

REFERENCES — * ЛИТЕРАТУРА

1. *Clement S., Braithwaite S.S., Magee M.F.* et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabet. Care.* 2004; 27 (2): 553—91.
2. *Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C.* Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000; 355 (9206): 773—8.
3. *Umpierrez G.E., Isaacs S.D., Bazargan N.* et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J. Clin. Endocrinol.* 2002; 87 (3): 978—82.
4. *Jackson R.S., Amdur R.L., White J.C., Macsata R.A.* Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity and mortality after colectomy for cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 68—80.
- *5. *Mikhel'son V.A., Saltanov A.I., Sharaeva T.E.* Special clinical nutrition, additional features of normalization of carbohydrate metabolism in surgery and intensive care. *Vestnik intensivnoy terapii.* 2005; 3 (in Russian).
- *6. *Nikoda V.V., Bondarenko A.V.* Continuous glucose monitoring in patients after major surgery on the organs of the gastrointestinal tract. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2011; 5: 48—51 (in Russian).
7. *Van den Berghe G., Wouters P.J., Weekers F.* et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1359—67.
8. *Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., Blair D.* et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1283—97.
9. The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1108—18.
10. *McMullin J., Brozek J., McDonald E.* et al. Lowering of glucose in critical care: a randomized pilot trial. *J. Crit. Care.* 2007; 22 (2): 112—8.
11. *Wilson M., Weinreb M.* et al. Intensive insulin therapy in critical care. *Diabet. Care.* 2007; 30 (4): 1005—11.
12. *Corstjens A.M., Ligtgenberg J.J., van der Horst I.C.* Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (5): R135.
13. *Gross T.M., Bode B.D., Einhorn D.* Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabet. Technol. Ther.* 2000; 2 (1): 49—56.
14. *Chan S., McCowen K.C., Blackburn G.* Nutritional management in ICU. *Chest.* 1999; 115 (5): 145—8.
15. *Brunner R., Kitzberger R., Miehsler W., Herkner H., Madl C., Holzinger U.* Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (4): 659—64.
16. *ESPEN: Basics in clinical nutrition for ESPEN courses.* 2000.
- *17. *Nikoda V.V., Shatveryan G.A., Skipenko O.G.* Early enteral nutrition alter pancreatoduodenectomy. *RJGGK.* 2007; 17 (4): 73—8.
18. *Ata A., Lee S., Bestle S.L.* Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Arch. Surg.* 2010; 145 (9): 858—64.
19. *Obukhova O.A., Kashiya S.R., Kurmukov I.A.* Hyperglycemia during critical illness: possible solutions to the problem. *Vestnik intensivnoy terapii.* 2008; 3: 39—42.
- *20. *Rudnov V.A.* The clinical significance of stress hyperglycemia in sepsis and possible correction. *Infektsii v khirurgii.* 2007; 3: 13—9 (in Russian).
21. *De Block C., Manuel-Y-Keenoy B., Van Gaal L., Rogiers P.* Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabet. Care.* 2006; 29 (8): 1750—6.
- *22. *Nikoda V.V., Ragozin A.K., Bondarenko A.V.* Total parenteral nutrition and monitoring of glucose levels in patients in the early postoperative period. *Vestnik Intensivnoy terapii.* 2008; 3: 18—21 (in Russian).
23. *Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D.* Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An update. *Hypertension.* 2001; 37: 1053—9.
- *24. *Chazova T.E.* Correction of carbohydrate metabolism in patients with diabetes in case of emergency. *Endokrinologiya.* 2002; 57 (5): 19—23 (in Russian).
25. *Sachiyo Shirakawa, Ipppei Matsumoto, Hirochika Toyama* et al. Pancreatic volumetric assessment as a predictor of new-onset diabetes following distal pancreatectomy. *Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (12): 2212—9.

* * *

- *5. *Михельсон В.А., Салтанов А.И., Шараева Т.Е.* Специализированное клиническое питание — дополнительные возможности нормализации углеводного обмена в хирургии и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии.* 2005; 3.
- *6. *Никода В.В., Бондаренко А.В.* Непрерывный мониторинг глюкозы у больных после обширных оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта. *Анестезиология и реаниматология.* 2011; 5: 48—51.
- *17. *Никода В.В., Шатверян Г.А., Скипенко О.Г.* Раннее энтеральное питание после панкреатодуоденальных резекций. *РЖГГК.* 2007; 17 (4): 73—8.
- *20. *Руднов В.А.* Клиническая значимость стрессорной гипергликемии при сепсисе и возможные пути коррекции. *Инфекции в хирургии.* 2007; 3: 13—9.
- *22. *Никода В.В., Рagozin A.K., Бондаренко А.В.* Полное парентеральное питание и мониторинг уровня глюкозы у больных в раннем послеоперационном периоде. *Вестник интенсивной терапии.* 2008; 3: 18—21.
- *24. *Чазова Т.Е.* Коррекция углеводного обмена у больных с сахарным диабетом при неотложных состояниях. *Проблемы эндокринологии.* 2002; 57 (5): 19—23.

Поступила 20.05.13

СЕПСИС: ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.94-02:616.12-089]-085

**М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Н.П. Кротенко, Д.А. Попов, М.Г. Плющ,
Е.А. Рогальская, Е.И. Назарова, С.Л. Гордеев**

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

*ФГБУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН,
121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135*

В исследовании оценена эффективность и безопасность применения комбинации ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров ЕМiС2 в составе комплексной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом после кардиохирургических операций. Основную группу составили 26 взрослых пациентов с тяжелым сепсисом, с ЕАА > 0,6 при уровне прокальцитонина более 2 нг/мл, которым были проведены процедуры ЛПС-адсорбции и гемодиализа с применением фильтров ЕМiС2 последовательно или совместно. В контрольную группу вошли 38 взрослых пациентов с тяжелым сепсисом, развившимся после операций на сердце и сосудах, в интенсивной терапии которых не применялись экстракорпоральные методы лечения. Выявлено положительное влияние комбинированной

экстракорпоральной терапии на гемодинамику, оксигенацию, снижение уровня активности эндотоксина, концентрации прокальцитонина, про- и противовоспалительных цитокинов. Отмечена тенденция к увеличению 28-дневной выживаемости у пациентов в основной группе, составившая 65% по сравнению с 33% в контрольной.

Ключевые слова: сепсис, эндотоксин, ЛПС-адсорбция, гемодиализ, фильтры со сверхвысокопроницаемыми мембранами, кардиохирургия

ETIOPATHOGENETIC EXTRACORPOREAL TREATMENT OF SEVERE SEPSIS IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY

Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Krotenko N.P., Popov D.A., Plyusch M.G., Rogalskaya E.A., Nazarova E.I., Gordeev S.L.

