

Инфузионная терапия при сепсисе.

Л.А.Харченко

Инфузионная терапия у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком является одним из жизнеспасительных направлений интенсивной терапии, так как основной целью инфузионной терапии у этой категории пациентов является обеспечение доставки кислорода тканям в условиях его повышенного потребления. Именно инфузионная терапия является мероприятием первого выбора для поддержания сердечного выброса и гемодинамики в целом. Согласно закону Франка-Старлинга [26] повышение преднагрузки под влиянием инфузионной терапии при сохранении сократительной способности миокарда приводит к стабилизации кровотока, артериального (АД) и центрального венозного давления (ЦВД).

Развитие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и органно-системных повреждений при сепсисе, прежде всего, связано с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного процесса провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения, с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода [12].

При выраженном воспалительном процессе, в условиях нарушенного гомеостаза, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов воспаления превалируют, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию полиорганной дисфункции.

Однако в условиях выраженной воспалительной реакции и значительного усиления проницаемости капилляров распределение жидкости и коллоидной части плазмы, и в частности альбумина, между секторами перестает быть

уравновешенным.

Развивающееся под действием цитокинов нарушение микроциркуляции и развитие так называемого эндотелита (повреждение эндотелия, активация эндотелиоцитов с набуханием и экспрессией адгезивных молекул) являются причиной вазодилатации, увеличения проницаемости, капиллярной "утечки" и потери жидкости. Эти патофизиологические изменения приводят к гиповолемии вследствие перераспределения жидкости, что является причиной снижения, преднагрузки у больных тяжелым сепсисом.

Основные задачи инфузионной терапии септическим больным:

- восстановление и поддержание гемодинамики посредством увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК);
- поддержание адекватного уровня коллоидно-осмотического давления (КОД) плазмы;
- восстановление нормального распределения жидкости между секторами организма - внутриклеточным: интерстициальным и сосудистым;
- улучшение микроциркуляции и доставки кислорода к тканям;
- коррекция расстройств гомеостаза;
- снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов с целью предотвращения активации каскадных систем, в том числе коагуляции;

Таким образом, инфузионная терапия является одним из основных направлений интенсивной терапии сепсиса.

Позже, с развитием принципов доказательной медицины, было продемонстрировано, что применение протокола ранней целенаправленной терапии у этой категории пациентов снижает госпитальную летальность на 16% [24]. При соблюдении этого протокола необходимо стремиться к следующим показателям:

1. ЦВД 8 -12 мм рт.ст.
2. Среднее АД (АДср.) > 65-75 мм рт. ст.
3. Диурез 0,5 мл/кг/ч, гематокрит более 30%.

4. Сатурация смешанной венозной крови (SvO₂) не менее 70%.

Доказано, что поддержание АДср. на уровне 65 мм рт. ст. и более, а SvO₂ не менее чем 70% у больных тяжелым сепсисом является предиктором благоприятного исхода [27].

Объем инфузионной терапии при сепсисе определяется индивидуально, на основании комплексной оценки показателей гемодинамики (АД, частота сердечных сокращений - ЧСС, ЦВД, диурез).

В лечении сепсиса практически с одинаковыми результатами влияния на летальность и другие показатели эффективности лечения применяют кристаллоидные и коллоидные инфузионные растворы. Это продемонстрировано исследованием SAFE, в котором оценивали и сравнивали инфузионную терапию кристаллоидами и 4% раствором альбумина у пациентов в критических состояниях [18]. Вместе с тем более тщательный анализ показал преимущество коллоидного раствора в подгруппе пациентов с сепсисом. В ряде других исследований, а также при их метаанализе не выявлено клинического различия в применении коллоидов и кристаллоидов у пациентов с сепсисом [11,15,16,17,25]. Но авторы отмечали, что для достижения нужных эффектов требовался чрезмерно большой объем инфузии кристаллоидных препаратов, что сопровождалось повышением экстравазации жидкости и формированием отека тканей. Генерализованный отек в свою очередь ухудшает транспорт кислорода и соответственно поддерживает органную дисфункцию.

Поэтому выбор соотношения кристаллоидных и коллоидных растворов при проведении инфузионной терапии у больных с сепсисом зависит от оценки конкретной клинической ситуации и четкого понимания цели и задач лечения.

