

# Современные подходы к лечению септических состояний в госпитальной клинике у лиц с прѳзаболеваниями.

к.м.н. Дробинская А.Н.

Новосибирск, 24 сентября, 2015.



## Актуальность (2012г.)

- В странах Европейского союза у 30% пациентов, находящихся в реанимации, диагностируется сепсис
- Ежегодно от тяжелого сепсиса и СШ в Европе умирает 135000 человек, что значительно превышает число случаев смерти от рака легкого
- Смертность от Септического шока- 33%.
- Затраты на их лечение достигают 7,6 млрд. евро

# Тяжелый сепсис достоверно является тяжелой ношей здравоохранения

Сепсис достоверно поглощает ресурсы здравоохранения

При исследовании больных, у которых развивается сепсис и они выживают<sup>1</sup>:

Пребывание в ОРИТ дополнительно продлевается на 8 дней

Дополнительная стоимость лечения \$40,890/больного

Ожидаемые ежегодные прямые и непрямые расходы здравоохранения в Америке в связи с тяжелым сепсисом превышают \$16 billion<sup>2</sup>

**Sources:** <sup>1</sup>Pittet D, et al. *JAMA* 1994;271:1598-601;

<sup>2</sup>Angus DC, et al. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.

# Патофизиология сепсиса



Sources: J. Cohen, The immunopathogenesis of sepsis, Nature (2002) 420: 885-891;

R.S. Hotchkiss / I.E. Karl, The pathophysiology and treatment of sepsis, N Engl J Med (2003) 348: 138-150

# Surviving Sepsis Campaign 2003, 2007, 2010, 2012

**Рекомендации по диагностике и интенсивной терапии сепсиса и септического шока.**

**Согласительный комитет из 68 экспертов, представляющих 30 международных организаций.**

American Association of Critical Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Society of Critical Care Medicine, Surgical Infection Society.

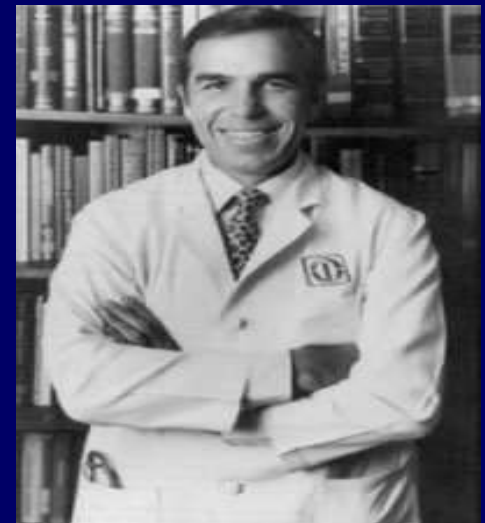


## Определение.

Диагностика сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока основана на критериях, предложенных R. Bone в 1992 г.,

(The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, 1992) и руководствах SSC 2008, 2012 г.г.

- **Синдром системной воспалительной реакции** - это реакция на воздействие агрессивных факторов (травма, операция, инфект)  
Характеризуется двумя или более из следующих признаков:
- температура тела  $>38$  С или  $<36^{\circ}\text{C}$ ,
- ЧСС  $>90$ /мин
- ЧД  $>20$ /мин
- $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт.ст.
- лейкоциты крови  $>12 \cdot 10^9$  или  $< 4 \cdot 10^9$ ,
- или незрелых форм  $>10\%$



# Дефиниции (Surviving Sepsis Campaign 2012)

- Тяжелый сепсис = сепсис- индуцированная тканевая гипоперфузия и органная дисфункция, предположительно возникшая вследствие инфекции.
- Сепсис – индуцированная гипотония
- Гиперлактатемия
- Диурез  $< 0,5$  мл/кг/час в течении 2 часов при адекватной гидратации
- $PaO_2/FiO_2 < 250$  при отсутствие пневмонии, как источника инфекции
- $PaO_2/FiO_2 < 200$  при пневмонии, как источника инфекции
- Креатинин  $> 176,8$  мкмоль/л
- Билирубин  $> 34,2$  мкмоль/л
- Тромбоциты  $< 100\ 000$  мкл
- Коагулопатия ( МНО  $> 1,5$ )



**Сепсис-индуцированная гипотония** - снижение систолического ДА менее 90 мм рт.ст. у "нормотоников" или на 40 мм рт.ст. и более от "рабочего" АД у лиц с артериальной гипертензией при условии отсутствия других причин. Гипотония устраняется в короткий срок с помощью инфузии

**Септический шок** - тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией.

- АДсист <90 мм рт.ст.
- САД <65 мм рт.ст.
- Артериальная гипотония сохраняется после введения инфузионных растворов - 20-30 мл/кг.
- Требуется применения вазопрессоров и инотропной поддержки

**Рефрактерный септический шок** - сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение вазопрессоров и инотропных препаратов.



