

**Министерство здравоохранения Украины
Академия медицинских наук Украины
Днепропетровская государственная медицинская академия
Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии**

**Альтернативные компоненты
коррекции микроциркуляторно-
митохондриальной дисфункции
у больных с тяжёлым сепсисом
и септическим шоком**

(методические рекомендации)

**Н.Ф. Мосенцев, Л.В. Усенко, Л.А. Мальцева,
Н.Н. Мосенцев, А.В. Коломоец.**

**Днепропетровск
2006**

Организация-разработчик:

Днепропетровская государственная медицинская академия
Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова

Авторы:

Мосенцев Н.Ф., Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Н., Коломоец А.В.

Рецензенты:

Чепкий Л.П. – профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Киевского национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, д.мед.н., профессор.

Клигуненко Е.Н. – зав. кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФУВДГМА, лауреат Государственной премии Украины, д.мед.н., профессор.

Методические рекомендации утверждены на заседании проблемной комиссии «Анестезиология и интенсивная терапия» МЗ и АМН Украины 31.03.2006 года, протокол №1

Голова

Проблемної комісії

Секретар

Проблемної комісії



проф. В.В.Суслов

В.О.Солодовніков

СОДЕРЖАНИЕ:

Введение	5
Микроциркуляторная дисфункция при сепсисе.....	7
Взаимосвязь между общими гемодинамическими параметрами и тканевой перфузией при тяжёлом сепсисе	8
Диагностика шока при септическом синдроме	9
Митохондриальная дисфункция	11
Терапевтические стратегии для восстановления микроциркуляции при сепсисе	12
Материалы и методы исследования	14
Результаты и их обсуждение.....	17
Выводы	21
Практические рекомендации	22
Литература.....	26

Введение

В основе патогенеза тяжёлого сепсиса и септического шока лежит регионарный тканевой дистресс, вызванный микроциркуляторной дисфункцией и митохондриальной депрессией. Несмотря на восстановление системной гемодинамики и общей доставки кислорода, тканевая гипоксия и сниженная экстракция кислорода сохраняются. Это состояние определяется в настоящее время, как микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром (ММДС). Множественные патогенетические факторы, которые наблюдаются при сепсисе, воздействуют на каждый клеточный компонент микроциркуляции, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки, лейкоциты, эритроциты и тканевые клетки. Микрососудистые нарушения приводят к клеточно-респираторному дистрессу и в каскаде патогенетических механизмов к органной недостаточности. Микроциркуляторный дистресс, сохраняющийся более 24 часов, представляется, как независимый фактор неблагоприятного исхода и рассматривается, как водитель патогенетических нарушений, приводящих к органной недостаточности.

Нарушение тканевой экстракции кислорода у больных с сепсисом выявлено более 40 лет назад, но лишь современные исследования рассматривают микроваскулярную дисфункцию, как центральный механизм патофизиологии при сепсисе, приводящей к развитию органных нарушений. Разработка новых методов прямой визуализации микроциркуляторных сосудов, как прижизненная вазомикроскопия, ортогональная поляризационная спектроскопия позволяют исследовать микроциркуляторное русло как в экспериментальных моделях, так и непосредственно у постели больного.

Мириады возможных патогенетических механизмов при сепсисе, приводящих к микроциркуляторной дисфункции, включают: 1) общую тканевую гипоксию; 2) распространённое эндотелиально-клеточное повреждение; 3) активацию коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза; 4) микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром. Эти факторы как в отдельности, так и в различных сочетаниях, являются определяющими в развитии острой органной дисфункции при сепсисе [1-5].

Эта новая парадигма полиорганной недостаточности (ПОН) определяет микроциркуляторно-митохондриальную дисфункцию, как универсальное звено поражения всех органов и тканей, включая головной мозг, почки, печень, кишечник, когда ПОН не является просто суммой недостаточности различных органов человека, а представляет собой совершенно новый тяжёлый вид патологии с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности (рис. 1).

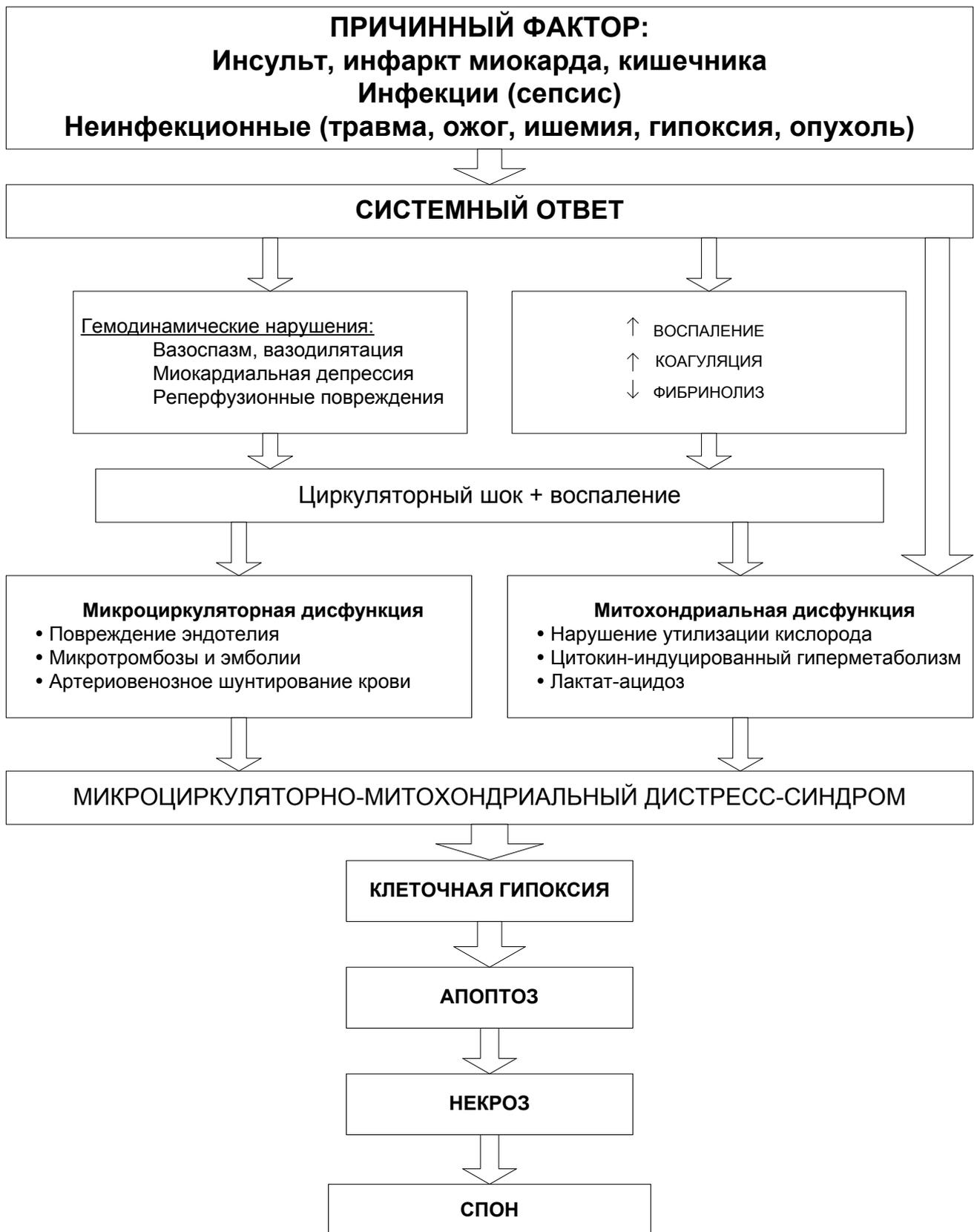


Рис. 1. Схема патогенеза полиорганной дисфункции-недостаточности (Ince С. 2005).

