

# XXXI Всероссийский образовательный форум ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ



**Москва -Хабаровск.  
25-26 мая 2015**





*Наставник,  
Учитель  
Друг*

**АНТИТРОМБИН –  
новые или забытые реалии  
диагностики и адекватности  
интенсивной терапии  
тяжелых инфекционных  
осложнений**

# Сепсис

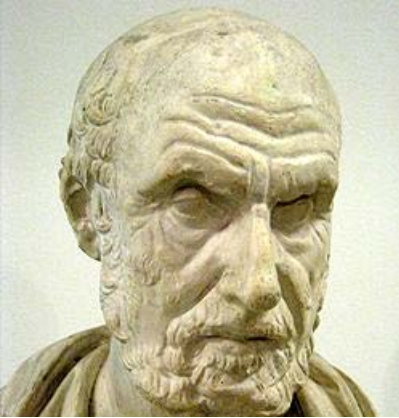
## Death Rate in the United States

**1990 - 450 000 случаев сепсиса в год** (JAMA. 1990 263:937-938)

**2001 - 750 000 случаев тяжелого сепсиса, смертность 28,5%; 28- дневная смертность – около 50%** (Angu DC/ Crit Care Med.2001;29:1303-1310)

**Прогноз - увеличение частоты тяжелого сепсиса на 1,5% в год в течение следующих пятидесяти лет**

**Стоимость лечения 1 случая – 22 100 \$ , общее национальные расходы - 16.7 млрд \$**



**ГИППОКРАТ**

460-370гг до н. э.

«родильная горячка»



1818 -1865 «Спаситель матерей»

**Игнац Филипп Земмельвайс**

«Этиология, сущность и профилактика родильной горячки» 1847.

«рефлекс ЗЕММЕЛЬВАЙСА»

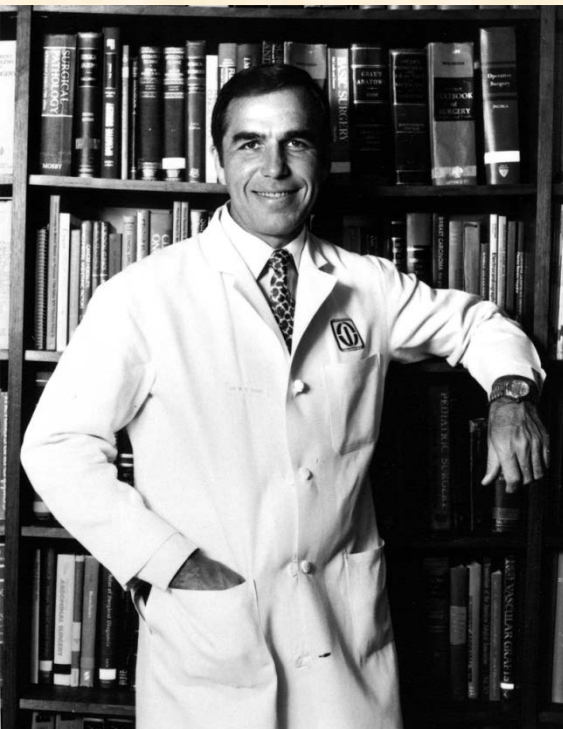


**William E. Studdiford**

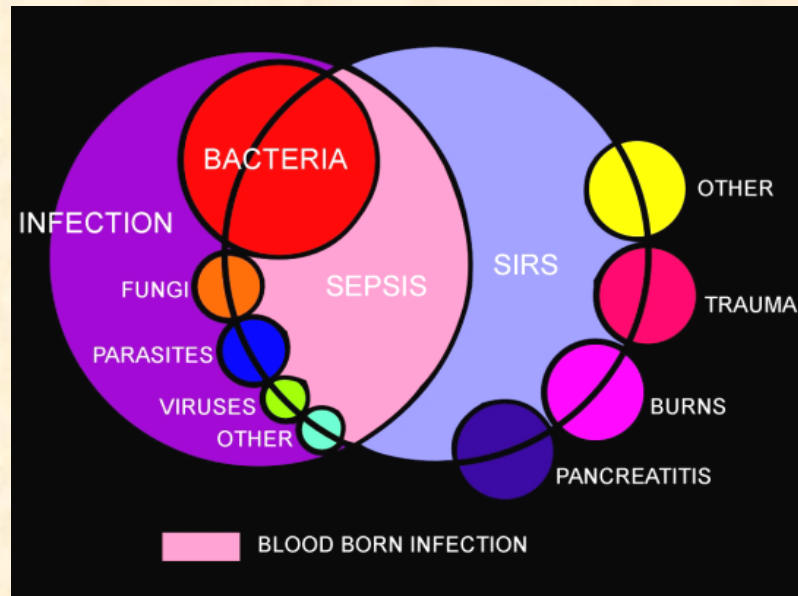


**Gordon Watkins Douglas**

1955 синдром «плацентарной бактериемией».



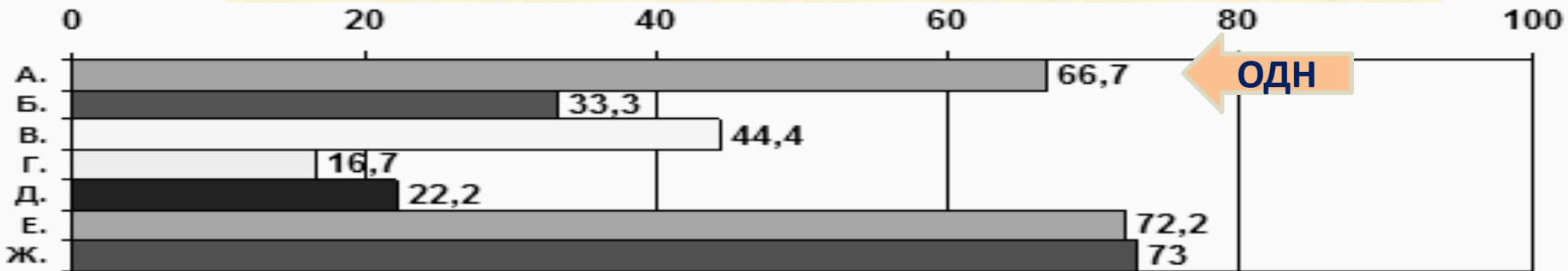
**Roger C. Bone**



**Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS 1992г.**



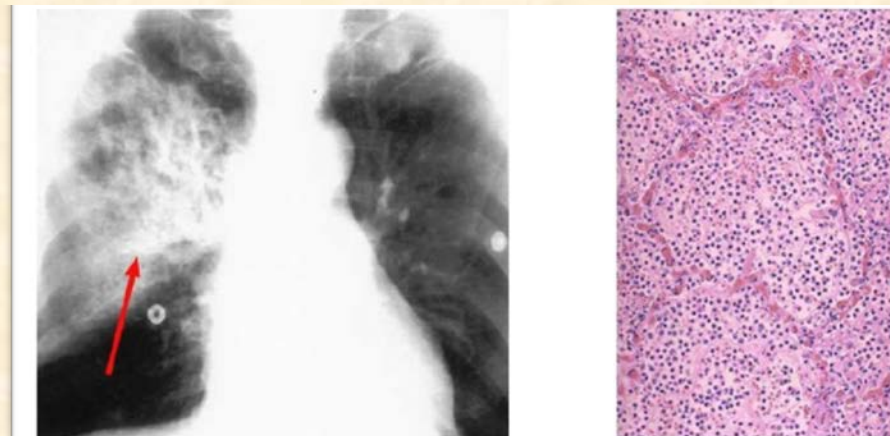
## Частота повреждения органов и систем при сепсисе