Bakoulev Scientific Centre for Cardio-Vascular Surgery, Moscow, Russia

The study deals with assessment of LPS-adsorption and haemodialysis with EMiC2-filters use in the complex treatment in cardio-surgery patients with heavy sepsis. 64 adult patients included in the study were divided into two groups. 26 patients of the main group with heavy sepsis (EAA>0.6; procalcitonin level higher than 2 ng / ml) received LPS-adsorption and haemodialysis with EMiC2-filters. 38 patients of control group with heavy sepsis developed after surgeries on heart and vessels did not receive extracorporeal methods of treatment. Positive effect of combined extracorporeal treatment on haemodynamics, oxygenation, endotoxin activity decreasing, procalcitonin level, inflammatory and antiphlogistic cytokines level was identified. Trend of 28-day survival increasing was indentified in the main group.

Key words: sepsis, endotoxin, LPS-adsorption, haemodialysis, EMiC2-filters, cardiac surgery

До настоящего времени сепсис остается одной из самых актуальных проблем интенсивной терапии. Рост смертности при сепсисе, отмечавшийся в последние десятилетия, замедлился, однако общее старение населения, распространение иммунодефицитных состояний, химиотерапии при онкологических заболеваниях, широкое применение инвазивных технологий наряду с возрастанием резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяют высокую заболеваемость и сепсисассоциированную летальность [1].

При сравнительно невысокой частоте сепсиса в популяции кардиохирургических пациентов (0,38—2%) его клинические последствия обуславливают высокую летальность, а также значительное увеличение длительности пребывания пациентов в ОРИТ и соответственно стоимости лечения [2, 3].

К настоящему времени исследователи разных стран мира накопили значительный объем знаний о патогенетических механизмах и причинах развития сепсиса. Сепсис рассматривается как генерализованный ответ организма на массивную агрессию не только живых микроорганизмов, но и избыточное поступление в кровь компонентов клеточных мембран и/или бактериальных метаболитов. Ведущую роль в патогенезе сепсиса играет эндотоксин — липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который активирует иммунокомпетентные клетки, в результате чего происходит массивный выброс белков острой фазы, цитокинов, хемокинов, комплементарных факторов и др. [4]. Высокий уровень активности эндотоксина в периоперационном периоде связан со значительным риском развития инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности [5—7].

Патогенетическая цепочка развития и прогрессирования сепсиса обуславливает необходимость разработки и внедрения новых технологий, в том числе и методов экстракорпоральной гемокоррекции. Точки приложения современных методов экстракорпоральной терапии при септических состояниях различны. В настоящее время с их помощью можно влиять на несколько звеньев развития септического процесса и полиорганной недостаточности. Методы гемокоррекции могут воздействовать как на пусковой механизм развития сепсиса на самом раннем этапе (удаляется эндотоксин), так и на его следствие —

происходит выброс медиаторов воспаления уже после активации иммунокомпетентных клеток и, кроме того, поддерживаются функции жизненно важных органов при развитии полиорганной недостаточности.

Возможность селективного удаления циркулирующего эндотоксина с помощью сорбционных колонок определило этиотропное воздействие экстракорпоральной терапии сепсиса. Однако уже запущенный каскад системной воспалительной реакции и циркулирующие цитокины обуславливают необходимость внедрения на этом этапе экстракорпоральных методов лечения, направленных на коррекцию патогенетической составляющей механизмов развития сепсиса.

Важное место в патогенезе сепсиса отводится неконтролируемому выбросу в кровоток про- и противовоспалительных медиаторов, что вызывает развитие синдрома иммунологической дисрегуляции [8, 9]. При этом, исходя из гипотезы "пиковых концентраций" С. Ronco (2003), целью лечения должно быть восстановление иммунологического баланса за счет удаления избыточного количества как про-, так и противовоспалительных медиаторов. В этом аспекте неспецифическая экстракорпоральная терапия может сыграть существенную роль для нормализации иммунного гомеостаза [10, 11].

В последние годы для увеличения клиренса медиаторов воспаления в клиническую практику стали внедряться диализаторы со сверхвысокопроницаемыми мембранами (проницаемость до 40—100 кДа), способные эффективно элиминировать средномолекулярные субстанции [12—18].

Результаты первых исследований применения как этиотропной, так и патогенетически направленной экстракорпоральной терапии свидетельствуют об их эффективности у больных с сепсисом. Однако в доступной литературе мы не нашли публикаций о сочетанном применении этих экстракорпоральных методик, направленных на первом этапе на элиминацию эндотоксина, а затем — на снижение пиковых концентраций медиаторов воспаления.

На сегодняшний день возможна ранняя идентификация пациентов с инфекционным процессом, вызванным преимущественно грамотрицательными микроорганизмами, как по клинической картине, так и по лабораторным признакам, в частности по активности инфекционного процесса (микробиологическая картина, значения прокальцитонина, клинический анализ крови) и определению уровня эндотоксиновой нагрузки (EAA, LAL-тест). Поэтому вполне логично и оправдано своевременное удаление эндотоксина из кровотока с целью уменьшения дальнейших нарушений иммунитета, таких как активация

Информация для контакта.

Ярустовский Михаил Борисович (Yarustovsky M.B.) — д-р мед. наук, проф.

E-mail: mbyar@yandex.ru

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Число больных	26	38	
Пол, м/ж	17/6	23/15	
Масса тела, кг	81 (78—96)	77,5 (67,2—91,2)	0,08
Возраст, годы	57 (48—62)	57 (51—61)	0,7
APACHE II	28 (25—31)	27 (23,7—31,7)	0,73
SOFA	13 (11—14)	13 (12—14)	0,95
Длительность ИК, мин	158 (136—220)	208 (148—266)	0,1
Время ишемии миокарда, мин	103,5 (83—121)	111,5 (90—149)	0,3
Диализзависимое ОПП	23/23 (100%)	24/38 (63%)	
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	121 (73—156)	116 (73,5—150)	0,75
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	17,1 (10,6—19)	15,3 (9,7—19,5)	0,9
Температура тела, °С	38,3 (37,7—38,9)	38,2 (37,6—38,85)	0,5
Прокальцитонин, нг/мл	8,19 (3,87—19,03)	5,59 (2,8—15,01)	0,26

воспалительного каскада с выбросом медиаторов воспаления и цитокинов, играющих определяющую роль в патогенезе сепсиса.

Цель исследования — клиническая и лабораторная оценка эффективности и безопасности применения комбинации методов экстракорпоральной терапии, имеющих этиопатогенетическую направленность, при комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после операций на сердце и сосудах.

