



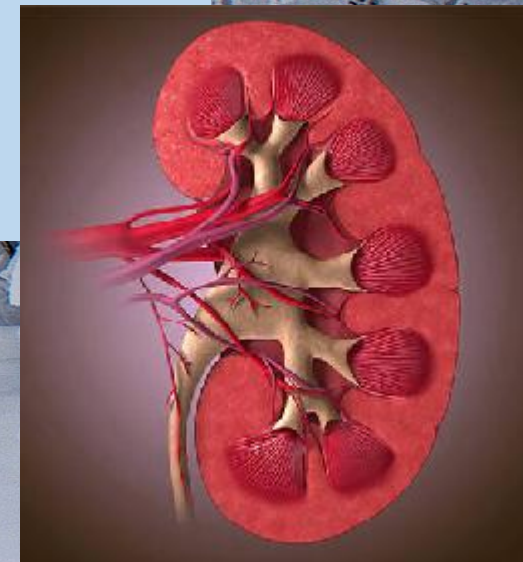
Новые методы лечения гестационного пиелонефрита, осложненного сепсисом (клинические наблюдения)

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

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ России

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Волгоград 2015



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**.
- Согласно данным Шехмана М.М. встречается у 12,2 %
- По данным Кулакова В.И.и Серова В.Н. – 6-7%

Пиелонефрит при беременности

- 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.
- **До 10% беременных** с острым пиелонефритом страдают гнойно-деструктивными формами заболевания. Среди них преобладают карбункулы, их сочетание с апостемами и абсцессы.
- Реже пиелонефрит при беременности манифестирует во время родов.
- Пиелонефрит родильниц возникает обычно на 4-12-й день послеродового периода.

Факторы риска:

- Бессимптомная бактериурия – 30-40%
- Пороки развития почек и мочевыводящих путей – 6-18%
- Камни в почках и мочеточниках -6%
- Рефлюксы на различных уровнях мочевых путей
- Хронические заболевания почек
- Воспаления половых органов
- Сахарный диабет

Особенности функции почек и мочевыводящих путей во время беременности:

- Возрастает почечный кровоток и клубочковая фильтрация до 30-50% (после 30 недель уменьшается в положении на спине)
- Задерживается выделение натрия, воды и солей
- Усиливается синтез эритропоэтина
- Гиперплазия слизистых
- Перегибу мочеточников
- Умеренный нефроптоз
- Увеличение объема лоханок
- Снижение тонуса мочевого пузыря
- Расширение просвета уретры
- Зияние устья мочеточников

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

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 гестационного пиелонефрита, 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

Оперативное лечение

- При отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии выполняют катетеризацию лоханки, используя для отведения мочи мочеточниковый катетер или стент.
- Иногда выполняют чрескожную пункционную или открытую нефростомию.

Преимущества чрескожной пункционной нефростомии

- 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:

- **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

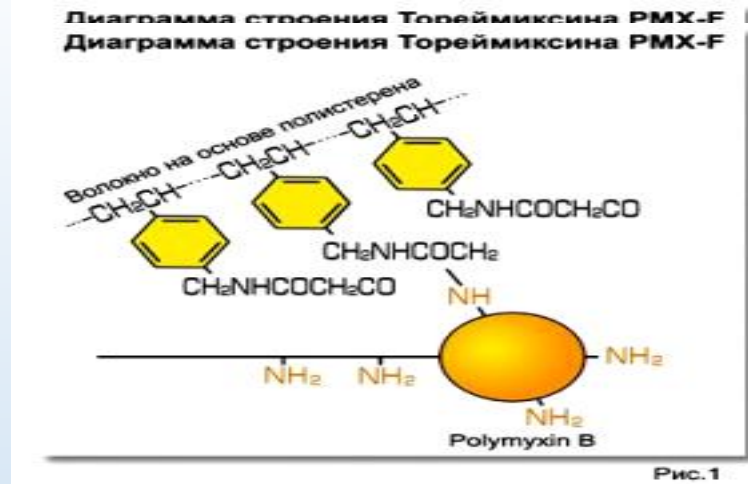
- **Преждевременные роды** (до 37 недель) – самое частое осложнение, в отсутствие лечения вероятность доходит **до 50%**. Лечение антибиотиками снижает риск до 5%;
- Преждевременные роды 25%
- Низкая масса новорожденного (менее 2500 г) – 7% вероятность;
- Внутриутробные инфекции плода (**Респираторный дистресс синдром плода – до 8%**);
- Почечная недостаточность у матери;
- Гестоз – 44-80%

При правильном своевременном лечении большинства осложнений удастся избежать.

