диагноза.
- Рекомендовано получение соответствующей микробиологической культуры до антимикробной терапии, если это не приведет к значительной отсрочке (более 45 мин.) назначения препаратов.
- Для оптимизации идентификации возбудителей рекомендуется по меньшей мере 2 посева крови до назначения антимикробной терапии, при этом один – чрезкожным методом, а другой – из сосудистого катетера, установленного более 48 часов назад. Необходим также анализ на 1,3-бета-D-глюкан, маннан и анти-маннан для ранней диагностики инвазивного кандидоза

SSC 12 Мнения Экспертов

- Респираторная поддержка должна начинаться с неинвазивной ИВЛ
- При отсутствии эффекта применяется протективная вентиляция с рекрутментом легких.
- При рефрактерной гипоксемии реомендуется осцилляторная вентиляция.
- При рефрактерном септическом шоке и рефрактерной респираторной недостаточности впервые рекомендуется применение ЭКМО. Выживаемость при использовании данной технологии составляет около 73 % у новорожденных и 53 % у взрослых. В России нет опыта применения данной технологии.

Алгоритм интенсивной терапии при септическом шоке



Клинические исследования в ходу

Вмешательство	Название, страна	Характер, фаза КИ
<i>Сорбция ЛПС у лиц с высоким уровнем активности(> 0,6 ед)</i>	EUPHRATES, США - Канада	КИ, 300 больных с СШ
300,0 мл 20% альбумина 1-3-й день	EARSS, Франция	КИ 600 пациентов с СШ
<i>Поддержание альбумина >30 г\л</i>	ALBIOS, Италия	КИ пациенты с СШ
Физ.Раствор vs ГЭК 130\0,4	CHEST, Австралия	КИ пациенты с сепсисом и шоком
<i>Протокол РЦТ vs варианты</i>	ARISE(Австралия), PROMISE(Англия)	Сепсис с ПОН, СШ
Блокатор TLR4 (эриторан)	ACCEES, Международное	3- фаза КИ
Лактоферин(per os) новорожденные	Международное	3-я фаза КИ

Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin-B-Immobilized Cartridge

Иммуномодуляция в лечении сепсиса: роль картриджа с иммобилизованным полимиксином В в выведении эндотоксина
Обзорная статья

Elisabeth Esteban¹, Richard Ferrer², Laia Alsina³ и Antonio Artigas⁴.

¹*Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu, 2.08950, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain*

²*Intensive Care Department, Mutua de Terrassa University Hospital, Pl. Dr. Robert, 5.08221, CIBER Enfermedades Respiratorias, Terrassa, Spain*

³*Allergy and Clinical Immunology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu, 2.08950, Esplugues de Llobregat, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain*

⁴*Critical Care Center, Sabadell Hospital, Parc Taulí, 1.08028, Autonomous University of Barcelona, CIBER Enfermedades Respiratorias, Sabadell, Spain*

Polymyxin B-Based Hemoperfusion for the Treatment of Endotoxic Shock

Guest Editors

Claudio Ronco, Vicenza

Antonio Artigas, Sabadell

Massimo Antonelli, Rome

- Наш опыт в интенсивной терапии тяжелых форм сепсиса акушерской этиологии: клинический случай.

Пациентка Н., 26 лет, доставлена в ПЦ 11.09.2013 в 15:15 из БСМП с диагнозом:

«Беременность 34 недели. Жировой гепатоз. HELLP-синдром».

Из анамнеза известно:

08.09 появилась жажда, боли в эпигастрии, рвота однократно, подъем температуры тела до 37⁰

09.09 пожелтение кожных покровов и склер.

11.09 в 15:40 доставлена в ОАР№2.

Объективно: состояние тяжелое, обусловлено атипичной формой преэклампсии: отмечается желтушность кожных покровов, умеренные отеки, АД 160/100 мм. рт. ст., грубые нарушения лабораторных показателей.