Материал и методы. Клиническая характеристика исследуемых больных. В период с 2009 по 2012 г. было обследовано 26 взрослых пациентов после реконструктивных операций на сердце и сосудах, послеоперационный период которых осложнился развитием тяжелого сепсиса. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Послеоперационный период осложнился развитием сердечно-сосудистой недостаточности у всех больных (со снижением фракции выброса левого желудочка — ФВ_{лж} до 25—30%), что требовало использования многокомпонентной инотропной и вазопрессорной терапии для поддержания гемодинамики и органной перфузии, электрокардиостимуляции, а в четырех случаях применялась внутриартериальная баллонная контрпульсация (ВАБКП) (табл. 1).

Ухудшение газового и кислотно-щелочного состава крови смешанного генеза, дыхательная недостаточность требовали пролонгированной ИВЛ.

Включение пациентов в исследование проводилось по следующим критериям: клинические признаки тяжелого сепсиса (SIRS + очаг инфекции + недостаточность двух и более органов и систем), а также лабораторные показатели значимой эндотоксемии — уровень активности эндотоксина более 0,6 [6, 19] или титра по LAL-тесту более 0,72, при значениях прокальцитонина более 2 нг/мл [20, 21].

Из исследования были исключены пациенты с продолжающимся кровотечением или высоким риском его развития, а также с несанированным очагом хирургической инфекции, терминальной сердечно-сосудистой недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии: ФВ_{лж} < 25%, АД_{ср} < 65 мм рт. ст., при условии зависимости от адреналина в дозе более 0,2 мкг/кг/мин и тяжести состояния по шкале APACHE II более 33 баллов.

С момента установления диагноза тяжелого сепсиса проводилась коррекция химиотерапии с назначением дескалационного режима и последующей повторной оценки ее адекватности на основании данных чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

В целом комплексная интенсивная терапия сепсиса и тяжелого сепсиса соответствовала рекомендациям кампании "Переживем сепсис" и включала гемодинамическую и респираторную поддержку, антибактериальную, инфузионно-трансфузионную, гормональную и иммунокорректирующую терапию, седацию и анальгезию, коррекцию нарушений гемостаза, профилактику тромбозов, защиту желудочно-кишечного тракта, адекватную нутритивную поддержку (Surviving Sepsis Campaign 2008—2012).

В комплексную интенсивную терапию сепсиса у 26 пациентов (18 мужчин и 8 женщин), которые составили основную группу исследования, была включена экстракорпоральная терапия по следующему протоколу: процедуры селективной ЛПС-адсорбции с применением картриджей ToгамухинTM-PMX-F (Toгам, Япония) в сочетании с гемодиализом и использованием фильтров со сверхвысокопроницаемой мембраной EMIc2 (Fresenius Medical Care, Германия).

В контрольную группу были включены 38 больных (23 мужчины и 15 женщин), находившихся в ОРИТ Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского в период с 2007 по 2011 г. с диагностированным тяжелым сепсисом, которым проводилась стандартная комплексная интенсивная терапия сепсиса без включения экстракорпоральных процедур. По основным параметрам: возрасту, массе тела, оценке тяжести состояния, параметрам ИК и некоторым другим клиническим показателям пациенты обеих групп были сопоставимы (табл. 2).

По поводу клапанной патологии сердца прооперированы 18 пациентов основной группы, 3 была произведена реваскуляризация миокарда, 2 — операция Бенгала де Боно по поводу расслаивающейся аневризмы аорты, 1 — геометрическая реконструкция левого желудочка и 2 пациентам выполнена ортотопическая трансплантация сердца.

В контрольной группе 32 пациента были оперированы по поводу клапанной патологии сердца, 4 произведена реваскуляризация миокарда (из них 2 совместно с коррекцией клапанной патологии) и 2 пациентам выполнено протезирование восходящего отдела аорты.

Очагом инфекции в большинстве случаев (69% в основной группе и 84% в контрольной) явилась подтвержденная клинически и рентгенологически вентиляторассоциированная пневмония.

При бактериологическом исследовании положительная гемокультура обнаружена у 34% (*n* = 9) пациентов основной группы (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), а при проведении бронхоальвеолярного лаважа у 60% (*n* = 16) пациентов этой группы обнаружены культуры *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Sphingobacterium multivorum*, *E. coli*.

В контрольной группе положительная гемокультура диагностирована в 71% (*n* = 27) случаев (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. haemolyticus*, *Serratia marcescens*, *E. coli*, *P. aeruginosa*), а при проведении бронхоальвеолярного

Т а б л и ц а 2

Исходные показатели системы кровообращения и уровни инотропной и вазопрессорной поддержки у больных исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
АД _{ср} , мм рт. ст.	76 (65—81)	80 (75—85)	0,14
ФВ _{лж} , %	29 (27,5—32)	31 (29—33)	0,22
ЧСС в минуту	101 (91—110)	100 (88—106)	0,57
Адреналин, мкг/кг/мин	0,07 (0,05—0,1)	0,08 (0,05—0,1)	0,69
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,085 (0,047—0,2)	0,055 (0,045—0,07)	0,32
Допамин, мкг/кг/мин	5 (2,7—6)	5 (3,5—8)	0,12
<i>p</i> _{O₂} /FiO ₂	226 (127—285)	224 (165—262)	0,89
ВАБКП	4/23 (17%)	11/38 (28%)	

Гемодинамические и респираторные показатели больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа		p	Контрольная группа		p
	до начала проведения процедур	после окончания процедур		до начала интенсивной терапии	через 4 сут интенсивной терапии	
АД _{ср} , мм рт. ст.	76 (65—81)	90 (85—102)	< 0,01	80 (75—85)	81 (73—47)	0,59
ЧСС в минуту	101 (91—110)	96 (85,5—99)	0,05	101 (89—109)	95 (87,3—100)	0,055
Адреналин, мкг/кг/мин	0,07 (0,05—0,1)	0,065 (0,04—0,1)	0,43	0,09 (0,054—0,10)	0,1 (0,07—0,12)	0,45
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,085 (0,047—0,2)	0,1 (0—0,1)	0,33	0,055 (0,045—0,07)	0,07 (0,032—0)	0,84
Допамин, мкг/кг/мин	5 (2,7—6)	3 (2—4)	0,14	5 (3,5—8)	5 (3—2)	0,58
p _a O ₂ /FiO ₂	226 (127—285)	291 (220—367)	0,02	224 (165—262)	229 (189—132)	0,39
ВАБКП	4	2		11	9	

лаважа в 60,5% (n = 24) случаев в диагностических титрах выявлялись *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Stenotrophomonas maltophiliae*.