**«О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году» болезни органов дыхания - основные причины материнской смерти – 169 случаев (69,8% всех случаев смерти от экстрагенитальной патологии).**

Письмо МЗ и СР РФ от 21 февраля 2011 г. №15-4/10/2-1694

**Московская область. (2014г.)  
Пневмония явилась причиной материнской смерти в 33.3%**





World Health  
Organization



*Surviving  
Sepsis  
Campaign*



**A global program to  
reduce mortality rates in  
severe sepsis**



**Цель: Снизить летальность при  
септическом шоке к 2020 году на  
25%**

**Стратегия лечения сепсиса с позиции  
микробиологического феномена – сегодня  
себя исчерпала!?**

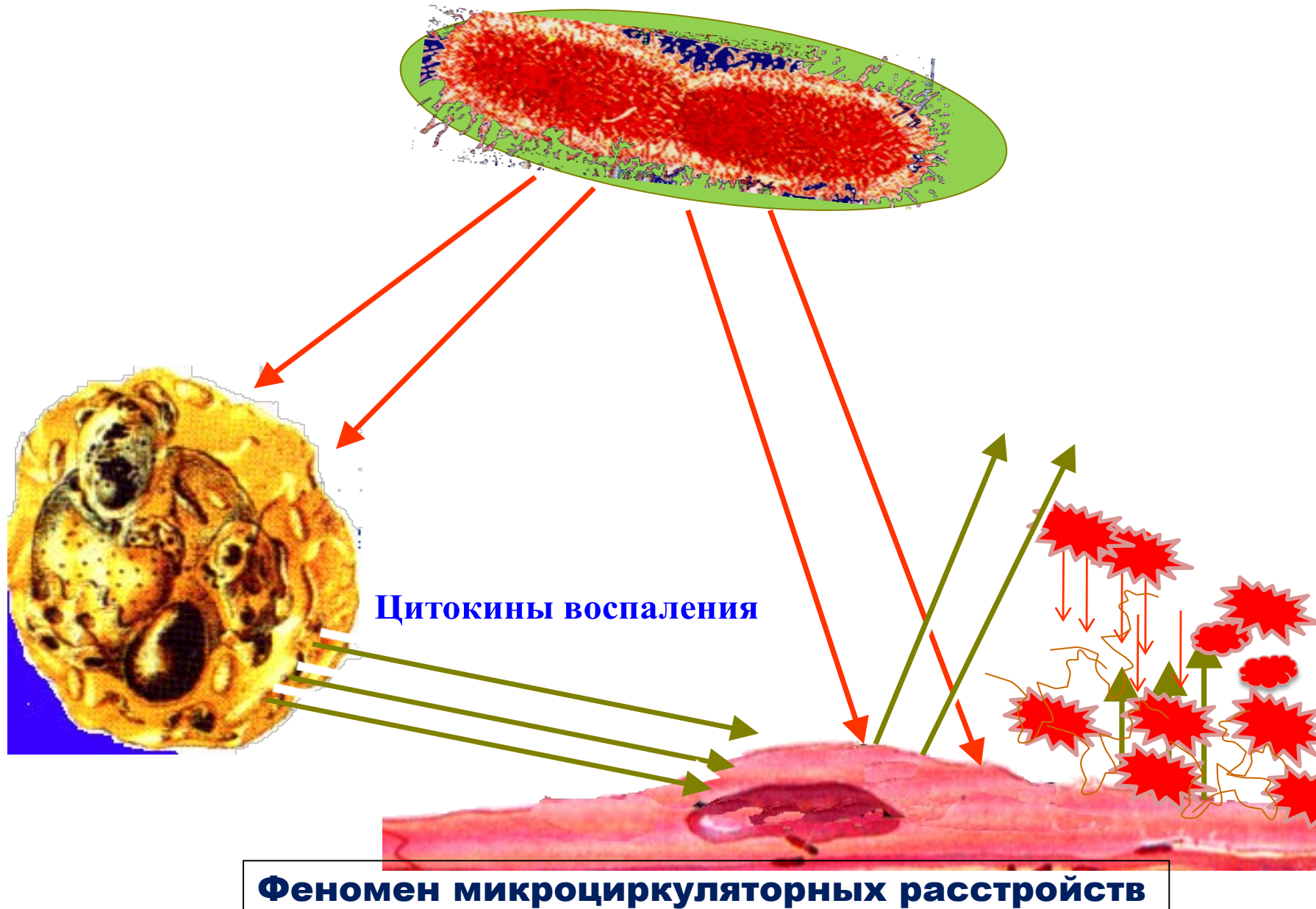


**Базовым звеном микроциркуляторных расстройств при СВР ( сепсис) , определяющим полиорганную недостаточность является феномен ДВС.**

Webster N.R. Inflammation and the coagulation system //  
Br.J.Anaesth.-2002.-Vol.89,N2.-P.216-220



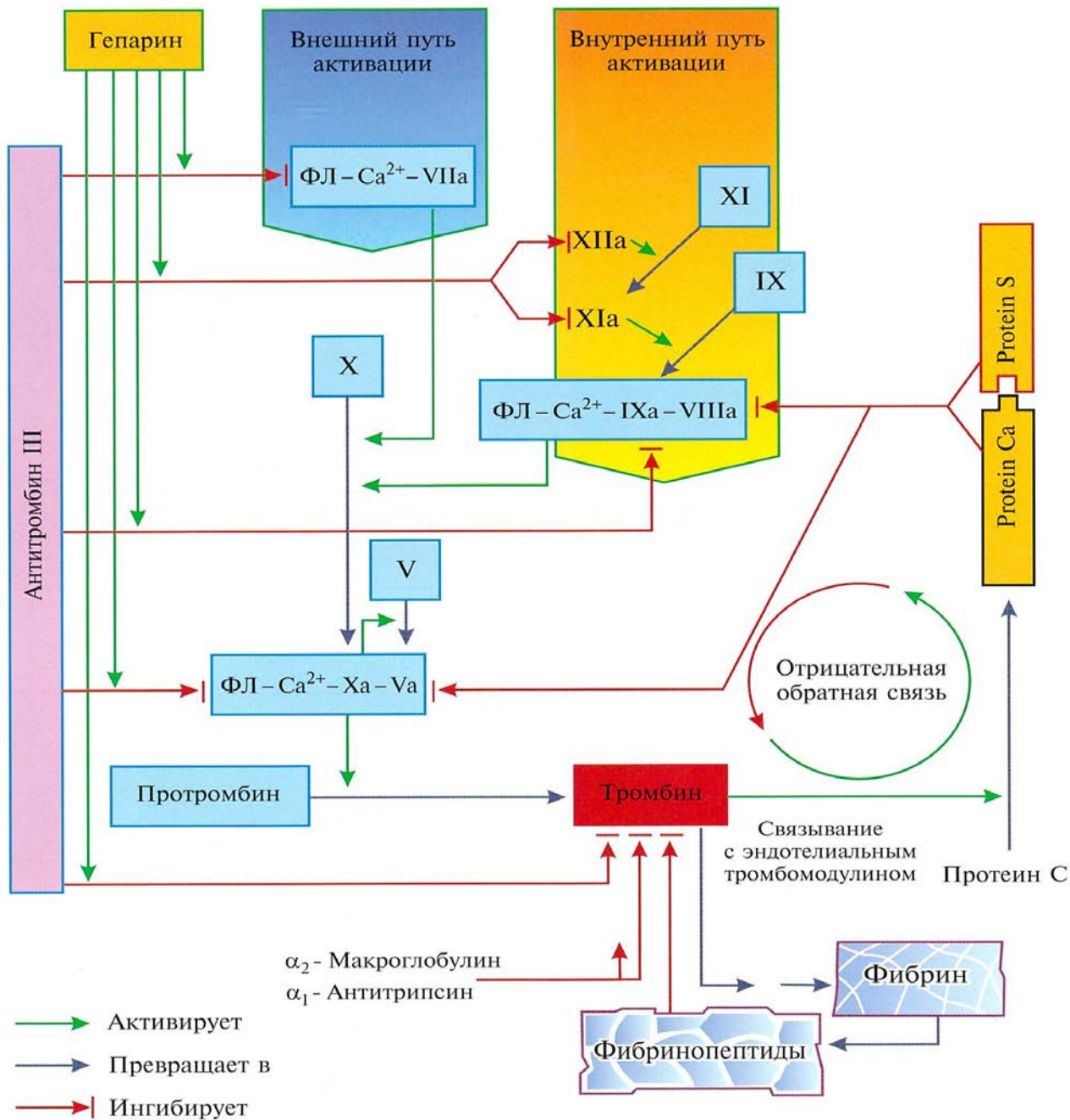
# Сепсис. Патогенез. (грамм - отрицательный сепсис)



