

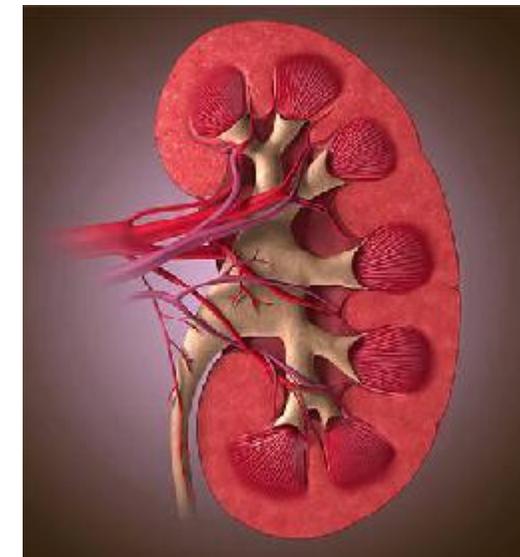
Гестационный пиелонефрит, осложненный сепсисом. Клинические наблюдения.

Профессор Молчанов И.В., профессор Гридчик И.Е.

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ России

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Воронеж 2014



Пиелонефрит при беременности

- Пиелонефрит представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани, чашечно-лоханочной системы и нередко с вовлечением почечной паренхимы.
- Острый пиелонефрит может возникать во время беременности, родов и ближайшего послеродового периода, в связи с чем это осложнение чаще всего называют острым **гестационным пиелонефритом**.

Пиелонефрит при беременности

- До 10% беременных с острым пиелонефритом страдают гнойно-деструктивными формами заболевания. Среди них преобладают карбункулы, их сочетание с апостемами и абсцессы.
- Пиелонефритом при беременности чаще страдают женщины во время первой беременности (70-85%) и первородящие.
- Чаще пиелонефрит при беременности возникает во II и III триместрах беременности. Критическими сроками его развития считают 24-26-ю и 32-34-ю неделю беременности, что можно объяснить особенностями патогенеза заболевания у беременных.
- Реже пиелонефрит при беременности манифестирует во время родов.
- Пиелонефрит родильниц возникает обычно на 4-12-й день послеродового периода.



Причины

Возбудители

- E.coli– 75-85%
- Klebsiella spp/+Proteus vulgaris– 10-20%
- Pseudomonad aeruginosa – 7%
- G+ кокки – 5%

Пути проникновения

- **гематогенно** (нисходящий путь) – с кровью, например, при ОРЗ вирусы с током крови от верхних дыхательных путей (bronхов и глотки) путешествуют по всему организму, а оседают именно в почках; подобное происходит и при стафилококковой ангине;
- **урогенно** (восходящий путь) — при упомянутом выше рефлюксе мочи, так идет вверх по мочевым путям кишечная палочка, протей, кандиды, микоплазмы и энтерококки
- **лимфогенно** – с лимфой, характерно для вирусных инфекций, микоплазмы

СИМПТОМЫ пиелонефрита:

ОБЩИЕ СИМПТОМЫ

- *резкое повышение температуры до 38-40°C*
- *выраженный озноб*
- слабость, головная боль, боль в мышцах и суставах
- ломота во всем теле
- выраженное потоотделение
- редко – тошнота и рвота
- **повышение артериального давления – очень редко, но очень опасно!**

Местные симптомы

- *боль в пояснице, преимущественно с одной стороны, чаще справа*
- боль неинтенсивная, тупая может отдавать в верхнюю часть живота, пах, бедро, половые губы
- усиливается при лежании на больной стороне, иногда при кашле
- положительный симптом Пастернацкого (не всегда, но проверяют его обязательно)
- **дизурия** – нарушения мочеиспускания при перекрытии мочеточника камнем или сдавливании большой маткой

Изменения в общем анализе мочи при пиелонефрите у беременных:

- *количество мочи увеличено (полиурия), но может быть в пределах нормы*
- *цвет и прозрачность – все оттенки желтого, но моча мутная, иногда с осадком в виде хлопьев*
- *реакция (pH) – кислая*
- *относительная плотность мочи – снижена (1,010-1,015) или в норме (1,016-1,025)*
- *лейкоциты – более 6 в поле зрения, как правило, 20-50 или занимают все поле зрения*
- *эритроциты – более 4-х в поле зрения, как правило, до 30, редко – все поле зрения*
- *белок - менее 1 г/л (если больше – это не пиелонефрит)*
- *бактерии – есть (в норме их нет совсем)*
- *глюкоза и кетоновые тела – нет*
- *билирубин, уробилин, желчные кислоты, индикан – нет*
- *эпителий – почечный, более 10 в поле зрения*
- *слизь – может быть, но чаще при хроническом или длительном процессе*
- *соли – не имеет связи с пиелонефритом, могут быть, а могут и не быть*
- *цилиндры – могут быть эпителиальные, лейкоцитарные (в норме их нет)*

Диагностика

- Общие симптомы
- Местные симптомы
- Исследование осадка мочи количественными методами
- Бактериологическое исследование мочи
- Антибиотикограмма
- Ультразвуковое сканирование почек
- Во II и III триместрах беременности возможно использование МРТ
- Рентгенологические методы исследования (обзорная и экскреторная урография), радионуклидная рентгенография используются только в послеродовом периоде

Дифференциальная диагностика

- Инфекции верхних дыхательных путей
- Токсоплазмоз
- Острый живот – острый аппендицит, холецистит, панкреатит, гастроэнтеритом, фиброз матки, отслойка плаценты

Острый гестационный пиелонефрит - лечение

Лечение

- Лечебные мероприятия при гестационном пиелонефрите **начинают с восстановления оттока мочи из почечной лоханки**
- Применяют позиционную **дренирующую терапию**
- Одновременно **назначают спазмолитические средства**: баралгин (по 5 мл внутримышечно), дротаверин (по 2 мл внутримышечно), папаверин (по 2 мл 2% раствора внутримышечно).

На фоне восстановленного оттока мочи из почки проводят консервативное лечение пиелонефрита при беременности, которое включает -- **этиологическую** (антибактериальную) и **патогенетическую терапию.**

Консервативная терапия

Патогенетическая терапия

- НПВС,
- ангиопротекторы и салуретики,
- инфузионно-трансфузионная терапия,
- **экстракорпоральные методы детоксикации.**

Этиологическая терапия.

- Антибактериальная терапия – природные и полусинтетические пенициллины и цефалоспорины, макролиды (кларитромицин, джазамицин, рокситромицин), хинолоны (уротрактин).
- **Аминогликозиды надо вводить с осторожностью!**
- **Сульфаниламиды не рекомендовано применять в течении всей беременности!!**

Оперативные методы лечения

Преимущества чрескожной пункционной нефростомии

- **При отсутствии эффекта** от проводимой терапии выполняют катетеризацию лоханки, используя для отведения мочи мочеточниковый катетер или стент.
- Иногда выполняют чрескожную пункционную или открытую **нефростомию**.
- формируют хорошо контролируемый короткий наружный дренирующий канал;
- дренирование не сопровождается пузырно-мочеточниковым рефлюксом:
- уход за дренажем прост, нет необходимости в повторных цистоскопиях для его замены.

