



Шифман Е. М. д. м. н. профессор

Сепсис. Интенсивная терапия гемодинамических нарушений

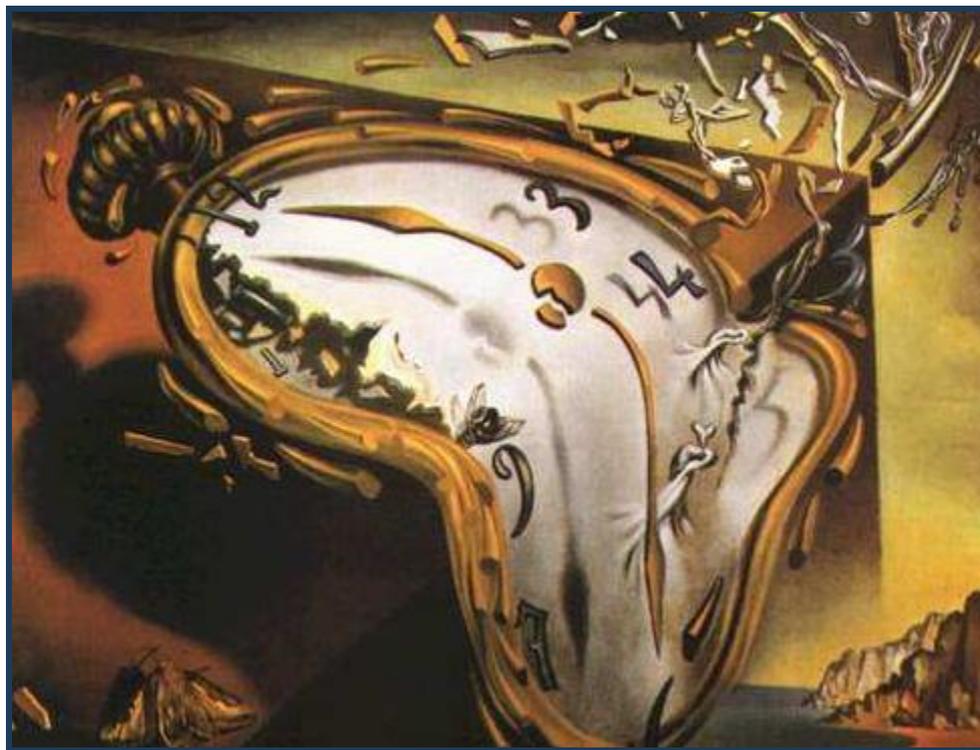




- **Мультидисциплинарный подход**



Время влияет на сепсис



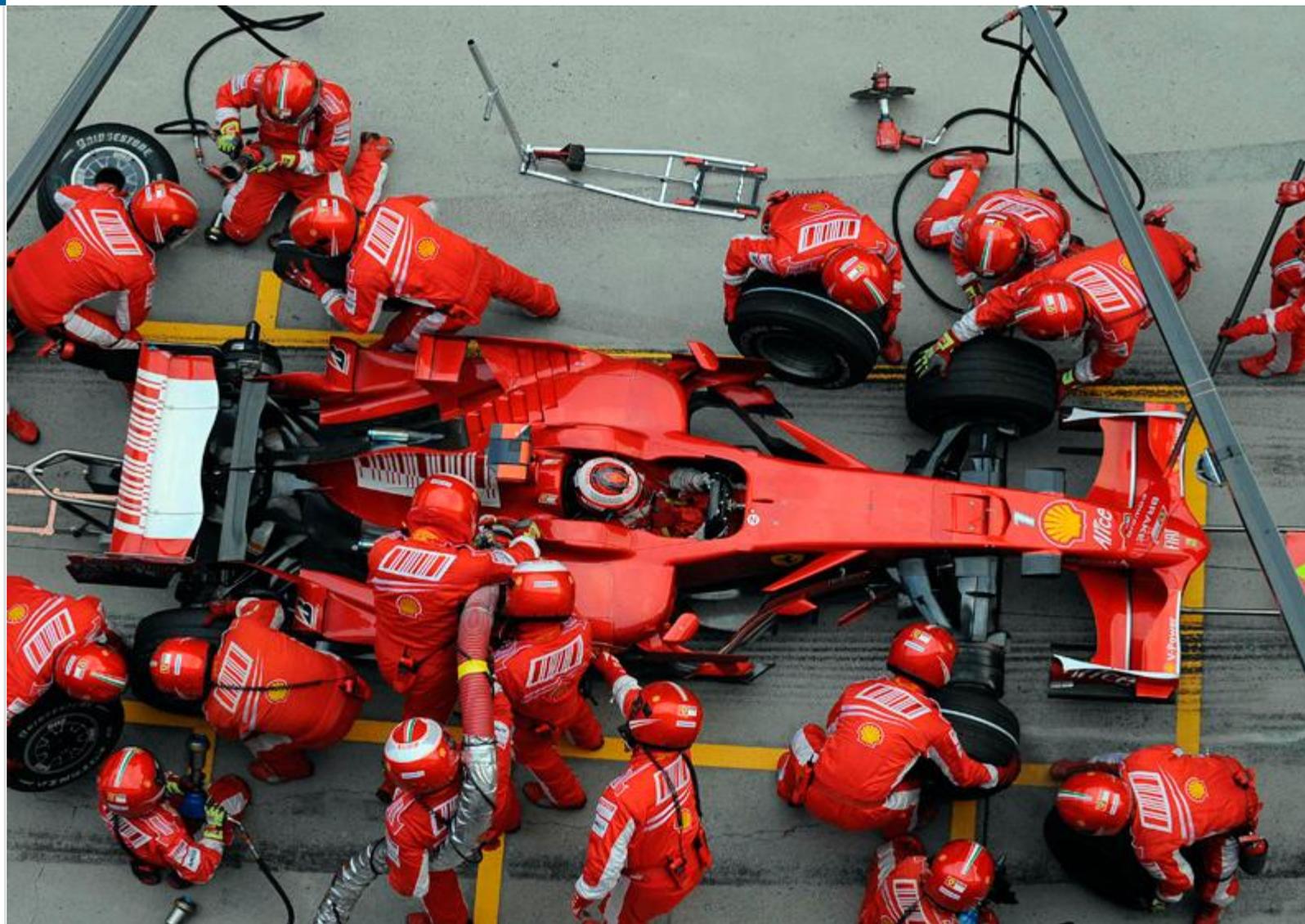
Сепсис может развиваться быстро



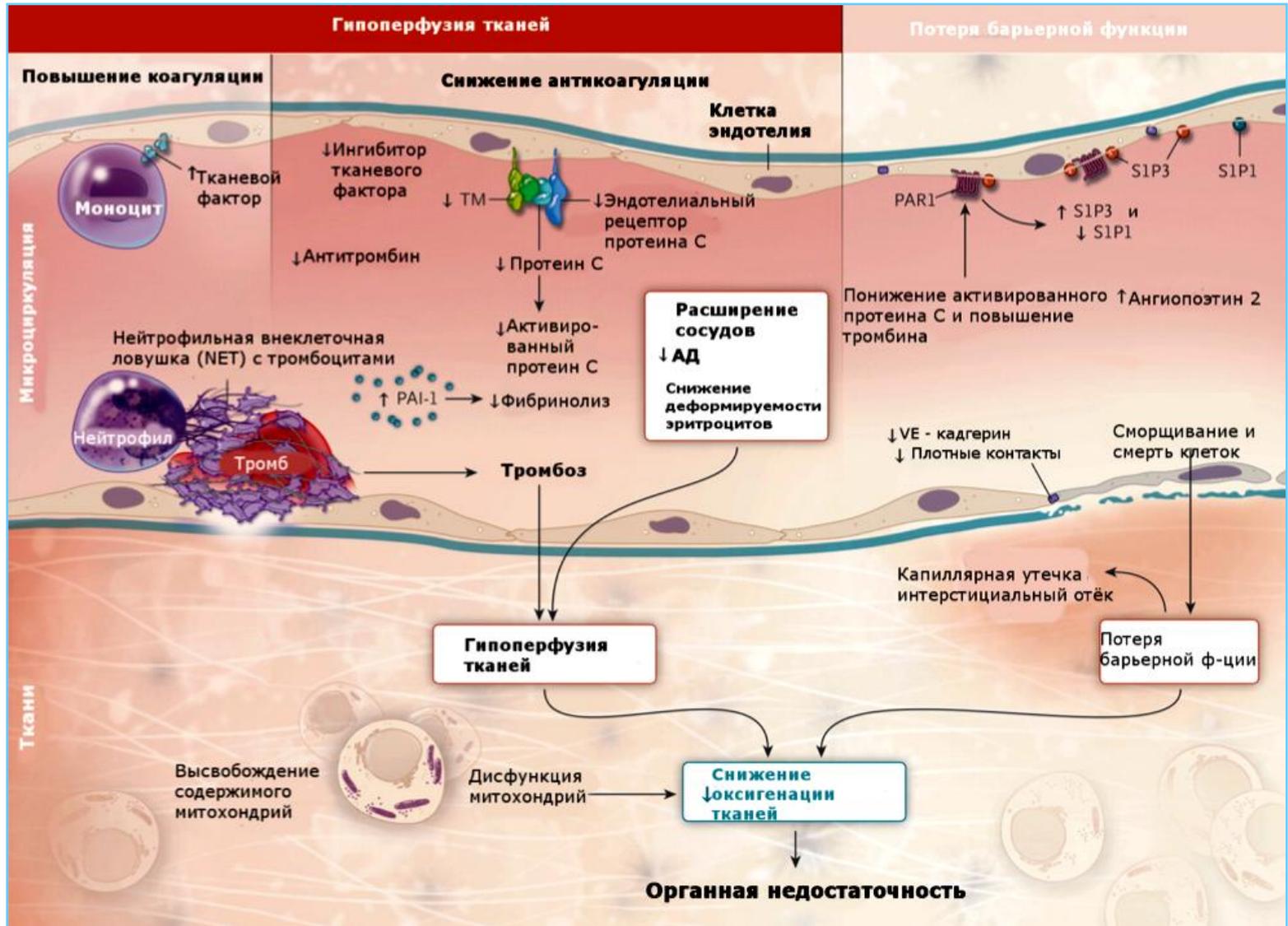
Патогенез может быть быстрым: смерть наступает через 24-72 часа

“Цитокиновый шторм”, также известный как Синдром Системной Воспалительной Реакции (ССВР), является ключевым игроком