**Основной механизм ДВС–синдрома –  
нарушение баланса между свертывающей,  
противосвертывающей и фибринолитической  
системами в сторону преобладания  
тромбообразования на фоне истощения  
антикоагулянтных факторов**

**В первую стадию ДВС–синдрома происходит  
ПОТРЕБЛЕНИЕ основного антикоагулянта –  
АНТИТРОМБИНА .**





# Сепсис –ДВС

## Шкала ДВС-синдрома JAAM

Баллы	0	1	2
1.Критерии СВО*	0-1	≥3	
2.Тромбоциты $\times 10^9$ г/л	> 120	>80 и <120 или снижение > 30% за 24 часа	< 80 или снижение > 50% за 24 часа
3.МНО	<1.2	>1/2	
4.ПДФ мг/л	<10	>10 и < 25	> 25
Общее количество баллов 4 и более диагноз			ДВС- синдром

\* 1) гипертермия свыше  $38,3^{\circ}\text{C}$ , либо гипотермия ниже  $35,6^{\circ}\text{C}$ ., 2) тахипноэ более 20 в минуту  
3) тахикардия более 90 в минуту, 4)  $\text{PaCO}_2$  менее 32 мм рт.ст. 5) лейкоциты крови более  $12 \times 10^9$ , или менее  $4 \times 10^9$ , или наличие незрелых форм более 10%

**Факторы, значимо связанные с летальным исходом у больных с сепсисом (многофакторный анализ  $p < 0,05$ ).**

<b>Фактор</b>	<b>Медиана, умершие <i>n = 11</i></b>	<b>Медиана, выжившие <i>n = 34</i></b>	<b>Контроль Медиана <i>n = 10</i></b>
<b>Антитромбин III, %</b>	<b>40</b>	<b>64</b>	<b>91</b>
<b>Протеин С, %</b>	<b>39</b>	<b>52</b>	<b>96</b>
<b>Д-димеры, мкг/л</b>	<b>1214</b>	<b>759</b>	<b>214</b>
<b>Фактор VIII, %</b>	<b>196</b>	<b>119</b>	<b>123</b>
<b>ИЛ-6, пг/мл</b>	<b>444</b>	<b>142</b>	<b>15</b>
<b>СРБ, мг/л</b>	<b>163</b>	<b>130</b>	<b>20</b>
<b>ЭТП</b>	<b>532</b>	<b>1612</b>	<b>1100</b>



# **Дефицит АТ при сепсисе**

**Потребление при образовании комплекса  
ТРОМБИН-АНТИТРОМБИН**

**Разрушение эластазой активированных  
нейтрофилов**

**Нарушение синтеза при повреждении печени**

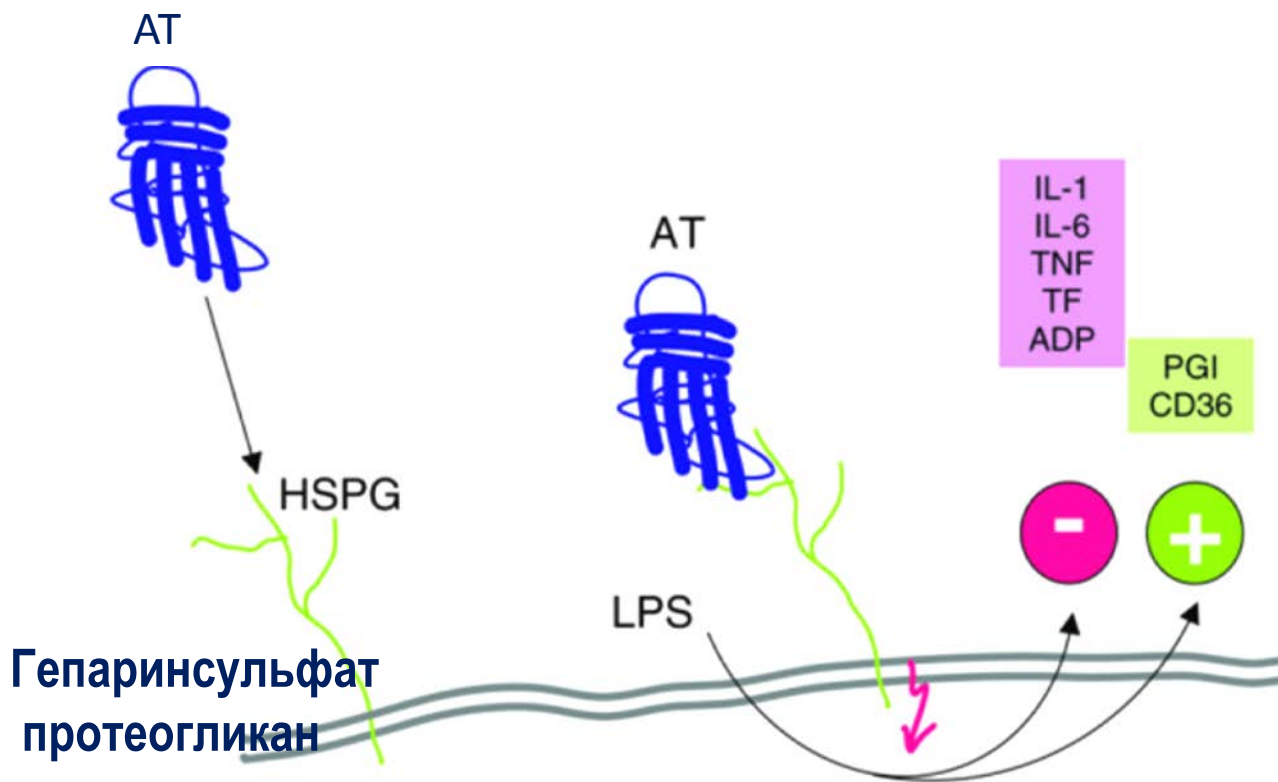
**Выход из сосудистого русла вследствие повышенной  
проницаемости**