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**.
- По Российским данным частота тяжелого сепсиса составляет порядка **100 случаев заболевания на 100 000 населения**, а септическая смертность занимает 11-е место среди не коронарных 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.**

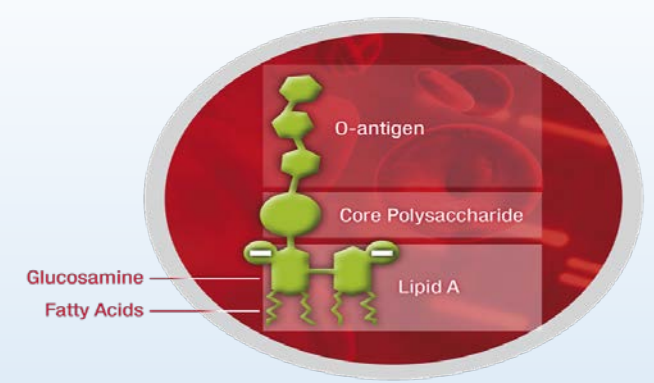
«Триггеры» синдрома системной воспалительной реакции



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

ЭНДОТОКСИН

- **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.**



Инфузионная терапия

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

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**

Активированные кислородные метаболиты (АКМ) - активные окислители в организме

В организме человека постоянно протекают реакции с участием кислорода с образованием его активированных форм, обладающих высокой окислительной способностью.

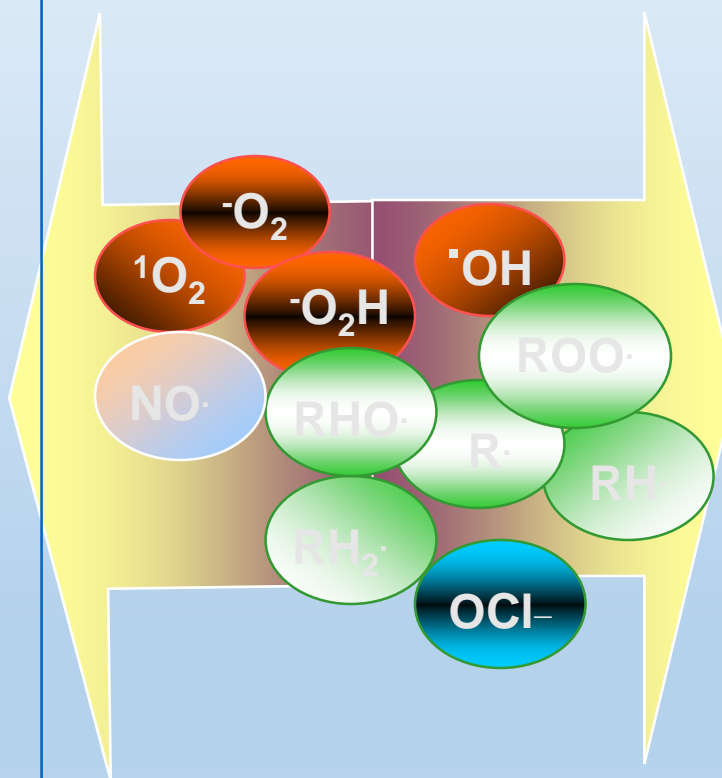
Совокупность всех окислителей в организме человека, включающая соединения радикальной и нерадикальной природы, объединяется термином **«активированные кислородные метаболиты»**.

Процесс образования АКМ происходит постоянно во всех клетках организма **при физиологических и патофизиологических условиях.**

Роль активированных кислородных метаболитов (АКМ) в биологических системах

Физиологические функции

- поддержание структурного гомеостаза клеточных мембран
- регуляция тонуса сосудов
- торможение агрегации и сосудистой адгезии тромбоцитов
- индукция апоптоза
- антибактериальная
- **Сохранение организма как целостной единицы**



Патофизиологические функции

- повреждение генетического аппарата клеток
- нарушение проницаемости клеточных мембран
- индукция воспаления
- индукция некроза
- биохимические и структурные нарушения в клетках
- **Функциональная несостоятельность органов и тканей**

