СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ. ПРИНЦИПЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.

Ященко М.В. (Нефтеюганск)

Синдром полиорганной недостаточности—тяжёлая неспецифическая стресс-реакция организма, недостаточность двух и более функциональных систем, универсальное поражение всех органов , тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности .

И.Н. Лейдерман.

Особенность полиорганной недостаточности — неудержимость развития повреждения органа жизнеобеспечения или системы до такой глубины, после достижения которой констатируется неспособность органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще, и сохранения всей структуры в частности.

Предрасполагающие факторы

- Различная способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока
- Характер шокового фактора
- Исходное функциональное состояние органа
- Возраст старше 65 лет
- Инфаркт кишечника
- Кома в момент доставки в стационар
- Длительная и поздно начатая реанимация
- Массивная гемотрансфузия
- Персистирующий очаг первичной инфекции
- Хронические предшествующие заболевания
- Массивы некробиотически изменённых тканей
- Иммунодепрессивное и контркатаболическое действие экзогенных кортикостероидов

Этиологические факторы

- ПОН, возникшая в связи с утяжелением какой –либо патологии, когда одна или несколько жизненных функций повреждается настолько, что требуется искусственное замещение
- Ятрогенная
- Варианты: посттравматическая, постгеморрагическая, септическая, панкреатогенная, постреанимационная

90% случаев полиорганной недостаточности имеют инфекционную природу.

Уровень летальности при этом колеблется от 35% до 75% и более.

Фазы развития полиорганной недостаточности

I. Индукционная — результат синтеза ряда гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспалительного ответа.

II. Каскадная — развитие острого легочного повреждения , активация каскадов калликреин-кининовой системы, арахидоновой кислоты, свёртывающей системы крови и др.

III. Вторичная аутоагрессия — предельно выреженная органная дисфункция и стабильный гиперметаболизм. То есть организм больного теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза.

Основа прогрессирования дисфункций и повреждений на органном и тканевом уровнях—избыточная системная воспалительная реакция.

Медиаторы полиорганной недостоточности

Цитокины

- ✔ Интерлейкин 1
- ✔ Интерлейкин 2
- ✔ Инрелейкин 6
- ✔ Фактор,активирующий тромбоциты
- ✔ Тромбаксан
- ✔ ФНО

Эйкозаноиды

- ✔ Простогландины (Е1, Е2)
- ✔ Лейкотриены

Медиаторные амины

- ✔ Гистамин/сератонин

Опиоиды/нейротрансмиттеры

- ✔ Энкефалины
- ✔ *В*-эндорфины

Аминопептиды

- ✔ Тироксин
- ✔ Соматотрорпный гормон
- ✔ Инсулин
- ✔ Глюкогон

Комплемент

Кинины

Фибронектин

Энзимы

- ✔ Протеазы
- ✔ Лизосомальные ферменты

Оксид азота

Продукты ПОЛ

- ✔ Супероксидные радикалы
- ✔ Гидроксирадикалы
- ✔ перекиси

Морфология полиорганной недостаточности

Дегенерация, деструкция, отёк, геморрагии и микротромбозы в тканях.

Суммарные эффекты повреждения

- Генерализованная системная воспалительная реакция(синдром системного воспалительного ответа)—SIRS.
- **Клинические критерии:**

- Температура более 38 гр.С или менее 36 гр.С
- ЧСС более 90 уд/мин
- ЧДД более 20 /мин или артериальная гипоксемия менее 32 мм.рт.ст.
- Лейкоцитоз более 12 тыс. или лейкопения менее 4 тыс. или наличие более 10% незрелых форм нейтрофилов

Стадии SIRS (биохимический уровень)

I. Локальная продукция цитокинов в ответ на травму (инфекцию).

II. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Активизация ими макрофагов, тромбоцитов и соматотропного гормона. Развитие острофазовой реакции.

III. Генерализация воспалительной реакции. Если регулируемые системы не способны поддерживать гомеостаз , начинают доминировать деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов, нарушение проницаемости и функции эндотелия капилляров, формирование отдельных очагов системного воспаления с развитием моно- и полиорганной дисфункции.

SIRS—симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов.