Неконтролируемый цитокиновый шторм может привести к септическому шоку и смерти



Мультидисциплинарный подход



Пилот авиалиний

Высота
Скорость
Маршрут

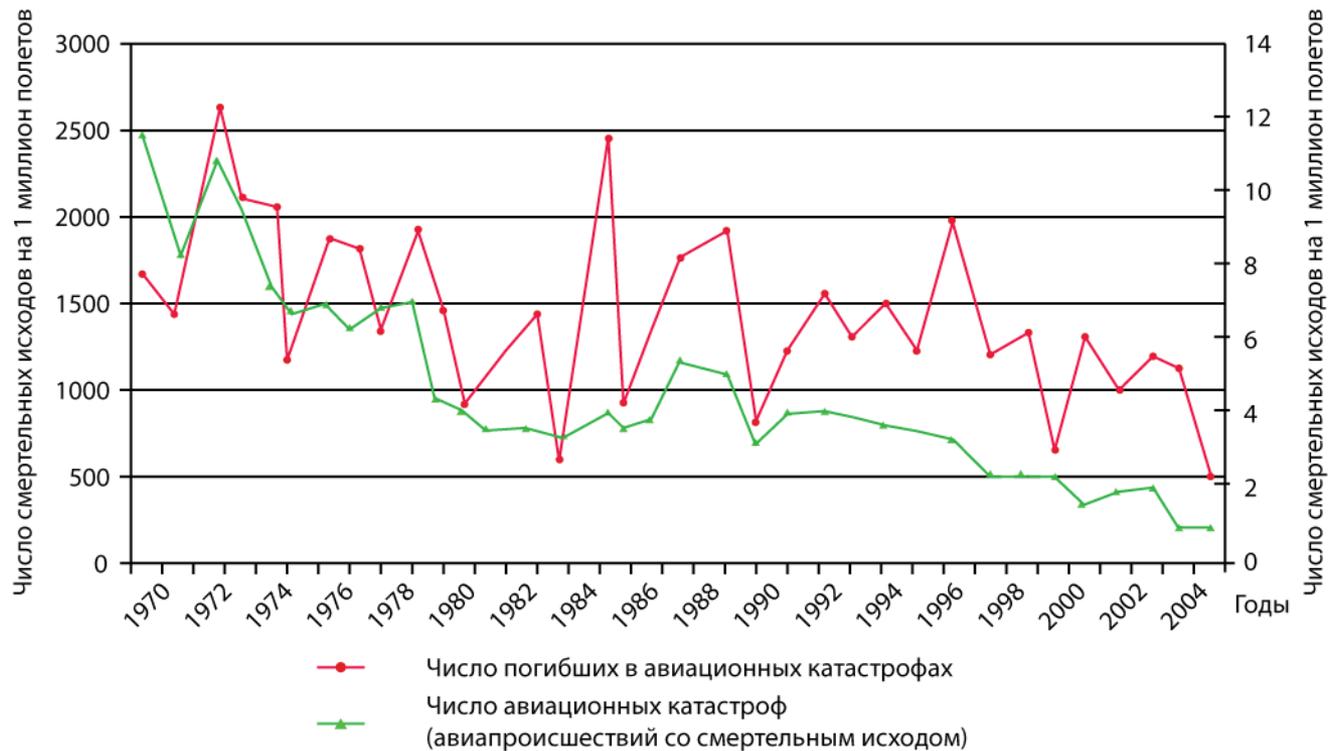
Врач отделения интенсивной терапии



Crit Care Med 33: 1225–1229, 2005

Авиационные происшествия

Статистика авиационных происшествий (информация с сайта *airdisasters.com*)





Осторожно! Не заблудитесь!



Всегда ли вариации практики – это плохо?

**Субоптимальная приверженность оптимальной практике –
это нехорошо**

**Вариации в практике, если оптимальная практика точно не
определена –
это нормально**



Система гемостаза при сепсисе



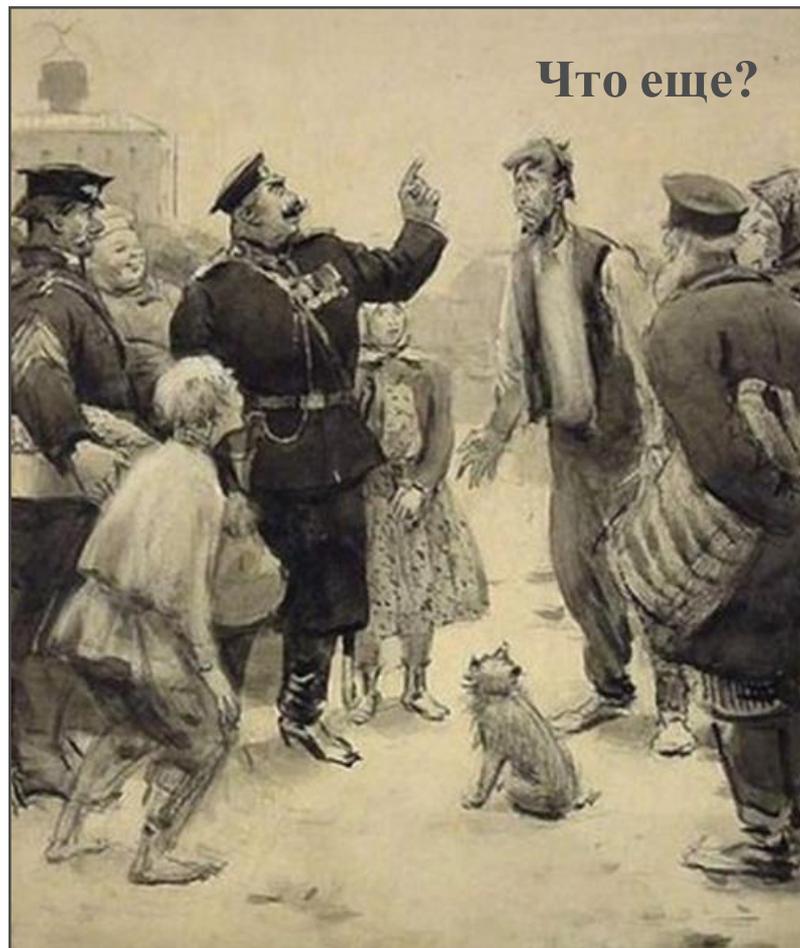


Некоторые маркеры сепсиса

Resistin lactoferrin	sPLA2	Рецепторы фактора некроза опухоли	Миелоид, относящийся к протеину (MRP) 8 и 14
Фибриноген	СРБ		
Неоптерин	Эластаза	Группа протеина высокой мобильности-1	Альфа1антитрипсин
Фосфолипаза	sCD163		sIL-1 рецепторы
Колептин	TREM	sCD14	Церулоплазмин
Гелзолин	Альфа амилоид	Фактор некроза опухоли	Протеин С
Gas6	Факторы комплемента		Интерферон-γ
Остеопонтин	Фосфолипаза	Прокальцитонин	Рецепторы ИЛ-2
ИЛ-13	CD 64		Эндотелин-1
ИЛ-10	ИЛ-6	Эндотелиальная молекула адгезии лейкоцитов-1	Гранзим К
	Нитриты/нитраты		ИЛ-8
			Е-селектин

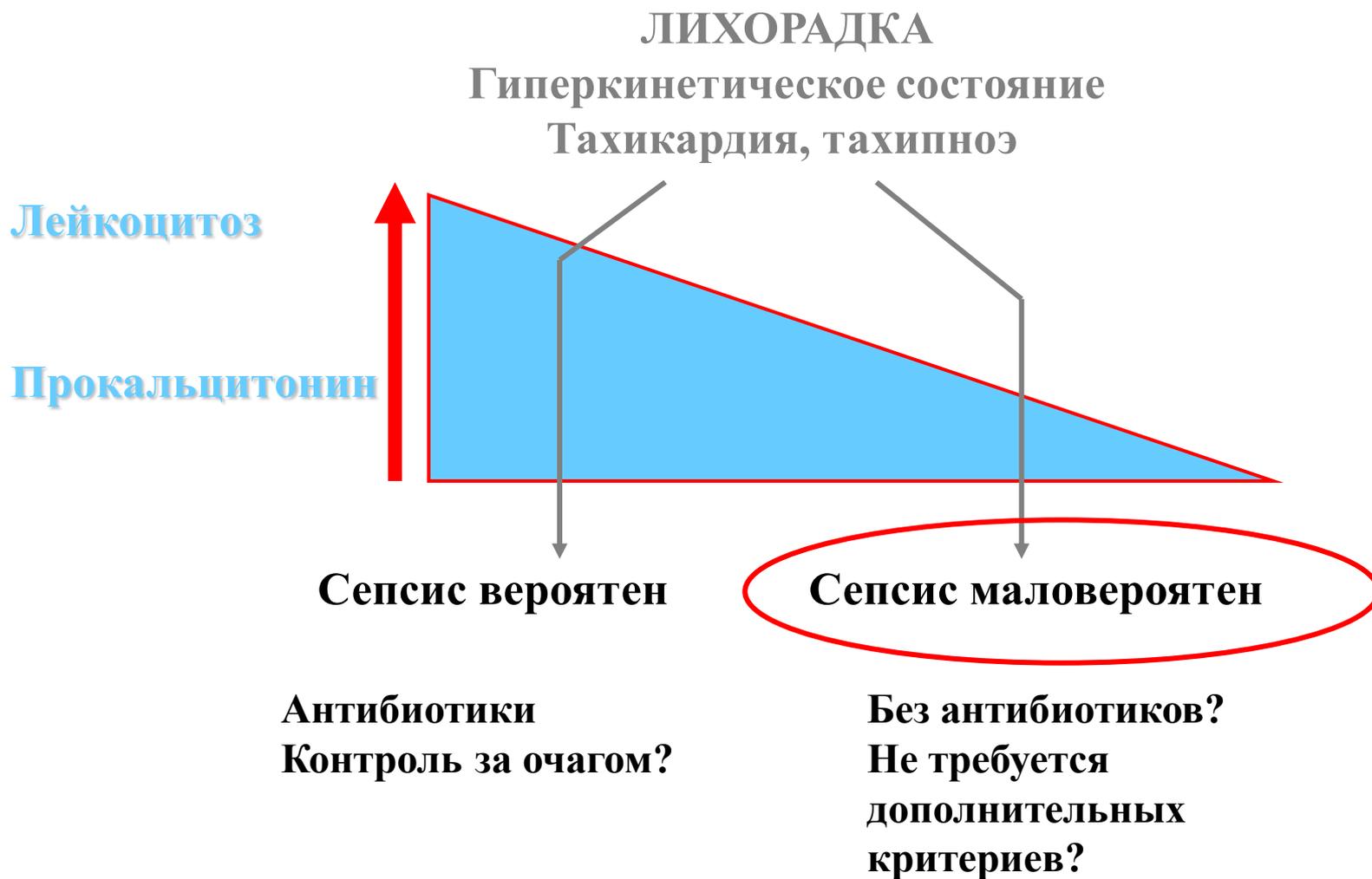


Маркеры сепсиса





Маркеры сепсиса



Почему Прокальцитонин???