Цитопротекция

- Комплекс терапевтических мероприятий, основным компонентом которого является фармакологическое *воздейст вие на поврежденные органы и т кани,* направленное на повышение резист ент ност и клет очных ст рукт ур организма к экстремальному воздействию

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФУЗИОННЫХ АНТИГИПОКСАНТОВ

Раствор	Состав, ммоль/л									
	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Ацетат	Лактат	Субстраты	Осмолярность
Плазма крови	135-145	3,5-5.5	2,4-2,6	0,75-1,1	96-105	26-30	-	-	-	280-290
ИЗООСМОЛЯРНЫЕ РАСТВОРЫ										
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	-	24	-	Малат – 5	304
ГИПООСМОЛЯРНЫЕ РАСТВОРЫ										
Стерофундин Г5	140	4	2,5	1	141	-	-	-	Малат – 10 Глюкоза – 50 г/л	270
ГИПЕРОСМОЛЯРНЫЕ РАСТВОРЫ										
Мафусол	280	4	-	1,2	109	-	-	-	Фумарат – 86	410
Поли-оксифумарин	280	4	-	1,2	109	-	-	-	Фумарат – 86	410
Реамберин 1,5%	142,4	4	-	1,2	109	-	-	-	Сукцинат – 44,7 N-МГА – 44,7	313

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

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 синдрома полиорганной недостаточности.



Задачи экстракорпоральных методов при лечении сепсиса:

при
ОПП

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

?

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

(С.Ропсо VI конференция «Актуальные аспекты ЭОК в ИТ» Москва, 2008)

Проблемы патогенеза сепсиса и выбора метода ЭКМЛ

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

Подходы к применению ЭМТ в лечении тяжелого сепсиса

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

Позитивные ВОВВГФ

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

Негативные эффекты ВОВВГФ

ОДНАКО

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

Селективная сорбция

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

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.**

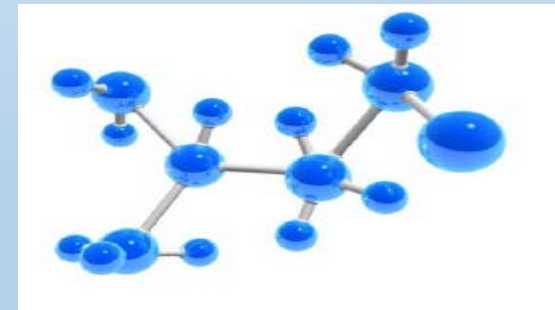
Что происходит при проведении АЛТЕКО ЛПС-сорбции у больных с сепсисом?

- **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**



Полимиксин В

- Полимиксин В (ПМ-В или РМХ) - это катионный циклический полипептидный антибиотик, который **обладает высокой степенью сродства к эндотоксину**.
- ПМ-В способен связываться с эндотоксином и нейтрализовать его эффекты.
- Однако, этому антибактериальному препарату свойственны **выраженное нефротоксическое и нейротоксическое действие**, что исключает его системное применение
- В связи с этим, был разработан **адсорбирующий картридж**, в котором ПМ-В ковалентно связан с полистироловыми волокнами (РМХ-Ф) .