Синдром полиорганной недостаточности—следует рассматривать как наиболее тяжёлую степень SIRS—генерализованное воспаление, вызывающее повреждение органной функции.

Пути развития полиорганной недостаточности

- Первичная — прямой результат воздействия определённого повреждающего фактора любой этиологии. Признаки органной дисфункции появляются рано (политравма, обширные ожоги)
- Вторичная — результат генерализованного системного ответа организма на повреждающий фактор. Септический вариант— классическая вторичная ПОН (инфекционная инвазия)

Последовательность вовлечения систем при ПОН

Синдром дыхательных расстройств

↓

Энцефалопатия

↓

Синдром почечной дисфункции

↓

Синдром печёночной дисфункции

↓

Стресс-язвы желудочно-кишечного тракта

Изменения метаболизма при SIRS

Протеины

- Перераспределение на глюконеогенез, синтез острофазовых белков, цитокинов, катаболизм (отрицательный азотистый баланс)

Углеводы

- Толерантность клеток периферических тканей к инсулину и глюкозе
- Скорость продукции глюкозы возрастает с 2,5 до 4,4-5,1 мг/кг/мин
- Мобилизация аминокислот из миоцитов скелктной мускулатуры и висцеральных клеток на глюконеогенез
- Сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и активного глюконеогенеза

Метаболические реакции на системное повреждение . Синдром гиперкатаболизма

Расстройства обмена протеинов → перераспределение белков → ускоренный распад протеинов

↓

предшественники для активного печёночного глюконеогенеза

↓

гипергликемия

катаболизм мышечных и висцеральных протеинов

↓

распад аминокислот

↓

отрицательный азотистый баланс

↓

абсолютный или относительный перфузионный дефицит

↓

расстройства микроциркуляции, гипотония, олигурия

- Тканевая дизоксия—база формирования аномального механизма экстракции O2 периферическими тканями, ввиду недостаточной десатурации поступающего в капиллярон гемоглобина.
- Системный выброс цитокинов, катехоламинов, ангиотензина II, простогландинов, способствует формированию тканевого шунта со снижением перфузии .

Прогрессирующий гиперметаболизм, развитие органной дисфункции, белковоэнергетическая недостаточность с последующей кахексией замыкает порочный круг полиорганной недостаточности.

Патогенетические направления лечения

I. Устранение действия пускового фактора.

II. Коррекция нарушений кислородного потока с восстановлением кислородотранспортной функции крови; устранение гиповолемии и гемоконцентрации; расстройств гемореологии.

III. Замещение функций повреждённых органов методом коррекций и экстракорпоральными.

Обязательные мероприятия в терапии полиорганной недостаточности

- Функциональная динамическая оценка и мониторинг
- Нормализация кровообращения путём коррекции гиповолемии и инотропной поддержки
- Респираторное протезирование
- Ликвидация инфекции путём рациональной антибактериальной терапии и снижение инвазивности лечебных и диагностических процедур
- Использование экстракорпоральных методов с целью детоксикации
- Антимедиаторная терапия
- Метаболическая коррекция

Задачи метаболической коррекции

- Коррекция нарушений КЩС и ВЭО, подавление гиперметаболмического ответа на системное повреждение (база—адекватная нутритивная поддержка: 4-5 гр/кг/сут глюкозы, 1-2 гр/кг/сут липидов, 1,5-2 гр/кг/сут протеинов)
- Раннее энтеральное (зондовое) питание (через 8-12 часов после оперативной коррекции) –основа профилактики развития микробной транслокации и кишечной эндотоксемии
- Модуляция эндогенной флоры организма—деконтаминация кишечника с помощью не абсорбируемых антибиотиков (эубиотики класса энтерола и бактисубтила—эффективны на фоне массивной антибактериальной терапии)
- Антицитокиновая терапия

Раннее применение экстракорпоральной детоксикации приводит не только к удалению широкого спектра токсичных веществ . Но и способствует нормализации грубых метаболических расстройств, что улучшает показатели кровообращения, кислородного баланса, и снижает уровень летальности при полиорганной недостаточности.

Экстракорпоральная детоксикация—не фармакологическая манипуляция на компонентах крови в экстракорпоральном контуре.