Как проверить производительность маркера для клинически значимых бактериальных инфекций и сепсиса?

Быстрый рост

Высокая чувствительность и специфичность для бактериальной инфекции

Улучшение диагностики (бактериального) сепсиса

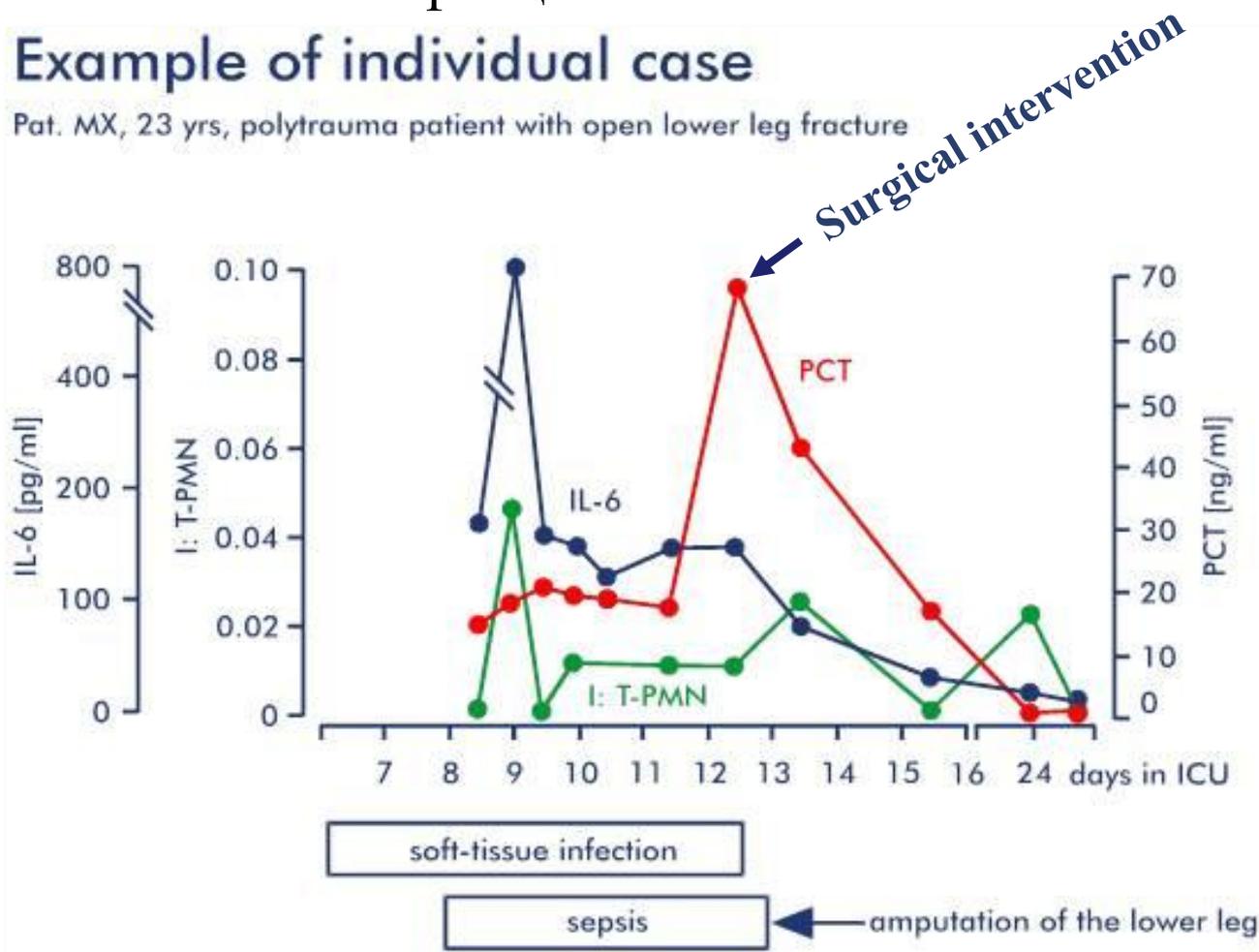
Оценка степени тяжести заболевания и прогноз

Поддержка принятия решения о лечении

Снижение значения ПКТ после успешного удаления инфекционного очага

Example of individual case

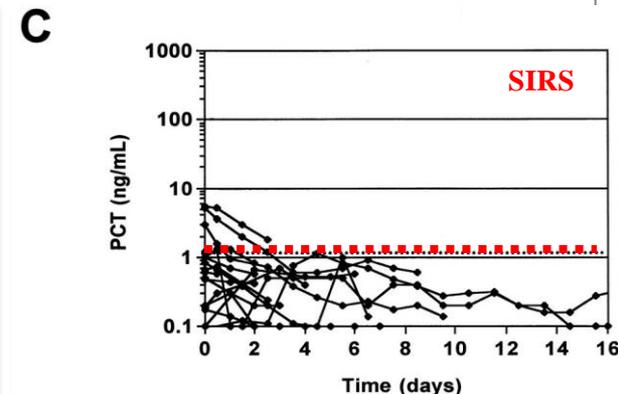
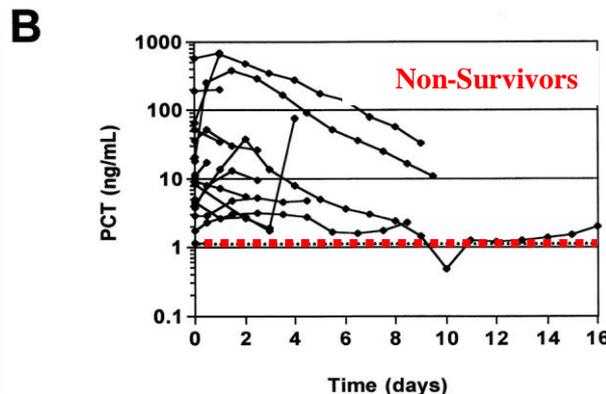
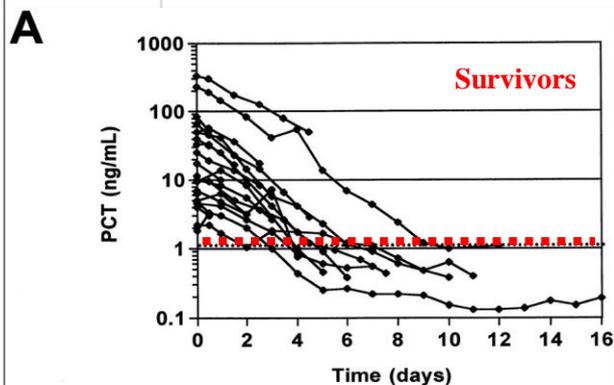
Pat. MX, 23 yrs, polytrauma patient with open lower leg fracture



Септические пациенты с начальным ПКТ > 1 µg/L

Сепсис

ССВО



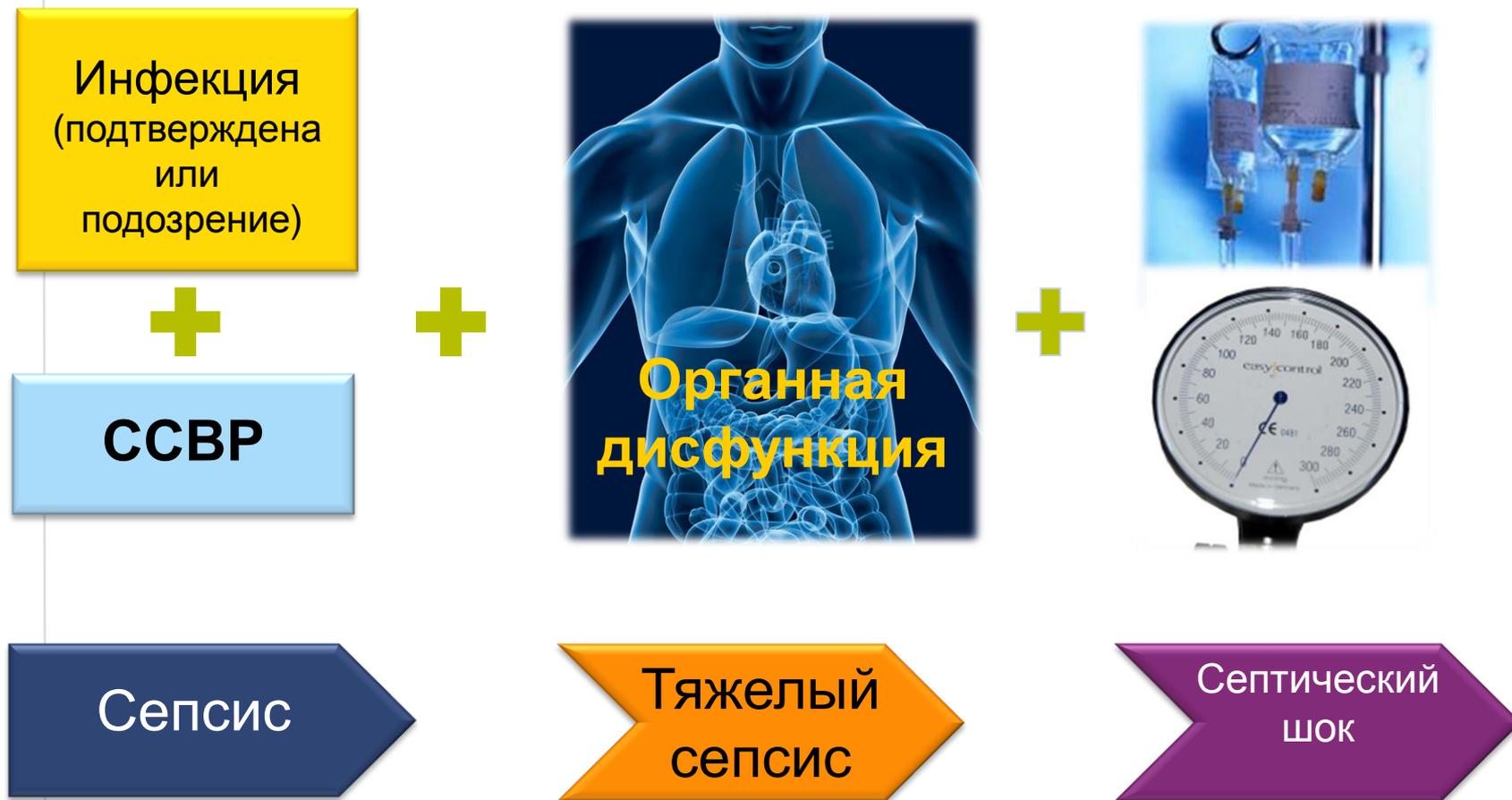
Быстрое снижение ПКТ до < 1 µg/L показывает хороший прогноз

Медленное снижение ПКТ или его отсутствие, не достигающее значения < 1 µg/L показывает плохой прогноз

При ССВО нет роста, или есть только на короткий период, значения ПКТ > 1 µg/L

Harbarth S et al., Am J Respir Crit Care Med 2001;164 (3): 396-402

Что означает Сепсис, Тяжелый сепсис, Септический шок?