## Лабораторные критерии ССВО:

- Повышение в крови уровней белков острой фазы воспаления (БОФ) – **С-реактивного белка**, более чем 2-х кратное отклонение (SD)
- Повышение концентрации в крови **прокальцитонина**, более чем 2-х кратное отклонение (SD) .

**Оптимально концентрационный показатель!**

- Повышение концентрации в крови **пресепсина**.

**Пресепсин –  
НОВЫЙ  
маркер  
Сепсиса**

**Иммунохемилюминисцентный  
Экспресс – анализатор PATHFAST®  
Точное количественное измерение**

**В цельной крови, сыворотке и  
плазме за 15 минут**

**Так же возможно определять:**

**hsTnI - высокочувствительный тропонин**

**диапазон 2,0 – 50 000 нг/л, CV < 10%,**

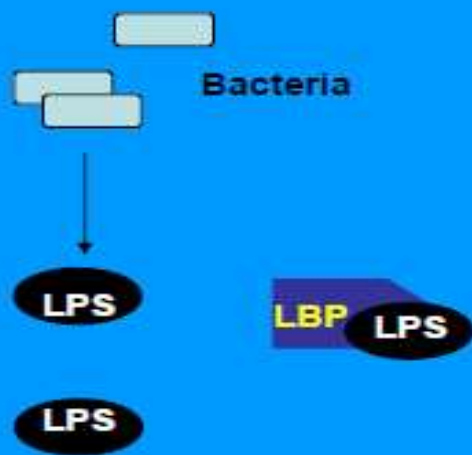
**hs CRP - высокочувствительный CRP,**

**ККМБ, Миоглобин, NTproBNP, Д-димер**

**ХГЧ – диагностика беременности в  
критических состояниях**

Пресепсин – sCD14-ST гуморальный белок, выходящий в циркуляцию при фагоцитозе

После активации фагоцитоза лизосомальные протеиназы (катепсин D) расщепляют sCD14 с образованием фрагмента (субтипа) sCD14-ST - ПРЕСЕПСИНА



# Маркёры синдрома системного воспалительного ответа (ССВО)

Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %
➤ TNFa	67-88	43-86
➤ IL-6	71-100	43-96
➤ IL-1ra	93	92
➤ IL-8	92	70
➤ CRP	43-96	80-100
➤ PCT	77-99	62-91
➤ Presepsin	90	99

# Проблемы в ИТ

- **Задержка с качественной Интенсивной терапией:**
  - 1. Несвоевременное назначение адекватной антибактериальной терапии
  - 2. Неадекватная по качественному и количественному составу инфузионная терапия
  - 3. Отсутствие применения современных вазопрессорных и инотропных препаратов
  - 4. Несвоевременный перевод на ИВЛ
- **Задержка с санацией очага инфекции- от нескольких часов до суток !!!**



При лечении тяжелого сепсиса и септического шока должен использоваться принцип **«ранней целенаправленной терапии (Early goal directed therapy EGDТ)»**, определяющей цели терапии, которые должны быть достигнуты за определенный промежуток времени

« мы должны что-то сделать и получить результат...»



**Интенсивная терапия должна начинаться до поступления в палату интенсивной терапии!!!.  
Это шанс на выживаемость!**

- Стабилизация гемодинамики (инфузия, вазопрессоры и инотропные препараты, ИВЛ).
- Антибактериальная терапия
- Санация очага инфекции
- Адьювантная терапия:
- Пентаглобин

# Первый час- «золотой час»!

- Инфузионная терапия
- Кристаллоиды 20-30 мл/кг и Альбумин
- Контроль ЦВД 8 мм.рт.ст.
- ( у пациентов на ИВЛ 12 мм.рт.ст.)

## Антибактериальная терапия

- Эмперическая АБТ
- Карбапенемы, Цефалоспорины IV
- Перевод на ИВЛ
- Сепсис-  
мультидисциплинарная  
проблема- проведение  
Консилиума!