Продолжая цикл публикаций по проблемам сепсиса, коллектив авторов считает своим долгом информировать медицинскую общественность о современных представлениях по данной теме и новых достижениях медицинской науки, включая собственный опыт, в лечении тяжёлого сепсиса и септического шока.

Микроциркуляторная дисфункция при сепсисе

Основной функцией микроциркуляторной системы является обеспечение адекватной тканевой оксигенации и клеточного метаболизма путём транспорта кислорода и нутриентов в ткани и обратного транспорта метаболитов, обеспечение иммунной защиты, а также доставки лекарственных препаратов во время болезни.

Микроциркуляторное русло состоит из мелких кровяных сосудов (менее 100 мкм в диаметре), где осуществляется диффузия кислорода в ткани, представляя комплекс из артериол, капилляров и венул. Микроциркуляторный коллектор представляют эндотелиальные, гладкомышечные клетки, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и компоненты плазмы крови. Структура и функции микроциркуляции в различных органах и тканях отличаются, но определяющими характеристиками периферического кровообращения являются кровяное давление, тонус артериол и венул, эластичность эритроцитов, капиллярная проницаемость, коллоидно-онкотическое давление плазмы и вязкость крови.

Регуляторные механизмы, контролирующие микроциркуляторную перфузию, определяются, как миогенные, нейрогуморальные и метаболические (зависящие от концентраций O₂, CO₂ и H⁺). Эта система контроля использует аутокринные и паракринные механизмы для регуляции микроциркуляторного кровотока в зависимости от реальных потребностей тканевых клеток.

Эндотелиальные клетки играют центральную роль в этой системе контроля, откликаясь на гемодинамические, метаболические и другие регулирующие сигналы для управления артериальным гладкомышечным тонусом и капиллярным наполнением. Эндотелиальные межклеточные сигналы передают информацию о состоянии микроциркуляторной гемодинамики в центральные регуляторные системы. Эндотелий контролирует также коагуляцию и иммунную функцию, влияющих на микроциркуляцию.

Повреждение эндотелиальных клеток лежит в основе нарушений микроциркуляторного кровотока. Активация эндотелия циркулирующими воспалительными цитокинами ведёт к повышенной экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул, включая р-селектин и внутриклеточные адгезивные молекулы-1 (ICAM-1). Активированные лейкоциты имеют повышенную адгезивную способность к эндотелию, что приводит к нарушению ламинарного

кровотока и активации воспаления с высвобождением провоспалительных цитокинов, свободных радикалов, протеаз и других медиаторов воспаления. Повышается продукция оксида азота и нарушается функция свёртывающей системы крови, включая нарушение выделения тромбомодулина и повреждение эндотелиальных рецепторов протеина-С, нарушение сигнальной связи между активирующим протеиназу рецептором-1 и другими механизмами. Повреждение барьерной функции эндотелия с повышением капиллярной проницаемости ведёт к тканевому отёку и нарушению экстракции кислорода вследствие снижения парциального давления кислорода и капиллярно-венозного градиента O₂ в результате функционального шунтирования крови.

Взаимосвязь между общими гемодинамическими параметрами и тканевой перфузией при тяжёлом сепсисе

Шок обычно определяется, как неспособность кардиоваскулярной системы обеспечить эффективную тканевую перфузию, что приводит к респираторно-метаболическому дистрессу паренхиматозных клеток и органной дисфункции.

Септический шок может нарушать эффективную тканевую перфузию вследствие расстройств кровообращения (несмотря на нормальный или повышенный сердечный выброс) в результате микроциркуляторной дисфункции или путём снижения потребления субстратов при дефектах клеточной утилизации кислорода.

При шоках другой этиологии коррекция общих гемодинамических параметров обычно приводит к восстановлению адекватной перфузии и оксигенации тканей, но при септическом шоке регионарные гипоперфузионные нарушения персистируют даже после оптимизации общих гемодинамических и кислород-транспортных параметров.

В клинических условиях признаки гипоперфузии определяются при наличии артериальной гипотензии, тахикардии, олигурии, энцефалопатии, снижения температуры конечностей, исчезновения кожного капиллярного рельефа и метаболического (лактатного) ацидоза.

Артериальное давление само по себе является нечувствительным индикатором тканевой гипоперфузии при сепсисе. В экспериментальных и клинических исследованиях многократно документировано, что локальное перфузионное давление при тяжёлом сепсисе не зависит прямо от системного артериального давления. Степень разобщения между макро- и микроциркуляцией определяет перспективы восстановления адекватной регионарной перфузии при использовании терапевтических стратегий, направленных на поддержание системного артериального давления.

Диагностика шока при септическом синдроме

Одной из наиболее важных задач при лечении больных с тяжёлым сепсисом является ранняя диагностика нарушений тканевой перфузии. Артериальное давление (АД) не является чувствительным индикатором для проведения агрессивной кардиоваскулярной поддержки, нередко улучшение тканевой перфузии наблюдается при поддержании субоптимального уровня АД. В исследовании Rivers E. et al (2001) установлено, что у пациентов с тяжёлым сепсисом и исходными показателями: САД > 100 мм. рт. ст. и лактат сыворотки >4 ммоль/л наблюдалось существенное повышение летальности по сравнению с пациентами, поступающими с гипотензией (САД < 70 мм. рт. ст.).



Рис. 2. Системные и регионарные маркеры эффективности EGDT (Trzeciak S., Rivers E.P., 2005)

Ключевые рекомендации по лечению тяжёлого сепсиса и септического шока включают определение сывороточного лактата для выявления пациентов с нормотензией в состоянии шока (суптиc shock), требующих проведения интенсивной терапии. Лактат не является специфическим маркером анаэробного метаболизма, нарушение микроциркуляции представляется одним из возможных механизмов гиперлактатемии при тяжёлом сепсисе. Выраженное и продолжительное повышение уровня лактата является маркером неблагоприятного исхода и должно побуждать к проведению ранней целенаправленной гемодинамической терапии (Early Goal-directed Therapy – EGDT).

Надёжными маркерами тканевой перфузии и эффективности EGDT являются показатели регионарной капнометрии (гастральный интрамукозный рН, сублингвальное рСО₂), сатурация смешанной венозной крови (SvO₂). Системные и регионарные маркеры эффективности EGDT представлены на рис. 2.

В 2004 году Spronk P.E. et al. [5] предложили рейтинговую систему для выявления больных в состоянии шока (табл. 1).

Таблица 1.