Патогенез органной недостаточности при тяжелом сепсисе



Тяжелый сепсис и септический шок

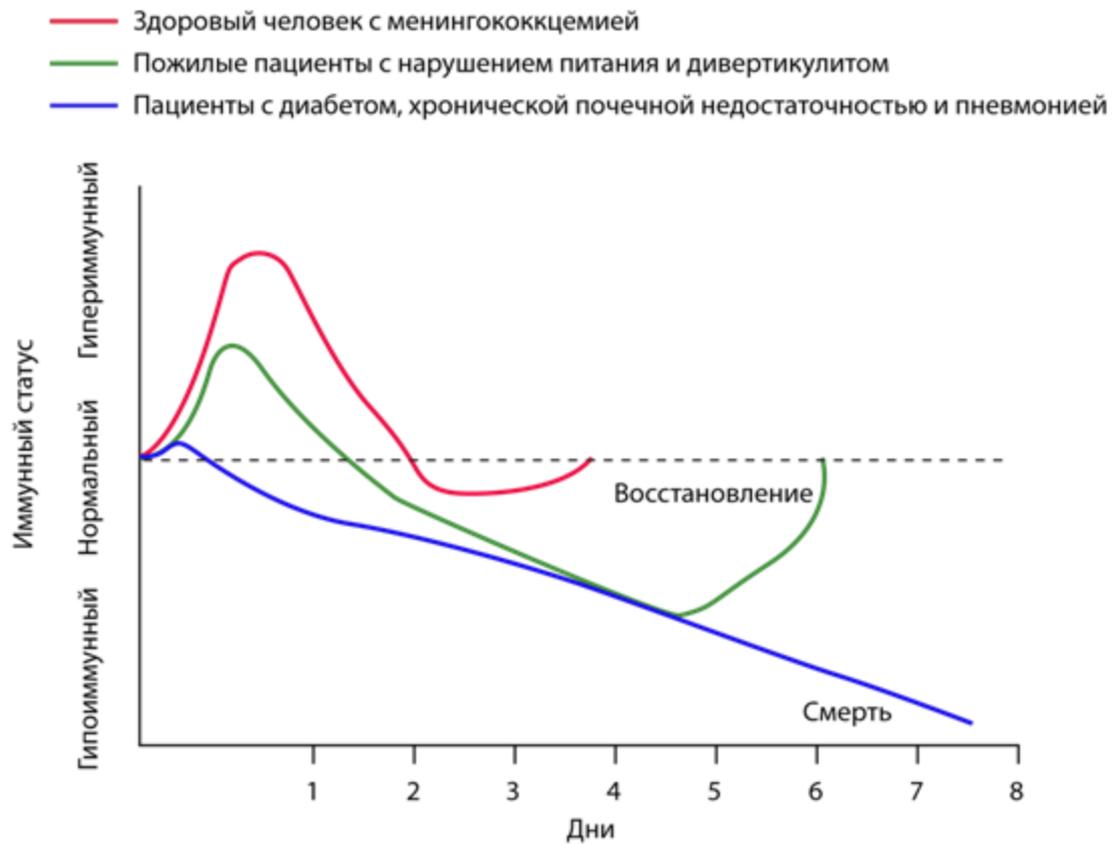
Гемодинамические сдвиги:

- **Повышение сосудистого тонуса**
- **Гиповолемия:**
абсолютная (потери),
относительная
(перераспределение)
- **Угнетение функции миокарда**

*Системные
проявления*



Сепсис всегда одинаковый?



Роль вазоактивных препаратов и инфузионных сред в восстановлении перфузии микроциркуляторного русла и тканевой оксигенации у пациентов, находящихся в критическом состоянии



Причины гиповолемии при сепсисе

- **Повышение проницаемости микрососудов**
- **Венозный пул (вазодилатация в области внутренних органов)**
- **Потеря жидкости во внесосудистое русло «третье пространство»?**
- **Дегидратация вследствие инфекционного заболевания**
- **Потеря жидкости вследствие: лихорадки, потоотделения и т. д.**
- **Гипервентиляция**
- **Кровопотеря**
- **Потеря жидкости около 6–10 л/24 часа**

«Хотя гиповолемия виртуально присутствует у всех пациентов с сепсисом и септическим шоком, качественный статус инфузии один из наиболее сложных шагов в лечении»



Rivers E. et al. *Curr Opin Crit Care* 16: 297–308, 2010

Последствия гиповолемии при сепсисе

- Гипотония
- Тахикардия
- Шок
- Снижение сердечного выброса
- Анурия
- Кожная сыпь
- Снижение $ScvO_2$
- Зависимость VO_2 от поддержки

Органная недостаточность



Гипоксия ткани/увеличение лактата

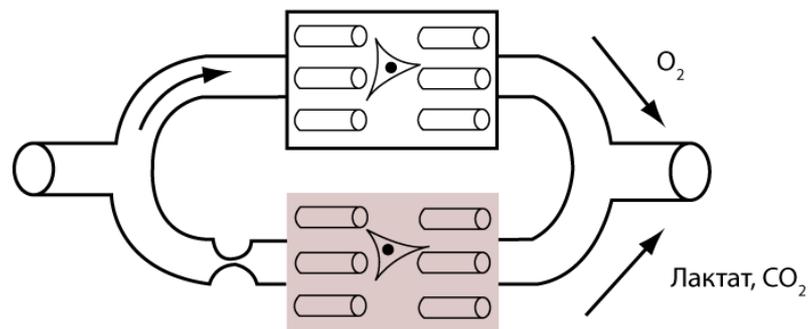
Причины сниженного сосудистого тонуса



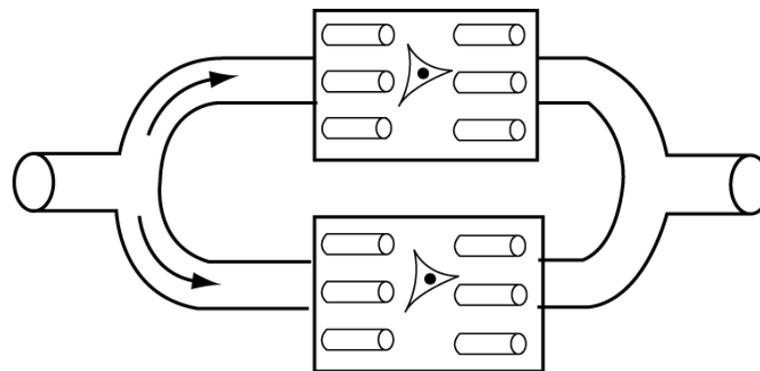
- Снижение активности адренергических рецепторов
- Оксид азота (гуанилат циклаза)
- Резистентность к кортизолу или нечувствительность к нему рецепторов вследствие повышенного выброса его в кровь
- Дефицит вазопрессина и/или резистентность к нему

Если открыть сосуды микроциркуляторного русла, то сможет ли вазодилатация оказаться полезной при сепсисе?