Одним из существенных преимуществ кристаллоидных препаратов является их невысокая стоимость. При этом учитывается, что большинство из них изотоничны плазме. Они свободно проникают через эндотелий капилляров и снижают онкотическое давление. Распределение кристаллоидов после инфузии определяется КОД плазмы и интерстициального пространства. Поэтому в условиях выраженной капиллярной "утечки" объем инфузии кристаллоидов в 3-4

раза превышает эквивалентный объем коллоидов, а их эффект весьма непродолжителен [23]. Экспериментальные исследования на моделях геморрагического шока у животных показывают, что инфузия кристаллоидов восстанавливает СВ, но не поддерживает его, а также не способствует восстановлению микроциркуляции [28,29]. Применение больших объемов солевых растворов может быть небезопасно, особенно у пациентов с органной дисфункцией. Так, осмолярность 0,9% раствора NaCl (физиологический раствор) составляет 308 мосм/л, в то время как осмолярность плазмы 285-295 мосм/л, а большое содержание ионов Cl⁻ способно вызвать гиперхлоремический ацидоз, что имеет большое значение при почечной недостаточности. Раствор лактата-Рингера гипоосмолярен (273-254 мосм/л). Именно поэтому использование этого препарата в больших объемах может привести к внутриклеточному отеку внутренних органов и главным образом к отеку головного мозга и повышению внутричерепного давления.

Коллоидные инфузионные среды достаточно быстро и эффективно восполняют внутрисосудистый объем и в меньшей степени способствуют развитию отека. Тем не менее, остаются разногласия в выборе коллоидного препарата. Коллоиды весьма разнообразны по своей молекулярной массе, скорости гидролиза и, соответственно, по продолжительности эффекта, что и определяет их безопасность и эффективность [14]. Выбор коллоидных растворов для лечения больных с сепсисом определяется свойствами препарата, клинической эффективностью, безопасностью и стоимостью.

Требования к современным коллоидным препаратам:

1. Максимальная плазмозамещающая способность.
2. Модулирующий эффект на каскадные системы свертывания.
3. Воздействия на лейкоцитарно-эндотелиоцитарные взаимодействия, т.е. на микроциркуляцию.
4. Оптимальная безопасность (исключение анафилактикоидных реакций).

Исследования подтверждают, что коллоиды действительно более

эффективны в коррекции волевических расстройств и значительно улучшают микроциркуляцию, но, применяя их, необходимо обращать внимание на возможное развитие осложнений, связанных с аллергическими реакциями, повреждение структур нефрона. Эти побочные эффекты наиболее выражены при применении декстранов [10,13,21,22].

По данным исследований, минимальные влияния на систему гемостаза оказывают среднемолекулярные крахмалы и растворы модифицированного жидкого желатина. Эти же препараты являются и наименее аллергенными [9,20].

Современные растворы гидроксипроксиэтилкрахмалов (ГЭК), к которым относится Гекодез (Юрия Фарм), обладают определенными преимуществами:

- эффективно восполняют объем;
- редко оказывают побочные эффекты, связанные с влиянием на систему гемостаза;
- не оказывают неблагоприятного влияния на функцию почек;
- улучшают реологические свойства крови;
- снижают капиллярную утечку за счет ингибирования активации эндотелиоцитов, уменьшают выброс ксантин-оксидазы после ишемии-реперфузии;
- ослабляют системную воспалительную реакцию;

Вышеперечисленные критерии позволяют использовать их в качестве препаратов выбора при гиповолемии и шоке на фоне ССВР [19].

Таблица 2

Основные клинические характеристики коллоидов (по Бойко В.В., 2006)

Параметры	Декстраны		ГЭК 200/0,5	Исходные желатина
	70	40		
Время определения в плазме	Несколько дней	< 24 часов	1-5 дней	< 24 годин
Накопление в тканях	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ
Время нахождения в тканях	3-4 недели	Несколько дней	1-2 ч	Несколько дней

Влияние на систему коагуляции	+++	++	++	+/-
Ограничение дозы	1,2 г/кг	1,2 г/кг	2,0 г/кг	Не ограничено

Несмотря на антиколлоидные дискуссии 1990-х годов, применение коллоидов у этих пациентов увеличивается, а альбумина – уменьшается [5]. Наиболее популярными коллоидами в Европе стали растворы гидроксиэтилизованного крахмала (ГЭК), оттеснив на вторые позиции препараты декстрана и желатина [8]. Активным веществом новых лекарственных средств стал полигидроксиэтилкрахмал (polyhydroxyethyl starch от англ. starch - крахмал).