Взять бак.посевы,  
лабораторные  
анализы





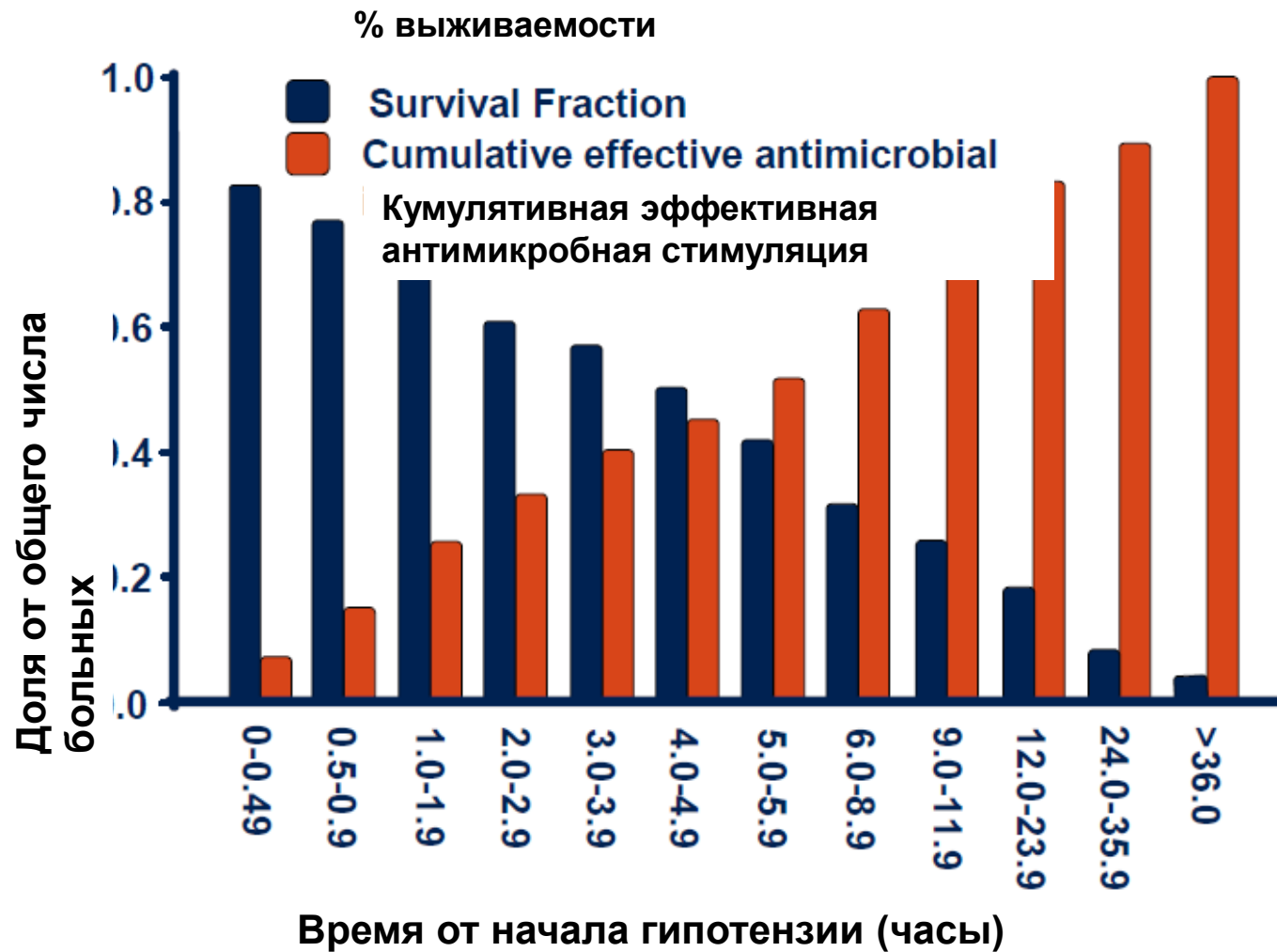
# Инфузионная терапия

- **Кристаллоиды** являются препаратами выбора при проведении инфузионной терапии тяжелого сепсиса или септического шока
- **Не рекомендуется использовать гидроксиэтилкрахмалы ( 1В)**
- Первоначальная задача регидратации у пациентов с тканевой гипоперфузией и подозрением на гиповолемию из расчета 30 мл\кг кристаллоидов часть которых может составлять эквивалентное количество **альбумина ( 1В)**
- **Альбумин** используется у пациентов в инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока у пациентов, нуждающихся в значительных дозах кристаллоидов (2С)
- Для некоторых пациентов требуется большая доза и скорость введения(1С)

## Антибактериальная терапия

- Бактериологические посевы (дважды) должны быть взяты до начала антибиотикотерапии.
- Внутривенная антибиотикотерапия должна быть начата как можно раньше - в течение **первого часа** после установления диагноза (уровень 1В).
- Начальная эмпирическая антибактериальная терапия включает один или более препаратов, которые имеют активность против всех вероятных инфекционных агентов (бактериальный и/или грибковый), и проникающих в адекватных концентрациях в предполагаемый источник сепсиса (уровень 1В).
- Продолжительность 7-10 суток.

## Время важно – назначение антибиотиков при сепсисе



# Вазопрессоры

Среднее артериальное давление 65 -70 мм рт.ст.!

Для стартовой терапии:

- **Норадреналин** -препарат выбора доза 2-20 мкг/мин- (уровень 1В)
- Адреналин может использоваться в качестве выбора вазопрессора или в качестве замены НА для поддержания адекватного АД доза 1-10 мкг/мин ( 2В)

Для дополнительной терапии (уровень 2С) :

- мезатон 40-300 мкг/мин
- вазопрессин 0,03 ед/мин может использоваться совместно с НА как для поддержания АД так и для снижения дозы НА ( 2С)
- Допмин не должен использоваться для защиты почек в любой дозе ( 1А)

«Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008,2012г.»