Модель шунтов, возникающих при сепсисе

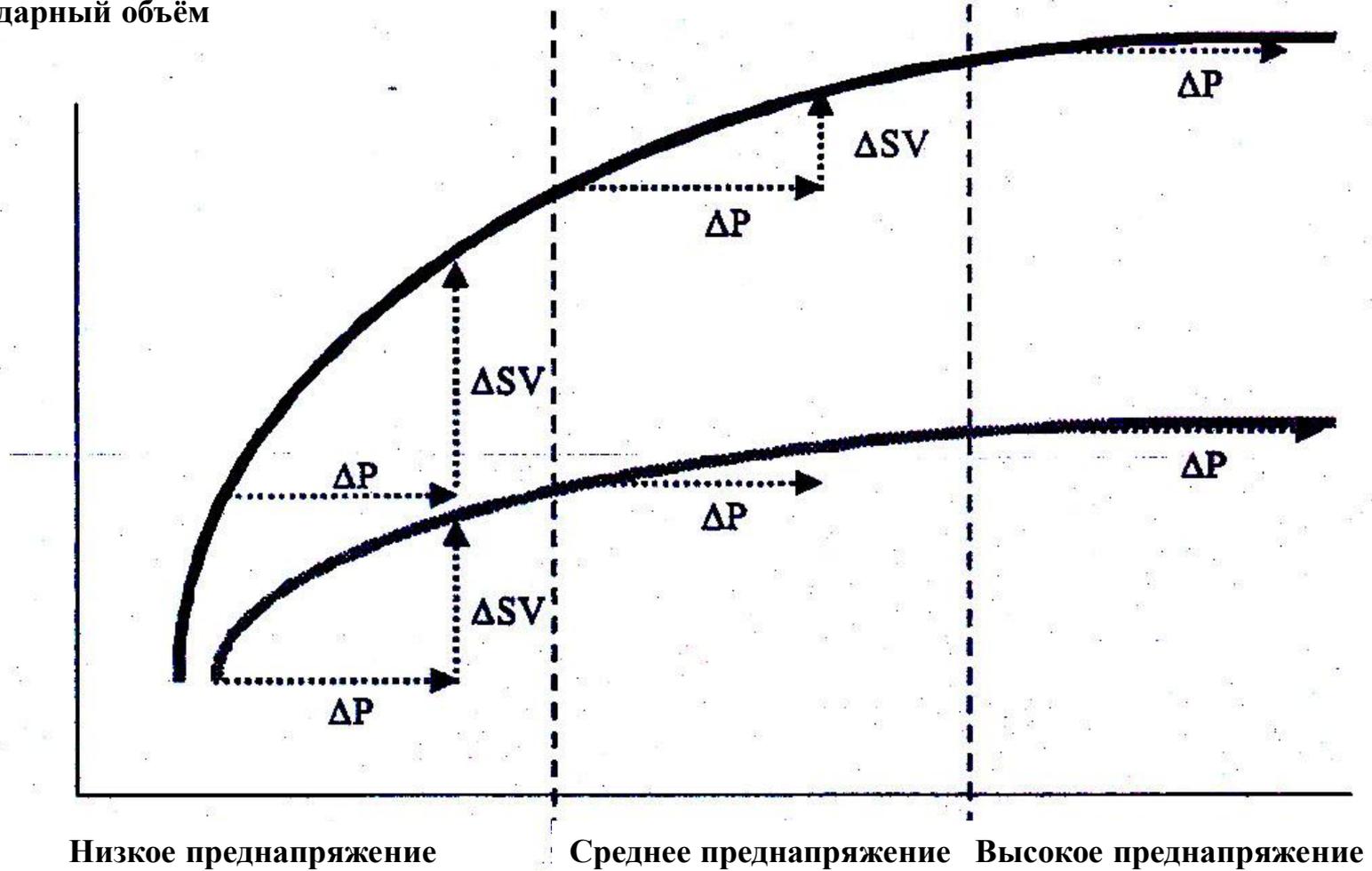


Действие вазодилатации



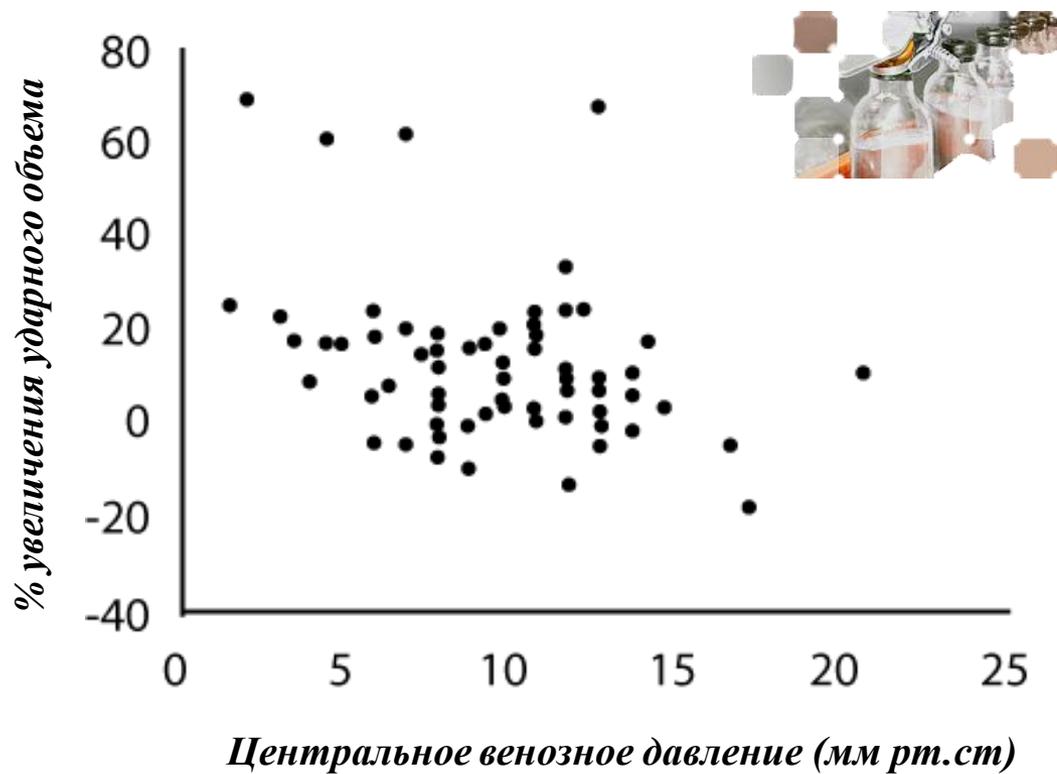


Ударный объём



Схематическое представление соотношения между преднапряжением здоровых (чёрная линия) и больных (серая линия) желудочков и ударным объёмом. Когда преднапряжение низкое, увеличение преднапряжения (ΔP) ведёт к увеличению ударного объёма (ΔSV) при любой функции желудочков, в то время как при высоком преднапряжении значительное увеличение ударного объёма маловероятно. Напротив, при среднем преднапряжении увеличение ударного объёма больше зависит от функции желудочков (т.е. от наклона кривой), чем от предварительного напряжения; таким образом, оценка преднапряжения, если оно высокое или низкое, может помочь в прогнозировании ответа на инфузионную терапию.

Противоречие?



Оптимальное артериальное давление при септическом шоке

- **Гипотония является ключевым признаком септического шока, но настолько ли важна ее коррекция?**
- **Если да, то, каково должно быть оптимальное артериальное давление?**

Оптимальное артериальное давление при септическом шоке

- **Коррекция тяжелой гипотонии улучшает тканевую перфузию и сопровождается улучшением исхода**
- **Оптимальное артериальное давление еще предстоит определить, но среднее артериальное давление в **65 мм рт. ст.** выглядит адекватным для многих ситуаций. Могут быть и индивидуальные различия**



Среднее артериальное давление и центральное венозное давление

- Их нельзя назвать ни чувствительными, ни специфичными переменными для оценки эффективности инфузионной терапии
- Если полагаться только на эти показатели при проведении инфузионной терапии, то ее проведение можно назвать эмпирическим, или слепым

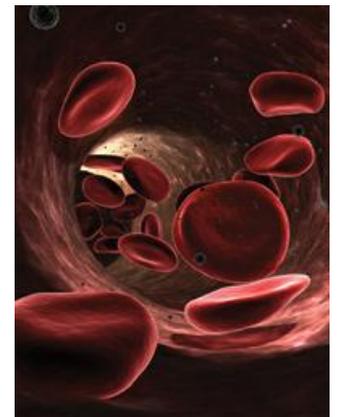
Тяжелый сепсис и септический шок

Регионарные гемодинамические сдвиги

**В основном не зависят от артериального давления,
за исключением почечного кровотока**

Изменения кровотока в микроциркуляторном русле

**В основном не зависят от артериального давления
и от сердечного выброса**



Цель исследования:

Сравнение насыщения кислородом венозной крови ($SvcO_2$) и центральным венозным давлением (ЦВД) в качестве показателей при определении необходимого объема инфузий

Выводы:

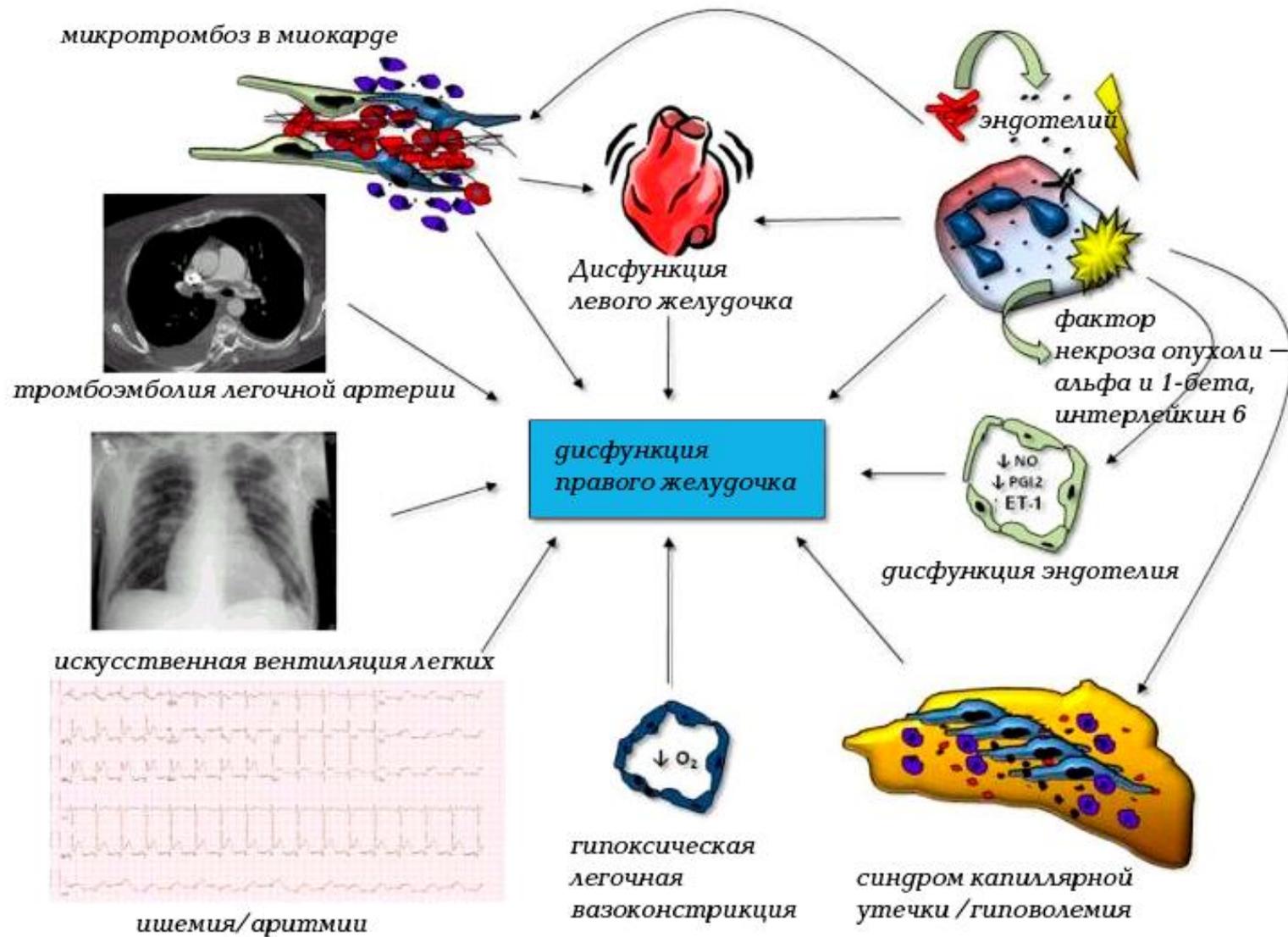
- Насыщение венозной крови служит лучшим показателем реакции пациента на нагрузку жидкостью, чем центральное венозное давление
- Этот факт может помочь оценить необходимый объем инфузии в случаях, когда нельзя измерить сердечный выброс больного

Rojas G.R., Santidrian B.S., Olmos M. et al. Superiority of central venous oxygen saturation over central venous pressure to detect volume responder patients. Eur. J. Anaesthesiol. 2012; 29(50): 46.



Патофизиология правожелудочковой недостаточности





Лечение гипотонии и неадекватной микроциркуляции

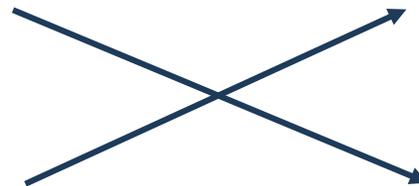
- Типичный клинический сценарий
 - ✓ Пациентка с затянувшейся гипотонией или шоком
 - ✓ Уже начата адекватная и агрессивная инфузионная терапия
 - ✓ Лечение выглядит недостаточным

- Какой вазопрессор или другой препарат подействует?