Исходно в анализах от 11.09 15⁴⁵:

Лейкоциты	14.48 x 10 ⁹ /л
Эритроциты	4.51 x 10 ¹² /л
Гемоглобин	13.1 x г/дл
Гематокрит	38.8 %
Тромбоциты	184 x 10 ⁹ /л

Коагулограмма

ПТИ	39.0 %
МНО	2.01
Фибриноген	0.80 г/л
АЧТВ	52.6 сек

Биохимические показатели

Щелочная фосфатаза	715.9 Ед/л
Креатинин	176.3 мкмоль/л
Билирубин общий	243.2 мкмоль/л
Билирубин прямой	205.7 мкмоль/л
АСТ	188.5 Ед/л
АЛТ	244.8 Ед/л
Глюкоза	3.26 ммоль/л

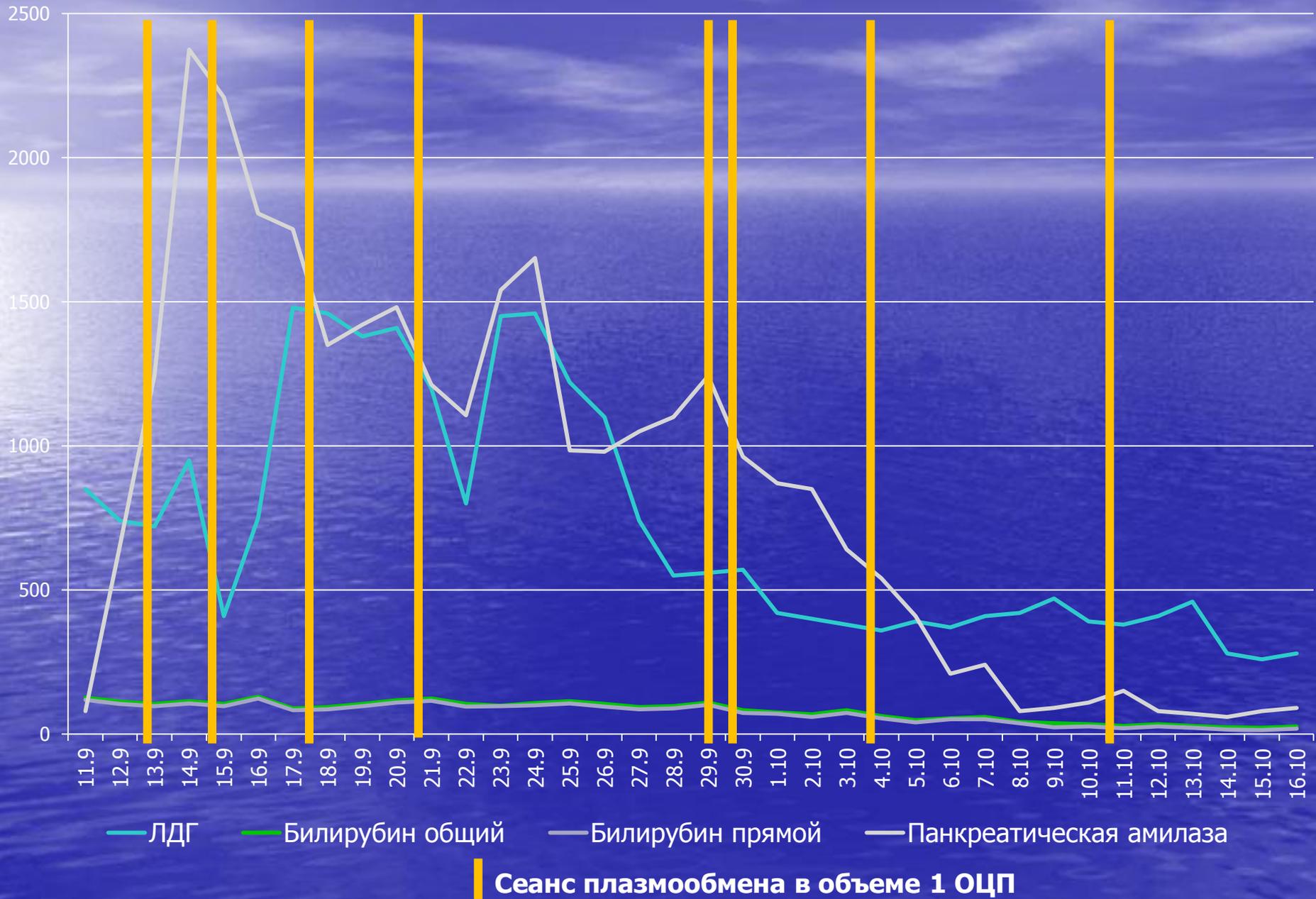
С целью коррекции выраженной гипокоагуляции во время предоперационной подготовки были введены:

2 дозы Коагила -VII,
5 доз криопреципитата,
800 мл СЗП

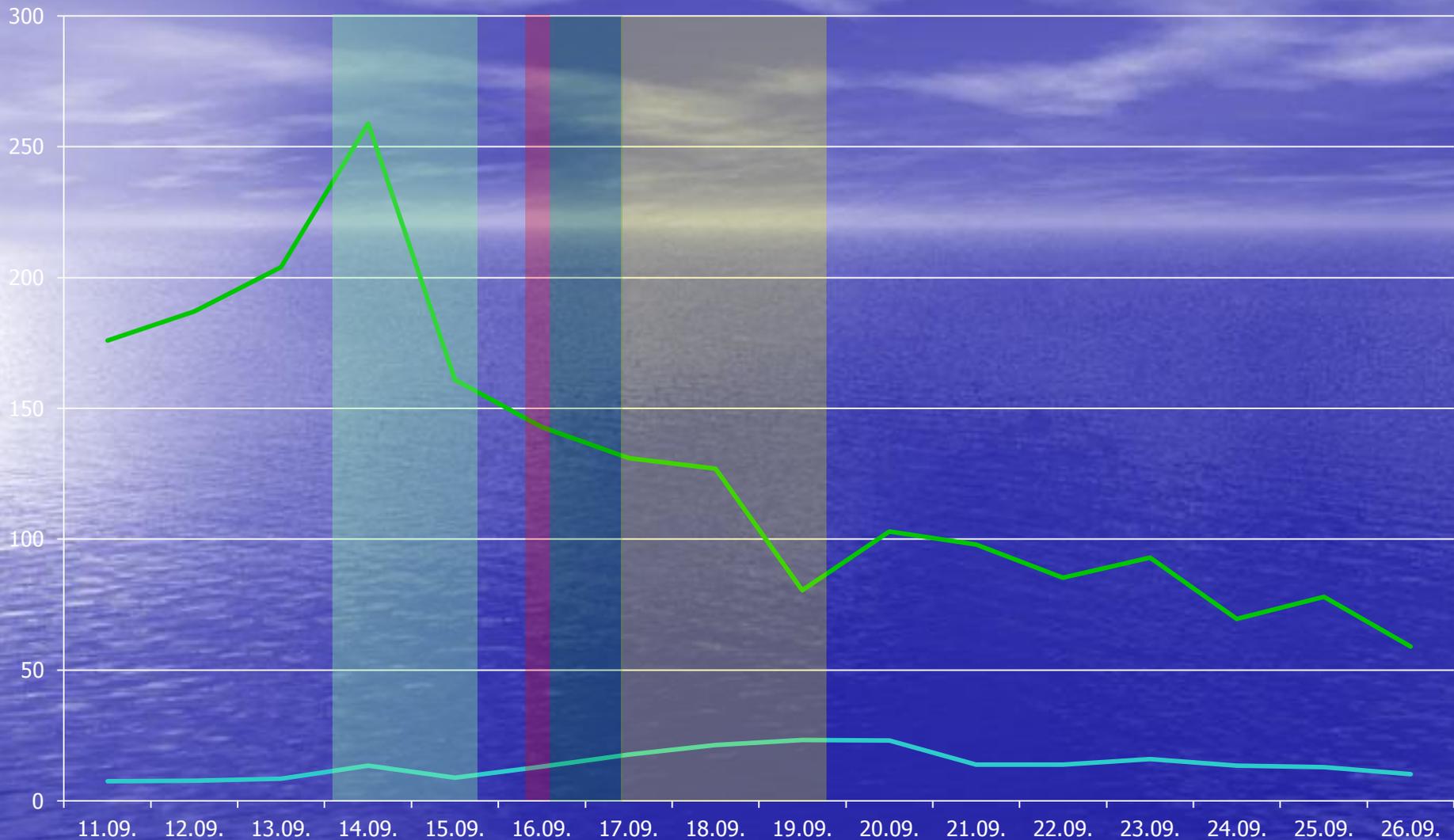
после чего под общей анестезией произведено кесарево сечение в нижнем сегменте, извлечен ребенок: вес- 2300 г., рост - 46 см, по Апгар – 1балл /ИВЛ. Кровопотеря 600 мл.

- В последующем на этапах послеоперационной болезни на основании клинико-лабораторных критериев был выставлен следующий диагноз: Панкреатикогенный септический шок, сепсис в стадии ПОН.

Динамика лабораторных показателей на фоне проводимых сеансов плазмообмена.