Диаграмма строения Тореймиксина РМХ-Ф

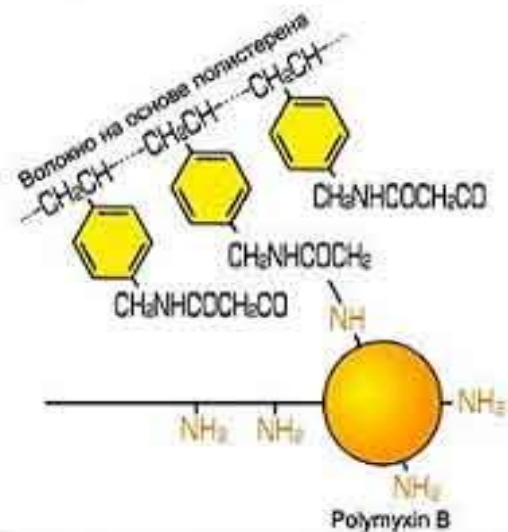


Рис.1

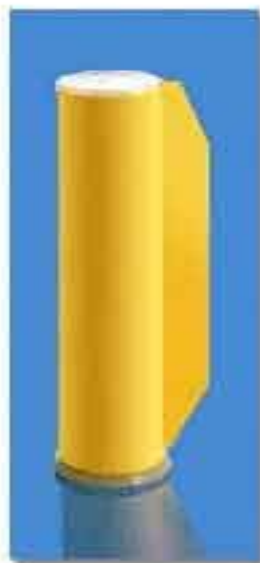


Рис.4



Рис.5



Рис.6

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

- **С 1994 года** колонка РМХ-Е применяется в клинических условиях в Японии для лечения пациентов **с эндотоксемией**, больных с подозрением на инфекционный процесс, вызванный **грамотрицательными микроорганизмами**, при условии соответствия критериям синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), а также пациентов с септическим шоком, которым необходимо введение вазопрессоров.

Селективная сорбция

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

- 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*

Toraumyxin – алгоритм применения в Италии

(G.Gaudagni et R.Bragano)

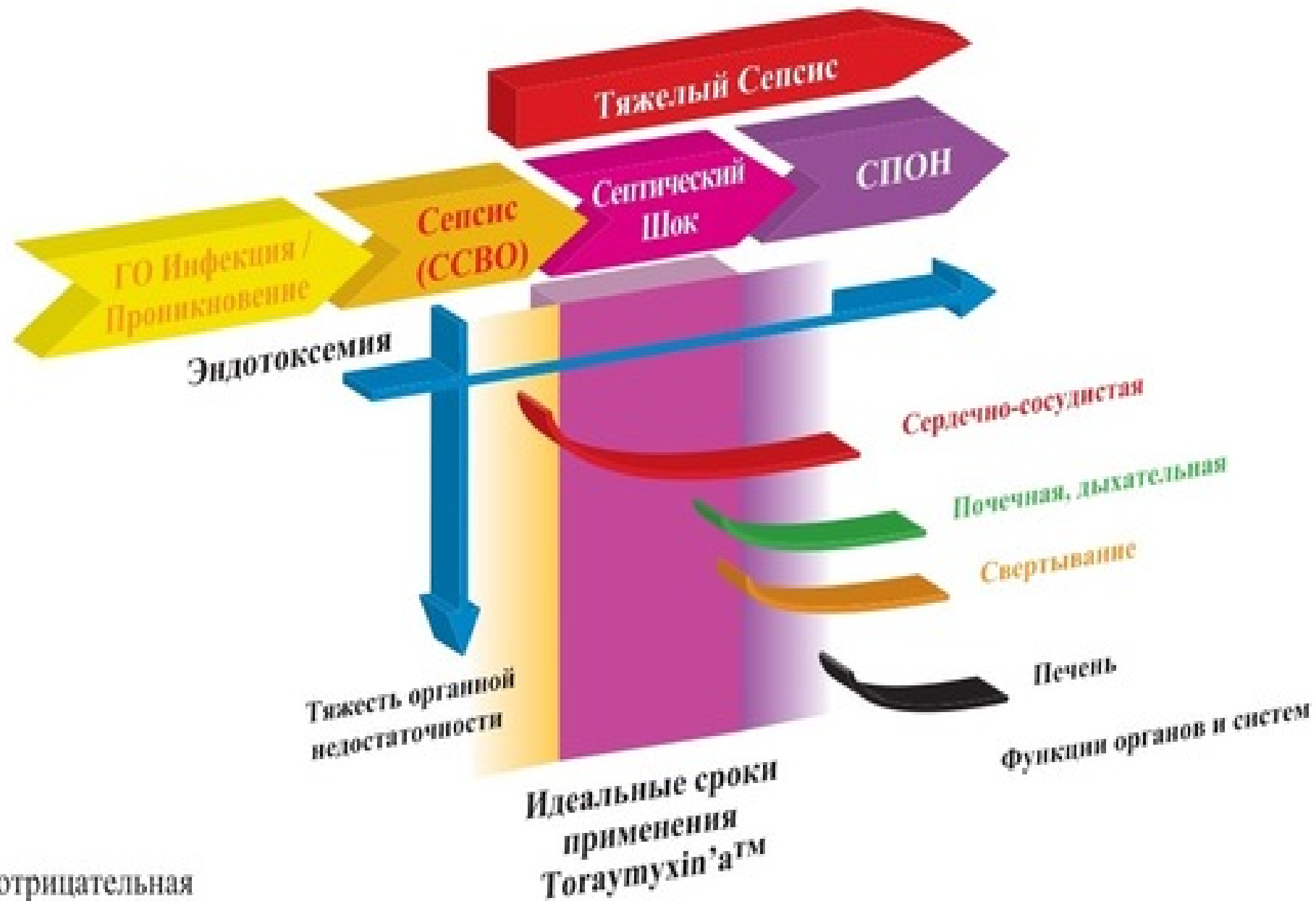
Потребность в вазопрессорах менее 6 часов:

- Контроль источника инфекции
- Адекватные реанимационные мероприятия (инфузионно-трансфузионная и вазопрессорная терапия)
- Ранняя антибактериальная терапия



Ухудшение состояния после адекватной санации очага в первые 12 часов (2 признака) :

- Увеличение потребности в вазопрессорах
- Увеличение лактата более 3 ммоль/л
- Уменьшение экскреции мочи
- Увеличение SOFA на 2 пункта
- Гемоперфузия с Toraumyxin

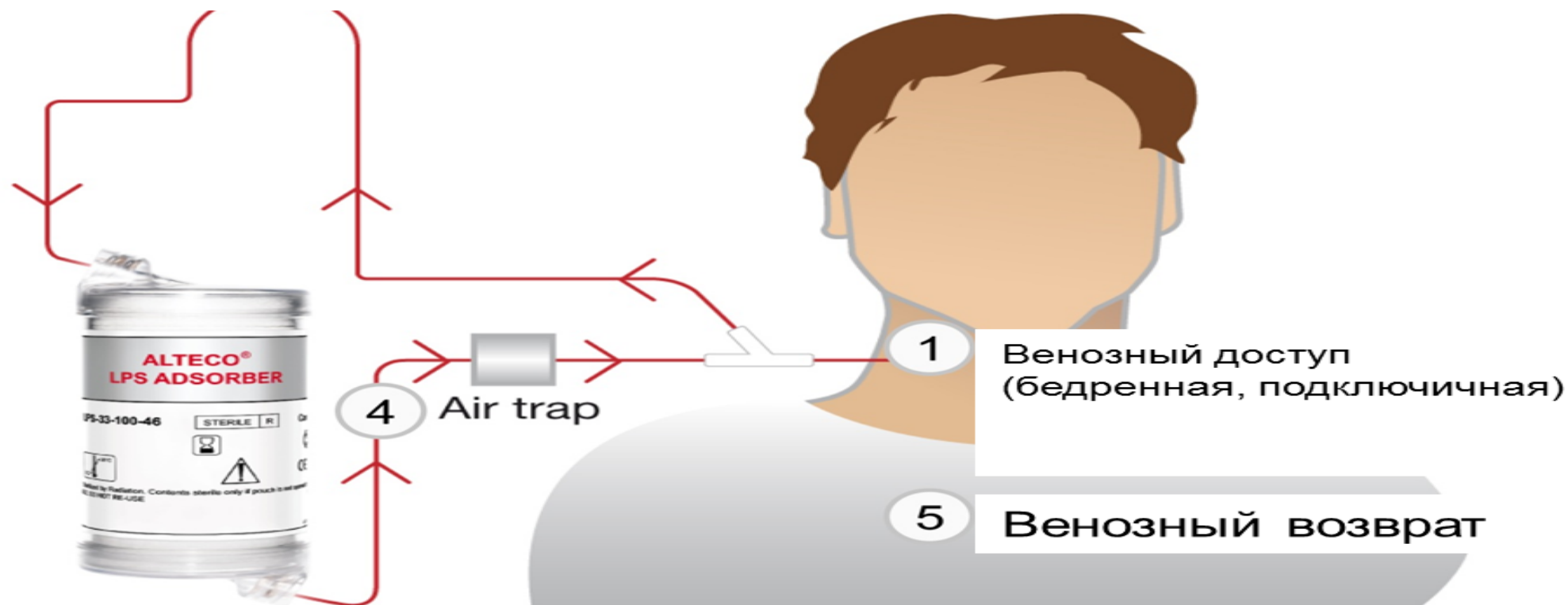


ГО: Грамотрицательная

СПОН: Синдром Полиорганной Недостаточности

Подключение ЛПС-Адсорбера в контур

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



3 Алтеко® ЛПС-Адсорбер

1 Венозный доступ
(бедренная, подключичная)

5 Венозный возврат

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 LPS- 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 Toгаутухин™ 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