# Противовоспалительное модулирующие действие антитромбина на эндотелий

BioMed Central  
The Open Access Publisher

CRITICAL CARE

[this article](#) | [search](#) | [submit a manuscript](#) | [register](#)



ингибирует  
активацию ядерного  
фактора-κВ (NF-κB)α

# АНТИТРОМБИН- СИНДЕКАН-4\*

Повышение уровня простаглицина (Pgl<sub>2</sub>),  
IL-10

Снижение активности адгезии нейтрофилов эндотелием

Снижение активности агрегация тромбоцитов

Снижение IL-1

Снижение TNFα

Снижение IL-6

Снижение NF-κB

\*Синдекан трансмембранный гепарансульфат протеогликан опосредуют передачу сигнала в клетку



# Противовоспалительное действие АНТИТРОМБИНА

*Taylor FB Jr, Emerson TE Jr, Jordan R, Chang AK, Blick KE*

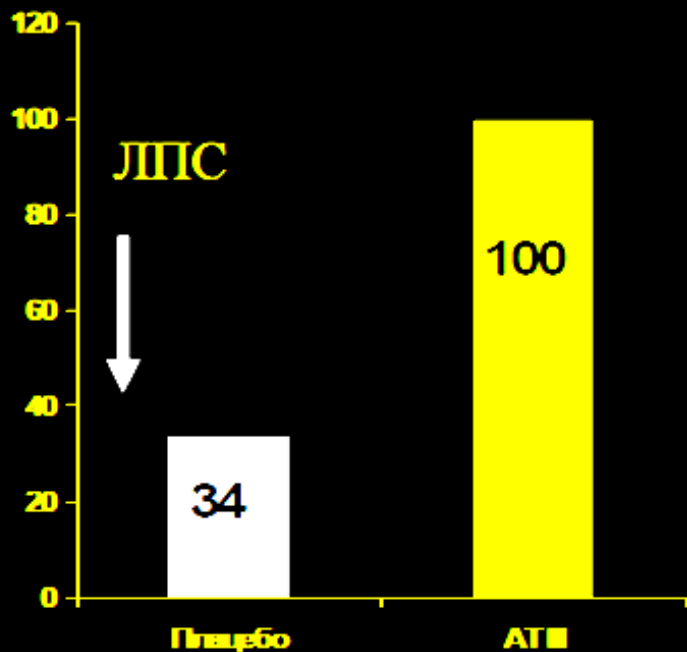
*Antithrombin-III prevents the lethal effects of Escherichia coli infusion in baboons.*

*Circ Shock. 1988 Nov;26(3):227-35.*

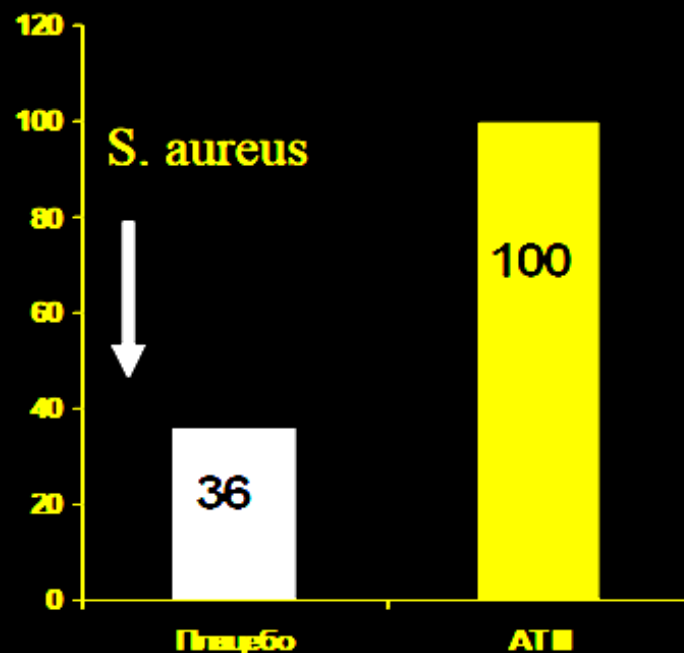
**Ведение АТ-III до и во время инъекции E.coli уменьшал интенсивность коагулопатических повреждений и предотвращало сосудистый коллапс и смерть.**

**“..... тромбин и / или его продукты могут способствовать воспалительному ответу на E.coli и АТ-III имеет потенциальную ценность в качестве профилактического, но не в качестве терапевтического препарата при лечении пациентов с высоким риском развития грамотрицательных сепсис”**

# Выживаемость при Гр+ и Гр- сепсисе и АТ (эксперимент)



*Arterioscler Thromb Vasc Biol.*  
1999;19:1566-1572.



*Blood* 1997; 89: 4393-4401.

# Противовоспалительное действие АНТИТРОМБИНА

*Uchiba M, Okajima K, Murakami K, Okabe H, Takatsuki K. Attenuation of endotoxin-induced pulmonary vascular injury by antithrombin III. Am J Physiol. 1996;270:L921–L930.*

*Ostrovsky L, Woodman RC, Payne D, Teoh D, Kubes P. Antithrombin III prevents and rapidly reverses leukocyte recruitment in ischemia / reperfusion. Circulation. 1997;96:2302–2310.*

**АТ понижает эндотоксин-индуцированное повреждение легочных сосудов, повреждение печени при ишемии и реперфузии, повреждение тонкого кишечника**

*Yamauchi T, Umeda F, Inoguchi T, Nawata H. Antithrombin III stimulates prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 1989;163:1404–1411. doi: 10.1016/0006-291X(89)91135-2.*

*Horie S, Ishii H, Kazama M. Heparin-like glycosaminoglycan is a receptor for antithrombin III-dependent but not for thrombin-dependent prostacyclin production in human endothelial cells. Thromb Res. 1990;59:895–904. doi: 10.1016/0049-3848(90)90113*

*Harada N, Okajima K, Kushimoto S, Isobe H, Tanaka K. Antithrombin reduces ischemia/reperfusion injury of rat liver by increasing the hepatic level of prostacyclin. Blood. 1999;93:157–164.*