Среди представителей ГЭК наибольшее распространение приобрели препараты средней молекулярной массы (200 000) и степенью замещения (DS) 0,5. Появление на рынке Украины реально доступного для применения отечественного препарата ГЭК 200 000/0,5 Гекодеза (ООО «Юрия-Фарм») обусловило необходимость обозначить его место в лечении «критически тяжелых пациентов».

Таблица 1

Классификация препаратов гидроксиэтилованных крохмалов

Группа	Молекулярная масса	Степень замещения	Время T_{1/2} час	Представители
"Tetrastarch" (тетракрахмал)	130 000	0,4	3	Венофундин, Волюгенз, Волювен, Волекам
"Pentastarch" (пентакрахмал)	200 000	0,5	4-8	Гекодез®, Рефортан, Хаес-Стерил, Инфукол, 6-НЕС, Гемохэс, Полигидроксиэтилкро хмал

"Hetastarch" (хетакрахмал)	450 000	0,7	10-48	Плазмастерил, Стабизол
-------------------------------	---------	-----	-------	---------------------------

Большая часть исследований посвящена влиянию растворов ГЭК на течение сепсиса. Благодаря антиадгезивным особенностям препараты ГЭК способны «защищать» эндотелиальные клетки сосудов и вследствие этого предупреждать развитие полиорганной дисфункции [3,4].

Клиническими исследованиями также установлено, что функция печени и pH слизистой оболочки у септических больных существенно улучшается после использования ГЭК, тогда как при использовании альбумина эти функции не меняются [2].

Клинические исследования позволяют утверждать, что растворы ГЭК, в отличие от нативной плазмы и кристаллоидов, уменьшают «капиллярный отток» и отек тканей при сепсисе [1].

У больных с сепсисом и синдромом острого легочного повреждения использование 6% ГЭК не увеличивает объем внесосудистой жидкости в легких и не уменьшает доставку кислорода к тканям [7]. Поэтому использование ГЭК у больных с тяжелым сепсисом особенно полезно при проведении у них искусственной вентиляции легких [6].

Следует добавить, что растворы ГЭК, в отличие от декстрана и желатина, не уменьшают экспрессию специфических поверхностных антигенов моноцитов крови, «ответственных» за адекватную реакцию иммунитета, и не усиливают феномен активации комплемента [30].

Выводы

1. При лечении больных с сепсисом использование препарата ГЭК украинского производства Гекодез® позволяет быстро нормализовать показатели гемодинамики, устранить гиповолемию и предупредить развитие осложнений – острой почечной и дыхательной недостаточности.
2. Гекодез® и другие препараты ГЭК на сегодняшний день наиболее точно соответствуют требованиям, которые выдвигаются для идеального

противошокового препарата, а их применение для терапии шока разной степени тяжести улучшает прогноз при оказании помощи больным в критическом состоянии.

3. Среднемолекулярные растворы ГЭК (Гекодез®) не проникают через поврежденный гематоэнцефалический барьер и поэтому имеют существенные преимущества перед другими инфузионными растворами в лечении больных с тяжелыми поражениями головного мозга.
4. При критических состояниях, которые сопровождаются генерализованным поражением эндотелия (сепсис), растворы ГЭК разной концентрации и молекулярной массы являются препаратами выбора в программе инфузионной терапии. Использование этих препаратов позволяет «защищать» эндотелиальные клетки сосудов и предупреждать развитие полиорганной недостаточности.
5. У больных с осложненным течением сахарного диабета (особенно с гнойно-некротическими осложнениями – синдромом диабетической стопы), использование Гекодеза® позволяет разорвать «замкнутый круг» взаимного отягощения и положительно влияет на разные этапы патологического процесса: от компенсации гиповолемии до лечения сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности.

Литература

1. Axon R.N., Baird M.S., Lang J.D. et al. PentaLyte decreases lung injury after aortic occlusion-reperfusion// Am. J. Respir. Crit. Care. Med.- 1998. - V.157. - P.1982-1990.