## Инотропные препараты

- Добутамина максимальная доза  $20 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{мин}^{-1}$   
(уровень 2С)
- Левосимендан – повышает чувствительность миокарда к кальцию (синтезаторы кальция), по сравнению с добутином не имел преимуществ по влиянию на сердечный индекс, но повышал индекс периферического кровотока в дозе  $0,2 \text{ мкг/кг}^{-1} / \text{мин}^{-1}$
- Левосимендан – позитивный эффект в ограничении воспаления и апоптоза.
- Нет доказанных клинических преимуществ для более широкого применения.

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008,2012.

## Кортикостероиды

- Рекомендован только гидрокортизон, только у взрослых при отсутствии чувствительности к инфузии, вазопрессорам и инотропным препаратам (уровень 2С).
- Доза не более 300 мг/сутки (уровень 1А)
- Кортикостероиды должны быть отменены как только прекращается введение вазопрессоров
- Кортикостероиды не должны применяться при отсутствии клиники шока!

## Данные первых 3 часов!

- **Контроль!!!!**
- Оценить уровень Лактата, для оценки тяжести шока
- Оценить эффективность коррекции гемодинамики вводимыми плазмозаменителями в объеме 30 мл/кг.
- При артериальной гипотонии начать вазопрессорную поддержку!

### Контроль!!!

Почасового диуреза не менее 0,5 мл/кг/час.

Лабораторных анализов:  
гемоглобин,  
гематокрит,  
тромбоциты, о. белок,  
альбумин, АЛТ, АСТ,  
креатинин, КЩС,  
электролиты, лактат



# **Главный вопрос в лечении тяжелого сепсиса и септического шока:**

**Своевременная и адекватная санация очага инфекции!**

**Временной фактор –чем тяжелее, тем быстрее ( интервал до 6 часов, от 6- 12 часов. Более 12 часов).**



# Маски тяжелого сепсиса: санация очага инфекции.

## Объективные трудности:

- Требуется проведение СКТ/ЯМРТ
- данные УЗИ часто не дают достоверной информации
- Эхокардиография
- Рентген
- Лабораторные исследования

## Коллегиальный конфликт специалистов



## Адъювантная терапия: Иммунозаместительная терапия

В настоящее время единственным реально доказанным методом иммунокоррекции при сепсисе является использование комбинации Ig G и Ig M ( пентаглобин).

**В настоящее время нет однозначных рекомендаций по применению пентоглобина!**

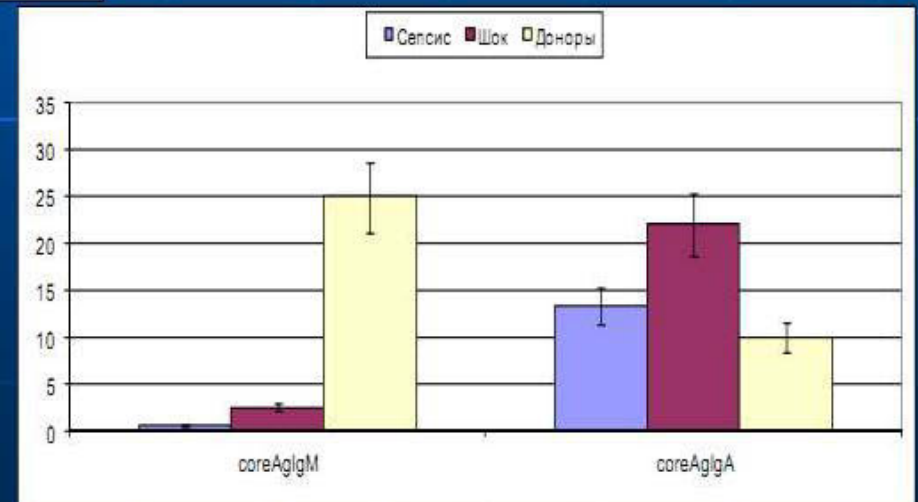
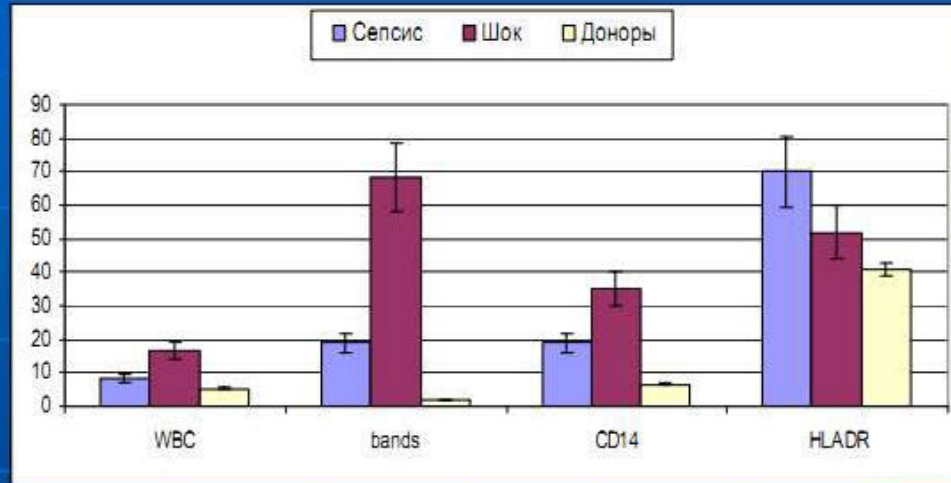
Целесообразно применение в стадии « теплового шока». Как можно раньше!