Значение биохимического маркера бактериальной инфекции прокальцитонина (определяли методом иммунохемилюминесценции Elecsys 2010 Roche Hitachi) у всех больных было высокое, без статистически значимых различий между группами (см. табл. 2). Отражением микробной нагрузки при грамотрицательном сепсисе у пациентов основной группы явились высокие титры эндотоксина в крови при постановке LAL-теста (гель-тромб тест ENDOSAFE KTA2®) и теста, оценивающего уровень активности эндотоксина (EAA—Endotoxin Activity Assay, Spectral Diagnostics Incorporated). У всех пациентов до начала экстракорпоральной терапии была отмечена повышенная концентрация циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-10 (табл. 3). Метод определения IL-1 β и TNF α — ферментная иммуноанализ была выполнена с помощью набора реагентов ProCon TNF α и ProCon IL-1 β ("Протеиновый контур", С.-Петербург, Россия). Определение IL-10 и IL-8 проводили с применением антител (American Diagnostica Inc., США).

У всех пациентов основной и у 24 (63,2%) контрольной группы было диагностировано острое почечное повреждение, которое во всех случаях по критериям классификации RIFLE соответствовало стадии "Failure" и требовало проведения заместительной почечной терапии (ежедневной гемодиализации в режиме on-line или бикарбонатного гемодиализа) с использованием фильтров с мембранами из полисульфона.

У всех пациентов наблюдалась коагулопатия, выражающаяся тромбоцитопенией, гипокоагуляцией, наличием в крови маркеров ДВС-синдрома (РКФМ, D-димеров) и кровоточивостью. Кроме того, у всех пациентов наблюдался лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. У 6 пациентов основной группы отмечалось наличие незрелых форм вплоть до миелоцитов, а в контрольной группе в 12 случаях диагностирован сдвиг формулы влево до миелоцитов и в 1 — до промиелоцитов.

Стойкая гипертермия (выше 38°C) наблюдалась в 65,2 и 63% случаев в основной и контрольной группе соответственно (табл. 4).

Нутритивная поддержка проводилась с применением смешанного энтерального и парентерального питания энергетической ценностью не менее 30—35 ккал/кг/сут. Статистическая обработка данных проведена с помощью статистического пакета SPSS for Windows Version 20 (IBM Corp., США). Данные представлены медианой и интерквартильной широтой Me (P25—P75). Для сравнения несвязанных групп использован U-критерий Манна—Уитни, для анализа групп парных выборок — критерий знаков Уилкоксона. Статистическую значимость различий считали установленной при p < 0,05.

Методика проведения процедур. С целью обеспечения сосудистого доступа для проведения экстракорпоральной терапии устанавливался двухпросветный катетер (ARROW 12—14 Fr, USA) по методу Сельдингера в одну из центральных вен.

У 18 пациентов основной группы нами был применен протокол последовательного проведения экстракорпоральной терапии — 2 процедуры ЛПС-адсорбции ежедневно длительностью по 180 мин, а затем в последующие 2 сут 2 процедуры гемодиализа с использованием фильтров EMiC2 длительностью по 360 мин в течение 2 сут. После определения влияния каждого из видов терапии на параметры гемодинамики, оксигенации, течение инфекционно-септического процесса, изменения концентрации медиаторов воспаления другим 8 пациентам был выбран протокол совместного применения и селективной ЛПС-сорбции, и гемодиализа с использованием фильтров EMiC2 в пределах одного контура.

Последовательное проведение экстракорпоральной терапии

Методика ЛПС-адсорбции. Процедуры проводили с использованием аппарата MultiFiltrate (Fresenius, Германия). При заполнении экстракорпорального контура для проведения гемоперфузии с Toraymulin PMX-F картридж промывали 4000 мл 0,9% раствора NaCl, а после — 500 мл физиологического раствора с добавлением 2500 ЕД гепарина. Объем заполнения коллки составляет 135 мл.

Каждому больному (18 человек) проводилось по 2 процедуры селективной гемоперфузии длительностью 180 мин. Скорость кровотока поддерживалась в пределах 100—120 мл/мин. В качестве антикоагулянта применяли гепарин, дозу которого подбирали индивидуально для каждого больного в зависимости от исходного состояния свертывающей системы крови и показателей активированного времени свертывания (АСТ) до и во время процедуры. В среднем доза гепарина составила

Таблица 4

Значения активности эндотоксина, LAL-теста, PCT и уровней цитокинов до и после проведения экстракорпоральной терапии сепсиса у больных основной группы

Показатель	Основная группа		p
	до экстракорпоральной терапии	после экстракорпоральной терапии	
Активность эндотоксина (ЕАА)	0,73 (0,67—0,79)	0,59 (0,51—0,62)	< 0,01
LAL-тест, ЕД/мл	1,44 (0,72—1,44)	0,36 (0,36—0,72)	< 0,01
PCT, нг/мл	8,19 (3,8—19,03)	3,28(0,49—5,4)	< 0,01
TNF- α пг/мл	4,5 (2,5—12)	5,1 (2,6—28,5)	0,8
IL-1	37,4 (23,4—338)	54,17 (16—119,8)	0,409
IL-6	8,6 (6,25—38,1)	10 (5,5—15,4)	0,83
IL-8	5,3 (4,5—5,5)	8,5 (6—9)	0,182
IL-10	28 (119—60)	34 (21,7—77,5)	0,598
Температура, °С	38,4 (37,8—39)	37,2 (36,7—37,7)	< 0,01
Лейкоцитоз, · 10 ⁹ /л	16,2 (10,5—18,9)	12,7(7—16,5)	0,1

Примечание. p — достоверность между значениями 1-го и 3-го этапов.