Распространение экстракорпоральной детоксикации в интенсивной терапии

- Кризис терапии сепсиса и полиорганной недостаточности
- Относительная безопасность современных технологий интенсивной терапии
- Расширение возможностей коррекции расстройств гомеостаза
- Широкий спектр показаний
- Метод выбора при критических состояниях
- Органо-протективный уровень

Базовые физико-химические принципы ЭКД

- Мембранный: удаление веществ через полупроницаемые мембраны
- Гравитационный: разделение центрифугированием
- Адсорбционный: удаление веществ через синтетические смолы, активированные угли
- Преципитиционный: осаждение субстрататермической или химической обработкой плазмы
- Клеточная инженерия: удаление аллогенными клетками
- Селективная биотрансформация: изменение структуры или активности субстрата

Классификация методов ЭКД

I. Заместительная почечная терапия: диализно-фильтрационные методы
II. Аферез: плазмаферез, цитоферез, обменное замещение крови
III. Сорбционные: неселективная гемокарбоперфузия, лимфо- и ликворосорбция, селективная гемосорбция
IV. Ультрафиолетовое и лазерное облучение крови
V. Экстракорпоральная иммуномодуляция: обработка клеток крови рекомбинантными цитокинами, лейкодеплеция (лейкофильтрация)
VI. Биопротекция: с печёночными клетками
VII. Комбинированные системы: MARS, PROMETEUS

Задача заместительной почечной терапии

Коррекция эндотоксемии , обусловленной генерализованным воспалением, массивным цитолизом, выраженным протеолизом, создание условий для объёмной инфузионной терапии и гиперкалорического питания с высоким содержанием носителей азота и др.

Основные показания к ЗПТ

- Острая почечная недостаточность
- Острое прогрессирование ХПН
- Печёночная недостаточность
- Острые экзогенные отравления и интоксикации лекарственными веществами
- Все критические расстройства метаболизма
- Синдром гипергидратации
- Патология коагуляции
- Патология акушерской практики (тяжёлый сепсис, HELLP-синдром, преэклампсия и эклампсия—ПВВГФ, ПВВГДФ, ПА)
- Прогрессирующая полиорганная дисфункция: SIRS, панкреанекроз, сепсис, политравма, обширные ожоговые поверхности и т.д. независимо от функции почек

Принципы выбора ЭКД

I. Удаление медиаторов SIRS : ПВВГФ, ПА, иммуносорбция
II. Коррекция расстройств тканевой оксигенации: ПВВГФ
III. Коррекция ВЭО, КЩС: ЗПТ
IV. Критические расстройства метаболизма: ЗПТ

Абсолютные противопоказания к ЭКД

- Декомпенсированный рефрактерный шок (не всегда)
- Терминальная сердечная недостаточность
- Не остановленное профузное кровотечение (но не кровоточивость при ДВС)
- Инкурабельность основного заболевания
- Не санированный хирургический очаг (не всегда)
- Злокачественное образование (не всегда)
- Геморрагический инсульт в острой стадии (только в первые 3-е суток, далее—специальные методы, ограничивающие очаг—чаще ПА)

Несколько принципиальных «нет»

- Не нужно идти на ЭКД при гиповолемии
- Не нужно идти на ЭКД при не подготовленном гемостазе
- Не нужно идти на ЭКД при тромбоцитопении менее 50 тыс. (исключение—HELLP-синдром)

Дополнительное обеспечение : при шоковых состояниях продолжать инфузионную терапию, инотропную поддержку (не исключено использование 2-3 препаратов) , коррекция ДВС-синдрома и обязательный мониторинг

Осложнения ЭКД

- Гемодинамические
- Геморрагические
- Инфекционные
- Пирогенные реакции
- Аэроэмболия, тромбоз и разгерметизация контура
- Выведение базовых препаратов (+ 30% к антибактериальной терапии во время проведения процедуры)
- REBOUND-синдром (частая проблема малообъёмной детоксикации , характерно для гемосорбции и гемодиализа)

Причины плохих исходов?