**Защитное действие АТ реализуется через простаглицлин Pgl<sub>2</sub>**

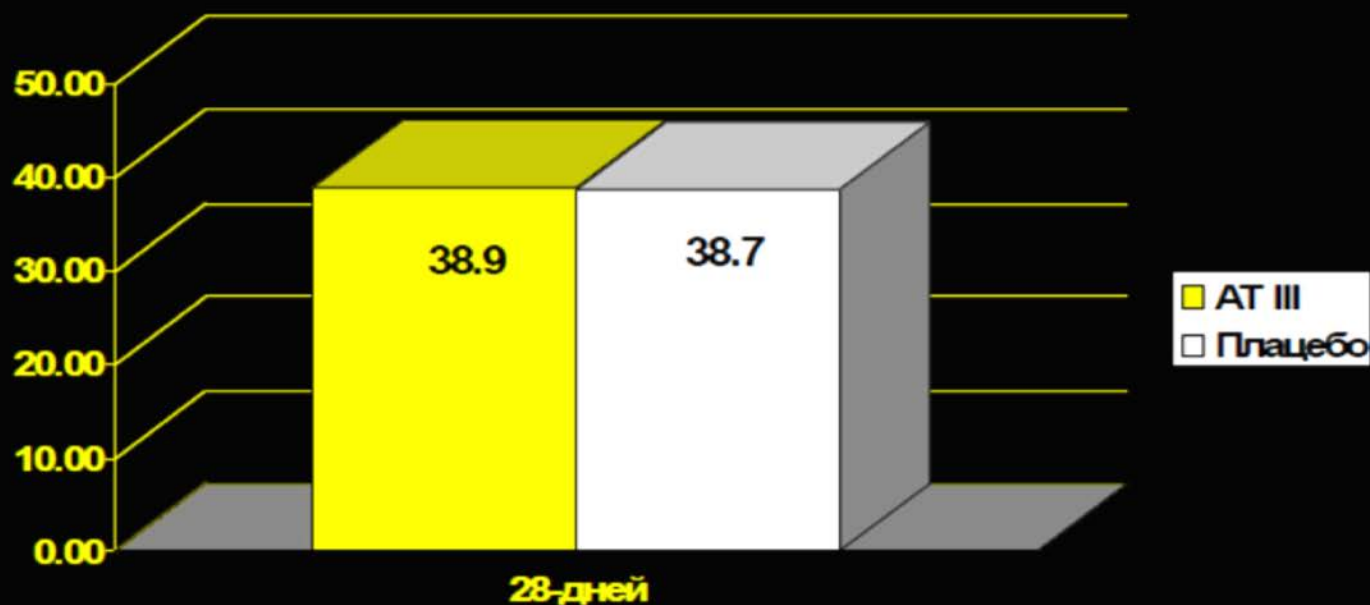
# Kybersept *JAMA. 2001; 286: 1869-1878.*

Двойное слепое, плацебо контролируемое

211 центров, 19 стран

2314 больных (1157 плацебо/1157 АТ III)

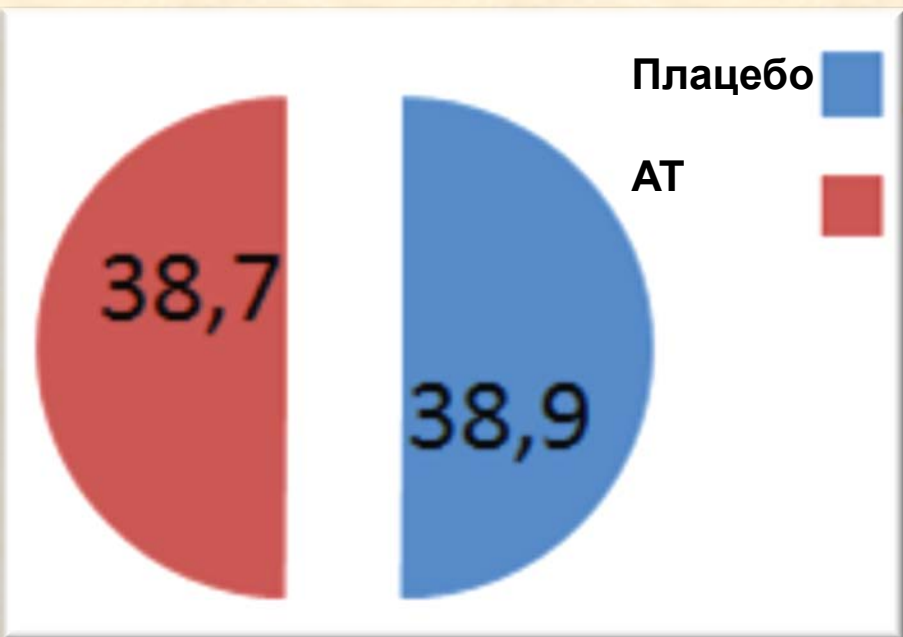
6000 МЕ болюсно, затем 6000 МЕ/сут 4 суток (всего 30 000 МЕ)





# KyberSept Эффективность лечения больных тяжелым сепсисом АТІІІ

(28 дневная смертность %, 2314 больных, ( АТ – 1157, плацебо -1157)



Мета-анализ  
Европейского  
исследования

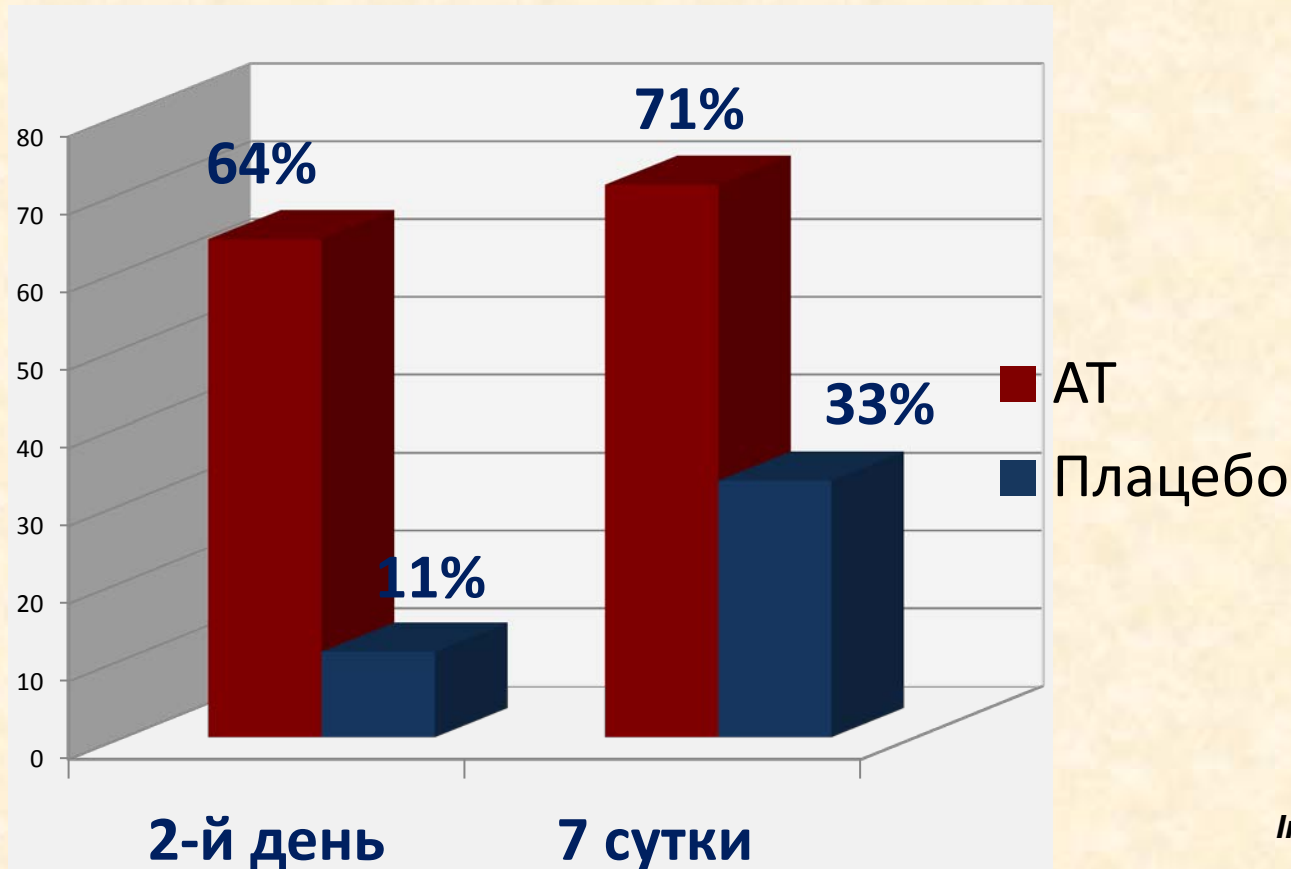


Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, KyberSept Trial Study Group et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;286:1869-1878.

Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. Intensive Care Med. 1998;24:663-672

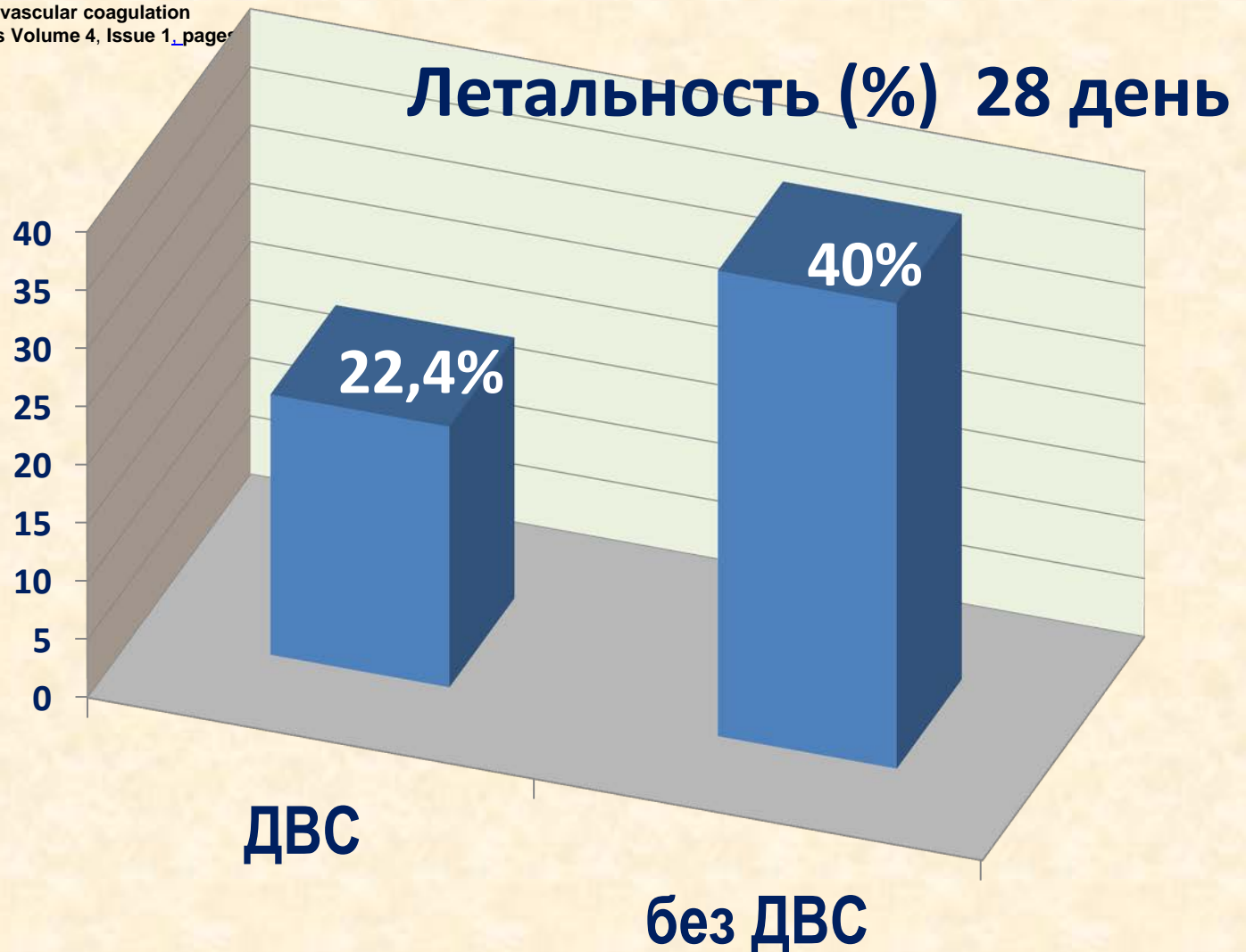
# Влияние высокодозной терапии АТ на течение ДВС синдрома

Ликвидация ДВС синдрома (%)



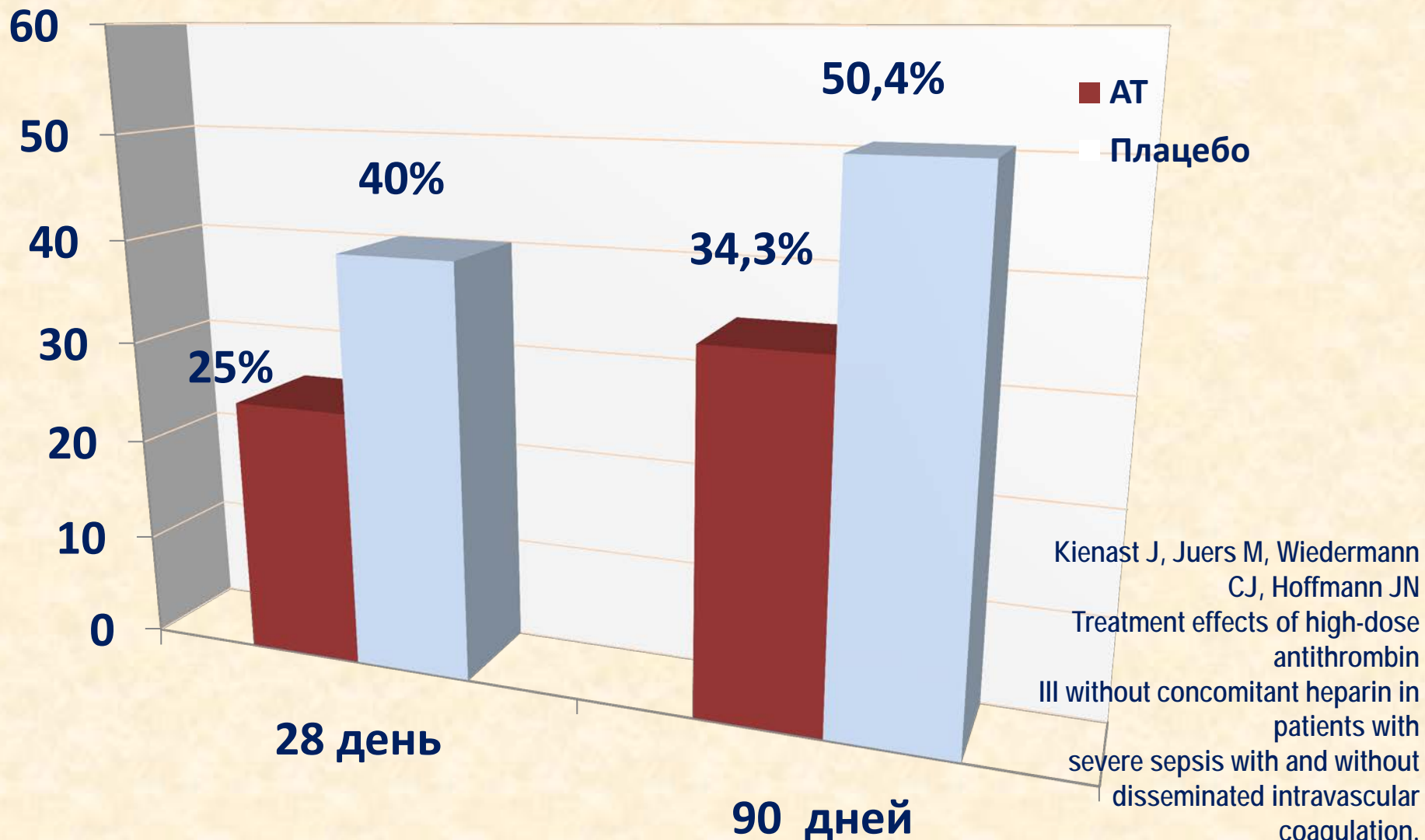
# АТ в лечении пациентов с СЕПСИС -ДВС показал снижение 28-дневной смертности на 14,6% по сравнению с плацебо