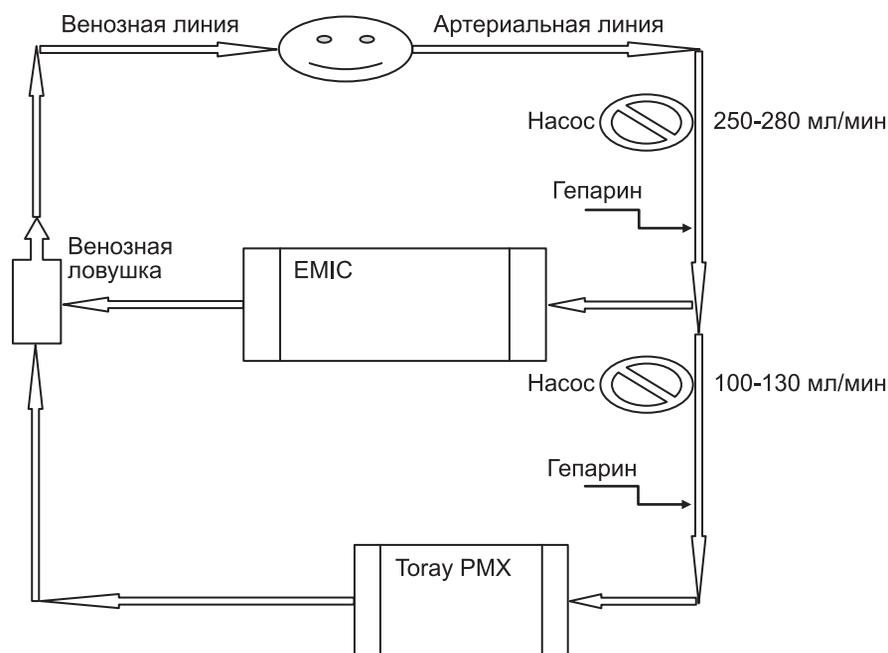


Схема экстракорпорального контура при совместном варианте проведения процедуры ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием фильтров EMiC2.

10—18 ЕД/кг/ч с целью поддержания АСТ в пределах 180—200 с.

Колонка для селективной гемоперфузии представляет собой адсорбент волоконистой структуры, изготовленный из полимиксина В, связанного ковалентно с α -хлороацетамидметилированным полистироном и полипропиленовым сопряженным волокном. Система радиального потока обеспечивает равномерное распределение крови и эффективное использование сорбента [23].

Методика проведения гемодиализа с использованием фильтра EMiC2. Процедуры проводили с использованием аппарата для гемодиализа 4008Н (Fresenius, Германия). При заполнении экстракорпорального контура фильтр Ultraflux EMiC2 промывался 1000 мл 0,9% раствора NaCl с добавлением 5000 ЕД гепарина.

Согласно протоколу исследования, каждому из 18 больных после проведения двух процедур селективной ЛПС-сорбции проводили по 2 процедуры гемодиализа с использованием сверхвысокопроницаемой мембраны EMiC2 длительностью 360 мин. Скорость кровотока поддерживалась в пределах 250—280 мл/мин, скорость диализата — 500 мл/мин. В качестве антикоагулянта применялся гепарин, доза которого подбиралась индивидуально для каждого больного в зависимости от исходного состояния свертывающей системы крови и показателей АСТ до и во время процедуры. Для поддержания АСТ в пределах 180—200 с требовалось 15—20 ЕД/кг/ч гепарина.

Ultraflux EMiC2 — диализатор с полисульфоновой мембраной с номинальным размером пор 40 кДа. Эффективная площадь поверхности мембраны составляет 1,8 м², толщина стенки капилляра — 35 нм, внутренний диаметр капилляра — 220 нм, объем заполнения фильтра — 130 мл. Усовершенствованная технология полых волнообразных волокон обеспечивает однородный поток диализата вокруг волокна, что увеличивает эффективность использования фильтра. При сравнении функциональности с другими диализаторами и гемофильтрами кривая просеивания веществ через мембрану EMiC2 наиболее приближена к проницаемости клубочковой мембраны почек. В отношении клиренса среднемолекулярных субстанций разрыв между функциональностью фильтра со сверхвысокопроницаемой мембраной и физиологической функцией почек наименьший. Этот фильтр обеспечивает высокий клиренс среднемолекулярного пула молекул, в частности большинства цитокинов, что положительно влияет на восстановление иммунного гомеостаза, при этом потери альбумина и факторов свертывания незначительны и легко восполнимы [24, 25]. Дальнейшую терапию ОПП проводили с помощью ежедневных процедур либо гемодиализа, либо гемодиализа-

ции on-line, но без применения фильтров со сверхвысокопроницаемыми мембранами.

Методика проведения совместных процедур ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием фильтров EMiC2. Поскольку у всех пациентов основной группы наблюдалось ОПП, требовавшее ЗПТ, 8 пациентам экстракорпоральную терапию было решено проводить сочетанно — в виде совместных процедур ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием фильтров EMiC2 в едином контуре. Согласно протоколу исследования, каждому из 8 больных проводили по 2 процедуры, длительностью не менее 8 ч. После первых 3 ч процедуры контур ЛПС-адсорбции отключался и продолжалась процедура гемодиализа.

Подготовка контуров ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием фильтров EMiC2 при проведении совместных процедур проводилась по вышеописанной схеме.

Основным экстракорпоральным контуром, подключающимся к пациенту, являлся гемодиализный контур. Артериальная (заборная) магистраль гемоперфузионного контура подключалась в контур гемодиализа на участке после насоса крови и до фильтра, а венозная (возвратная) линия — к порту венозной ловушки основного контура (см. схему).

Скорость кровотока в контуре для гемодиализа поддерживалась в пределах 250—280 мл/мин, поток диализата — 500 мл/мин, при этом давление в артериальной магистрали колебалось от -130 до -60 мм рт. ст., давление в венозной магистрали — от +60 до +150 мм рт. ст., трансмембранное давление — от +130 до +200 мм рт. ст. Программирование концентрации калия, натрия, бикарбоната, температуры диализата, скорости ультрафильтрации осуществлялось с учетом электролитных, кислотно-щелочных нарушений, волемического статуса и гемодинамики пациента.

Скорость кровотока в контуре для гемоперфузии поддерживалась в пределах 100—110 мл/мин, при этом отмечалось повышение давления в артериальной магистрали от +60 до +200 мм рт. ст., давление в венозной линии было в пределах от +70 до +100 мм рт. ст., трансмембранное давление варьировало от +100 до +180 мм рт. ст. Скорость кровотока была не выше 100—110 мл/мин для увеличения эффективности гемосорбции. В случае возрастания давления в артериальной магистрали контура гемоперфузии прибегали к снижению скорости кровотока в первом гемодиализном контуре до 200—240 мл/мин и сохраняли кровоток при ЛПС-адсорбции в рекомендуемых пределах.

После отключения контура ЛПС-адсорбции (через 180 мин) процедура гемодиализа с использованием EMiC2 продолжалась еще 5 ч, учитывая период снижения скорости кровотока в нем при совместной процедуре.

После завершения ЛПС-адсорбции, возврата крови из контура для гемоперфузии, процедура гемодиализа проводилась со стандартными параметрами со скоростью кровотока 260—280 мл/мин.