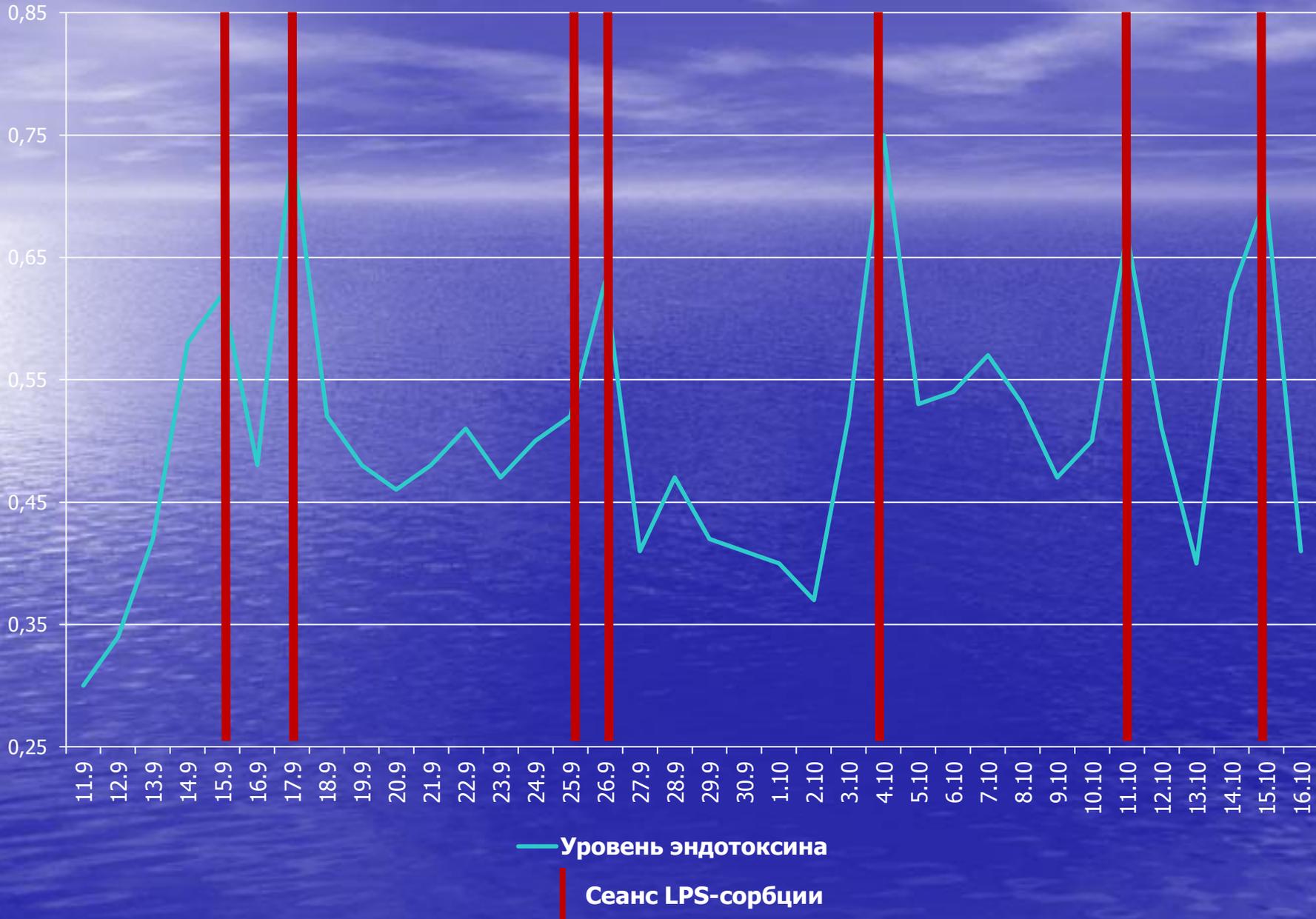
Динамика азотемических показателей на фоне проведения эфферентных методов лечения