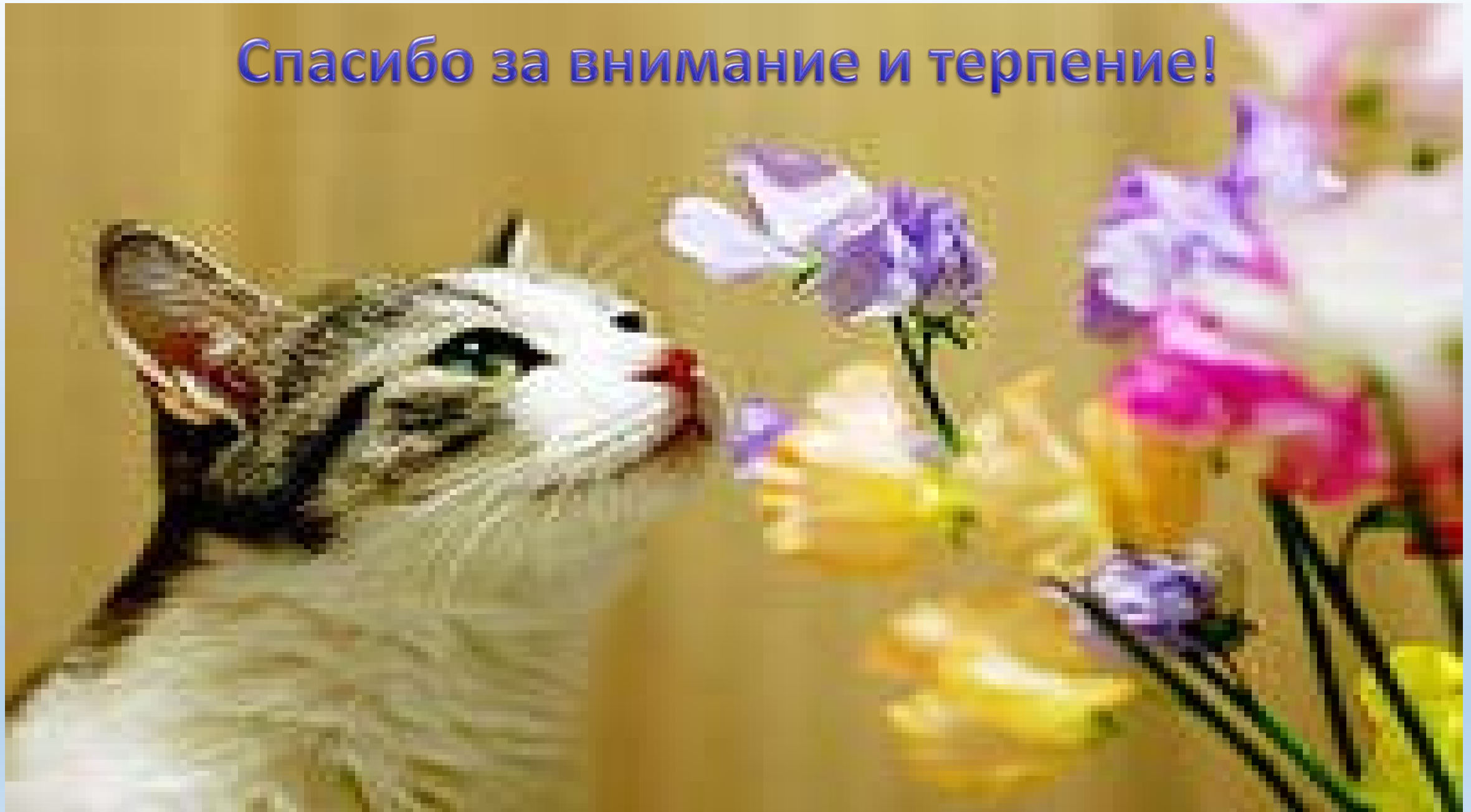
Заключение

- 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)
- В комплекс инфузионной терапии целесообразно включение антиоксидантов (реамберин, цитофлавин, ремаксол, стерофундин)
- Решение вопроса о включении 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
терпение и
внимание!