**Показания определяются индивидуально!!!**

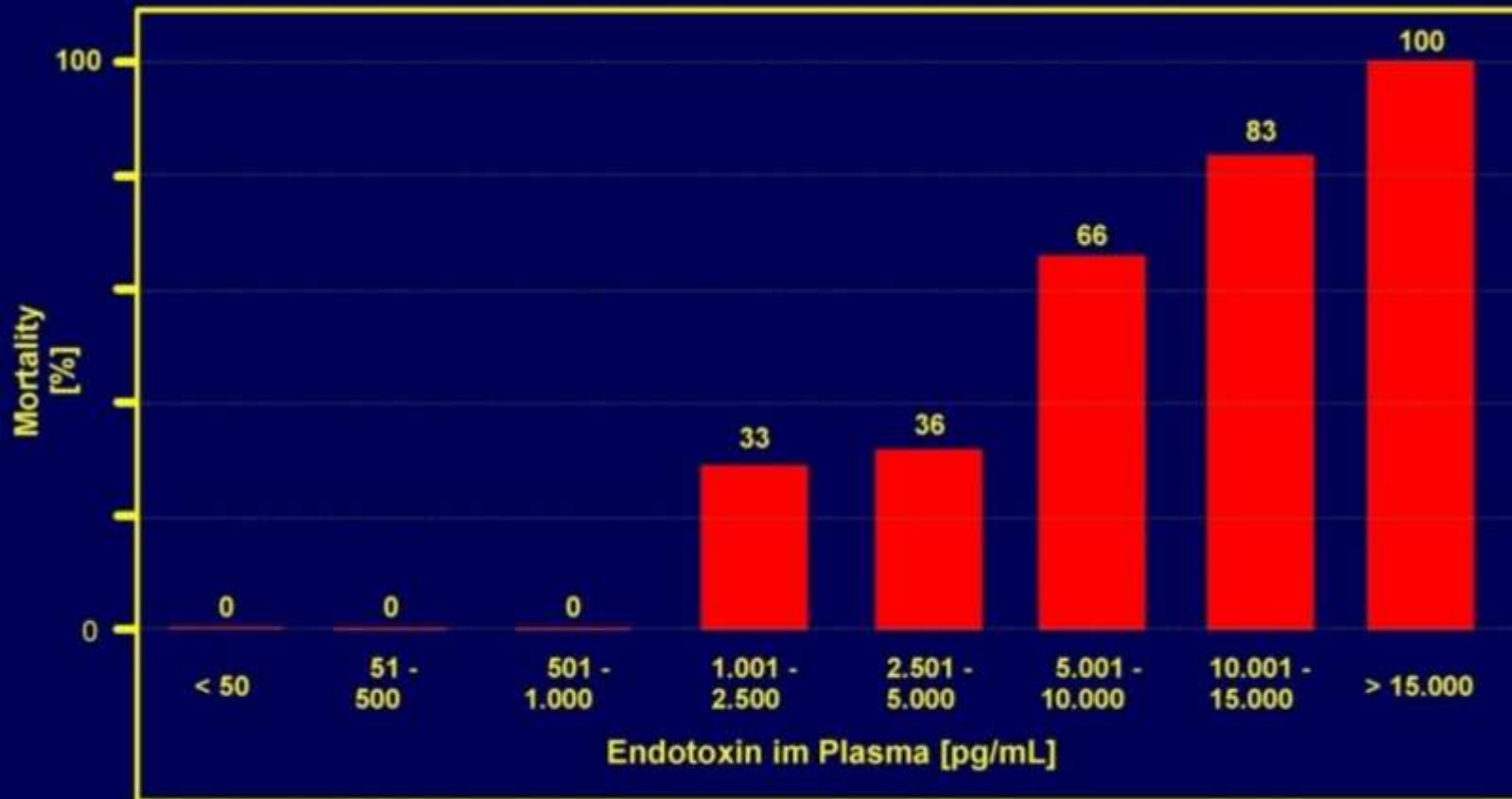
# Категория иммунокомпрометированных пациентов в госпитальной клинике

- Беременные/родильницы
- Новорожденные и дети
- Возрастные и геронтологические
- Онкологические
- С профессиональными заболеваниями
- ВИЧ, СПИД и др.

# ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

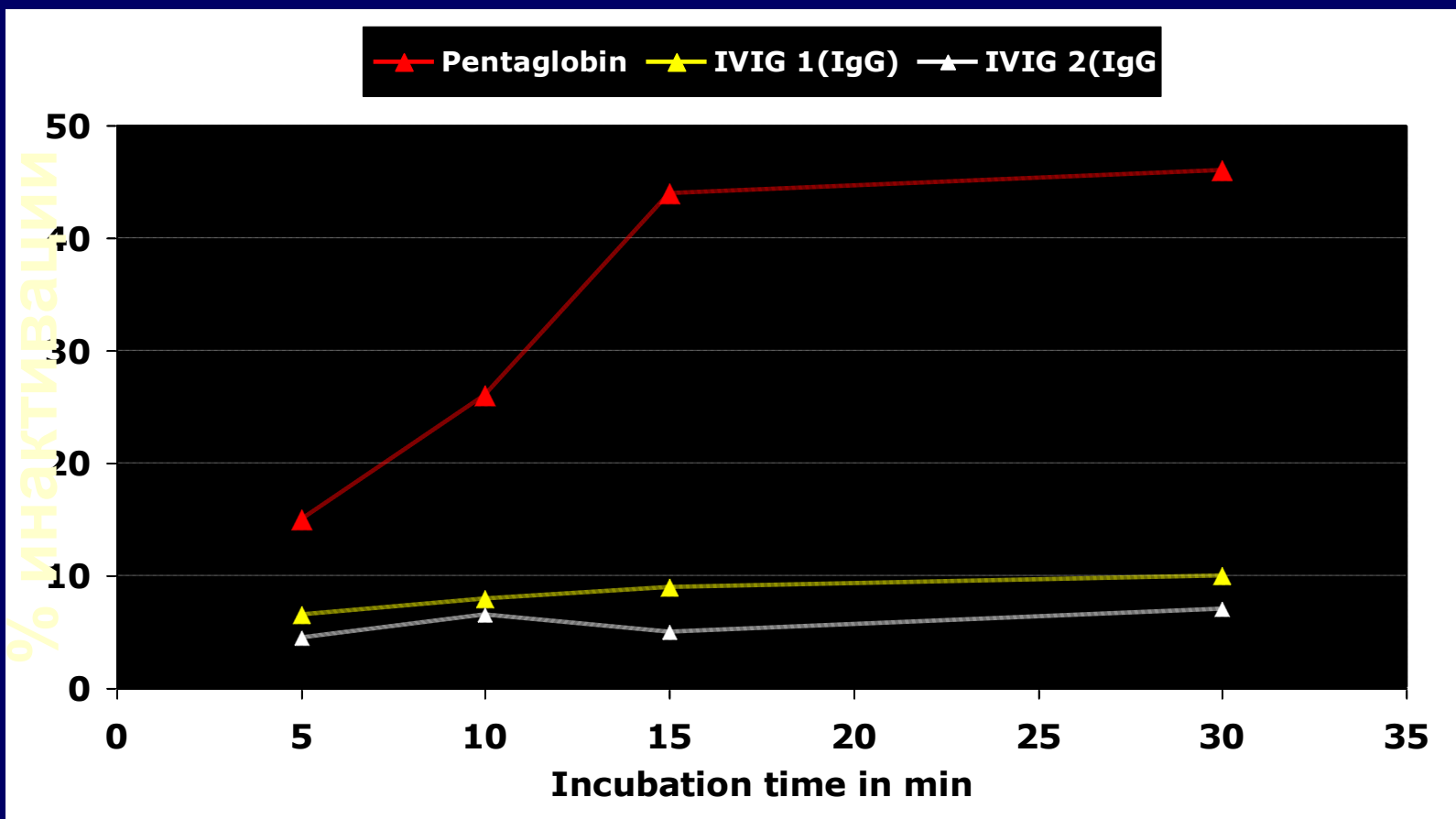


# Эндотоксин убивает!

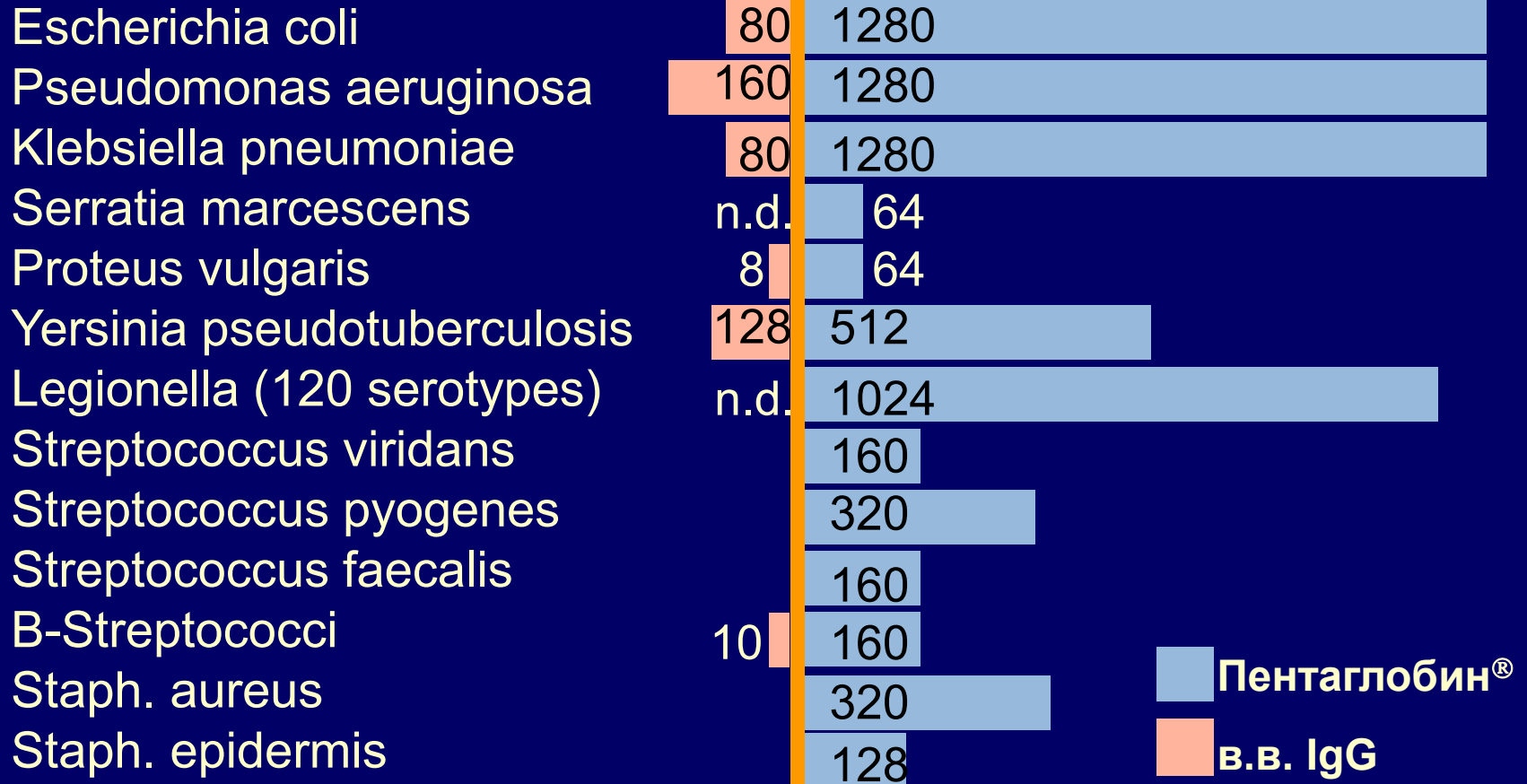


Brandtzaeg 1995

# Нейтрализация эндотоксина Пентаглобином эффективнее, чем IgG препаратами



# Титры антител в Пентаглобине против некоторых клинически значимых грамположительных и грамотрицательных бактерий



# Мета-анализы

## Определение:

Мета-анализы являются количественным статистическим методом суммирования результатов независимых контролируемых клинических исследований (обычно взятых из опубликованной литературы), результаты обобщаются и делаются выводы, которые могут быть использованы для оценки терапевтической эффективности.