**Интегральная клиническая шкала для определения состояния шока
(Spronk P.E. et al., 2005)**

Параметры для оценки	Баллы
<u>Гемодинамические переменные</u>	
Частота пульса >100 уд/мин или САД<50 мм рт. ст. и ЦВД <2 или >15 мм вод.ст. или СИ<2,2 л/мин/м ²	2
<u>Периферическое кровообращение</u>	
«Пятнистая» кожа или tc-tp разница > 5 °С или Pfi<0,3 или сглаженность периферического капиллярного рельефа	2
<u>Микрососудистые переменные</u>	
Повышение тонометрической разницы СО ₂ или повышение сублингвальной разницы СО ₂ или нарушение подъязычной микрососудистой перфузии	1
<u>Системные маркеры тканевой оксигенации</u>	
лактат>4ммоль/л или SvO ₂ <60%	1
<u>Органная дисфункция</u>	
диурез <0,5 мл/кг/ч	1
нарушенный ментальный статус	1

По мнению авторов, состояние шока имеет место при наличии 2 и более баллов, что требует проведения целенаправленной интенсивной терапии.

Митохондриальная дисфункция

Современные исследования подтверждают, что нарушения клеточного метаболизма вследствие цитопатической гипоксии представляются критическим компонентом в развитии органной дисфункции при сепсисе [2, 4].

Генераторами энергетического запаса организма являются митохондрии, которые запасают внутриклеточную энергию в виде АТФ, окисляют жирные кислоты, деградируют пируват и ацетил-СоА в цикле трикарбоновых кислот. На митохондриях протекают процессы окислительного фосфорилирования и обновления в дыхательной цепи. Для участия в энергетическом обмене митохондрии обеспечиваются более чем 50 ферментами и ферментными комплексами.

Множественные механизмы в отдельности или в различных сочетаниях способны приводить к развитию цитопатической гипоксии при сепсисе. Они включают следующие: 1) дисфункция пируват-дегидрогеназного комплекса, состоящего из компонентов E1 (декарбоксилаза-альфа), E2 (ацетилтрансфераза), E3 (липоамид-дегидрогеназа), белка X и кофакторов – тиаминпирофосфата, α -липоевой кислоты, ФАД, НАД и СоА, дефицит которых приводит к снижению образования ацетил-СоА, поступающего в цикл Кребса; 2) угнетение митохондриальных ферментов в цикле трикарбоновых кислот или в цепи транспорта кислорода активными формами кислорода; 3) активация ядерного энзима – поли-АДФ-рибосилполимеразы (PARP), вызывающего истощение никотинамиддинуклеотида (НАД); 4) разобщение окисления и фосфорилирования вследствие нарушения протонного градиента на внутренних мембранах митохондрий.

В экспериментальных и клинических условиях [1-4] установлено, что митохондриальное окислительное фосфорилирование грубо нарушено в условиях эндотоксемии и воспалительного медиатора и функциональные нарушения коррелируют с ультраструктурными повреждениями клеточных митохондрий.

Положительные результаты после применения активированного протеина С показывают, что митохондриальная дисфункция является лишь одним из механизмов развития ПОН.

Улучшают митохондриальную функцию и тканевое дыхание ингибиторы индуцибельной NO-синтазы (аминогуанидин), антиоксиданты препятствуют деструкции ядерной ДНК и угнетают активность ядерного энзима PARP, способствуя накоплению НАД и восстановлению аэробного метаболизма. Аналогичное действие оказывают фармакологические агенты, ингибирующие PARP. Продолжаются исследования по разработке новых технологий для предупреждения митохондриальной дисфункции и ПОН.

Терапевтические стратегии для восстановления микроциркуляции при сепсисе

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования и практический опыт показали, что любой из предложенных методов по восстановлению циркуляции сам по себе недостаточный для обеспечения положительного результата. В настоящее время установлено, что сочетание адекватной инфузионной терапии, использование вазопрессоров для поддержания адекватного уровня АД и дополнительное применение трансфузии эритроцитарной массы, инотропных препаратов и вазодилататоров для обеспечения адекватной общей доставки кислорода является эффективным. Такая комбинированная терапия улучшает микроциркуляцию и органную функцию и повышает выживаемость [6].

Rivers E. et al. разработали протокол ранней целенаправленной терапии (EGDT) и установили, что инфузионная терапия до достижения ЦВД 8-12 мм. рт. ст., включение вазопрессорных агентов для поддержания САД > 65 мм. рт. ст., измерение сатурации смешанной венозной крови, использование трансфузии эритроцитарной массы и инотропных агентов для обеспечения $SvO_2 > 70\%$ снижают летальность при септическом шоке с 46,5% до 30,5% ($p=0,009$). Включение в протокол EGDT нитроглицерина при САД > 90 мм. рт. ст. и добутамина при $SvO_2 < 70\%$ (после коррекции ЦВД, САД и гематокрита) снижают микроциркуляторное шунтирование крови и улучшают тканевую оксигенацию.

Клинические исследования эффективности простаглицина (PGL₂) показали значительное повышение общей доставки и потребления кислорода и гастрального интрамукозного рН, однако, применение простаглицина ограничено из-за опасности рецидива артериальной гипотонии.

Ингибиторы индуцибельной NO-синтазы улучшают ауторегуляторную функцию микроциркуляторного коллектора в эксперименте. Вазопрессин повышает гломерулярное перфузионное давление и усиливает диурез по сравнению с норадреналином, рекомендованным для лечения рефрактерного септического шока.

Модуляция воспалительного ответа имеет важное значение для микроциркуляторной ресусцитации. Доказана эффективность применения низких доз гидрокортизона, протеина С.

Антицитокиновая терапия не рекомендована после проведения III фазы рандомизированных контролируемых исследований, но современный мета-анализ показал, что эта стратегия может быть полезной для восстановления микроциркуляции и функции эндотелия.

Для коррекции митохондриальной дисфункции чрезвычайно важное значение приобретает стратегия жесткого контроля гликемии и ранняя нутритивная поддержка [7].

Терапевтические стратегии, эффективность которых доказана в мульти-центровых контролируемых исследованиях, включены в итоговое международное руководство Surviving Sepsis Campaign for management of severe sepsis and septic shock [8].

Для оптимизации стратегии ранней целенаправленной терапии с целью модуляции ММДС нами предложено включение двух препаратов полифункционального действия – перфторана и реамберина. Возможные механизмы действия и ожидаемые положительные эффекты данных препаратов представлены на рисунке 3.