Постоянную антикоагуляцию обеспечивали суммарной дозой гепарина 20—25 ЕД/кг/ч с целью поддержания АСТ в пределах 180—200 с [26]. Учитывая возможные потери гепарина и на сорбционном картридже, и на сверхвысокопроницаемом фильтре, нами был выбран протокол проведения гепаринизации отдельно для каждого контура с учетом АСТ. При этом в контуре гемоперфузии необходимая доза гепарина была выше (10—20 ЕД/кг/ч), чем в контуре гемодиализа (10—15 ЕД/кг/ч). Дальнейшую терапию ОПП проводили аналогично протоколу последовательного применения экстракорпоральных процедур.

В ходе исследования не отмечено ни одного случая тромбирования экстракорпорального контура или развития кровотечения.

В процессе лечения проводился анализ клинического состояния больных: гемодинамических, респираторных, гематологических, биохимических и бактериологических показателей на следующих этапах: при совместном варианте проведения экс-

тракторпорального лечения — 1-й этап — до начала экстракорпорального лечения, 2-й — после его окончания, при последовательном варианте — 1-й этап — до начала первой процедуры селективной гемоперфузии, 2-й этап — до начала первой процедуры гемодиализа с ЕМiС2 и 3-й этап — после окончания цикла экстракорпоральной терапии сепсиса.

Лабораторные пробы брали в день проведения до начала экстракорпоральной терапии, затем на следующий день (спустя 12 ч) после завершения двух процедур ЛПС-сорбции (если терапия проводилась последовательно) и на следующий день после проведения двух сеансов гемодиализа с использованием фильтров ЕМiС или двух гибридных процедур, если терапия проводилась совместно. В контрольной группе лабораторные пробы брали в день постановки диагноза тяжелого сепсиса и исход — через 5 дней.

Результаты исследования и их обсуждение. В процессе исследования 18 пациентам было проведено по 2 процедуры ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием фильтров ЕМiС2 и 8 пациентам — по 2 совместные процедуры. Поскольку у всех пациентов было ОПП в составе СПОН, после завершения экстракорпорального цикла лечения сепсиса у них продолжалось проведение плановых сеансов ЗПТ.

Экстракорпоральную терапию начинали в среднем на 6-е сутки после оперативного вмешательства (от 4 до 13 сут) при появлении у пациентов признаков системного воспалительного ответа (лейкоцитоз с появлением молодых форм лейкоцитов либо лейкопения, лихорадка, повышение уровня прокальцитонина, эндотоксина, С-реактивного белка, подтвержденная микробиологически грамотрицательная инфекция) и прогрессирования ПОН.

В ходе проведения процедур экстракорпоральной терапии ни у одного из пациентов основной группы не отмечено ухудшения показателей гемодинамики, более того, наблюдалось их улучшение на фоне неизменных или уменьшающихся доз кардиотонической поддержки. В результате проведения ЛПС-адсорбций в сочетании с гемодиализом с использованием фильтров ЕМiС2 на всех этапах исследования сохранялась тенденция к повышению АД_{ср} (см. табл. 3). Так, исходный показатель АД_{ср} увеличился с 76 (65—81) до 90 (85—102) мм рт. ст. (на 34%). В процессе лечения у всех пациентов отмечался рост индекса оксигенации и к окончанию сеансов экстракорпоральной терапии эта разница составляла 28% (см. табл. 3). Это свидетельствует об улучшении оксигенирующей функции легких, что также подтверждалось рентгенологическим исследованием. Мы не наблюдали реакций гиперчувствительности при применении сорбционных колонок или сверхвысокопроницаемых мембран фильтра. Потери альбумина во время гемодиализа с использованием фильтров ЕМiС2 были незначительны и легковосполнимы, его концентрация снижалась в среднем на 1,7%. Исходя из вышесказанного, можно судить о безопасности применения комбинации процедур ЛПС-адсорбции с использованием колонок Тогаутухин-РМХ-Ф и гемодиализа с применением фильтра ЕМiС2 в комплексной терапии сепсиса у кардиохирургических больных.

Наряду с перечисленными параметрами в процессе проведения процедур оценивалась эффективность экстракорпоральной терапии в плане снижения патогенетической составляющей патологического процесса сепсиса на основании мониторинга динамики значений эндотоксина (LAL-тест, уровень активности эндотоксина ЕАА), прокальцитонина, медиаторов воспаления (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), бактериологического исследования крови и мокроты, а также общего клинического состояния пациентов.

Анализ полученных результатов показал статистически значимое снижение уровня активности эндотоксина на 19% (после 1-го этапа на 5 %) и концентрации эндотоксина на 75% (с 1,44 до 0,36 ЕД/мл) после проведения цикла

процедур экстракорпоральной терапии сепсиса. Снижение значений прокальцитонина в крови составило примерно 60% (после 1-го этапа 25%) (см. табл. 4), в то время как в контрольной группе в течение 4 сут интенсивной терапии уровень прокальцитонина снизился лишь на 26,24%.

На фоне проведения комбинированной экстракорпоральной терапии, помимо улучшения описанных ранее показателей, наблюдалось снижение концентрации медиаторов воспаления, в частности отмечено снижение концентраций IL-1 β на 18,6%, IL-6 на 16,6% и IL-10 на 50% от исходного уровня (см. табл. 4).

Благоприятное влияние процедур ЛПС-адсорбции на течение инфекционного процесса подтверждалось также динамикой лейкоцитоза и тенденцией к снижению температуры тела. После ЛПС-адсорбции гипертермия статистически значимо уменьшалась с 38,3°C (37,7—39,2°C) до 37,2°C (36,9—37,7°C), через сутки после окончания экстракорпорального лечения — с 38,3°C (37,7—38,9°C) до 37,2°C (36,7—37,6°C). В целом улучшалась картина периферической крови: уровень лейкоцитоза снизился после ЛПС-адсорбции с $17,5 \cdot 10^6/\text{л}$ (11,0—22,4 $\cdot 10^6/\text{л}$) до $14,2 \cdot 10^6/\text{л}$ (7,0—16,9 $\cdot 10^6/\text{л}$), после окончания экстракорпоральной терапии — с $17,1 \cdot 10^6/\text{л}$ (10,6—28,2 $\cdot 10^6/\text{л}$) до $13,4 \cdot 10^6/\text{л}$ (7,4—16,6 $\cdot 10^6/\text{л}$), количество незрелых форм нейтрофилов уменьшилось. В контрольной группе в результате проведенной в течение 4 сут стандартной интенсивной терапии температура тела практически не снижалась и составила 38°C (37,5—38,6°C) и 37,8°C (37,2—38,5°C), а уровень лейкоцитов снижался с $16,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (12,1—19,5 $\cdot 10^9/\text{л}$) до $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (9—14,3 $\cdot 10^9/\text{л}$).