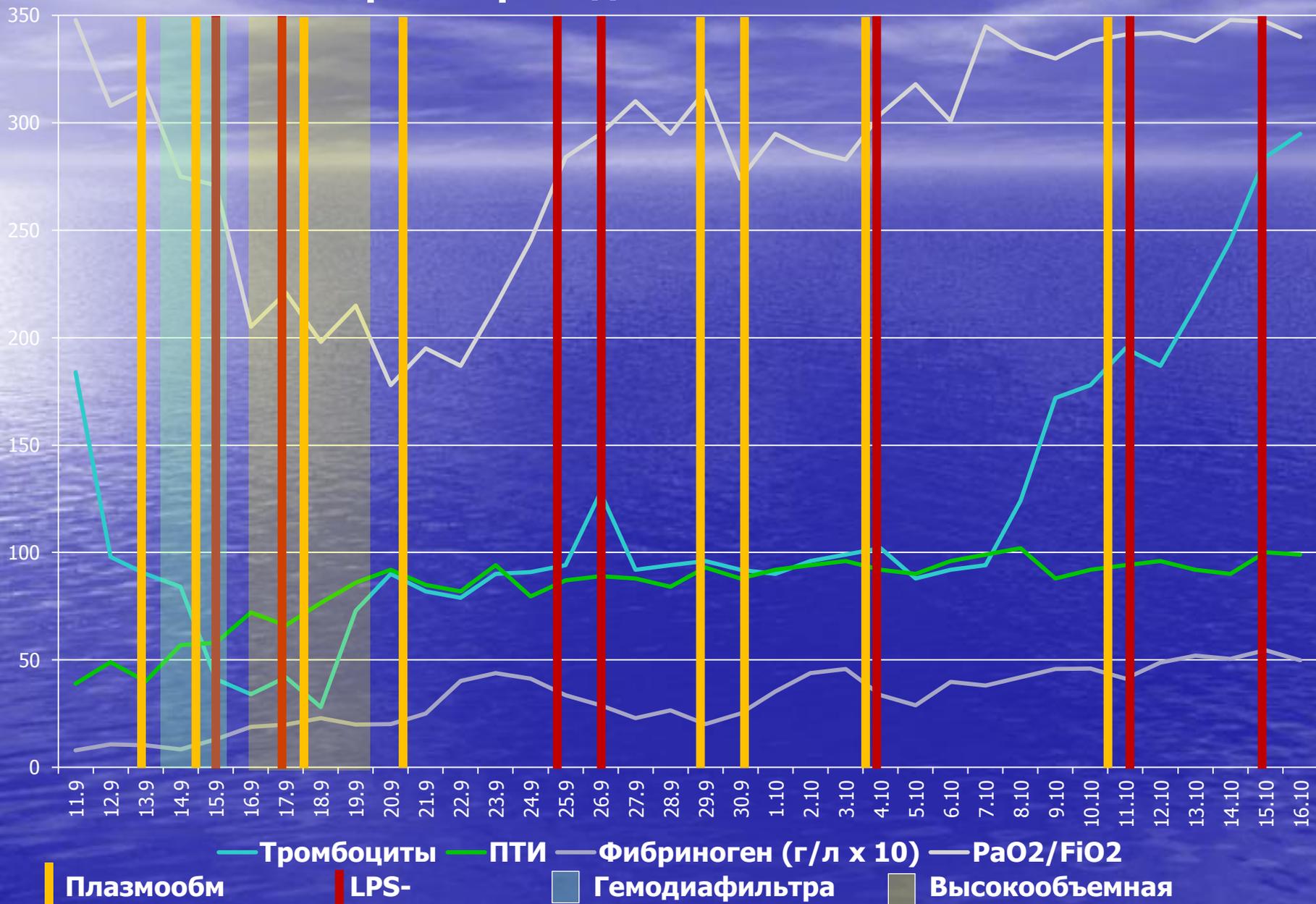
— Мочевина — Креатинин

- Сеанс гемодиализа (13.09.09 - 15.09.09)
- Сеанс высокообъемной ГФ (45 мл/кг/час) (16.09.09)
- Сеанс высокообъемной ГФ (90 мл/кг/час) (17.09.09 - 19.09.09)
- Сеанс высокообъемной ГФ (35 мл/кг/час) (17.09.09 - 19.09.09)

Сеансы липополисахаридной сорбции (5 колонок Alteco и 2 Toraymyxin)



Динамика показателей системы гемостаза и газообмена на фоне проводимого лечения.



Оценка стоимости проведенного лечения.

- 7 сеансов LPS-сорбции:
 - 5 колонок Alteco (по 260 т. р. каждая) – 1,3 млн. р.
 - 2 колонки Toraymixin (по 340 т. р. каждая) - 680 т. р.
- 6 суток непрерывной эфферентной терапии:
 - 2 сета Fresenius CVVHDF - 13 т. р.
 - 3 сета Fresenius HV-CVVH - 17 т. р.
 - 270 литров раствора субституата 173 т. р.
- 8 сеансов плазмообмена по 1 ОЦП:
 - 24 литра донорской плазмы - 231 т. р.
 - 8 сетов Fresenius MPS – 16 т. р.
- Медикаментозная терапия:
 - Коагил-VII 6 флаконов – 231 т. р.
 - Альбумин 7 флаконов - 14 т. р.
 - Пентаглобин 8 флаконов – 96 т. р.
 - Меронем 7 дней – 45 т. р.
 - Кабивен 7 дней - 9 т. р.