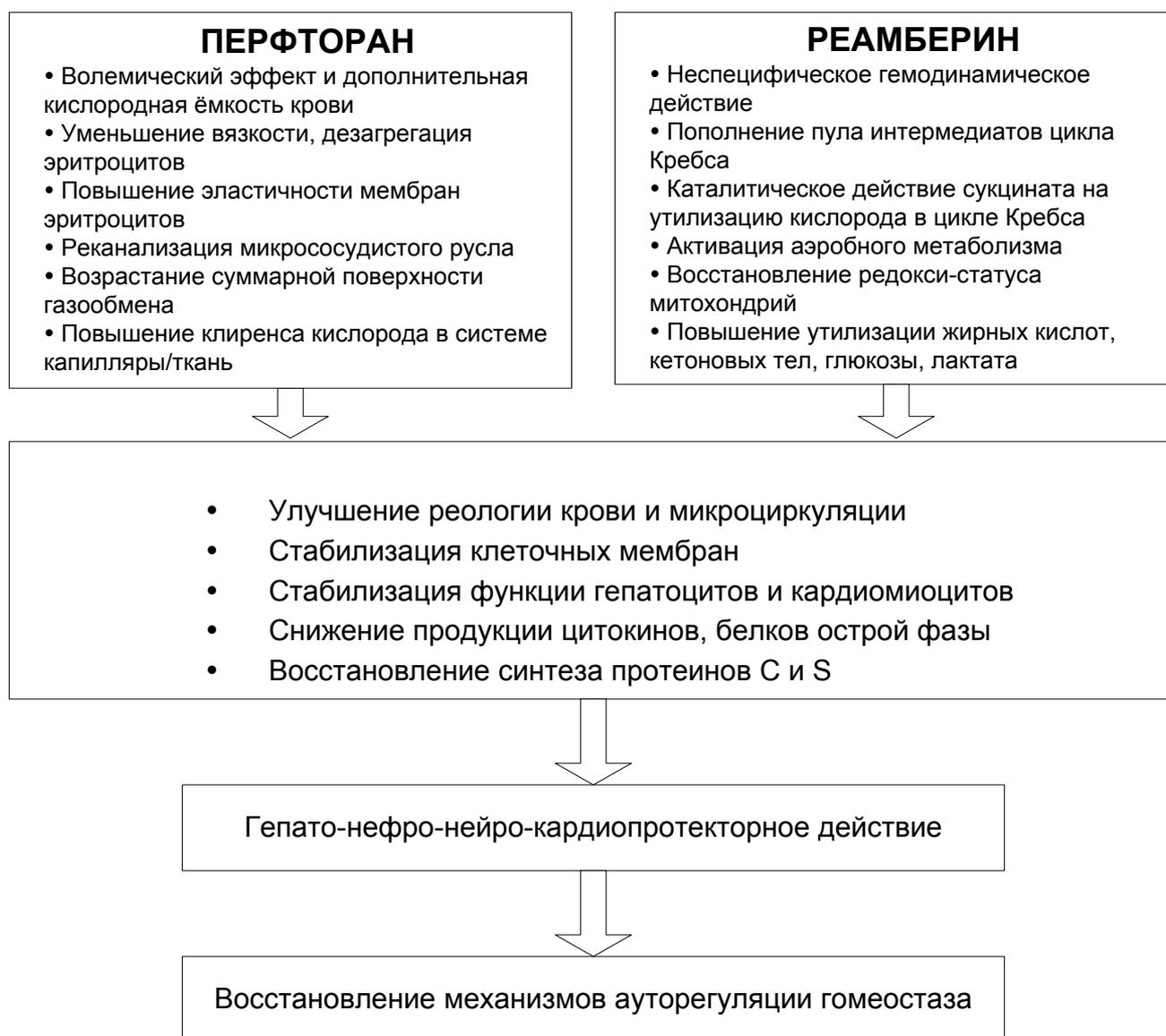


Рис. 3. Механизмы действия перфторана и реамберина в стратегии ранней целенаправленной терапии септического шока

Безопасность и эффективность каждого из данных препаратов в отдельности изучена нами ранее [9,10], поэтому совместное их применение представляет интерес, поскольку оба ингредиента имеют направленное воздействие на универсальное звено генерации органной дисфункции – ММДС.

Подробные сведения о перфторане и реамберине и способы их применения широко представлены нами в предыдущих работах [9,10].

Цель данного исследования – определить эффективность и безопасность включения препаратов полифункционального действия перфторана и реамберина в стратегию ранней целенаправленной терапии для модуляции микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

Материалы и методы исследования

На базе отделения интенсивной терапии сепсиса клиники анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии в исследование включены 36 больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком, соответствующих определениям 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definition Conference [8].

Все больные рандомизированы (1:1) для проведения ранней целенаправленной терапии (РЦТ) согласно ключевым рекомендациям по лечению тяжёлого сепсиса и септического шока [8] – группа 1, (n=18) и дополнительного включения в схему лечения EGDT перфторана 1,2 мл/кг однократно и реамберина из расчёта 12–14 мл/кг/сутки в течении 3 дней (группа 2, n=18).

Основные демографические и клинические характеристики больных представлены в табл. 2.

Интегральную оценку тяжести состояния больных после первичного обследования проводили по шкале APACHE II на основе 12 рутинных клинических и биохимических показателей, состояние шока выявляли по шкале Spronk (табл. 1).

Для оценки регионарной тканевой перфузии и оксигенации использовали клинические и лабораторные маркеры:

- Анализ амплитуды плетизмограммы (ΔPOP); максимальные значения ($\text{POP}_{\text{макс}}$) и минимальные ($\text{POP}_{\text{мин}}$) в миллиметрах определялись в процессе мониторинга пульсоксиметрии (монитор Ютас-300), изменения плетизмограммы после проведения ранней целенаправленной терапии рассчитывали по формуле:

$$\Delta\text{POP} (\%) = 100 \times \frac{[\text{POP}_{\text{макс}} - \text{POP}_{\text{мин}}]}{[\text{POP}_{\text{макс}} + \text{POP}_{\text{мин}}] / 2};$$

- Температурный градиент (ΔT) в $^{\circ}\text{C}$ определяли, как разницу между температурой ядра тела и ногтевой фаланги указательного пальца кисти (монитор Ютас-300);

- Гастрально-альвеолярный градиент CO₂ в мм. рт. ст.. определяли методом гастральной тонометрии и конечной порции выдыхаемого газа (газоанализатор для CO₂ «Сигма Л»);
- Анионную разницу (АР) в моль/л рассчитывали, как градиент между концентрацией Na⁺ и суммой ионов гидрокарбоната и хлора:

$$AP = Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-);$$
- Концентрации лактата и глюкозы в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе “Doctor Muller” (Германия).

Таблица 2.

Основные демографические и клинические характеристики больных

Показатели	Группы больных	
	Группа 1	Группа 2
Количество больных	18	18
Возраст больных	49,3±(21-74)	48,7 ±(19-72)
Пол, мужчин/женщин	9/9	8/10
Заболевание		
Инфекции мягких тканей	4	3
Абдоминальных сепсис	6	6
Инфицированный панкреонекроз	3	3
Политравма с септическими осложнениями	3	3
Гнойный менингит	2	3
Тяжесть состояния		
APACHE II, баллы	16,8 ±(12-21)	17,1 ±(12-23)
SOFA, баллы	2,6 ±(0-4)	2,7 ±(0-4)
Состояние шока по шкале Spronk, баллы	6,1 ±(2-8)	6,3 ±(2-8)

Для оценки метаболического ответа и митохондриального редокси-статуса определяли динамику концентраций глюкозы в моль/л; лактат-пируватный индекс, как соотношение концентраций лактата и пирувата (ед); дозу инсулина для поддержания уровня гликемии в пределах 4,8-6,1 ммоль/л; активность трансаминаз АлТ и АсТ, α -гидроксибутиратдегидрогеназы (α -НВДН) в ЕД кинетическим методом с реактивами «Human» на полуавтоматическом биохимическом анализаторе РА:50 Bayer Diagnostics (США). Актуальный расход энергии (АРЭ) определяли методом непрямой калориметрии по потреблению кислорода (VO_2).

Концентрацию фибриногена и активность системы протеина С (нормированное отношение, НО) определяли на коагулометре «Amelung КС-4А» (Германия). Концентрацию С-реактивного белка в мг/л определяли с помощью теста «Humateх СRР» фирмы «Human» (Германия).

Конечными гемодинамическими точками для оценки эффективности РЦТ служили: центральное венозное давление (ЦВД) в пределах 8-12 мм. рт. ст.; САД \geq 70 мм. рт. ст., диурез \geq 0,5 мл/кг/час; SvO₂ > 70%.