При гнойно-деструктивных формах гестационного пиелонефрита выполняют оперативное лечение

- **органосохраняющее** (нефростомию, декапсуляцию почки, иссечение карбункулов, вскрытие абсцессов)
- **нефрэктомию**

Выбор вида дренирования зависит от:

- длительность атаки пиелонефрита;
- особенности микрофлоры;
- степень дилатации чашечно-лоханочной системы;
- наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- сроки беременности.

Осложнения гестационного пиелонефрита

- **Преждевременные роды** (до 37 недель) – самое частое осложнение, в отсутствие лечения вероятность доходит **до 50%**. Лечение антибиотиками снижает риск до 5%;
- Низкая масса новорожденного (менее 2500 г) – 7% вероятность;
- **Респираторный дистресс синдром плода (нарушения дыхания) – до 8%**;
- Внутриутробные инфекции плода;
- **Почечная недостаточность у матери;**
- Кроме того, пиелонефрит беременных **увеличивает вероятность повышенного давления и гестоза.**

При правильном своевременном лечении большинства осложнений удастся избежать.

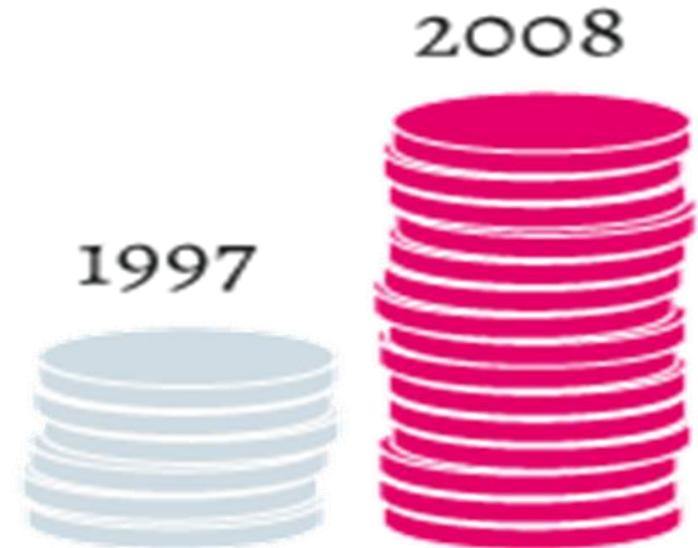
Частота СЕПСИСА

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

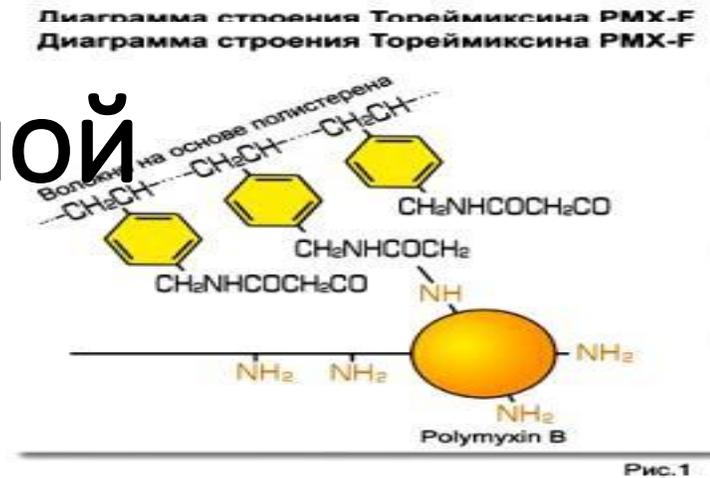
регион	№ случаев тяжелого сепсиса и шока	Грамм "-" сепсис	Грамм "-" тяж. сепсис	Грамм "-" шок
РФ+Европа	1 000 000	550 000	450 000	100 000
США	750 000	375 000	300 000	75 000

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



«Триггеры» синдрома системной воспалительной реакции



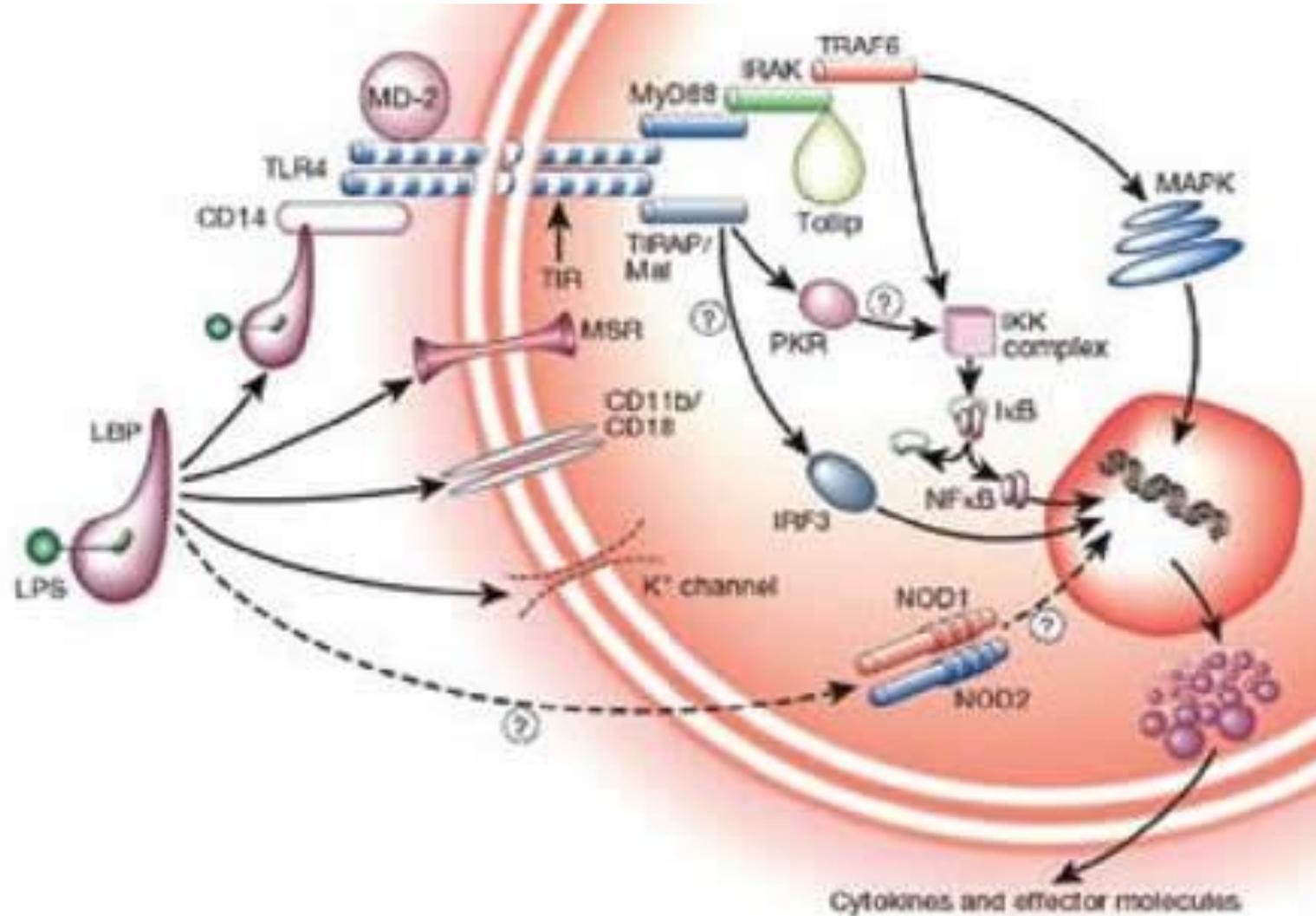
В результате проведенных научных исследований установлено, что **именно липополисахарид** (эндотоксин) является основным первичным " триггером ", который запускает **синдром системной воспалительной реакции** на Гр (-) грамотрицательную бактериальную инфекцию, приводящую к **тяжелому сепсису и эндотоксическому шоку**.