- Каковы доказательства?

Шок, этапы лечения

- Во-первых – инфузионная терапия (коррекция гиповолемии)
- Вазопрессоры
- Инотропная поддержка





Восстановление объема

Восстановление объема/нагрузка жидкостью, с целью увеличения преднагрузки, является общепринятым терапевтическим принципом при сепсисе и септическом шоке
Sepsis guidelines 2008/2010

Но

Восстановление объема является только одним шагом к стабилизации гемодинамики!

Каковы точки приложения восстановления объема?

Когда начинать и в какой промежуток времени мы должны действовать?

Какой раствор является лучшим?



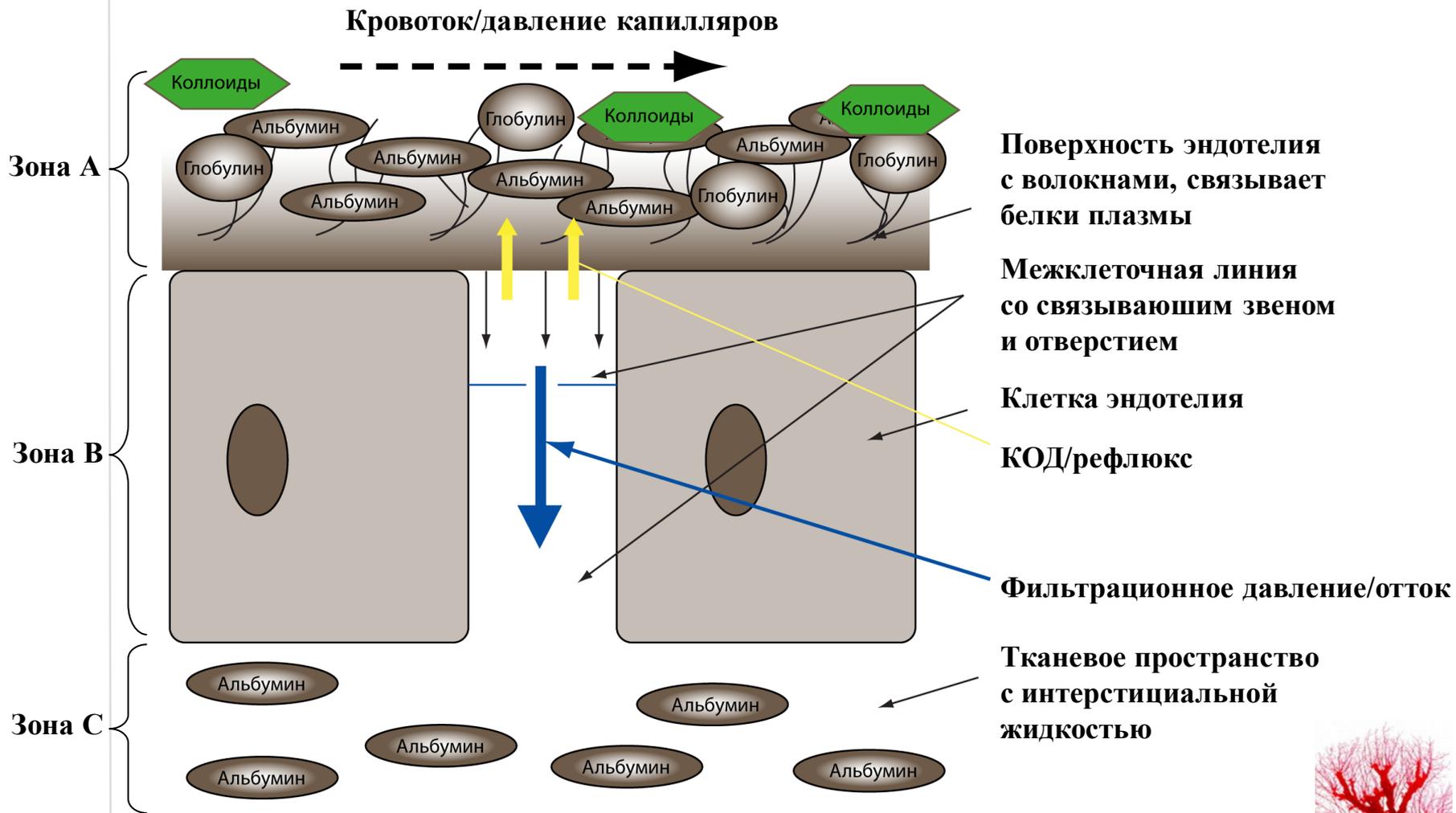
Sepsis guidelines 2008/2010

Противоречие?



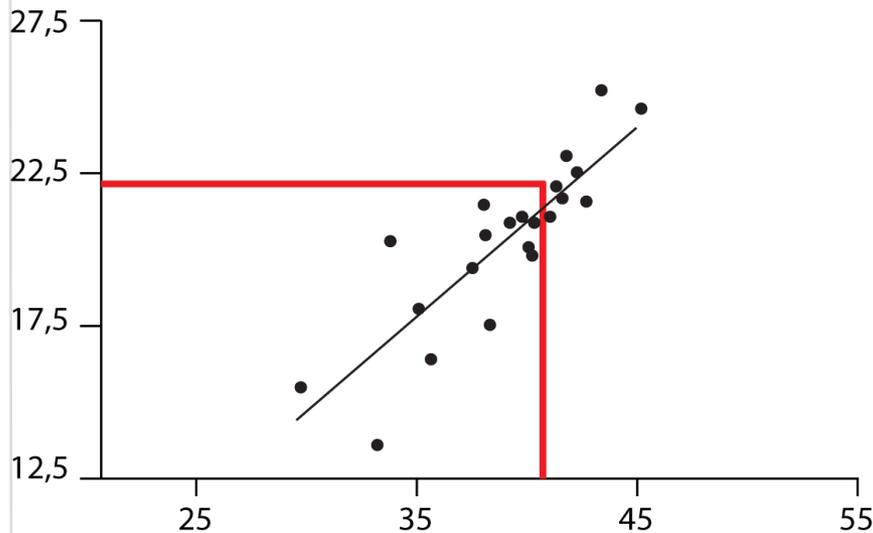


Модель капилляра



Гиперхлоремический ацидоз

- Значительная ионная разница = 140
 $(\text{Na}^+) + 4 (\text{K}^+) - 104 (\text{Cl}^-) = 40$



- Кристаллоиды с высоким содержанием Cl⁻, например 154 ммоль/л – увеличение Cl⁻, что ведет к гиперхлоремическому ацидозу, что ведет к повышению уровня ИЛ6, ИЛ10, ФНОальфа, нуклеарного фактора каппа-В

- ✓ Снижается сократительная способность миокарда
- ✓ Вазодилатация
- ✓ Уменьшение катехоламинов
- ✓ Коагулопатия
- ✓ Снижение скорости клубочковой фильтрации

Усиление провоспалительной реакции

Мониторинг Na⁺, Cl⁻, HCO₃⁻

Баланс кристаллоидных растворов с физиологическим раствором хлорида натрия

ЙОНОСТЕРИЛ



Состав:

Na+	137,0 ммоль/л,
K+	4,0 ммоль/л,
Ca ²⁺	1,65 ммоль/л,
Mg ²⁺	1,25 ммоль/л,
Cl-	110,0 ммоль/л,
CH ₃ COO ⁻	36,8 ммоль/л,
pH	5,0-7,0

Теоретическая осмолярность - 291 мосм/л.

Гелоплазма баланс



- ✓ Гелоплазма баланс (Geloplasma balance)
- ✓ Раствор желатины
- ✓ Плазмозамещающее средство
- ✓ 3% раствор частично гидролизованного и сукцинированного желатина в сбалансированном растворе электролитов.

Характеристики:

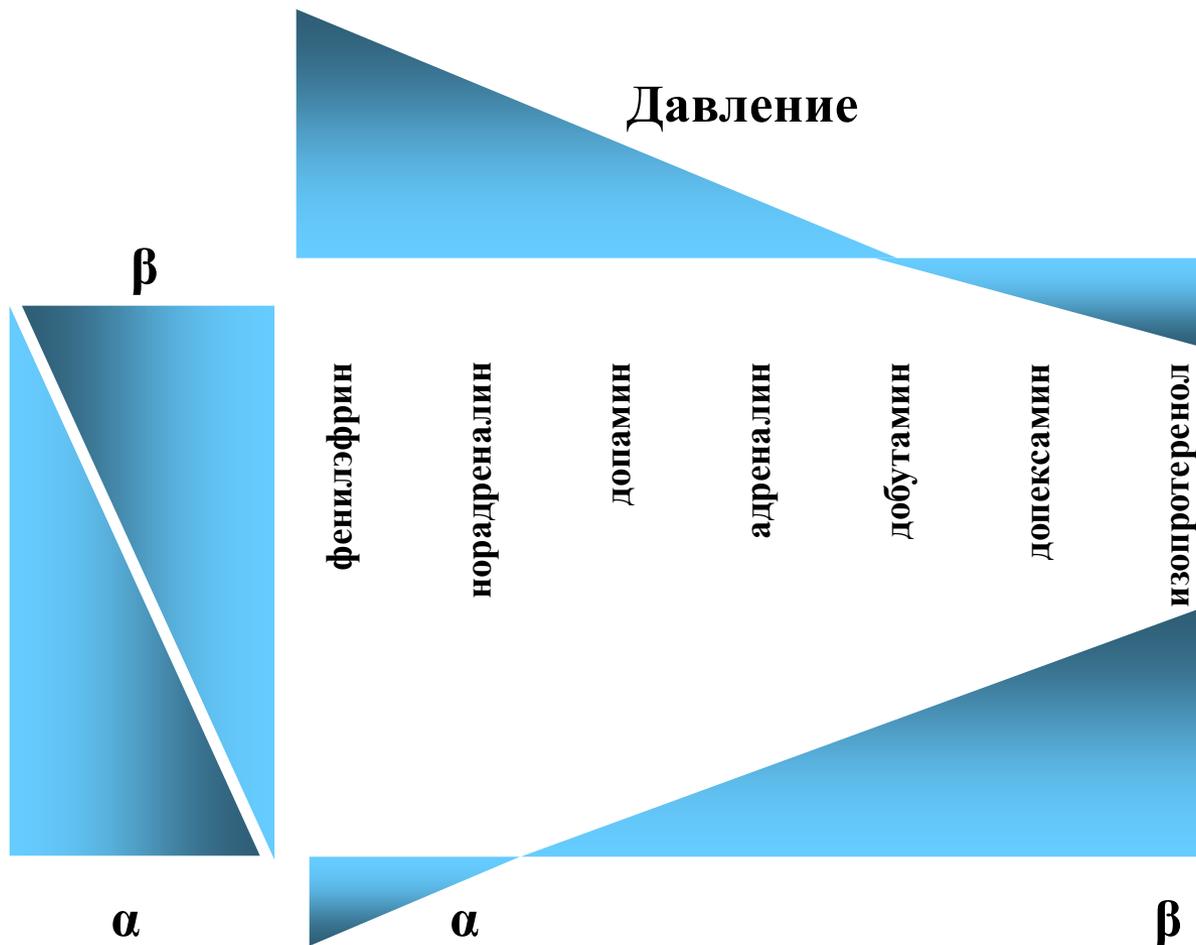
- ◆ Молекулярный вес **45 кДальтон**
- ◆ КОД **34 мм/Ба**
- ◆ Волемический эффект **100%**
- ◆ Плато эффект **3-4 часа**