## Мета-анализы с Пентаглобином®

1. Neilson (2005)
2. Norby-Teglund (2006)
3. **Kreymann (2007), взрослые и дети\***
4. Alejandria (2010), взрослые и дети



# Эффект высокодозной терапии внутривенными иммуноглобулинами и антибиотиками на выживаемость при тяжелом сепсисе подвергающихся хирургическому лечению

Rodriguez et al., 2005, Shock 23: 298-304

**Дизайн исследования:** контролируемое, мультицентровое, рандомизированное , двойное слепое

**Набор больных:** гомогенная группа септических больных с перитонитом после абдоминальной хирургической операции

**Число центров:** 7 в Испании/Аргентине

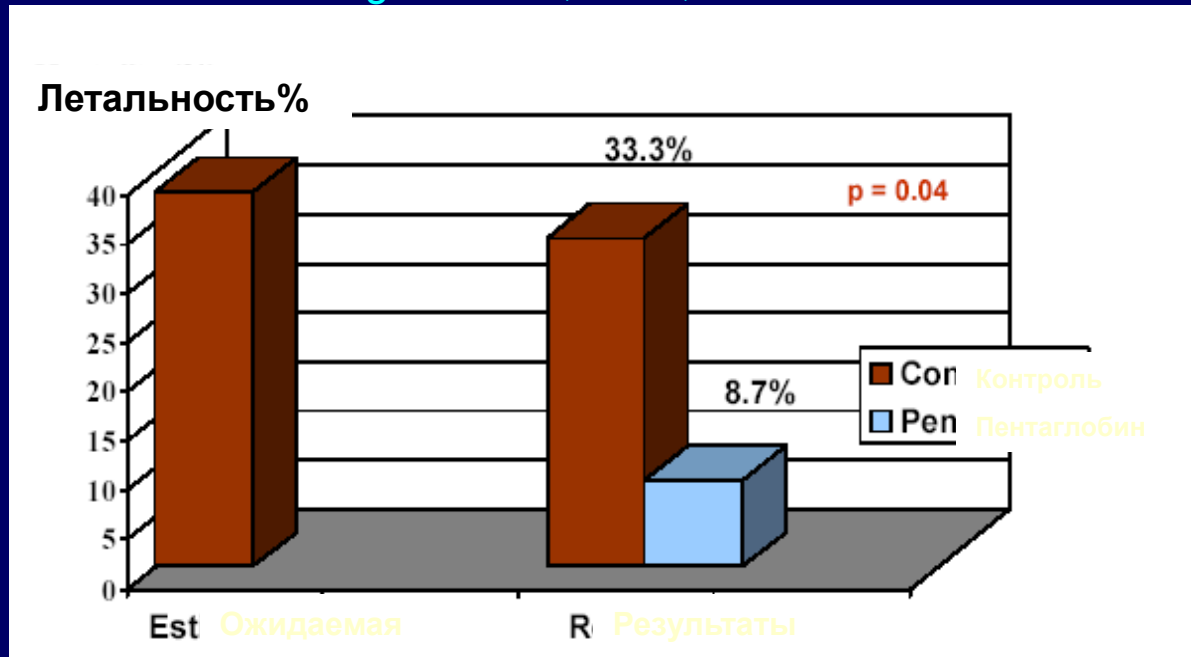
**Группа Пентаглобина:** 29 больных, антибиотикотерапия +Пентаглобин®