Бактериологические исследования крови спустя 2—4 сут после проведения экстракорпоральной терапии у 83% больных основной группы дали отрицательные результаты, что в целом позволяет судить об эффективности комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений с применением комбинированных методик.

О положительной тенденции в клинической картине течения сепсиса на фоне сочетанной экстракорпоральной терапии можно судить по динамике снижения тяжести состояния по интегральной шкале SOFA на 23% с 13 (11—14) до 10 (8—13); $p = 0,007$.

Анализ результатов проведенного исследования показал тенденцию к увеличению 28-дневной выживаемости у пациентов основной группы. Так, этот показатель у пациентов с тяжелым сепсисом, у которых в комплексную интенсивную терапию была включена селективная гемоперфузия с использованием картриджей ТогаутухинTM-РМХ-Ф в сочетании с гемодиализом с использованием фильтров ЕМiС2, достигал 65% ($p = 0,22$), а среди пациентов контрольной группы 28-дневная выживаемость составила только 33,3%.

Сочетанное применение сорбционных и сверхвысокопроницаемых фильтрационных технологий направлено на элиминацию основного этиологического фактора грамотрицательной инфекции — ЛПС и коррекцию запущенного им каскада воспалительных реакций, патогенетически обуславливающих клиническую картину сепсиса. В рамках нескольких зарубежных и отечественных исследований продемонстрировано благоприятное влияние раздельных процедур либо селективной ЛПС-адсорбции, либо гемодиализа с использованием сверхвысокопроницаемых мембран ЕМiС2 на течение сепсиса.

В связи с тем что нами была предложена методика нового сочетанного применения ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров и в доступной нам литературе мы не нашли публикаций об аналогичном протоколе проведения экстракорпоральной терапии среди кардиохирургических боль-

ных с сепсисом, важно было оценить не только эффективность, но и безопасность этой методики.

Мы отметили улучшение показателей гемодинамики на фоне тенденции к снижению доз вазопрессорной и кардиотонической поддержки, хотя изменения последних были статистически незначимы. Схожие изменения описывают другие исследователи в работах по применению гемоперфузии с картриджом Toгамуxin™-PMX-F [27], а также использующие сверхвысокопроницаемые мембраны в интенсивной терапии сепсиса [13, 28]. Ряд авторов сообщают о положительных сдвигах основных гемодинамических показателей и параллельном статистически значимом снижении доз инотропных препаратов [29, 30]. Отсутствие значимого снижения доз симпатомиметических препаратов у наших пациентов можно объяснить исходной тяжестью сердечно-сосудистой патологии, большим объемом и травматичностью перенесенного хирургического вмешательства, длительностью искусственного кровообращения и ишемии миокарда, а также малым объемом выборки.

В ходе проведенного исследования нами был сделан вывод об улучшении оксигенирующей функции легких, возможно обусловленной уменьшением интенсивности инфилтративно-воспалительного процесса легочной ткани на фоне проводимой этиопатогенетической терапии. Наши данные согласуются с данными, представленными в ряде ранее опубликованных работ [31—33]. Keiji Oishi (Cytokine 2013) показал возможность частичной адсорбции волокнами PMX некоторых цитокинов и медиаторов воспаления, и этим он объяснял улучшение респираторного статуса, в основе чего лежит уменьшение интенсивности повреждения легочного эпителия, проницаемости сосудов, местной активации нейтрофилов. Улучшение состояния гемодинамики и оксигенации опосредованно связано с адсорбцией волокнами Toгамуxin™-PMX-F моноцитов и активированных нейтрофилов, молекул адгезии, ингибитора активатора плазминогена, воспалительных цитокинов и медиаторов воспаления. Селективная ЛПС-адсорбция с применением картриджа с иммобилизованным на них полимиксином В может способствовать уменьшению эндотелиального повреждения [30].

Об оптимизации течения инфекционно-септического процесса на фоне проводимой сочетанной экстракорпоральной терапии свидетельствуют снижение гипертермии, динамика значений прокальцитонина, уровня лейкоцитоза, которые также имели тенденцию к снижению после процедур, проведенных другими исследователями [31—33].

Для получения истинных результатов и с учетом рекомендаций некоторых авторов [6, 20, 34] оценка динамики эндотоксиновой нагрузки проводилась до процедур и спустя 12 ч после окончания лечения, поскольку для "перуравновешивания" концентраций эндотоксина необходим длительный период времени.

В настоящем исследовании статистически значимое снижение ЕАА составило с 0,74 до 0,59, а снижение концентрации эндотоксина по LAL-тесту — с 1,44 до 0,36 ЕУ/мл, аналогичное снижение концентрации эндотоксина (с 1,4 до 0,2) при ЛПС-адсорбции с использованием картриджа Alteco (Лунд, Швеция) у больных с тяжелым абдоминальным сепсисом показаны в исследовании В.В. Кулабухова и соавт. [35].

При проведении ЛПС-адсорбции с использованием картриджа Toгамуxin™-PMX-F многие авторы отмечают достоверное снижение уровня активности эндотоксина (с 0,69 до 0,43) после двух проведенных процедур [27, 36]. Положительная динамика в концентрации эндотоксина (снижение на 38%) у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком продемонстрирована в Европейском мультицентровом исследовании EUPHAS

[27]. В исследовании MEDIC, проведенном в Европе и Северной Америке среди пациентов отделений интенсивной терапии, средний уровень ЕАА после применения селективной ЛПС-адсорбции снизился с исходного уровня 0,65 до 0,45, измеренного спустя 12 ч после лечения. Снижение уровня эндотоксина, измеренного методом ЕАА, в среднем на 26,1% по расчету авторов идентично 50—100-кратному снижению концентрации ЛПС. Исходя из этого, можно судить об аналогичном уровне снижения этого показателя и в нашем исследовании [20].

Однако элиминация эндотоксина из циркулирующей крови при уже запущенном каскаде воспалительных реакций не может привести к полному регрессу патологического процесса или этот процесс происходит достаточно длительно, поскольку присутствующее в крови биологически активные медиаторы продолжают поддерживать ССВР. Более того, далее происходит глубокая дисрегуляция циркулирующих иммунных модуляторов, ответственных в итоге за повреждение клеток и тканей организма.