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

Артеко® 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

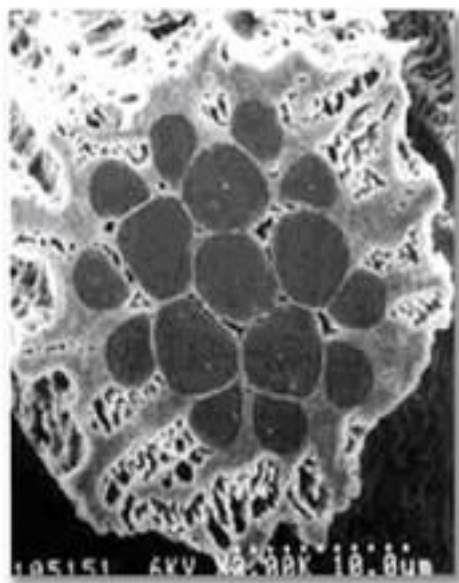


Рис.2



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



DAMP

Патогены
Нагрузка
Вирулентность Ассоц.
Микр.

Хозяин-патоген

Цитокины

Актив. Компл.

Коагуляция

Некроз

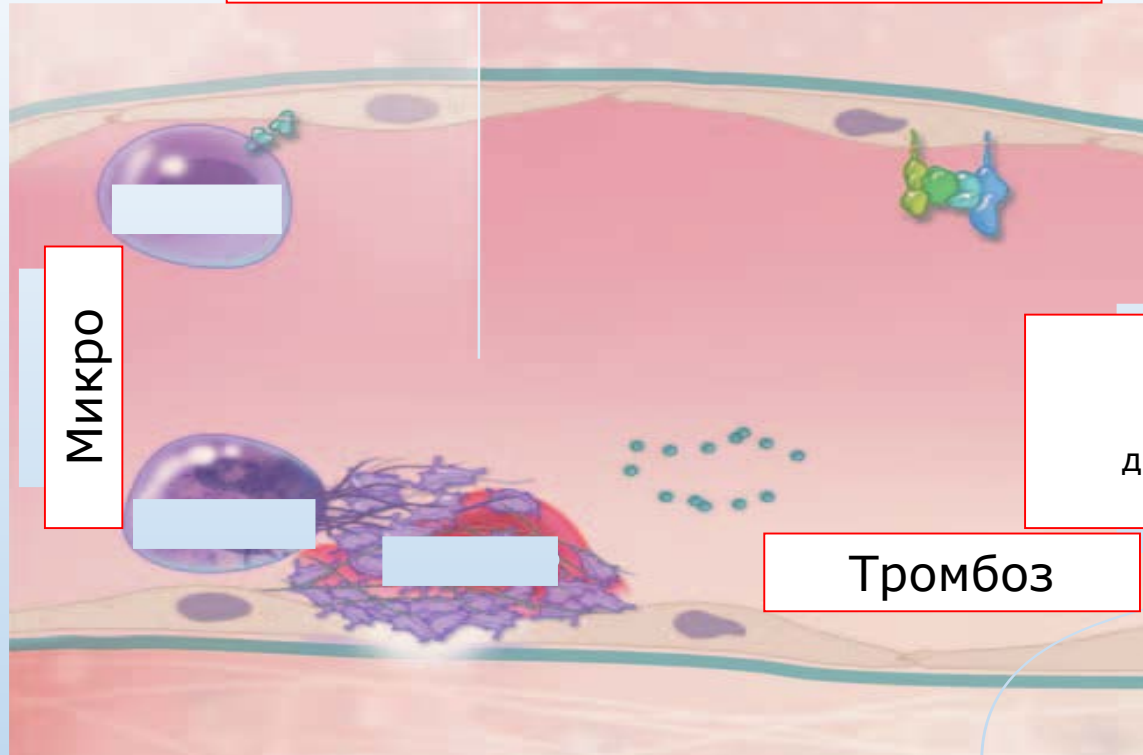
ГГАС

Противовоспалительный ответ

Иммуносупрессия + вторичная инфекция

Тканевая гипоперфузия

Нарушение барьера



Микро

Ткани

Вазодилатация
Гипотензия
Нарушение деформабельности эритроцитов

Активатор протеина С и тромбина

Тромбоз

Капиллярная утечка,отек

Гипоперфузия

Митохондриальная дисфункция

Тканевая гипоксия

ПОН

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

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.