Клинический обзор

American Journal of Critical care and respiratory medicine, Vol 183, 2011

Вазоактивные препараты при циркуляторном шоке

Изопротеренол
 Допексамин
 Добутамин
 Адреналин
 Норадреналин
 Фенилэфрин



Текущее применение

- **Крупное европейское мультицентровое когортное исследование в 198 палатах интенсивной терапии (исследование SOAP)**

- ✓ ***Норэпинефрин в 80% (32% SU)***
- ✓ ***Допамин 35% (9%)***
- ✓ ***Эпинефрин 23% (5%)***

Sakr Y, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis outcome in acutely ill patients (SOAP) study. Crit Care Medicine 2006; 34:599–597.

- **Канадские врачи палаты интенсивной терапии – 63% респондентов**

- ✓ ***83% применяют вазопрессоры***
- ✓ ***Норэпинефрин является вазопрессором выбора (95%)***

Lamontagne et al., Vasopressor administration and sepsis: A survey of Canadian intensivists. J Crit Care 2011



Сравнение норадреналина и допамина при лечении сепсиса*



Мета-анализ выполнен
Djillali Annane для **Surviving Sepsis Campaign**

**Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598*

Характеристики мета-анализа



6 Рандомизированных,
опубликованных
исследований*

2043 Пациента
с сепсисом

- De Backer D. N Engl J Med 2010; 362:779–789;
- Marik PE. JAMA 1994; 272:1354–1357;
- Mathur RDAC. Indian J Crit Care Med 2007; 11:186–191;
- Martin C. Chest 1993; 103:1826–1831;
- Patel GP. Shock 2010; 33:375–380;
- Ruokonen E. Crit Care Med 1993; 21:1296–1303

Выживаемость больных с сепсисом в течение 28 дней*

Норадреналин на 9% снижает смертность у больных с сепсисом, при сравнении с допамином

Относительный риск выжить в течение 28 дней при сепсисе. Сравнение норадреналина с допамином (ДИ 95%)



*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598

Риск развития аритмий у больных с сепсисом*

Норадреналин снижает риск развития аритмий на 65–53% при сравнении с допамином

Относительный риск развития аритмий у больных с сепсисом. Сравнение норадреналина с допамином (ДИ 95%)



*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41:598

Норэпинефрин плюс добутамин против чистого эпинефрина при лечении септического шока: рандомизированное исследование

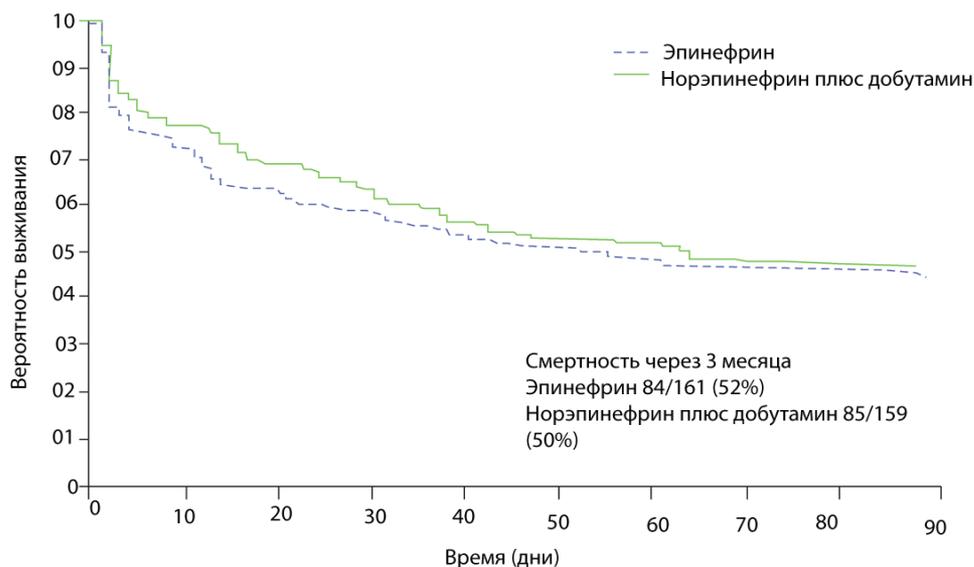
Djillali Annane, Phillipe Vignan, Alain Renault, Pierre-Edouard Ballaert, Claire Charpentier, Claude Martin, Gilles Troche, Jean-Damien Ricard, Gerard Nitenberg, Laurent Papazian, Elie Azoulay, Eric Bellissant for the CATS Study Group

N = 330 пациентов
с септическим шоком
Норэпинефрин + добутамин
против
Эпинефрин + плацебо

Отсутствие разницы
в смертности
и заболеваемости

Выше лактат, ниже рН
в течение 4 дней

Нет разницы в показателях
аритмии, ишемии



Пациентов в группе риска

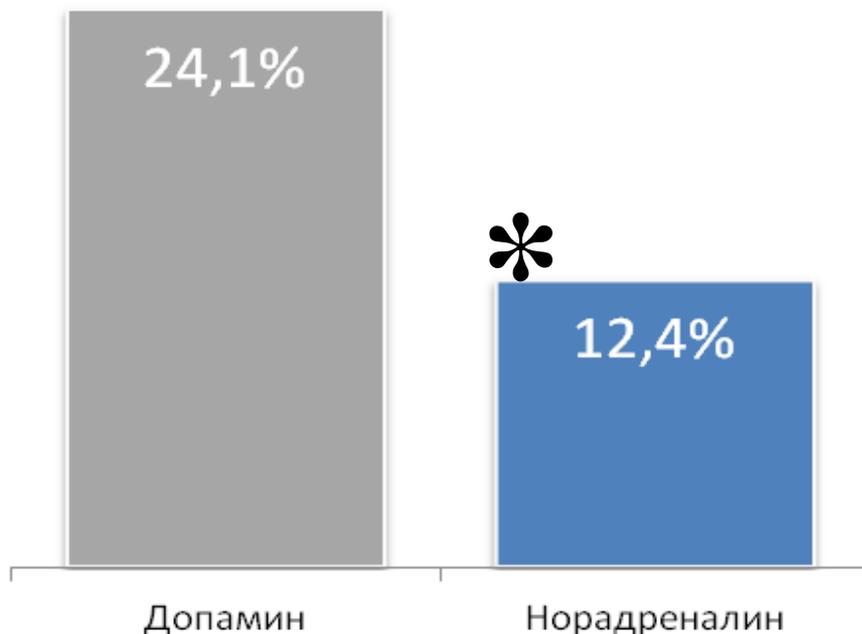
Эпинефрин	161	117	102	96	88	84	81	79	79	74
Норэпинефрин плюс добутамин	169	131	117	108	98	92	91	85	84	84

Lancet 2007;370: 676–684

Норадреналин vs Допамин

Норадреналин в 2 раза снижает риск развития аритмий

Частота развития аритмий



Фибрилляция предсердий

Фибрилляция желудочков

Желудочковая тахикардия



Сравнение эффективности дофамина и норадреналина при лечении шока

Дэниэл де Бэкер, доктор медицинских наук, кандидат наук; Патрик Бистон, доктор медицинских наук; Жак Девриендт, доктор медицинских наук; Кристиан Мэдл, доктор медицинских наук; Дидье Кокрад, доктор медицинских наук; Цезарь Алдекоа, доктор медицинских наук; Александр Брассье, доктор медицинских наук; Пьер Дефранс, доктор медицинских наук; Филипп Готтинье, доктор медицинских наук и Жан-Луи Винсент, доктор медицинских наук, кандидат наук для исследования SOAP.*

РЕЗЮМЕ

ПРЕДПОСЫЛКИ

Как дофамин, так и норадреналин рекомендуются как вазопрессорные препараты первой линии для лечения шока. Споры о том, какое из веществ более эффективно, не прекращаются.

МЕТОДЫ

В данном комплексном исследовании методом случайной выборки пациентам в состоянии шока в качестве сосудосуживающей терапии назначался дофамин или норадреналин для приведения в норму и поддержания на нормальном уровне кровяного давления. В тех случаях, когда невозможно было поддерживать кровяное давление с помощью дозы дофамина, равной 20 мкг на килограмм массы тела в минуту, или **дозы норадреналина, равной 0,19 мкг на килограмм массы тела в минуту**, добавлялся норадреналин, эпинефрин или вазопрессин. Первичным результатом служил уровень смертности через 28 дней после случайного выбора; вторичным показателем служило количество дней без поддержки функций органов и побочных эффектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании были задействованы 1679 пациентов, 858 из которых был назначен дофамин, а 821 – норадреналин. Исходные показатели групп были практически одинаковыми. Уровень смертности через 28 дней в обеих группах практически не различался (52,5% в группе дофамина и 48,5% в группе норадреналина; относительный риск в группе дофамина составил 1,17 при доверительном интервале, равном 95%, от 0,97 до 1,42; $P = 0,10$). Однако, в группе дофамина зарегистрировано больше случаев аритмии, чем в группе норадреналина (207 случаев (24,1%) и 102 случая (12,4%), $P < 0,001$). Анализ подгрупп показал, что в группе дофамина, по сравнению с норадреналином, был зарегистрирован более высокий уровень смертности через 28 дней у 280 пациентов в состоянии кардиогенного шока, в отличие от 1044 пациентов в состоянии септического шока и 263 пациентов в состоянии гиповолемического шока (кардиогенный шок $P = 0,03$; септический шок $P = 0,19$; гиповолемический шок $P = 0,84$ по методу Каплан-Майера).

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что уровень смертности в группе пациентов, получавших дофамин, и группе пациентов, получавших норадреналин в качестве вазопрессорного препарата первой линии, существенно не различался, применение дофамина характеризовалось более частым проявлением побочных эффектов. (Государственный номер клинического исследования NCT00314704).