ЭНДОТОКСИН

Endotoxin

- **Эндотоксин** – макромолекула, состоящая из липидной части (Липид А) и полисахаридной части.
- Полисахаридная часть отличается у разных типов бактерий, в то время как **Липид А – одинаков у всех «Гр-» бактерий.**
- Липид А высвобождается при лизисе бактерий и **вызывает токсические эффекты.**
- Липид А связывается с Toll-like рецепторами (TLR4) и **активирует высвобождение клеткой про- и анти-воспалительных цитокинов.**
- Одновременное нарушение каскада коагуляции приводит к накоплению фибриновых сгустков в периферических сосудах и нарушению тканевой перфузии, что вызывает синдром полиорганной недостаточности, нарушению работы сердечно-сосудистой системы и в тяжелых случаях к смертельному исходу.

Схема активации липополисахаридом системного воспалительного ответа (по Jonathan Cohen //Nature. — 2002. — 420. P. 885–891)



В 2012 г в лечении сепсиса выделяется 2 лечебных этапа:

- **Инициальной ресуситации** (первые 6 часов)-
количественное возмещение жидкости (30 мл/кг) у
пациентов с сепсис-индуцированной гипотензией
или шоком. Достижение целевых значений: **ЦВД**
8-12 мм рт ст, АД ср \geq 65 мм рт ст Темп диуреза
 \geq 0,5 мл/кг/ч, SvO₂ \geq 70%
- Последующий этап – **включение адьювантной
терапии без ущерба для больного.**

Инфузионная терапия

- Кристаллоиды – первый выбор при сепсисе (1В)
- Имеются возражения против крахмалов (1В)
- Альбумин – выбор коллоидов в случае потребности в больших объемах кристаллоидов (2С)
- Первичное введение кристаллоидов с сепсис-индуцированной гипоперфузией и гиповолемией 30 мл/кг. Иногда требуются большие объемы инфузии (1С)
- Инфузия будет требоваться под контролем стандартных или инвазивных гемодинамических показателей (вариабельность ударного объема, вариабельность пульсовой волны (ЧСС, АД))

Цитопротекция

- Комплекс терапевтических мероприятий, основным компонентом которого является фармакологическое воздействие на поврежденные органы и ткани, направленное на повышение резистентности клеточных структур организма к экстремальному воздействию

Янтарная кислота

- Показания к использованию препарата определяются его влиянием на основные звенья патогенеза критических состояний, которые имеют единую патофизиологическую основу, состоящую из 3 основных процессов:
 - **ГИПОКСИИ,**
 - **ИНТОКСИКАЦИИ,**
 - **ИММУНОСУПРЕССИИ.**

**1,5% раствор РЕАМБЕРИНА® для инфузий -
СБАЛАНСИРОВАННЫЙ НОРМООСМОЛЯРНЫЙ СОЛЕВОЙ
РАСТВОР С АКТИВНЫМ ДЕТОКСИЦИРУЮЩИМ
ДЕЙСТВИЕМ**



Состав:

Натрий – 142,4 ммоль/л

Калий – 4,0 ммоль/л

Магний – 1,2 ммоль/л

Хлор – 109 ммоль/л

Меглюмина натрия

Сукцинат – 44,7 ммоль/л

Н-метилглюкаммоний – 44,7
ммоль/л

Осмолярность – 346 мосм/л

Эффекты РЕАМБЕРИНА



- Снижение ПОЛ и эндогенной интоксикации
- Антиоксидантное и антигипоксантное действие
- Цитопротективное действие и стабилизация клеточного метаболизма
- Нормализация реологических свойств крови и ионного состава биологических жидкостей
- Диуретическое действие
- Усиление микроциркуляции
- Иммунокорригирующее действие

Адьювантная терапия сепсиса (SSP 2012)

- Вазопрессоры
- Ионотропы
- Кортикостероиды
- Компоненты крови
- Респираторная поддержка
- Седация
- Нутритивная поддержка
- Контроль гликемии
- Введение бикарбоната
- Профилактика тромбозов
- Профилактика стрессовых язв
- **Заместительная почечная терапия**

Экстракорпоральные методы лечения сепсиса

- В настоящее время самое серьезное значение в лечении сепсиса имеет своевременное и правильное использование методов экстракорпоральной детоксикации.
- Экстракорпоральные методы позволяют воздействовать на патогенетические механизмы развития септического шока и предупреждать возникновение тяжелых, а порой и фатальных осложнений синдрома полиорганной недостаточности.



Использование экстракорпоральных методов лечения

- если посмотреть на **молекулярную массу** большинства как про - (TNF-а, IL-1b, IL-6, IL-8 и др.), так и противовоспалительных (IL-4, IL-10, IL-13 и др.) **ЦИТОКИНОВ**, то она в большинстве случаев не превышает **12-17 kDa**, что указывает на возможность их фильтрации с помощью **методов гемофильтрации**.

Использование экстракорпоральных методов лечения

- Влияние ГФ **на воспалительный ответ** достигается преимущественно **за счет адсорбции циркулирующих медиаторов воспаления на пористой мембране фильтра.**
- Мембраны же гемофильтров **не предназначены для сорбции** и, по мере насыщения пор, эффективность их в удалении цитокинов быстро снижается .

- Это послужило поводом для принятия решения на первой конференции по применению ПЗПТ **отказаться от применения ГФ при сепсисе**, за исключением случаев сочетанной тяжелой дисфункции почек.

J.Kellum et al. The first international consensus on CRRT, *Kidney Inter.* 2002, 62, 1855-1863

De Vriese A.S., Colardyn F.A., Philippe J.J. et al. Cytokine removal during continuous HF in septic patients. *Intensive Care Med.* 1999, 25, 903-910

19. Y. Gasche, M. Pascual, P. Suter, H. Favre Gasche et al. Complement depletion during haemofiltration with polyacrylonitrile membranes *N D T* 1996, 11, 117-119

Создание Altesco

- В соответствии с требованиями **Мирового Медицинского Сообщества** и необходимостью применения инновационных медицинских технологий, компания Алтеко Медикал АБ (Altesco Medical AB), Швеция, используя 40-летний опыт и знания в сфере **экстракорпоральной детоксикации**, создала новейший **продукт, предназначенный для лечения Гр (-) грамотрицательного сепсиса**, вызванного *Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *H. Influenza*, *Neisseria spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой), *Enterobacter spp.* etc.
- Инновационный экстракорпоральный биотехнологический продукт называется **„Алтеко ЛПС адсорбер„ (Altesco LPS adsorber)** или **Altesco липополисахаридный адсорбер**.