2. Boldt J., Mueller M., Menges T. et al. influence of different volume therapy regimens on regulators of the circulation in the critically ill// Br. J. Anaesth. - 1996.-V.77. - P.480-487.
3. Chanand J., Ayala A., Chaudry H. Influence of hydroethylstarch on inflammatory cytokine release following trauma and hemorrhagic shock// Intensive Care Med - 1994. - V.20 (1). - P-325
4. Dietrich H., Nohe B., Rothmund M. Influencedifferent coio'ds on the expression of endothelial cell adhesion molecules//Shok -1997. - V.7. - P.197.
5. Haljamae H. Swedish practice routines for fluid therapy are considerably changing// Lakartidningen. -2005. - Sep 19-25, V.102 (38). - P.2659-2662, 2664-2665
6. Marx G., Cope T., McCrossan L. et ai. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis// Eur. J. Anaesthesiol. -2004. -V.21 (2). - P.132-138
7. Molnar Z., Mikor A. Leiner T., Szakrany T Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock// Intensive Care Med. - 2004. - V.30 (71 - P 1356-1360.
8. Schortgen F., Deye N., Brochard L Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an International survey//Intensive Care Med – 2004. V.30 (12) - P 2222-2229
9. Baron JF. A new Hydroxyethyl Starch: HES 130/0.4, Volaven Tranf Alternat Transfusion Med 2000, 2 (2): 13-21
- 10.Boldt J. New light on Intravascular volume replacement regimens: what did we leant from the past three years? Aticsth Analg 2003; 97: 1595-604
- 11.Boldt J. Volume, replacement in the surgical patient Does the type of solution make a difference? Br J Anaesth 2000; 84: 783-93
- 12.Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann intern Med 1996; 125 (8): 680-7; 690-1.

13. Bridget A Wills, Nguyen M Dung et al. Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome Volume, 2005: 353: 877-89
14. Bunn F, Alaersoti P. Hawkins If Colloid solutions for fluid resuscitation (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2004: Chichester. UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. Chichester, UK: John Wiley & Sons. Ltd. Bellomo R., Fluid Resuscitation: Colloids vs. Crystalloids. Proceedings of the 6th International Conference on CRRT, in: Blood Purification, 20, 239-42
16. Choi PTL, Yip G. Quinonez LG et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. Critical Care Medicine 1999; 27: 200-10
17. Cook D. Gityatt G. Colloid use for fluid resuscitation: Evidence and spun. Ann Intern Med 2001; 135: 205-8
18. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. New Engl J Med 2004; 350; 2247-56
19. Lang K et al. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. Can J Anaesth 2003; 50: 1009-16
20. Langeron O, Doelberg M, Ang E-T et al. Voluven. a fever substituted novel hydroxyethyl starch HES (130/0.4) causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than if HES 200/0.5. Anesth Analg 2001; 92: 855-62.
21. Lighthail GK, Pearl RG. Volume resuscitation in the critically ill: choosing the best solution: how do crystalloid solutions compare with colloids? J Crit Illness 18 (6): 252- 66
22. Miletin MS, Stewart NE, Norton PC. Influence on physicians choice- of intravenous colloids. Intens Care Med 2002; 28: 917-24
23. Rackow EC, Folk JL. Fein IA et al. Fluid Resuscitation in circulatory shock; A comparison of the cardio respiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. Crit Care Med 1983; 11: 839-50

24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1368-77
25. Shicrhout G, Roberts L. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomized trials. *Brit Med* 1998; 316; 961-4
26. Starling EH, Vischer MB. The regulation of the output of the heart. *J. Physion* 1927; 62: 243-61
27. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1066-71
28. Wang P, Chandry LIP. Crystalloid resuscitation restores but does not maintain cardiac output following severe hemorrhage. *J Surg Res* 1991; 56: 165-9
29. Wang P, Hauptman JG, Chandry IH. Hemorrhage produces depression in microvascular blood flow which persists despite fluid resuscitation. *Circ Shock* 1990; 32: 307-18
30. Черній В.І., Кабанько Т.П., Смирнова Н.М., Колесников А.М. Гідроксиетильовані крохмалі в терапії критичних станів, зумовлених гіповолемічним шоком (методичні рекомендації). – Донецьк, 2004. -40с.