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.**

Частота СЕПСИСА

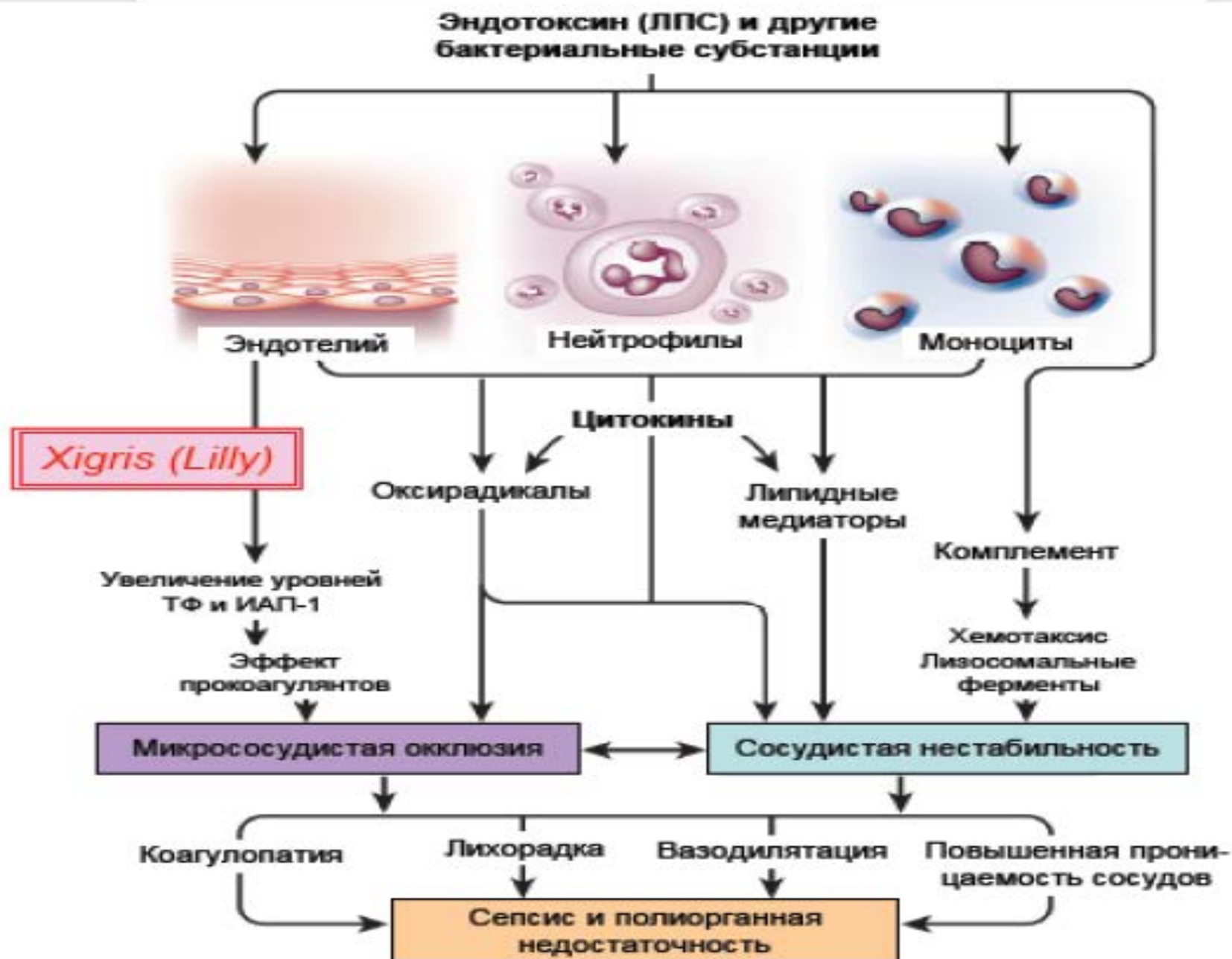
- Количество случаев Грамм «-» тяжелого сепсиса и септического шока в год

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

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





ЛПС: TAK242 (Tak
Eritoran (Eisa
Toraymyxin
LPS Adsorbe
oXiris (Gamb

ФНО α : CytoFab (A

Цитокины: адсорб
(Cytosorbents inc.)
Среднемолекуляр
Высокообъемная
каскадная гемофи
(Gambro Lundia AB
Ultraflux EMiC2 (Fr
С.М. пептиды + Ц
ные гемо-, плазма
адсорбция - LYND
адсорбция - HA33

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

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

ИММУНОПАРАЛИЧ



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**.

Рис. 3. Стратегия ранней целенаправленной терапии с использованием Тораймиксина

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