Частоту развития органных нарушений через 72 часа регистрировали с использованием шкалы SOFA.

Конечными точками для оценки эффективности проводимого лечения являлись: длительность лечения в ОИТ, дни; летальность, %; выздоровление до 28-го дня болезни, %; наличие признаков персистирующей органной дисфункции, %; восстановление качества жизни до 36-го дня болезни по критериям European quality of life questionnaire (EQ-5D).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики. Для сравнения частотных характеристик использовали функцию распределения Лапласа.

Результаты и их обсуждение

После проведенной РЦТ в первые 12 часов конечные гемодинамические точки достигнуты в большинстве случаев у больных обеих групп (табл. 3), но существенные различия в средствах обеспечения заданных пунктов заключались в уменьшении потребности вазопрессорной терапии и применение малых доз кортикостероидов, общего объема инфузионно-трансфузионных средств в группе больных, получавших перфторан и реамберин.

Таблица 3.

Результаты достижения конечных точек ранней целенаправленной терапии (через 12 часов).

Показатели	Группа 1	Группа 2
1) ЦВД 8 – 12 мм. рт. ст., количество больных, %	16 (88,8)	12 (66,6)
2) САД \geq 70 мм. рт. ст., количество больных, %	15 (83,3)	17 (94,4)
3) SvO ₂ >70%, количество больных, %	14 (77,4)	17 (94,4)
4) Сердечный индекс, л/мин/м ²	4,32 (3,61-4,86)	3,66 (3,12-4,16)
5) Доставка кислорода, мл/мин/м ²	548 (399-623)	577 (376-612)
6) Потребление кислорода, мл/мин/м ²	158 (133-186)	134 (128-164)*
7) Количество больных на ИВЛ, %	8 (44,4)	6 (33,3)
8) Продолжающаяся вазопрессорная терапия, количество больных, %	12 (66,6)	7 (38,8)*
9) Применение кортикостероидов, количество больных, %	12 (66,6)	7 (38,8)*
10) Общий объем инфузионной терапии, мл	4886 (3151-7310)	3716 (2340-5100)*
11) Количество трансфузий, %	6 (33,3)	5 (27,7)
12) Состояние шока по шкале Spronk, баллы	3,8 (1-5)	1,7 (0-3)*

Примечание: * - p<0,05

Таблица 4.

**Регионарные маркеры тканевой перфузии
(через 24 часа от начала лечения)**

Показатели	Группы больных	
	Группа 1	Группа 2
ΔРОР (анализ амплитуды плетизмограммы)	8,7%	24,3%*
ΔТ (температурный градиент), С°	3,4 ± 0,9	2,3 ± 0,7
Гастрально-альвеолярный градиент СО ₂ , мм. рт. ст.	5,1 ± 0,7	2,2 ± 0,3*
Анионная разница (АР), ммоль/л	21,3 ± 3,3	7,1 ± 1,1*
Лактат крови, ммоль/л	4,8 ± 1,1	1,7 ± 0,8*

Примечание: * - $p < 0,05$

Несмотря на то, что глобальные маркеры оксигенации, такие как сердечный индекс, DO₂, VO₂ в контрольной группе приближалась к супранормальным значениям, признаки шока по шкале Spronk сохранялись, о чём свидетельствуют показатели тканевой перфузии и оксигенации (табл. 4), особенно динамика амплитуды плетизмограммы, гастрально-альвеолярный градиент СО₂, анионная разница и концентрация лактата в сыворотке крови по сравнению с группой больных, получавших перфторан и реамберин.

Участие данных препаратов в формировании метаболического ответа ассоциировалось с существенным снижением потребности в инсулине для поддержания оптимальных значений гликемии, восстановлении соотношения лактата и пирувата, нормализацией активности маркеров митохондриальной функции – аминотрансфераз и α-NBDH, существенным снижением актуального расхода энергии до нормометаболического уровня (табл. 5).

Достоверные различия в концентрации маркеров острофазового ответа печени (табл. 6) фибриногена и С-реактивного белка и одновременное повышение активности системы протеина С у больных в группе 2 указывает на снижение активности воспалительного ответа и восстановление механизмов ауторегуляции гомеостаза, что сопровождалось снижением частоты органических нарушений в исследуемой группе (рис. 4), а также заметным сокращением сроков лечения больных в ОИТ, уменьшением летальности с 22,2% до 16,6% и частоты развития признаков персистирующей органной дисфункции, повышением выживаемости больных с 55,5% до 72,2% ($p < 0,05$) до 28-го дня болезни и улучшением показателей качества жизни (рис. 5).

Таблица 5.

**Динамика маркеров метаболического ответа
и митохондриального редокси-статуса
(через 48 часов от начала лечения)**

Показатели	Группы больных	
	Группа 1	Группа 2
Глюкоза крови, ммоль/л	4,93 ± 0,91	6,11 ± 0,73
Дозы инсулина, ЕД/сут	33,8 ± 4,3	18,6 ± 3,3*
Лактат-пируватный индекс, ед	16,4 ± 2,7	9,6 ± 1,9*
АлТ, ЕД	46,8 ± 3,1	44,6 ± 2,9
АсТ, ЕД	64,3 ± 4,1	40,1 ± 2,7*
α-гидроксibuтиратдегидрогеназа (HBDH), ЕД	198 ± 9,7	90,6 ± 4,9*
Актуальный расход энергии (АЕЕ), ккал/сут	1968 ± 173	1461 ± 139*

Примечание: * - p<0,05

Таблица 6.

**Динамика показателей острофазового ответа печени
(через 72 часа от начала лечения)**

Показатели	Группы больных	
	Группа 1	Группа 2
Фибриноген, г/л	4,63 ± 0,93	2,16 ± 0,78*
С-реактивный белок, мг/л	148 ± 9,6	64 ± 6,1*
Активность системы протеина С, н.о.	0,38 ± 0,07	0,79 ± 0,1*