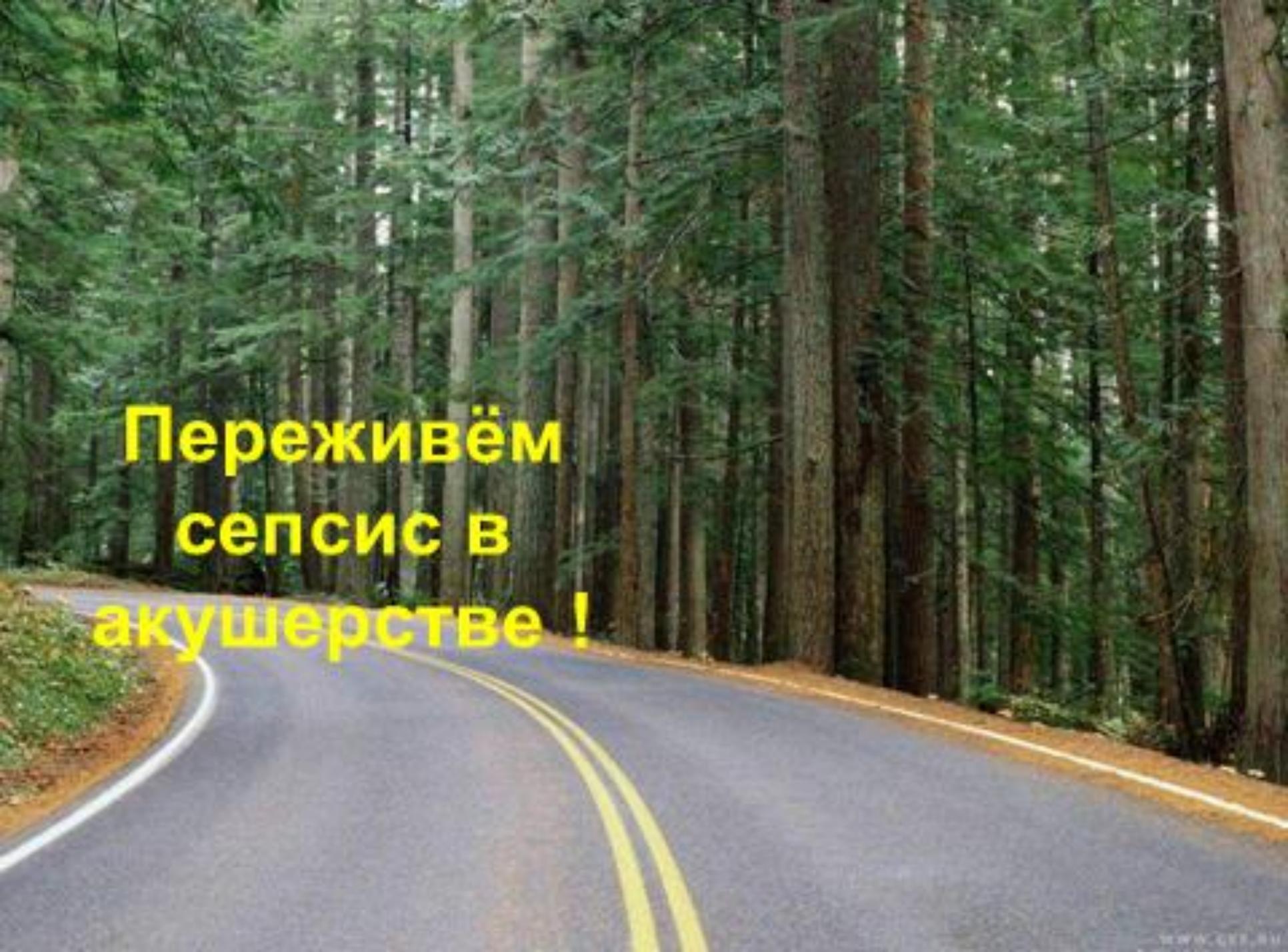
● **Всего: 2 825000 р.**



Гипоперфузия

Гипотензия

Органная
Дисфункция



**Переживём
сепсис в
акушерстве !**