J. KIENAST<sup>1</sup>, M. JUERS<sup>2</sup>, C. J. WIEDERMANN<sup>3</sup> Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* Volume 4, Issue 1, pages 97, January 2006



# Эффективность лечения больных тяжелым сепсисом и ДВС синдромом высокими дозами АТIII без гепарина

( 28 дневная и 90 суточная смертность % ) KyberSept



Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN  
Treatment effects of high-dose antithrombin III without concomitant heparin in patients with severe sepsis with and without disseminated intravascular coagulation.  
J Thromb Haemost. 2006;4:90-97



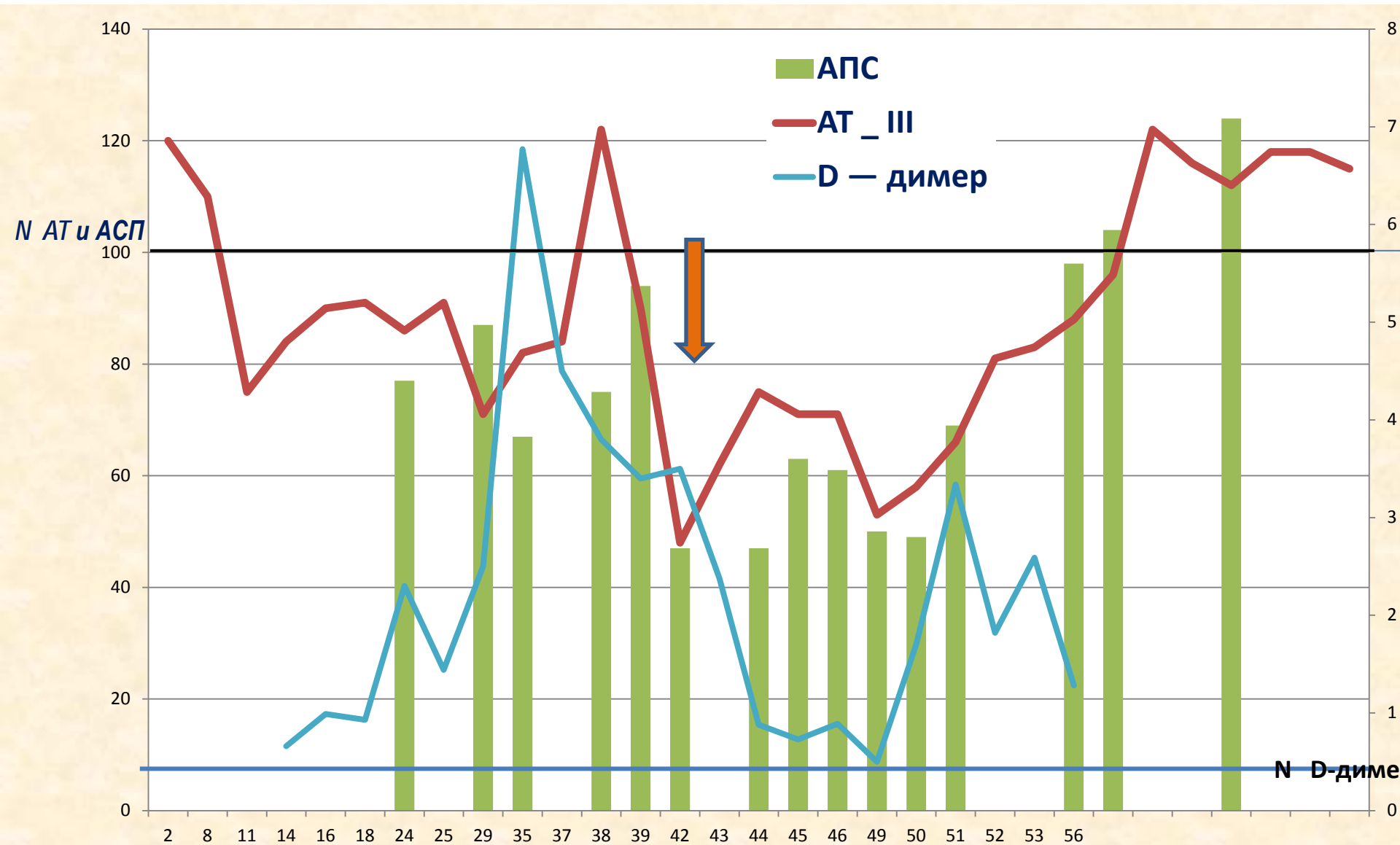
Конкурентная блокада рецептора АТ гепарином предупреждает связь АТ с СИНДЕКАНОМ 4 на мембране лейкоцита, моноцита, эндотелия и препятствует его противовоспалительному действию.