Отделение интенсивной терапии, университетская клиника «Эразм» (D.D.B., A.B., J.-L.V.); отделение интенсивной терапии, университетская клиника имени Бругмана, Свободный университет Брюсселя (J.D., P.G.); а также отделения интенсивной терапии центральных клиник Эттербекекка и Икселля (D.C.) в Брюсселе; отделение интенсивной терапии, центральная клиника при Университете Шарлеруа, Шарлеруа, Бельгия (P.V., P.D.); III Медицинский факультет, отделение интенсивной терапии 13Н1, Медицинский университет Вены, Вена (С.М.); а также отделение анестезии и интенсивной терапии, клиника при университете «Рио-Хортега», Вальядолид, Испания (С.А.). Запросы на перепечатку адресов направляются Д-ру Де Бэкеру в отделение интенсивной терапии университетской клиники «Эразм», В-1070, Бельгия, Брюссель, ул. Де Ленник, 808 или по электронному адресу: ddebacke@ulb.ac.be *Перечень членов исследовательской группы SOAP II (развитие сепсиса у больных с острыми заболеваниями) приводится в Приложении.

N Engl J Med 2010; 362:779-89

Все права защищены (с) 2010 Медицинское общество Массачусетса



Издаётся с 1812 г.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

4 марта 2010 г.

Изд. 362 №9

Сравнение эффективности дофамина и норадреналина при лечении шока

Дэниэл де Бэкер, доктор медицинских наук, кандидат наук; Патрик Бистон, доктор медицинских наук; Жак Девриендт, доктор медицинских наук; Кристиан Мэдл, доктор медицинских наук; Дидье Кокрад, доктор медицинских наук; Цезарь Алдекоа, доктор медицинских наук; Александр Брассё, доктор медицинских наук; Пьер Дефранс, доктор медицинских наук; Филипп Готтнье, доктор медицинских наук и Жан-Луи Винсент, доктор медицинских наук, кандидат наук для исследования SOAP.*

РЕЗЮМЕ

ПРЕДПОСЫЛКИ

Как дофамин, так и норадреналин рекомендуются как вазопрессорные препараты вещества первой линии для лечения шока. Споры о том, какое из веществ более эффективно, не прекращаются.

МЕТОДЫ

В данном комплексном исследовании методом случайной выборки пациентам в состоянии шока в качестве сосудосуживающей терапии назначался дофамин или норадреналин для приведения в норму и поддержания на нормальном уровне кровяного давления. В тех случаях, когда невозможно было поддерживать кровяное давление с помощью дозы дофамина, равной 20 мкг на килограмм массы тела в минуту, или дозы норадреналина, равной 0,19 мкг на килограмм массы тела в минуту, добавлялся норадреналин, эпинефрин или вазопрессин. Первичным результатом служил уровень смертности через 28 дней после случайного выбора; вторичным показателем служило количество дней без поддержки функций органов и побочных эффектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании различия в показателях смертности не различался при доверии случаев артериальной группе дофамин пациентов в состоянии шока к методу Каплан-Майера).

0,19 мкг/кг/мин

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что уровень смертности в группе пациентов, получавших дофамин, и группе пациентов, получавших норадреналин в качестве вазопрессорного препарата первой линии, существенно не различался, применение дофамина характеризовалось более частым проявлением побочных эффектов. (Государственный номер клинического исследования NCT00314704).

Отделение интенсивной терапии, университетская клиника «Эразм» (D.D.V., A.V, J.-L.V.); отделение интенсивной терапии, университетская клиника имени Бругмана, Свободный университет Брюсселя (J.D., P.G.); а также отделения интенсивной терапии центральных клиник Эттербеекка и Икселля (D.C.) в Брюсселе; отделение интенсивной терапии, центральная клиника при Университете Шарлеруа, Шарлеруа, Бельгия (P.V., P.D.); III Медицинский факультет, отделение интенсивной терапии I3H1, Медицинский университет Вены, Вена

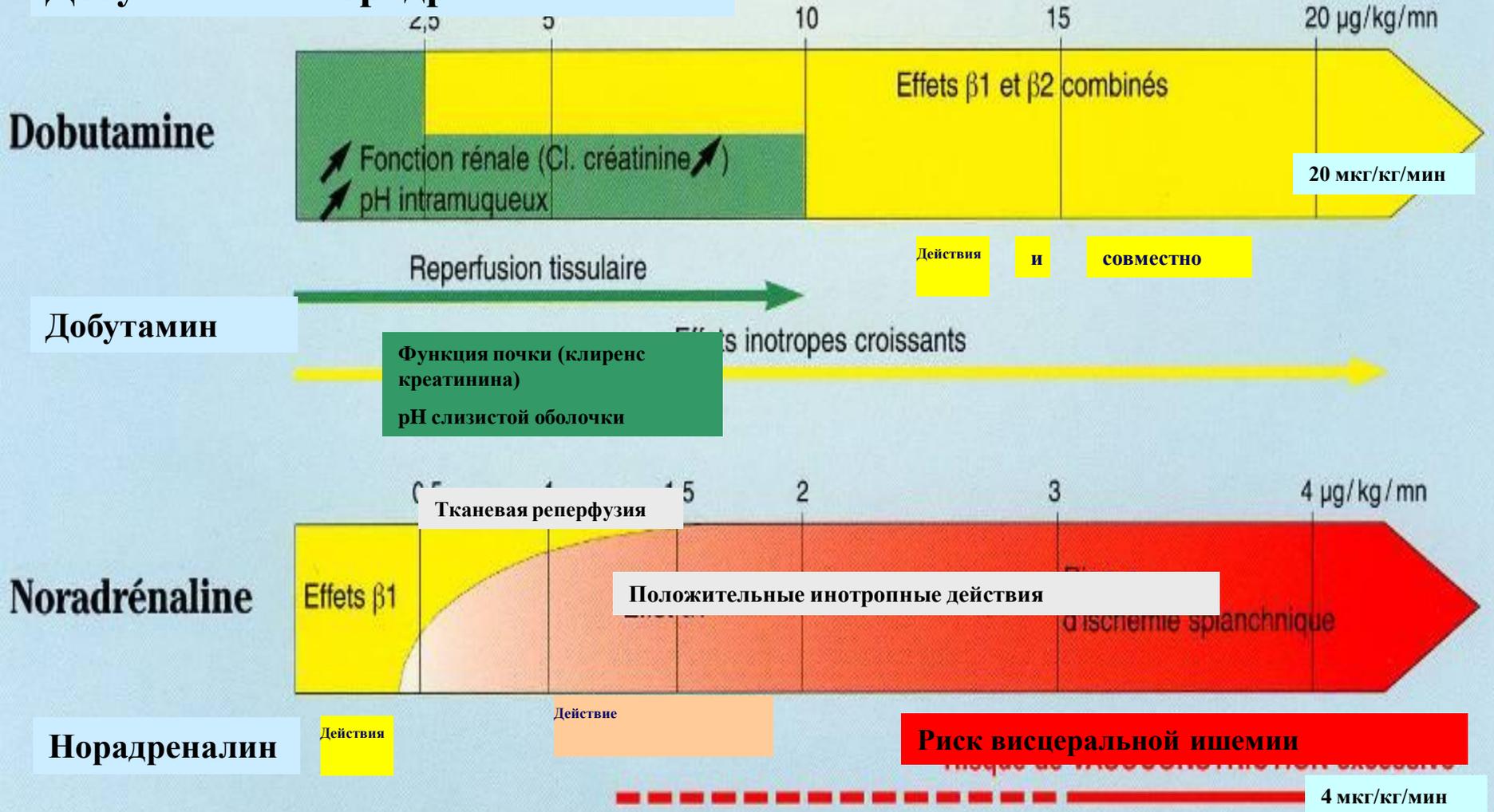
анестезии и реанимации при шоке при исследовании. Запросы на получение дополнительной информации направляются в редакцию журнала в Брюссель, ул. Монтенепелле 9, 1050 Брюссель, Бельгия. Контактный телефон: +32 (0) 2 764 7611. Электронная почта: nlm@erasmus.ac.be

группы SOAP II (развитие сепсиса у больных с острыми заболеваниями) приводится в Приложении.

N Engl J Med 2010; 362:779-89
Все права защищены (c) 2010
Медицинское общество Массачусетса

Dobutamine + Noradrénaline

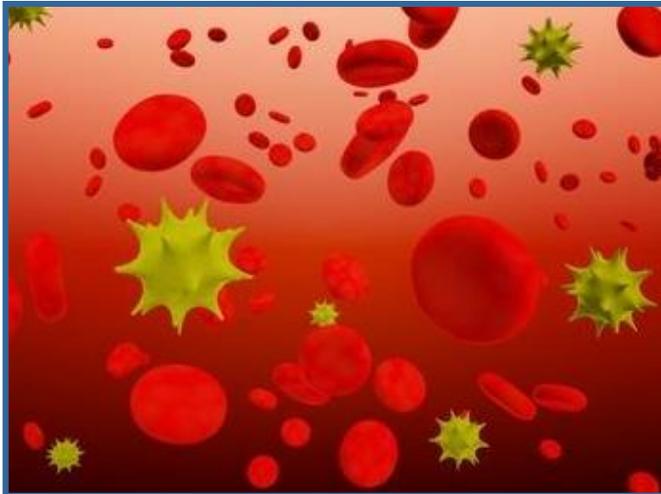
Добутамин + Норадреналин



Лечение сепсиса

Что мы знаем:

- Раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия
- Контроль источника инфекции, если это необходимо
- Инфузионная терапия
- Терапия вазопрессорами при стойкой гипотонии



Чего мы не знаем:

- Сколько жидкости вводить?
- Какие должны быть системы мониторинга?
- Коллоиды или кристаллоиды?
- Альбумин?
- Когда интубировать пациента?
- Допамин или норадреналин?
- Есть ли место для адреналина?
- Стероиды?
- Вазопрессин?
- Когда начинать кормить?
- Контроль сахара крови?



Мультидисциплинарный подход

Выводы:

- **Инфузионная терапия может сопровождаться осложнениями, если ее объем недостаточен или избыточен**
- **«Ограничение» или «оптимизация» не являются противоречием, целью инфузионной терапии является достижение адекватного баланса жидкости.**
- **Эмпирическая коррекция инфузионной терапии по среднему артериальному давлению или центральному венозному давлению является недостаточной.**
- **Коррекция инфузии по данным сердечного выброса или зависимых от него показателей дает хорошие результаты у пациентов из группы высокого риска.**

«Столько информации, и так мало времени»



*Поздние годы
Питера Сафара*



Спасибо за внимание!