Примечание: * - p<0,05

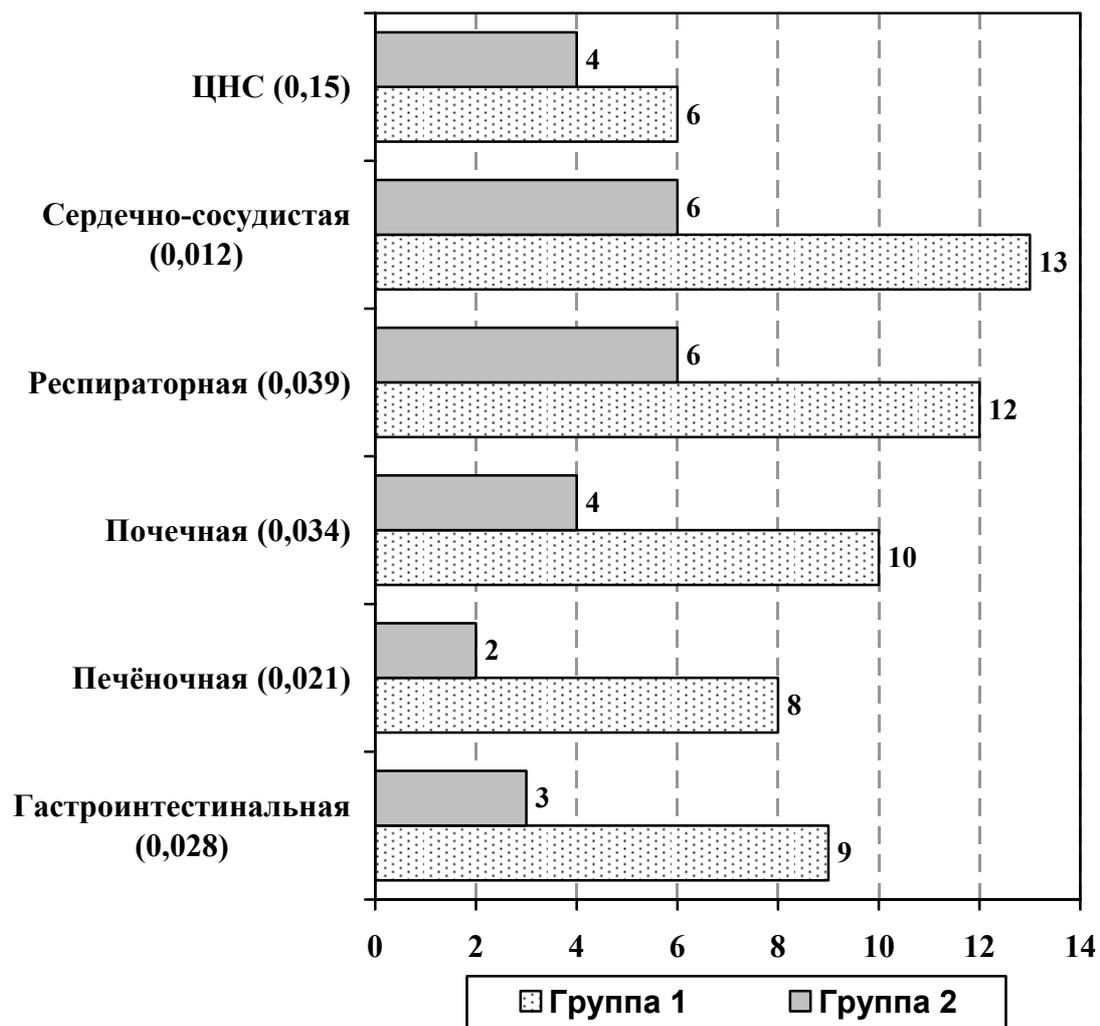


Рис. 4. Частота развития органных нарушений (через 72 часа от начала лечения)

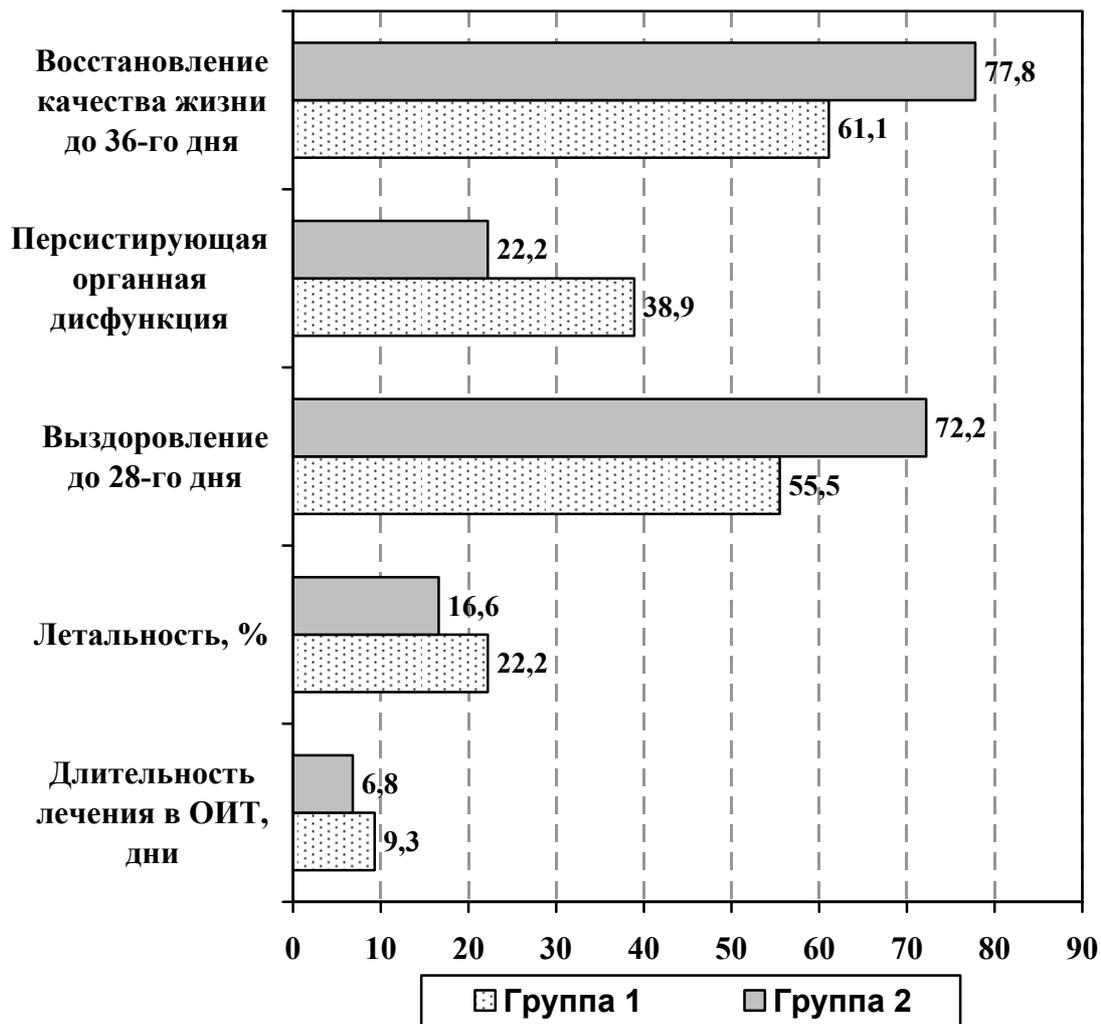


Рис. 5. Оценка эффективности лечения по конечным точкам

Полученные данные свидетельствуют о том, что дополнение РЦТ препаратами полифункционального действия перфтораном и реамберинном позволяет повысить качество данной стратегии путём целенаправленного воздействия на ключевые звенья патогенеза сепсиса – микроциркуляторную и митохондриальную дисфункцию.

Выводы

1. Ранняя целенаправленная гемодинамическая поддержка с применением перфторана и реамберина способствует устранению микроциркуляторных нарушений и митохондриальной дисфункции.
2. Модуляция микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком снижает частоту развития органных нарушений и улучшает прогноз заболевания.

Практические рекомендации

При тяжёлом сепсисе, как и при инфаркте миокарда или остром нарушении мозгового кровообращения, скорость и соответствие терапевтических мероприятий в первые часы после развития заболевания определяют его исход, как провозглашает Барселонская декларация по улучшению выживаемости при тяжёлом сепсисе [8]. Последовательность и приоритетность терапевтических мероприятий в раннюю фазу тяжёлого сепсиса в наиболее полной мере определяет протокол многокомпонентной терапии сепсиса (Multiple Urgent Sepsis Therapies Protocol – The MUST Protocol), предложенный Shapiro N.I. et al., 2005 [11,12], который объединяет такие терапевтические стратегии, как раннюю целенаправленную гемодинамическую терапию (EGDT), применение низких доз кортикостероидов, назначение активированного протеина С, жёсткий контроль гликемии.