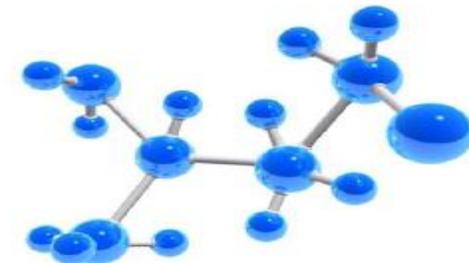
Что происходит при проведении АЛТЕКО ЛПС-сорбции у больных с сепсисом?

- **ЛПС Адсорбер селективно удаляет эндотоксин**, который выделяется при естественном лизисе бактерий или когда антибиотики разрушают бактериальную стенку.
- При удалении эндотоксина из кровотока, организм быстрее справляется с симптомами сепсиса, обеспечивая более быстрое выздоровление
- Тем не менее, **при длительном инфекционном заболевании, у большинства пациентов определяется высокий уровень эндотоксина в крови.**

Артеко® ЛПС-Адсорбер

• **Активный компонент:**

- ✓ Запатентованный пептид с высокой аффинностью к эндотоксину (ЛПС), специально разработанный для сорбции ЛПС
- ✓ 100% синтетический (пептидный синтез полного цикла)
- ✓ Пептид связывает ЛПС в
 - ✓ **цельной крови**
 - ✓ **плазме**
 - ✓ **водных растворах**



Торамиксин

- Специальная форма Полимиксина В «прикрепленная» к сорбенту (торамиксин) для сорбции ЛПС
- Активен против Ps. Aeruginosae, Enterobacteriace

Обоснование использования липиполисахаридных колонок

- Недавно на европейском рынке появились селективные, биосовместимые картриджи для LPS адсорбции, изготовленные компанией Altesco (Лунд, Швеция) и **колонок Toraymyxin™**, (Toray, Япония) **для адсорбции эндотоксинов при гемоперфузии**, состоящие из иммобилизованных волокон полимиксина В.
- В ряде исследований отмечается эффективность использована гемоперфузии с Полимиксином В, адсорбированным на полистироловой мембране (PMX-F, Toray) для элиминации эндотоксина грамотрицательных бактерий и медиаторов воспалительного каскада, что сопровождалось улучшением функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, снижением летальности.
- Shoji H. Extracorporeal Endotoxin Removal for the Treatment of Sepsis: Endotoxin Adsorption Cartridge (Toraymyxin). Therapeutic Aphaeresis and Dialysis 2007(1):108-114.

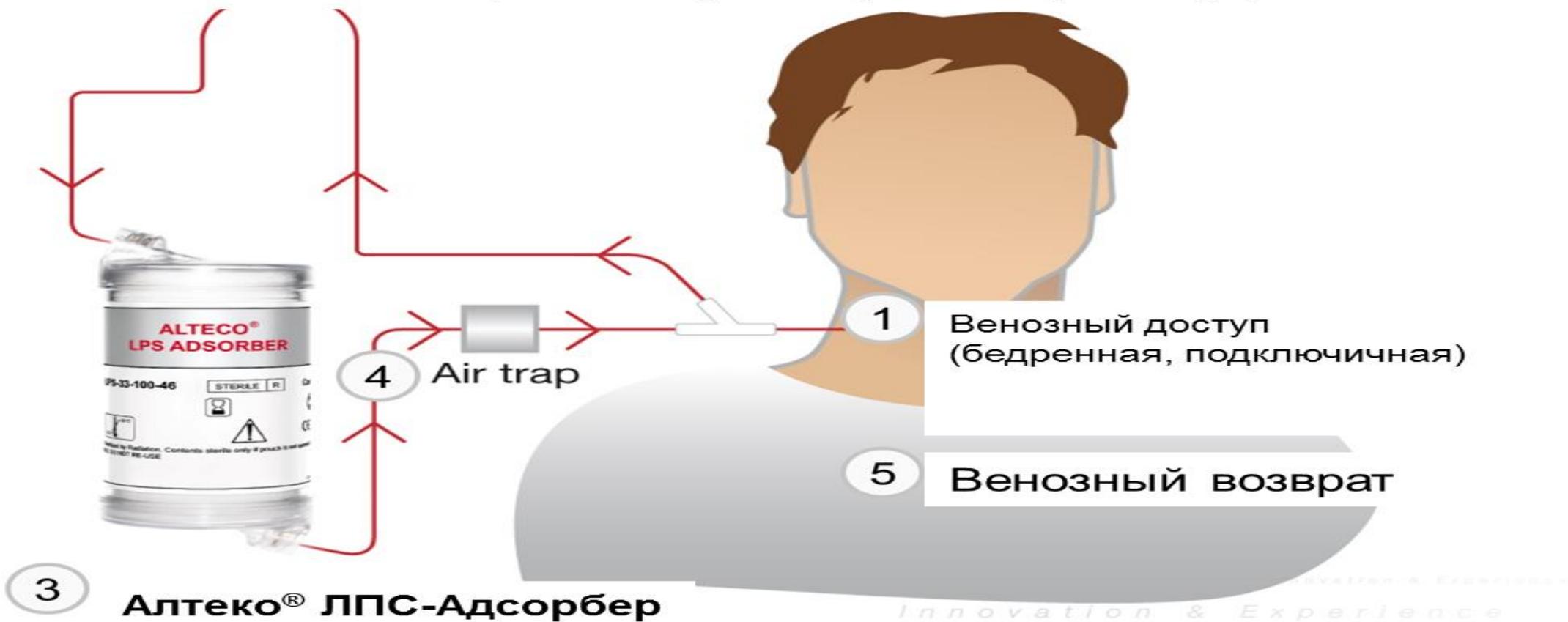
- За последнее десятилетие накопилось значительное количество экспериментальных и клинических исследований по элиминации ЛПС с помощью **селективной адсорбции при лечении сепсиса.**

Показания

- ✓ **Все пациенты с тяжелым сепсисом или септическим шоком с подтвержденной Грамм «-» флорой или подозреваемой эндотоксемией (за счет транслокации или микст-инфекции).**
- ✓ *В том числе после абдоминальной или кардиохирургии, после инфаркта миокарда, ожоговые больные, пациенты с иммуносупрессией или вторичным сепсисом*

Подключение Алтеко® ЛПС-Адсорбера в контур

2 Перфузионный насос (Gambro, Fresenius, Baxter/Edwards, B. Braun, Bellco, Infomed, Nxstage)



Алтеко® ЛПС-Адсорбер: проведение терапии



- **Антигоагуляция**

- ✓ Рекомендованная доза гепарина 50-100 ЕД/кг массы тела
- ✓ Время активированного свертывания крови более 180 секунд (при необходимости следует назначить дополнительную дозу гепарина)

- **Лечение**

- ✓ Режим гемоперфузии (постоянный кровоток). Постепенное увеличение скорости кровотока до 150 ± 50 мл/мин
- ✓ Время лечение 2 часа (до 6 часов)
 - ✓ ***Одна или более процедур может потребоваться в зависимости от состояния пациента и гемодинамического ответа***



Цель:

- Лечение больных с гестационным пиелонефритом, осложненным сепсисом

Клинические случаи

- 8 женщин с гестационным пиелонефритом:
 - 3 женщины в сроках беременности 29-32 недели
 - 2 женщины в сроках беременности 16-18 недель
 - 3 женщин в послеродовом периоде (через 2-6 дней после родов)
- Возраст 18-29 лет
- Пиелонефрит в анамнезе у 2-х женщин
- Оперативное лечение в 6 случаях:
 - 3 случая стентирования,
 - 2 случая нефростомии,
 - 1 случай нефрэктомии с дренированием забрюшинной клетчатки

Процедура ЛПС- адсорбции проводилась по методике, описанной ниже:

- Подключение адсорбера:
- катетер ARROW 12 Fr, доступ - левая бедренная вена.
- Заполнение- 0,9 % раствор NaCl,
- Режим антикоагуляции- гепарин 800- 1000 ед/час
- Скорость кровотока 140 мл/мин
- Длительность процедуры 120 мин
- Кратность- 2 процедуры через 24 часа.
- **В 4 случаях кратность процедуры составила 3 и более.**
- **Использовались колонки Тогаутухин™ 40% случаев, Алтеко® ЛПС-Адсорбер в 60% случаев.**

Контроль состояния:

- Гемодинамика (САД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂)
- КЩС, газы крови, лактат, Hb, Ht, SatO₂ артериальной и венозной крови.
- Биохимические показатели: креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза, общий белок, альбумин, лактат, прокальцитонин (PCT) и С-белок.
- Коагулологические показатели: АЧТВ, АТ III, МНО, ПТИ, Фибриноген.
- Посевы крови, мочи и мокроты с определением чувствительности к антибиотикам.
- Оценка тяжести по шкалам SAPS II и SOFA

Бактериальный пейзаж (БАЛ, моча)

- E.coli – 63,2%
- Klebsiella spp – 18,7%
- Pseudomonad aeruginosa – 7,7%
- Enterobacter spp – 10,4%

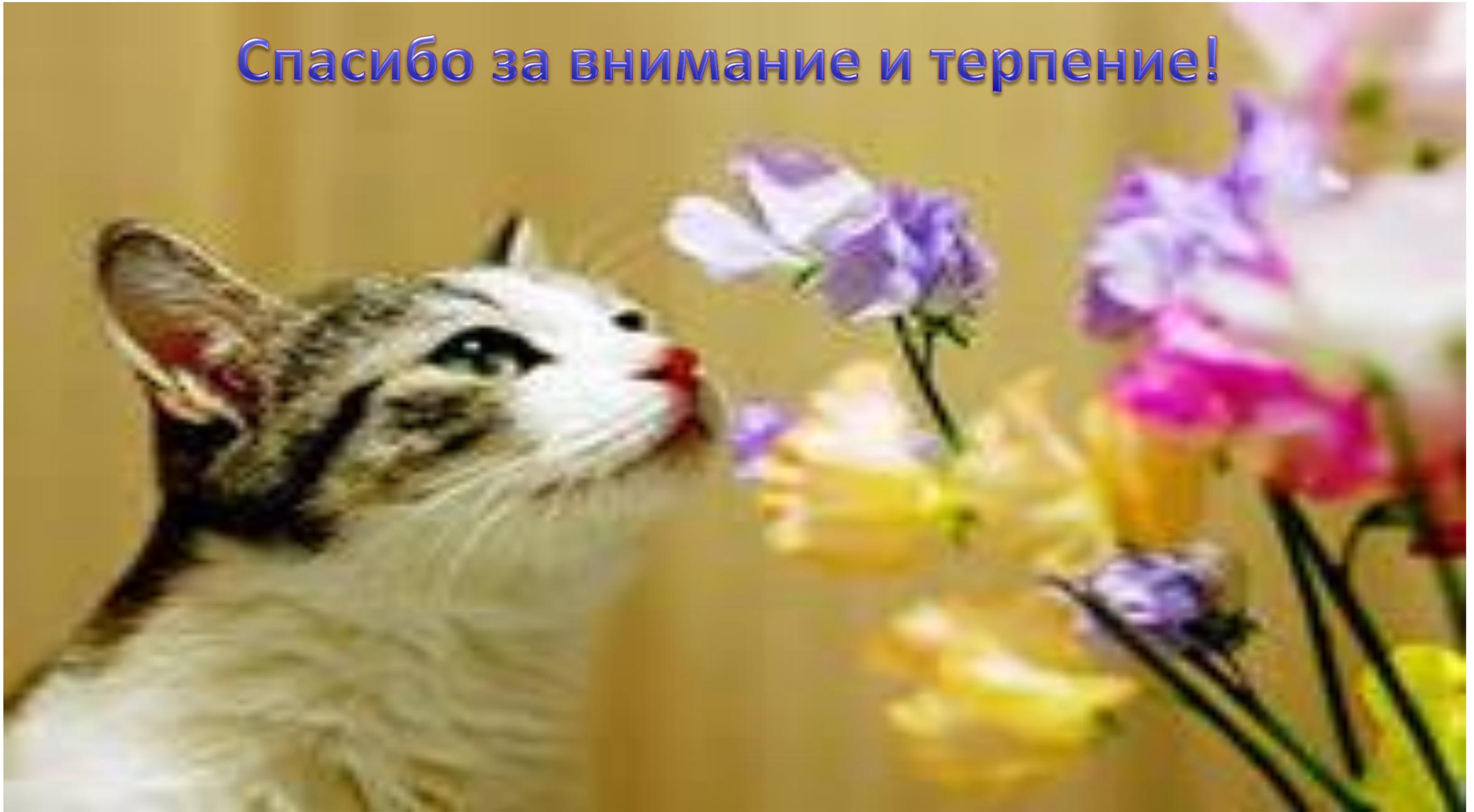
Полученные результаты:

показатель	Пост.	1	2	5	7	выписка
SAPS II	52\51%	51/51%	40/25%	32/19%	17/2,7%	
SOFA	12	12	10	9	5	3
PCT	≥10	≥10	≤10	≥5	0	0
О. белок	74±2,4	52±1,5	48±1,7	54±2.1	64±2.2	70±1,9
Лактат	9,2±0,5	5,2±0,3	2,7±0,06	1,2±0,08	1,1±0,02	0,7±0,02
С-белок	182,3	202,4	134,5			
к\д реан.						7,8±0,6

Заключение

- Наличие у женщин гестационного пиелонефрита необходимо расценивать как проявления сепсиса
- Терапия должна быть начата в первые 3 - 6 часов от начала заболевания (поступления пациентки в стационар)
- Решение вопроса о включение в терапию ЛПС-адсорбера должно быть принято в течении первых суток
- Необходимо отметить, что в ряде случаев у пациенток с гестационным пиелонефритом использование 1-2 колонок бывает не достаточным.
- Использование 3 более колонок, даже у беременных женщин, не оказывало отрицательного влияния на дальнейшее течение беременности

Спасибо за внимание и терпение!