Деактивация рецептора хемотаксиса

# Б-я П. Диагноз : Эклампсия, тяжелый сепсис, ДВС, ПОН

## Динамика показателей АТ-III , АПС D-димера.



# Системы контроля гемостаза

МНО  
АЧТВ  
Фибриноген  
Тромбоциты

## Рутинный скрининг

## Расширенная коагулограмма

### Тромбоэластограмма



парта. 2934-С

Назначено на: 12.03.2014 г., 11:55  
Материал: 12.03.14 11:55

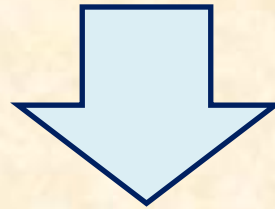
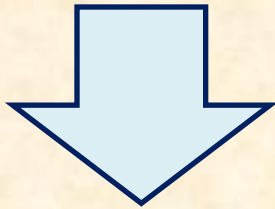
### Коагулограмма крови

Показатель	Значение	Ед.	Норма	Диапазон
Гематокрит	25,8	%		
Получаемое лечение	гемостатики			
Получаемое лечение	СЗП			
АЧТВ (IL) →	41,3	сек	---->	25,4 - 39,9
R (ачтв)	1,4			
Протромбиновое время →	50,6	сек	---->	9,4 - 12,5
Протромбиновое отношение (Rпа)	4,4		---->	0,9 - 1,2
Протромбиновая активность по Квику (IL) →	16	%	<<---	70 - 140
МНО (IL) →	4,40			
Тромбиновое время (IL)	26,0	сек	---->	15,8 - 24,9
R (ТВ)	1,2		---->	0,9 - 1,2
Антитромбин III активность (IL)	89	%	- ---	83 - 123
Протеин С активность (IL) →	15	%	<<---	70 - 140
Свободный протеин S активность	25	%	<<---	54,1 - 123,7
Фибриноген (IL)	4,25	г/л	--- -	2,8 - 4,7
VII фактор активность (IL) →	2,4	%	<<---	50 - 129
Д-димеры (IL) →	1,25	мкг/мл	---->	0 - 0,24
Плазминоген (IL)	106,10	%	- ---	81 - 141
Спонтанная 5 мкМ АПФ	1,05	ед	- ---	1 - 1,6

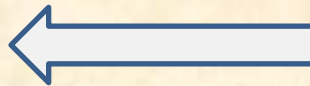
# ТРОМБОДИНАМИКА

# Сепсис

**АТ**



**Противо-  
воспалительное  
действие**



**Тромбин**

**Лечебный эффект**

A large, light blue downward-pointing arrow with a dark blue outline, spanning the width of the diagram, indicating a flow from the intermediate steps to the final 'Лечебный эффект' box.



# Антитромбин (Антитромбин III человеческий)<sup>®</sup>

1МЕ Антитромбина III человеческого<sup>®</sup> соответствует активности 1мл свежей нормальной плазмы человека (стандарт ВОЗ).

1 флакон (1000МЕ) Антитромбина III человеческого<sup>®</sup> эквивалентин по действию 1000 мл плазмы.

Доза при 1 МЕ/кг → повышение уровня АТ III в плазме на 2%; , исходный уровень АТ (до лечения) 60%. для достижения 80%\* требуется 10 ЕД /кг → для пациента с

массой тела ~ 70 кг требуется ~ 700 -1000 МЕ

( 1флакон - 1000 МЕ )

# Свежезамороженная плазма или антитромбин ?

➤ Содержание антитромбина в плазме 140-200 мкг/л

➤ **Уровень активности** антитромбина у доноров **в 16%**  
при заборе крови был **ниже 80%**

➤ **При размораживании** свежезамороженной плазмы  
уровень активности антитромбина снижается в  
среднем на **25,2%**

Воробьева Н.А., Голубева Е.К., Турундуевская О.В,  
Солдатенково Н.В.

К вопросу об эффективности размораживания  
донорской плазмы в медицине критических  
состояний

ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ № 4 (том 7) 2006 г.

# АНТИТРОМБИН – новые или забытые реалии ....

«А не поступили ли несправедливо с АТ III, не рекомендуя его для лечения сепсиса, основываясь лишь на данных Kibersept? Не надо ли пересмотреть место АТ III в лечении сепсиса?»

## **«рефлекс ЗЕММЕЛЬВАЙСА»!?**

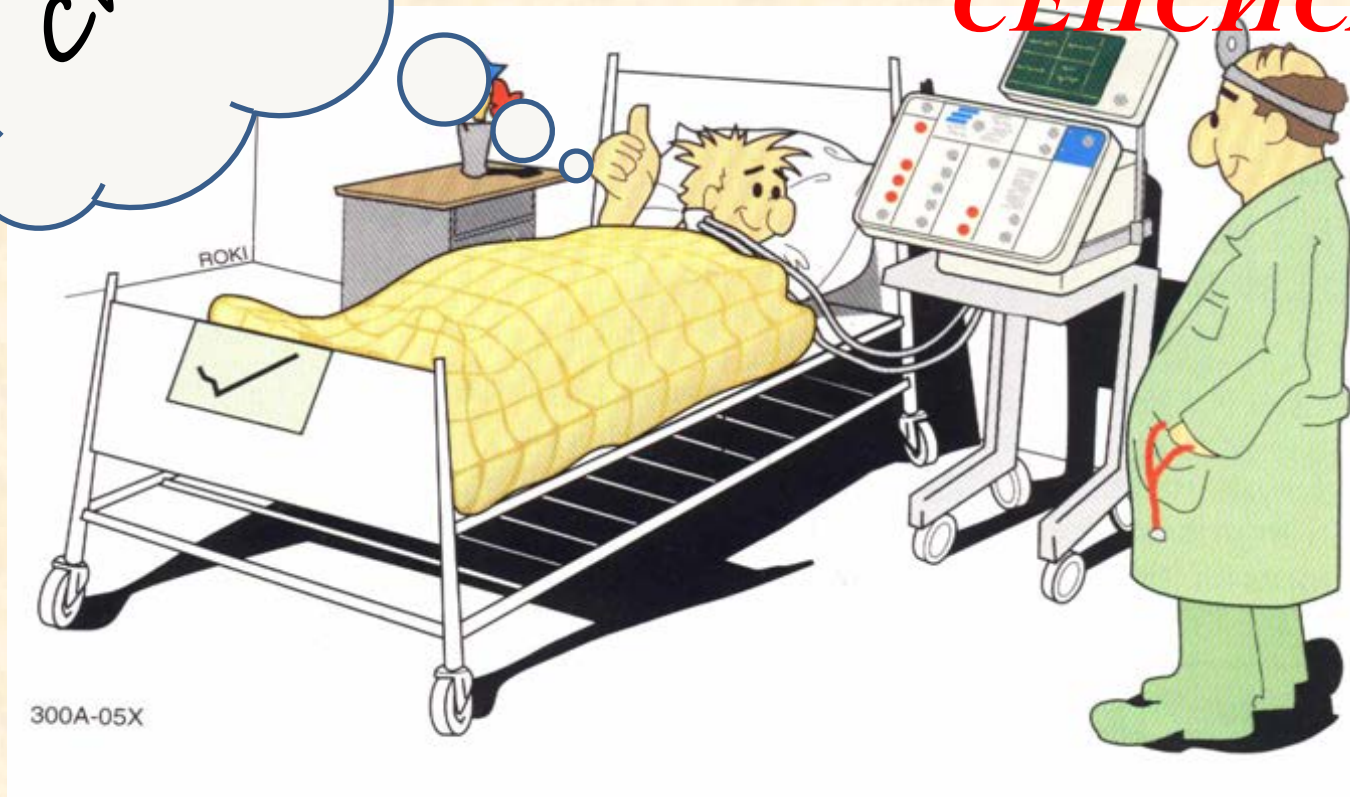
*отрицание новых данных на основании того, что они противоречат устоявшимся представлениям ●*

**«Антитромбин III для лечения тяжелого сепсиса?  
Попробуй его снова, но без гепарина!**

Jilma B. Antithrombin for severe sepsis? Try it again, but without heparin!

**Thromb Haemost 2006; 95: 755.**

*Спасибо за  
понимание  
проблемы  
**СЕПСИСА!***







# ХАБАРОВСК!

Поздравляем с  
157 годовщиной!