Шаг 1. Ранняя диагностика тяжёлого сепсиса у больных с неотложными состояниями. Для немедленного начала лечения в соответствии с протоколом MUST должны иметь место лишь 3 признака:

1. Подозреваемая инфекция
2. Два и более признаков системного воспалительного ответа:
 - Температура тела $>38,5^{\circ}\text{C}$ или $<36,0^{\circ}\text{C}$;
 - Частота пульса >90 уд/мин;
 - Частота дыхания >20 /мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм. рт. ст.;
 - Лейкоцитоз $>12 \times 10^9/\text{л}$ или количество лейкоцитов $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ или $>10\%$ незрелых форм.
3. Систолическое (максимальное артериальное давление (МАД) ниже 90 мм. рт. ст. после болюсного введения 20-30 мл/кг жидкости или концентрация лактата $>4,0$ ммоль/л.
Важно отметить, что 20-30 мл/кг может составлять в среднем от 1,5 до 3,0 литров жидкости.

Шаг 2. Координация действий персонала на этапах неотложной помощи с обеспечением своевременности и преемственности мероприятий. Он включает:

- Назначение координатора и распределение обязанностей между членами бригады из профильных специалистов, среднего и младшего медперсонала;
- Организацию мониторинга витальных функций с ежечасным измерением температуры тела, частоты пульса и дыхания, сатурации артериальной и венозной крови, центрального венозного давления, диуреза, учётом количества введенных растворов;
- Выполнение лабораторных исследований (гематокрит, гемоглобин, тромбоциты, лактат, глюкоза, биохимический скрининг, бактериологическое исследование, при возможности, кортизоловый тест).

- Согласование перевода больных в ОИТ и подготовка койки интенсивной терапии для преемственности мониторинга и лечебных мероприятий;
- Унификацию и качественное выполнение мероприятий, не исключая предложения по совершенствованию протокола.

Шаг 3. Начало ранней целенаправленной терапии (EGDT):

1. Определить центральное венозное давление (ЦВД)	
Если ЦВД...	Тогда...
< 8-12 мм. рт. ст. (109-160 мм.вод. ст.)	а) болюс 500,0 мл коллоидных или кристаллоидных растворов б) повторно измерить ЦВД
> 8-12 мм. рт. ст.	перейти к пункту 2.
2. Измерить среднединамическое артериальное давление (САД).	
Если САД...	Тогда...
< 65 мм. рт. ст.	а) начать титрованное введение вазопрессоров. Норадреналин или фенилэфрин являются предпочтительными агентами. б) повторно измерить САД.
> 65 мм. рт. ст.	перейти к пункту 3.
3. Измерить сатурацию центральной венозной крови (ScvO₂)	
Если ScvO ₂ ...	Тогда...
< 70%	а) определить гематокрит (Ht). – если Ht < 0,3л/л, произвести трансфузию эритроцитной массы – если Ht > 0,3л/л, начать титрованное введение добутамина б) повторно измерить ScvO ₂
> 70%	Ранняя целенаправленная терапия выполнена

Шаг 4. Определить показания для назначения активированного протеина С (АПС) по следующим критериям:

- Сепсис (все больные, включенные в протокол MUST).
- Дисфункция двух или более органов или систем в первые 24 часов заболевания.
- АРАНЕ II шкала >25 баллов.
- Отсутствие противопоказаний для АПС.

Критериями органной дисфункции являются:

- Сердечно-сосудистая: МАД ≤ 90 мм.рт.ст., САД ≤ 70 мм.рт.ст. в течении 1 часа при ЦВД $> 8-12$ мм. рт. ст..
- Гемическая: тромбоциты $< 80\ 000$ или снижение их количества на 50% от исходного уровня в течении 3 дней.
- Дыхательная: $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 250$ мм. рт. ст..
- Почечная: диурез < 20 мл/час в течение одного часа и более при ЦВД $> 8-12$ мм. рт. ст..
- Метаболическая: $pH \leq 7,30$ (метаболический), дефицит оснований более 5 ммоль/л; концентрация лактата > 2 ммоль/л при ЦВД $> 8-12$ мм. рт. ст.
- Другие доказательства органной дисфункции: нарушенный ментальный статус без применения препаратов, угнетающих ЦНС, другие клинические и лабораторные доказательства.

Шаг 5. Определить показания для эмпирического назначения низких доз кортикостероидов по следующим критериям:

- Сепсис (все больные, включенные в протокол MUST).
- Больные с интубацией трахеи и ИВЛ.
- Систолическое АД < 90 мм. рт. ст. при ЦВД > 8 мм. рт. ст. и инфузии вазопрессоров.
- Наличие одного из следующих признаков органной недостаточности:
 - Диурез $< 0,5$ мл/кг на протяжении одного или более часов;
 - Повышение концентрации лактата;
 - $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 280$ мм. рт. ст.

Назначается гидрокортизон 50 мг внутривенно каждые 6 часов в течении 7 дней.

Прекратить введение низких доз стероидов следует, если уровень кортизола в плазме крови возрастает на 90 мкг/л и более после теста с АКГГ-стимуляцией.

Шаг 6. Жёсткий контроль уровня глюкозы крови осуществляется каждые 30 – 60 мин до стабилизации глюкозы в пределах 4,4 – 6,1 ммоль/л, после стабилизации – каждые 4 часа. Поддержание оптимального уровня гликемии достигается путём непрерывной инфузии инсулина и экзогенного введения глюкозы. Стратегия гликемического контроля должна сочетаться с протоколом нутритивной поддержки, отдавая предпочтение раннему энтеральному питанию.

Протективная ИВЛ, анальгезия и седация, профилактика стресс-язв и тромбозмболических осложнений осуществляются с применением соответствующих протоколов.

Контроль эффективности терапии по протоколу MUST осуществляется путём мониторинга витальных функций с применением систем оценки APACHE II, SOFA или MODS.

Для выявления состояния скрытого септического шока целесообразно использовать шкалу Spronk (табл. 1).

Включение альтернативных средств модуляции ММДС – перфторана и реамберина показано на ранних этапах терапии по протоколу MUST, но наиболее обосновано их назначение после выполнения шага 3 и наличии органных нарушений (шаг 4) или признаков скрытого шока.

Литература

1. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis // *Critical Care*.-2005.-vol.9.-No.4.-s.13-s.19.
2. Trzeciak S., Rivers E.P. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis // *Critical Care*.-2005.-vol.9.-No.4.-s.20-s.26.
3. Vincent J-L., De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis // *Critical Care*.-2005.-vol.9.-No.4.-s.9-s.12.
4. Creery D., Fraser D.D. Tissue dysoxia in sepsis: Getting to know the mitochondrion // *Critical Care Med*.-2002.-vol.30.-No.2-p.483-484.
5. Sponk P.E., Zandstra D.F., Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation // *Critical Care*.-2004.-vol.8.-p.462-468.
6. Dellinger R.P., Vincent J-L. The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice // *Critical Care*.-2005.-vol.9.-No.11.-s.653-s.654.
7. Shulman R., Greene R., Glynn P. Univariate and multivariate analysis of factors affecting tight glycaemic control // *Critical Care*.-2006.-vol.10 (suppl.1).-p.244.
8. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., Мосенцев Н.Н., Волков А.О. Ключевые рекомендации по лечению тяжёлого сепсиса и септического шока с вариантами клинико-статистической модели PIRO. Практическое руководство.- Днепропетровск, 2004.-58с.
9. Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Коломоец А.В. Перфторан в комплексе интенсивной терапии сепсиса (Методические рекомендации).- Днепропетровск, 2002.-40с.
10. Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., Коломоец А.В., Мосенцев Н.Н. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции-недостаточности (Методические рекомендации).- Днепропетровск, 2004.-36с.
11. Shapiro N.J., Howell M., Talmor D. Blueprint for a sepsis protocol // *Academic Emergency Medicine*.-2005.-vol.12.No-, p.352-359.
12. Nquyen H.B., Corbett S.W., Menes K., Cho T., Daugharthy J., Klein W., Wittlake W.A. Early Goal-directed Therapy, corticosteroid, and Recombinant Human Activated Protein C for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department // *Academic Emergency Medicine*.-2006.-vol.13.-13.-No.1.-p.109-113.