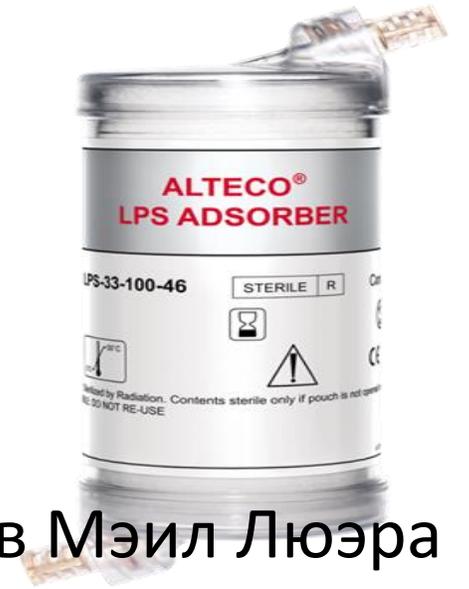


Изменяя течение СЕПСИСА...

- Инновационная технология снижения эндотоксемии у пациентов тяжелым сепсисом и септическим шоком
- ✓ Экстракорпоральная терапия в течение 2 часов
- ✓ Связывание эндотоксина эффективным и специфичным сорбентом
- ✓ Отсутствие противопоказаний
- ✓ Отсутствие побочных реакций, лекарственных взаимодействий, аллергических реакций
- ✓ Просто контролируемая и стандартизируемая процедура
- ✓ Эффективное лечение с доказанной экономической эффективностью

Алтеко® ЛПС-Адсорбер

- Устройство для экстракорпоральной адсорбции ЛПС
 - ✓ Предназначен для вено-венозной гемоперфузии
 - ✓ Стандартные диализные коннекторы в виде наконечников Мэйл Люэра
 - ✓ Быстрое подключение, простота и удобство применения
 - ✓ Промывание системы для удаления стабилизатора и воздуха (500 мл физ. раствора)
 - ✓ Заполнение контура (NaCl/гепарин) для минимизации риска свертывания крови



Артеко® ЛПС-Адсорбер

- ✓ Сорбционная емкость в несколько раз превышает количество эндотоксина, определяемого у пациентов с тяжелым сепсисом
- **Функциональные преимущества:**
 - + отсутствие токсических компонентов
 - + отсутствие лекарственных субстанций → устройство класса IIa
 - + синтетический пептид → специфичен для ЛПС → высокоселективная (таргетная) терапия

- Адсорбер LPS селективно адсорбирует липополисахарид из цельной крови достоверно снижая его концентрацию на 85%-90%.
- Помимо этого, значительно снижается концентрация
 - прокальцитонина и
 - цитокинов, что кумулятивно
 - стабилизирует гемодинамику.
 - значительно сокращается время госпитализации пациентов в ОРИТ,
 - быстро улучшается состояние,
 - предупреждается развитие полиорганного поражения,
 - уменьшаются общие финансовые затраты на лечение больных с Гр (-) сепсисом.

Гемоперфузия и гемофилтрация через аппарат гемодиализа



Волокна PMX-F через электронный микроскоп

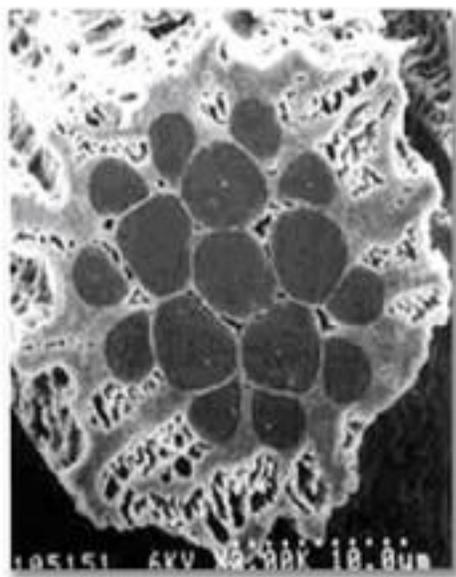


Рис.2



Определение

- **Сепсис** – наличие (вероятное или документированное) инфекции при одновременных системных проявлениях
- **Тяжелый сепсис** = сепсис + сепсис-индуцированная органная дисфункция или тканевая гипоперфузия
- **Сепсис-индуцированная гипотензия** – систолическое АД < 90 мм рт ст или среднее АД < 70 мм рт ст или снижение систолического АД более 40 мм рт ст от исходного при отсутствии иных причин для гипотенз

Провоспалительный ответ

Избыточный ответ вызывает отдаленное тканевое повреждение



Патогены
Нагрузка
Вирулентность Ассоц.
Микр.

Хозяин-патоген



Cytokines
Proteases
Reactive oxygen species

Perpetuation of inflammation

Complement products

Coagulation proteases

DAMP

Цитокины

Актив. Компл.

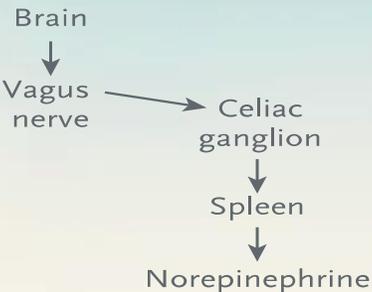
Коагуляция

Некроз

Neuroendocrine regulation

Impaired function of immune cells

Inhibition of proinflammatory gene transcription



Apoptosis of T, B, and dendritic cells

Expansion of regulatory T and myeloid suppressor cells

Impaired phagocytosis

Antiinflammatory cytokines
Soluble cytokine receptors
Negative regulators of TLR signaling
Epigenetic regulation