- Некорректный выбор метода ЭКД
- Позднее начало лечения
- Неадекватная доза очищения крови
- Необоснованные показания
- Изменения в сторону снижения и/или отмены метода интенсивной терапии

Тактика ЗПТ при критических состояниях

- Раннее начало
- Наличие синдрома гипергидратации
- Уровень калия стойко выше 6,7 ммоль/л
- Декомпенсированный метаболический ацидоз
- Клинические симптомы азотемии
- Азотемия у пожилых (уровень мочевины более 20-23 ммоль/л , особенно при возникновении и прогрессировании энцефалопатии—дурашливость и неадекватность)

Характеристики

ПЗПТ—интенсивно, надёжно и надолго снижает уровень азотемии, способствует развитию гемодинамической толерантности, уменьшает внутричерепную гипертензию и церебральный отёк, стабилизирует ВЭО и метаболический статус.

- Гемофильтрация—ведущий метод удаления молекул с низкой и средней массой (мочевина, креатинин, миоглобин, амилаза, медиаторов SIRS)
- Гемодиафильтрация—эффективное удаление молекул низкой и высокой массы , но не удаляет молекулы средней массы (которые есть при РДСВ, SIRS, рабдомиолизе, панкреатите)
- Ультрафильтрация—удаление только воды

Выбор заместительной почечной терапии

Интерминтирующая

- Изолированная ОПН
- Отсутствие РДСВ
- Инотропная поддержка в малых дозах

Постоянная

- СПОН, SIRS, СОПЛ, ОИМ, интерстициальный отёк лёгких, высокодозная инотропная поддержка
- гиперкатаболизм

Как избежать REBOUND-синдрома?

Если есть расстройства гемодинамики, скорость удаления ультрафильтрата =120-170 мл/мин (но не более 0,5 л/час)

Температура=35,5-36,0 грС

Минимальное время сеанса (Индекс Hotch)= (0,65МТ * 1,2) : К

(К –клиренс мочевины—мл/мин—на диализаторе)

Эквилибрированный индекс Hotch учитывает феномен REBOUND—рассчитанный увеличить на 0,2

Для ПЗПТ рассчитанный индекс Hotch умножить на 6 (недельный)

Характеристика мембран диализаторов

Используются на современном этапе принципиально новые гемофильтры-диализаторы.

Изготовлены из кополимера акрилонитрила и метилсульфоната натрия.

Преимущества:

- ✔ Высокая биологическая совместимость и проницаемость
- ✔ Совмещение процессов диффузии, конвекции и частичной адсорбции
- ✔ Минимальная активация тромбоцитов (требует введение меньшей дозы антикоагулянта)
- ✔ Обеспечение высоких клиренсов мочевины и креатинина

Варианты: Ultraflux AV 400 и AV 600 (полисульфон) ; F5,F6,F8 (полисульфон)—фирма Fresenius

Купрофановые (целлюлоза—Baxter –CA210)—активируют систему комплемента, вызывают инфекционные осложнения

Multiflow 60 (Hospal) –у больных, принимающих АПФ вызывают бронхоспазм и гипотензию, риск извращённого эффекта седативных препаратов.

Применение гепарина

- Региональная антикоагуляция с протамина сульфатом.

  Через несколько часов после гемодиализа комплекс гепарин/протамин разрушается, и гепарин разом поступает в циркуляцию.
- ЗПТ без гепарина у больных с тяжёлой гипокоагуляцией.

  Отмыть диализатор путём рециркуляции с содержанием 2-5 тыс. ЕД гепарина в физиологическом растворе. Далее отмыть физиологическим раствором без гепарина. Циркуляция крови=250-500 мл/мин, каждые 15-30 мин. В артериальную линию вводиться 25-30 мл физиологического раствора для отмывания линий и диализатора от наложений фибрина.

  Учёт введённого физиологического раствора в балансе УФ , чтобы избежать гипергидратации. Контроль тромбообразования!
- Использование низкомолекулярного гепарина, региональная цитратная антикоагуляция , использование простациклина—пока не получили широкого распространения.

- Клиническое состояние больного, причина и характер синдрома полиорганной недостаточности , темп диуреза, суточный прирост азотемии, уровень плазменного калия, динамика КЩС, ЦВД и рентгенологическая картина лёгких— это те динамические показатели, на которых должно основываться принятие решения о сроках начала лечения заместительной почечной терапией.