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;
склад: 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г, натрію хлориду 0,006 г, калію хлориду 0,0003 г, магнію хлориду 0,00012г;
допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення.
Код АТС В 05Х А3І.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка.

Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки Реамберин сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів – маркерів цитолітичного синдрому.

Фармакокінетика.

При внутрішньовенному введенні ефект розвивається в міру потрапляння препарату у кров і зберігається від 3 до 12 годин, залежно від функціонального стану нирок і швидкості кровотоку.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Препарат призначений для застосування у дорослих.

Реамберин у дорослих як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, масивна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, інші порушення кровообігу органів і тканин, порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;
- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжні форми вірусних гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенне (краплинне), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більш 90 крап/хв (1-1,5 мл/хв).

Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим застосовують у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки. Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергійні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короточасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку. Дитячий вік.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

З обережністю застосовують в період вагітності.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів. Сумісний з усіма лікарськими засобами, що використовуються в інтенсивній терапії та реанімації.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Припустимим є заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакони скляні по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

ВИРОБНИК

ТОВ "Науково-технологічна фармацевтична фірма "ПОЛІСАН",
Російська Федерація.

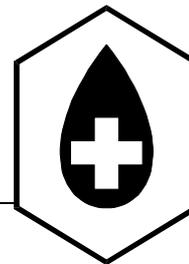
АДРЕСА

ТОВ «НТФФ «ПОЛІСАН»,
Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург,
Ліговський пр., 112;
т/ф (812)2330282, 1108225

Директор Державного фармакологічного центру
МОЗ України, академік АМН України

О.В. Стефанов

ПЕРФТОРАН™



ПЛАЗМОЗАМЕНТЕЛЬ С ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИЕЙ

*Препарат допущен для клинического использования
на всей территории Украины.*

*Рег.свидетельство № Р.06.99/00716
от 25.06.1999 г.*

ОПИСАНИЕ

Перфторан – 10 об.% эмульсия на основе перфторорганических соединений (ПФОС), стабилизированная 4%-м поверхностно-активным веществом (ПАВ) – проксанолом 268 – при среднем размере частиц эмульсии 0,03-0,15 мкм, имеющая следующий электролитный состав (г/л): натрия хлорида – 6,0; калия хлорида – 0,39; магния хлорида – 0,19; натрия гидрокарбоната – 0,65; натрия фосфата однозамещенного – 0,2; глюкоза – 2,0. Осмолярность – 280-310 мОсм/л; рН – 7,2-7,8.

ФУНКЦИИ

Улучшение газообмена и метаболизма, повышение кислородно-транспортной функции крови, восстановление центральной и периферической гемодинамики, улучшение реологических свойств крови, стабилизация мембран, протекторное действие на миокард, сорбционные и диуретические свойства, дозозависимое иммунопротекторное действие, противоотечное действие, является блокатором медленно входящих кальциевых каналов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Как противошоковое, противоишемическое и кардиопротекторное средство при:

- острой и хронической гиповолемии (шок, ЧМТ, операционная травма);
- нарушении микроциркуляции, коронарного, мозгового и периферического кровообращения;
- нарушения тканевого метаболизма и газообмена (внезапная остановка сердца, инфекции, жировая эмболия);
- противоишемической защите донорских органов (подготовка донора и реципиента);
- операции на остановленном сердце.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Период полувыведения из кровеносного русла составляет около 24 часов. ПАВ полностью покидает организм через почки в течение первых суток. Перфторуглероды химически инертны и в организме не метаболизируются. Полностью они выводятся из организма в течение 18-24 часов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Применение перфторана противопоказано при гемофилии; во время беременности можно применять только по жизненным показаниям. Нельзя применять препарат вместе (в одном шприце, системе, АИК) с декстрантами, полиглюкином или реополиглюкином и оксиэтилкрахмалом. Указанные растворы при необходимости следует вводить в другую вену или в ту же после окончания инъекции перфторана.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Перед переливанием перфторан врач должен провести визуальный осмотр препарата. Препарат считается пригодным для использования при условии отсутствия трещин на бутылке, сохранения герметичности укупорки, сохранности этикетки. Результаты визуального осмотра бутылок и данные этикетки (наименование препарата, предприятие-изготовитель, номер серии) регистрируются в истории болезни.

При применении перфторана обязательно проведение биологической пробы, после медленного введения первых 5 капель препарата прекращают переливание на 3 минуты, затем вводят еще 30 капель и снова прекращают переливание на 3 минуты. При отсутствии реакции продолжается введение препарата. Результаты пробы обязательно регистрируются в истории болезни. Перфторан вводят внутривенно струйно или капельно в дозе от 5 до 30 мл/кг взрослым и детям. Разовая и суммарная доза препарата зависит от тяжести исходного состояния и возраста больного. Эффект препарата максимален, если во время и после его инфузии в течение суток больной дышит смесью, обогащенной кислородом (40-60%). Для противоишемической защиты донорских органов перфторан используют в аппарате искусственного кровообращения в качестве перфузата из расчета 10-40 мл/кг массы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

При применении перфторана возможны аллергические реакции (крапивница, кожный зуд, покраснение кожных покровов, учащение пульса, снижение артериального давления, повышение температуры, головная боль, боли за грудиной и в поясничной области, затруднение дыхания, анафилактикоидные реакции. В случае возникновения этих реакций или осложнений следует немедленно прекратить инфузию и, не вынимая иглы из вены, ввести десенсибилизирующие, кардиотонические, глюкокортикостероидные, вазопрессорные и другие лекарственные средства, применяемые в терапии анафилактического шока.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 50, 100, 200 и 400 мл в флаконах из стекла.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.

Препарат следует хранить в замороженном состоянии при температуре от -4°C до -18°C . В размороженном виде препарат можно хранить в холодильнике при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ не более 2 недель. Размораживать перфторан рекомендуется при комнатной температуре. После разморозки препарат необходимо осторожно взболтать до полной однородности состава, а перед инфузией – согреть до $+21 - +23^{\circ}\text{C}$. Допускается 5-кратное размораживание/замораживание.

Препарат не пригоден к использованию в случае:

- расслоения эмульсии (наличия прозрачных маслянистых капель, оседающих на дно даже после взбалтывания);
- появления белого осадка на дне флакона.

Запрещается:

- размораживать препарат при температуре выше $+30^{\circ}\text{C}$.
- хранить при температуре ниже -18°C .