Host factors
Environment
Genetics
Age
Other illnesses
Medications

ГГАС

Inhibition of proinflammatory cytokine production

Adrenal gland -> Catecholamines
Cortisol

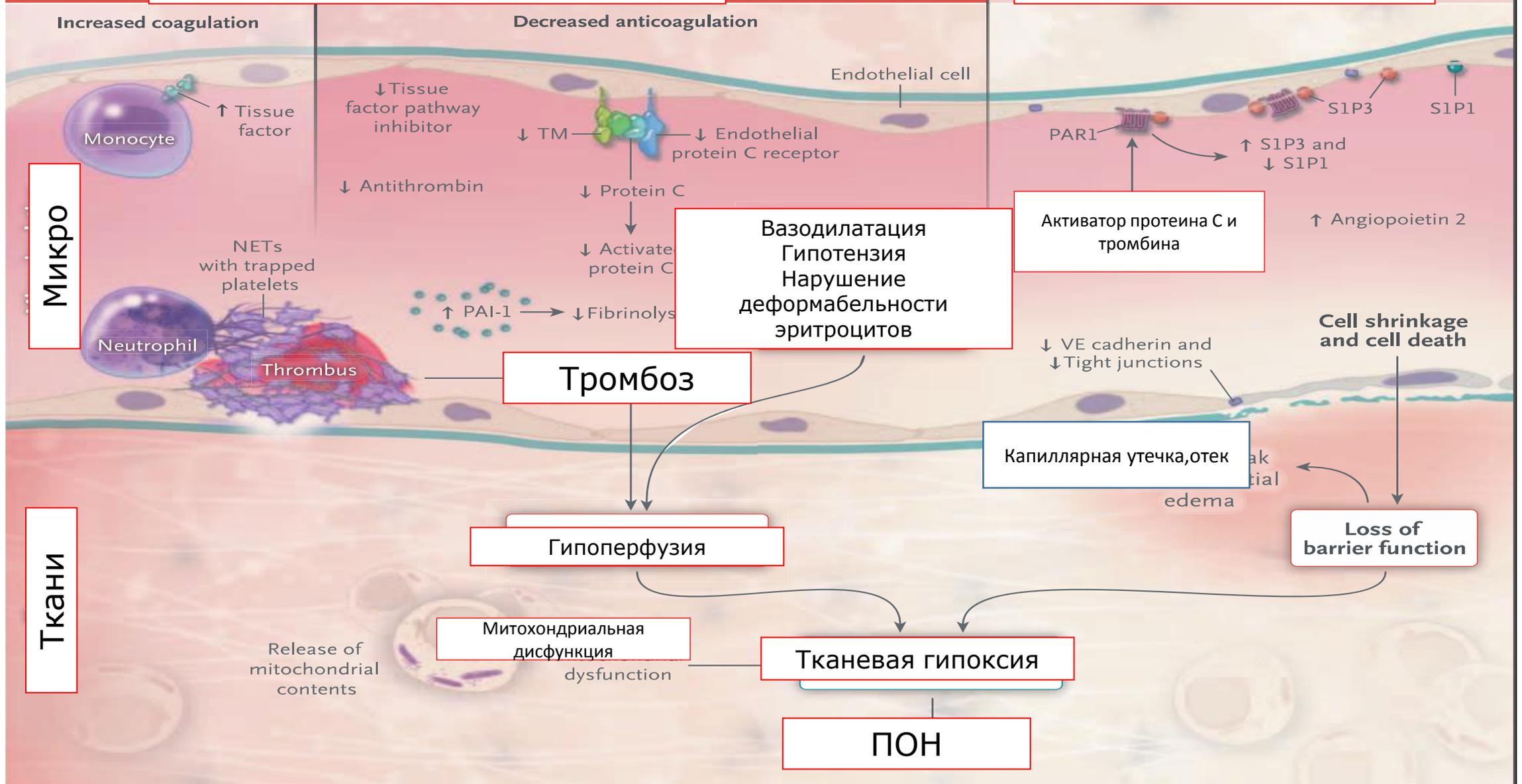
Противовоспалительный ответ

Иммunosupрессия + вторичная инфекция



Тканевая гипоперфузия

Нарушение барьера



ЦИТОПРОТЕКЦИЯ

- Комплекс терапевтических мероприятий, основным компонентом которого является фармакологическое воздействие на поврежденные органы и ткани, направленное на повышение резистентности клеточных структур организма к экстремальному воздействию

Янтарная кислота

- Показания к использованию препарата определяются его влиянием на основные звенья патогенеза критических состояний, которые имеют единую патофизиологическую основу, состоящую из 3 основных процессов:
 - **ГИПОКСИИ,**
 - **ИНТОКСИКАЦИИ,**
 - **ИММУНОСУПРЕССИИ.**

**1,5% раствор РЕАМБЕРИНА® для инфузий -
СБАЛАНСИРОВАННЫЙ НОРМООСМОЛЯРНЫЙ СОЛЕВОЙ
РАСТВОР С АКТИВНЫМ ДЕТОКСИЦИРУЮЩИМ
ДЕЙСТВИЕМ**



Состав:

Натрий – 142,4 ммоль/л

Калий – 4,0 ммоль/л

Магний – 1,2 ммоль/л

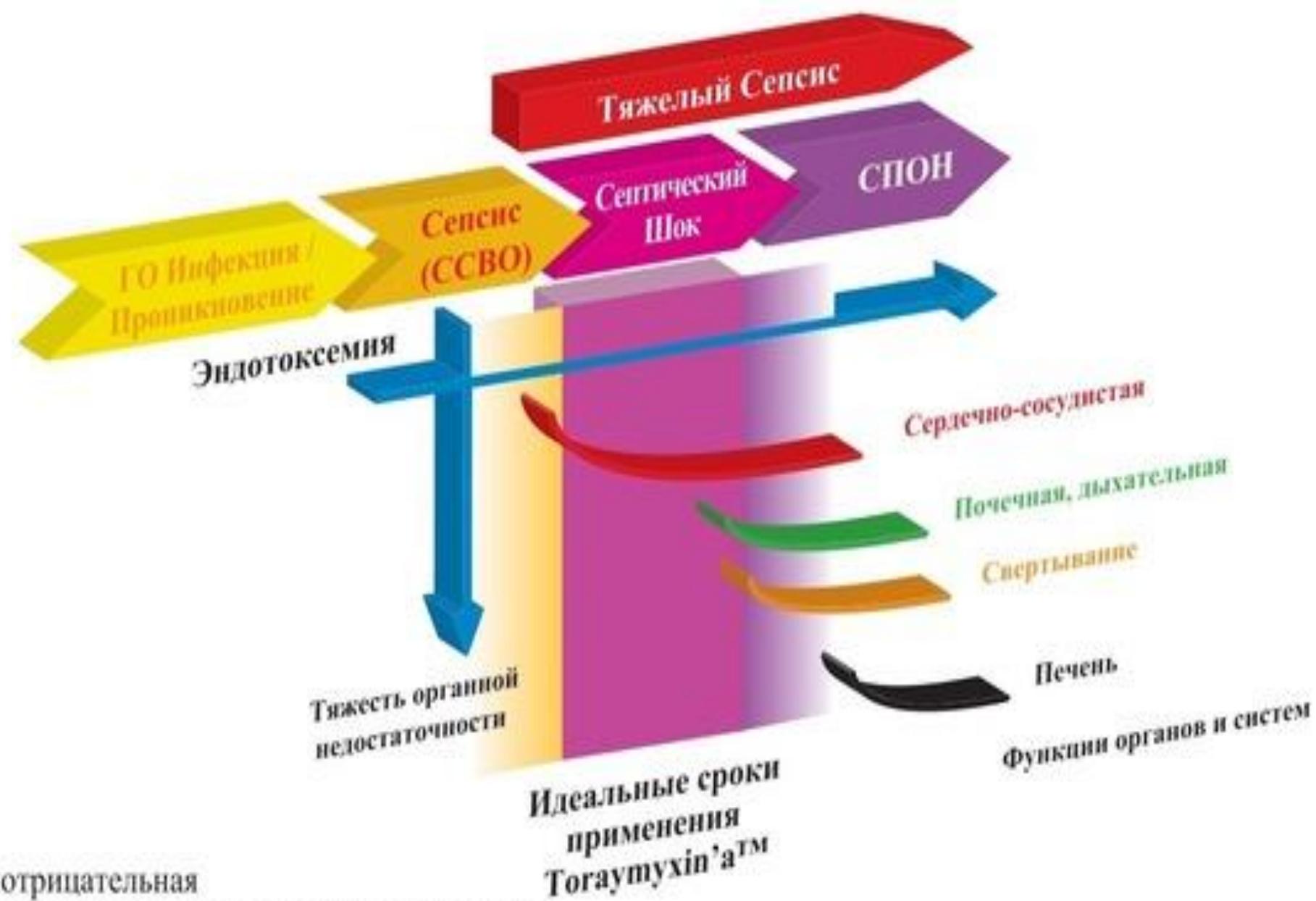
Хлор – 109 ммоль/л

Меглюмина натрия

Сукцинат – 44,7 ммоль/л

Н-метилглюкаммоний – 44,7
ммоль/л

Осмолярность – 346 мосм/л



ГО: Грамотрицательная

СПОН: Синдром Полиорганной Недостаточности

Эффекты РЕАМБЕРИНА



- Снижение ПОЛ и эндогенной интоксикации
- Антиоксидантное и антигипоксантное действие
- Цитопротективное действие и стабилизация клеточного метаболизма
- Нормализация реологических свойств крови и ионного состава биологических жидкостей
- Диуретическое действие
- Усиление микроциркуляции
- Иммунокорригирующее действие