Задачи, решаемые при ЗПТ

- Продолжительность и частота
- Скорость кровотока и потока диализной жидкости
- Профилирование уровня натрия и УФ
- Варьирование содержания калия и глюкозы в диализате
- Изменение содержания бикарбоната в диализате
- Подбор оптимальных концентраций кальция и магния в диализате
- Проведение изолированной УФ
- Подбор диализатора по площади, типу мембраны, УФ и т.д
- Выравнивание температуры диализата
- Профилирование гепарина
- Регионарная гепаринизация
- Ведение ЗПТ без гепарина

Суммарная доза гепарина при интермиттирующем гемодиализе меньше , чем при ПГДФ.

Другая очевидная проблема ПГДФ— распространённая практика использования лактатных субституатов без учёта функционального состояния печени и возможности контроля уровня лактата в крови.

С клинической точки зрения ПГДФ более актуальна в лечении СПОН, при условии, когда уремическая интоксикация не носит доминирующий характер, а имеет вялотекущее течение.

В таком варианте ПОН—ПГДФ более эффективна для профилактики ОПН, чем его лечение.

Стандарт гемофильтрации

- Скорость кровотока=120-170 мл/мин(оптимально=150 мл/мин)
- УФ=1-2 л/час
- Скорость потока субституата=1-2л/час (среднее значение= 30л/сут), это минимальный объём замещения
- Скорость потока диализата= 1-2 л/час (до 3-5 л/час)
- Уровень мочевины в контроле=9-10 ммоль/л (оптимальное значение= 4-5 ммоль/л)
- ТМР не более 150 мм.рт.ст
- Температура=35,5-36,5 грС при гипотонии и шоках
- Температура =37,5-37,7 грС—стандартная
- Негативный водный баланс= 1,5-3 мл/кг/час= 50-70 мл/кг/сут. Увеличение недопустимо. Даже если пациент хорошо переносит процедуру.
- У детей используют только! бикарбонатный субституат
- Потери бикарбоната значимы, поэтому в предилюцию для профилактики вводится 4% раствор соды 10-15 мл (при работе с лактатным субституатом, и если нет декомпенсированного ацидоза)

При шоках, гипотонии контур заполняется альбумином и на один час после подключения пациента в контур необходимо установить нулевой баланс УФ (изоволемическое подключение). Оптимальный натрий в диализате = 135-140 ммоль.

Шок, гипотония, гипергидратация—натрий в диализате должен быть 145-150 ммоль.

При септическом шоке скорость УФ= 45-60 мл/кг/час.

Выбор диализата

Натрий плазмы (ммоль/л)	Натрий диализата (ммоль)
137-140	140-145
130-137	140 + (140- натрий плазмы)
Меньше 130	Натрий плазмы +10
Больше 145	Натрий плазмы -5

Калий плазмы (ммоль/л)	Калий диализщата (ммоль)
Меньше 4	4-4,5
Больше 5,5	2-3
Больше 7	Меньше 2

Гипотензию и гиповолемию потенцирует безглюкозный диализат.

Сожержание глюкозы в диализате должно быть не менее 2 ммоль.

ЗПТ у детей

- Параметры : PRIZMA

Скорость кровотока= 3-5 мл/кг/мин

Скорость УФ= 8-20 мл/м2/ мин

Скорость потока диализата= 15-25 мл/м2/мин

Гепаринизация : болюс = 20-30 ЕД/ кг+ постоянная= 10-30 ЕД/ кг/час

Контроль роста АЧТВ= 1,5-2 раза

Сосудистый доступ

- Бедренная вена предпочтительнее у больных в критическом состоянии . Высокий риск инфицирования. Оптимальная длина катетера= 25-35 см. Короткие бедренные катетеры дают максимальную величину рециркуляции (до 38%)
- Подключичная вена—доступ опасен стенозом и тромбозом ветвей верхней полой вены. Является местом резервного доступа. Оптимальная длина катетера= 20-25 см.
- Яремная вена –меньше осложнений по сравнению с подключичной ; опасна инфекционными осложнениями. Оптимальная длина катетера = 20-25 см.

Мониторинг

Контроль АЧТВ первые 2 часа от начала процедуры раз / час ; затем поддержание АЧТВ на уровне в 2 раза выше нормы.

До и после процедуры— биохимический контроль.