**Контрольная группа:** 27 больных, антибиотикотерапия + альбумин 5%

**Лечение:** Пентаглобин®: 7 мл/кг в.т./день в течение 5 последовательных дней

# Эффекты высокой дозы внутривенных иммуноглобулинов и антибиотиков на выживаемость при тяжелом сепсисе подвергшихся хирургическому лечению

Rodriguez et al., 2005, Shock 23: 298-304



При анализе результатов показатели летальности хирургических больных с абдоминальным сепсисом снизились на 25 %.

# Мета-анализы (Crit. Care Med. 2007)

## Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock\*

K. Georg Kreymann, MD; Geraldine de Heer, MD; Axel Nierhaus, MD; Stefan Kluge, MD

*Objective:* T  
valent immuno  
shock. Two me  
lated a signific  
largest study  
quality studies  
the database,  
controlled stud  
*Data Source*  
ized trials, and  
*Study Select*  
controlled stud  
treatment of s  
nates.  
*Data Extrac*  
patients fulfill  
*Data Synthe*  
ferent than the  
separately for

**Заключение:**  
**Поливалентные иммуноглобулины оказывают достоверный эффект на летальность при сепсисе и септическом шоке, с тенденцией преимущественного эффекта IgGAM.**

was a relative risk of  
l [CI] 0.69–0.90,  $p \leq$   
of an immunoglobulin  
iAM) (RR = 0.66, 95%  
eparations containing  
 $\leq .04$ ). In 12 trials on  
ity was 0.56 (95% CI  
positive although less  
iAM (RR = 0.50, 95%  
G (RR = 0.63, 95% CI  
electing eight trials in  
ethodological quality  
ns exert a significant  
hock, with a trend in  
●●●●●  
bulin G; immunoglob  
ematic review; meta-

# Передовая статья

Werdan K., MD Crit Care Med 2007 Vol.

Editorials

---

Mirror, mirror on the wall, which is the fairest meta-analysis of all?\*

Этот мета-анализ (Kreymann et al. 2007) является итогом в утверждении “Наши данные показали, что препарат IgGAM может снизить летальность у взрослых на 34%. . .и до тех пор пока не появилось лучших доказательств продемонстрированных результатов у нас есть достаточный резон для применения подобных препаратов в качестве адъювантной терапии сепсиса или септического шока”

**Это абсолютно точно, что делаю и я. (Karl Werdan, MD)**

# Обновленные рекомендации немецкого септического общества и немецкой междисциплинарной ассоциации медицины критических состояний 2010

## Иммуноглобулины

*Preliminary*

*immu-*

*ne-*

*imm-*

*con-*

*0.5*

*0.8*

**The**

**se-**

**Co-**

**rec-**

**and**

**tria-**

**ad-**

**sig-**

**The**

**recom-**

**Рекомендации (уровень C):**

**Применение Пентаглобина в терапии взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком**

**может быть обосновано.**

**Применение ВВИГ IgG в лечении взрослых с тяжелым сепсисом или септическим шоком не рекомендовано (уровень B)**

*Comment: The above-mentioned meta-analysis revealed poorer performance of IgG products in adult patients as well as in neonates as compared to IgGAM, and barely reached the significance threshold in adults. In contrast, the SBITS study [324] conducted on 624 patients showed no improvement in the survival rate.*

*trials on the use of  
s on adults and on  
ing IgM-enriched  
adults, eight trials  
y of 0.64 (95% CI  
n 932 patients was*

**were sepsis or**

*mmendation. The  
; a further meta-  
employed a different  
that a high-quality,  
to determine the*

**ic shock is not  
[324])**

Благодарю за внимание!

[drobinskaya@rambler.ru](mailto:drobinskaya@rambler.ru)