Основы экстракорпорального лечения пиелонефрита

- Понимание того, что многие медиаторы обладают молекулярным весом, превышающим точку отсечки для 4 обычных гемофильтров, привело к разработке методик с повышенной пористостью
- Примерами таких методик могут служить гемофильтрация с высоко проницаемыми мембранами, гемофильтрация с супер-высоким потоком и гемоадсорбция. В пилотном исследовании Morgera et al. было показано снижение дозы норадреналина в группе, где использовались гемофильтры с точкой отсечки до 100 кДа, при явном повышении клиренса медиаторов (IL-6, IL-1ra).
- Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckerman-Becker H, Melzer C et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. Crit Care Med. 2006 ;34:2099-1046
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Davenport A, Cole L, Baldwin I et al. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. Intensive Care Med. 2002;28:651-5
- Honorй PM, Matson JR. Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design. Review. Crit Care 2002;6:394-396

Острый пиелонефрит при беременности - факторы риска

- Перенесенные ранее урологические заболевания
- Латентно протекающие заболевания почек
- Бактериурия
- Наличие инкурентных воспалительных заболеваний
- Местные факторы , нарушающие уро динамику (крупный плод, узкий таз, многоводие, многоплодие)

Обоснование использования липиполисахаридных колонок

- Недавно на европейском рынке появились селективные, биосовместимые картриджи для LPS адсорбции, изготовленные компанией Alteco (Лунд, Швеция) (35-36) и колонки Toraymyxin™, (Toray, Япония) **для адсорбции эндотоксинов при гемоперфузии**, состоящие из иммобилизованных волокон полимиксина В.
- За последнее десятилетие накопилось значительное количество экспериментальных и клинических исследований по элиминации ЛПС с помощью селективной адсорбции при лечении сепсиса.
- В ряде исследований отмечается эффективность использования гемоперфузии с Полимиксином В, адсорбированным на полистироловой мембране (PMX-F, Toray) для элиминации эндотоксина грамотрицательных бактерий и медиаторов воспалительного каскада, что сопровождалось улучшением функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, снижением летальности.

- Shoji H. Extracorporeal Endotoxin Removal for the Treatment of Sepsis: Endotoxin Adsorption Cartridge (Toraymyxin). Therapeutic Apheresis and Dialysis 2007(1):108-114.

- В результате проведенных научных исследований установлено, что именно липополисахарид (эндотоксин) является основным первичным " триггером ", который запускает синдром системной воспалительной реакции на Гр (-) грамотрицательную бактериальную инфекцию, приводящую к тяжелому сепсису и эндотоксическому шоку.
- В соответствии с требованиями Мирового Медицинского Сообщества и необходимостью применения инновационных медицинских технологий, компания Алтеко Медикал АБ (Alteco Medical AB), Швеция, используя 40-летний опыт и знания в сфере экстракорпоральной детоксикации, создала новейший продукт, предназначенный для лечения Гр (-) грамотрицательного сепсиса, вызванного *Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *H. Influenza*, *Neisseria spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой), *Enterobacter spp.* etc.
- Инновационный экстракорпоральный биотехнологический продукт называется „Алтеко ЛПС адсорбер,, (Alteco LPS adsorber) или Alteco липополисахаридный адсорбер.

- Токсические эффекты грамотрицательных бактерий обусловлены их структурным компонентом- термостабильными липополисахаридами (LPS), называемыми эндотоксинами. Эндотоксины оказывают глобальное воздействие на организм как на гуморальном, так и на клеточном уровнях. LPS активизируют каскад комплемента и модулируют различные пути системы коагуляции, вызывая повреждение эндотелия сосудов, ДВС синдром.
- LPS стимулируют миелоидные клетки к синтезу и секреции биологически активных молекул, под действием которых происходит активация лимфоцитов, тучные клетки и базофилы продуцируют факторы хемотаксиса, тромбоциты секретируют факторы роста и коагуляции, макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки секретируют растворимые медиаторы (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, оксид азота, метаболиты арахидоновой кислоты, интерферон- γ и другие). Свободные цитокины активизируют клетки различных тканей и органов, приводя к некрозу и индуцируют апоптоз.

Большинство методов, направленных на фармакологическую блокаду специфических противоспалительных медиаторов, на практике оказались безуспешными.

- Широко используются эфферентные методы элиминации эндотоксинов.
- Вместе с тем, существуют ограничения в скорости и качестве удаления LPS, обусловленные физико- химической основой фильтрационных и конвекционных методов.
- В последние годы появился чрезвычайно перспективный метод лечения-селективная адсорбция LPS.

Обоснование использования липидолисахаридных колонок

- Запуск системной воспалительной реакции инициируется значительным количеством различных факторов вирулентности, в том числе так называемыми **РАМР-молекулами** (pathogen-associated molecular pattern).
- К ним относятся: **ЛПС**, липотейхоевая кислота, **пептидогликан**, триациллипopeпептиды и другие бактериальные, вирусные и грибковые макромолекулы.

Сепсис

- На основании законченного в 2003 году в Европе исследования EPISEPSIS было выявлено, что частота случаев сепсиса в индустриально развитых странах составляет 50-100 случаев на 100 000 населения.
- С исследованием EPISEPSIS перекликаются результаты национального мультицентрового исследования, проведенного в Германии, где частота сепсиса была от 76 до 110 случаев на 100 000 населения.
- По Российским данным частота тяжелого сепсиса составляет порядка 100 случаев заболевания на 100 000 населения, а септическая смертность занимает 11-е место среди некоронарных причин смерти.
- Септическая летальность у реанимационных больных по данным разных авторов составляет от 40% до 70%, т.е. в Мире от сепсиса каждый день умирает около 1400 человек.
- Затраты на лечение пациентов с сепсисом в отделениях ОРИТ отнимают до 40% от общего бюджета, выделенного на лечение всех нозологий. Затраты на одного больного в течение 3-х недель могут превысить 70-90 тысяч долларов.

Важная роль в патогенезе пиелонефрита при беременности принадлежит нарушениям уродинамики верхних мочевыводящих путей, причинами которых могут быть как гормональные, так и компрессионные факторы

В ранние сроки беременности **отмечают изменение соотношения половых гормонов** с последующим нейрогуморальным воздействием на альфа- и бета-адренорецепторы, приводящим к **снижению тонуса верхних мочевыводящих путей.**

Ведущим патогенетическим фактором пиелонефрит при беременности в более поздние сроки беременности считают:

- **механическое давление матки на мочеточники.**
- **уродинамические изменения верхних мочевыводящих путей**
- **пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс,**
- **угнетение иммунной системы**
- **генетическая предрасположенность.**