Оценивая динамику изменений выброса циркулирующих медиаторов воспаления в процессе проведения комбинации процедур селективной ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием фильтров со сверхвысокопроницаемыми мембранами EMiC2, можно говорить о тенденции к восстановлению иммунного баланса. Зарубежные авторы сообщают о заметном снижении концентрации цитокинов как после сорбционной терапии [37, 38], так и при экстракорпоральных методах с применением сверхвысокопроницаемых мембран [39]. Некоторые авторы связывают улучшение функции органов и прерывание прогрессирования полиорганной недостаточности вследствие элиминации циркулирующих проапоптотических факторов и активных медиаторов, индуцирующих поражение различных органов и систем [40].

В целом использование сочетания селективной гемоперфузии с применением картриджа Toгамуxin™-PMX-F и гемодиализа с применением сверхвысокопроницаемого фильтра EMiC2 в комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений оказывает благоприятное влияние на гемодинамику и функцию отдельных органов, а также способствует повышению 28-дневной выживаемости больных сепсисом. Среди наших пациентов в основной группе этот показатель составил 65%, в контрольной — 33%. По данным, полученным в исследовании EUPHAS, 28-дневная выживаемость в группе больных, в интенсивную терапию которых была включена только гемоперфузия PMX, составляла 66,5%, тогда как в группе с консервативной терапией этот показатель не превышал 38,5% [27].

ВЫВОДЫ

1. Применение комбинации ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием EMiC2 у пациентов с тяжелым сепсисом после кардиохирургических операций является гемодинамически безопасным, эффективным и патогенетически обоснованным методом экстракорпоральной гемокоррекции.

2. Отмечено позитивное влияние терапии на гемодинамику, оксигенирующую функцию легких, оптимизацию течения инфекционно-септического процесса с тенденцией к снижению температуры тела, лейкоцитоза, количества незрелых форм нейтрофилов.

3. Позитивное влияние сочетанной экстракорпоральной терапии на показатели иммунного гомеостаза выразилось в снижении пиковых концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, концентрации и активности эндотоксина, прокальцитонина.

4. Включение в комплексную интенсивную терапию больных с тяжелым сепсисом комбинированных методик этиопатогенетической экстракорпоральной гемокоррекции может способствовать увеличению выживаемости критически тяжелых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Melamed A., Sorvillo Fr.J. The burden of sepsis associated mortality in the United States from 1999-2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit. Care*. 2009; 13: R28.
- Michalopoulos A.A., G.G., Geroulanos S.S. Severe sepsis in cardiac surgical patients. *Eur. J. Surg.* 1998; 164 (3): 217—22.
- Cavalcanti D.O., Bosco J.O., Rogerio F.F.S., Soares S.M., Janstk D.S.E., Tabosa S.E.S. et al. Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: Problem description. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 94 (3): 332—36.
- Guadagni G., Cruz D., Shoji H., Ronco C. et al. Toraymyxin and other endotoxin adsorption systems. *Crit. Care Neph.* 2009; ch. 284: 1557—60.
- Klein D.J., Briet F., Nisenbaum R., Romaschin A.D., Mazer C.D. Endotoxemia related to cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of infection after cardiac surgery: a prospective observational study. *Crit. Care*. 2011; 15 (1): R69.
- Romaschin A.D., Klein D.J., John C., Marshall J.C. Bench-to-bedside review: Clinical experience with the endotoxin activity assay. *Crit. Care*. 2012; 16: 248.
- Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho T., Aoe K., Ogata Y., Katayama H. et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine*. 2013; 61: 84—9.
- Bone R.C. 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: 680—7.
- Adib-Conquy M., Cavaillon J.M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (1): 36—47.
- Ronco C. Interpreting the mechanism of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif. Organ.* 2003; 27: 792—801.
- Хаасе М., Белломо Р., Моргера С, Болдуин И., Бойс Н. Высокопроницаемые мембраны в терапии сепсис-ассоциированного острого повреждения почек. В кн: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., ред. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М.: НИЦСХ им А.Н. Бакулева РАМН; 2009.
- Panagiotou A., Gaiao S., Cruz D.N. Extracorporeal therapies in sepsis. *J. Intensive Care Med.* published online 2011 <http://jic.sagepub.com/content/early/2011/10/22/0885066611425759>
- Haase M., Bellomo R., Baldwin I., Haase-Fielitz A., Fealy N., Davenport P. et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (2): 296—304.
- Naka T., Haase M., Bellomo R. Super high-flux' or 'high cut-off' hemofiltration and hemodialysis *Contrib. Nephrol.* 2010; 166: 181—9.
- Lee D., Haase M., Haase-Fielitz A., Paizis K., Goehl H., Bellomo R. A pilot, randomized, double-blind, cross-over study of high cut-off versus high-flux dialysis membranes. *Blood Purif.* 2009; 28 (4): 365—72.
- Morgera S., Haase M., Kuss T., Vargas-Hein O., Zuckermann-Becker H., Melzer C. et al. Pilot study on the effects of high cut-off hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 2099—104.
- Morgera S., Klonower D., Rocktäschel J., Haase M., Priem F., Ziemer S. et al. TNF-alpha elimination with high cut-off haemofilters: a feasible clinical modality for septic patients? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (7): 1361—9.
- Morgera S., Slowinski T., Melzer C., Sobotke V., Vargas-Hein O., Volk T. et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43 (3): 444—53.
- Atan R., Crosbie D., Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of the literature. *Blood Purif.* 2012; 33 (1—3): 88—100.
- Marshall J.C., Foster D., Vincent J.L., Cook D.J., Dellinger R.P. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: Results of the MEDIC study. *J. Infect. Dis.* 2004; 190: 527—34.
- Mencacci A., Leli C., Cardaccia A., Meucci M., Moretti A., D'Alò F. et al. Procalcitonin predicts real-time PCR results in blood samples from patients with suspected sepsis. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e53279.
- Su L., Han B., Liu C., Liang L., Jiang Z., Deng J. et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2012; 18 (12): 157.
- Тэни Т., Хисатака Шоджу и др. Эндотоксемия и эндотоксинальный шок. Патогенез, диагностика и лечение / Под ред. К. Ронко, П. Пиччинни, М.Г. Рознер. М.: издатель И.В. Балабанов; 2012.
- Naka T., Haase M., Bellomo R. Super high-flux' or 'high cut-off' hemofiltration and hemodialysis. *Contrib. Nephrol.* 2010; 166: 181—9.
- Schmidt J.J., Hafer C., Clajus C., Hadem J., Beutel G., Schmidt B.M., Kielstein J.T. New high-cutoff dialyzer allows improved middle molecule clearance without an increase in albumin loss: A clinical crossover comparison in extended dialysis. *Blood Purif.* 2012; 21: 34 (3—4): 246—52.
- Yaroustovsky M.B., Gelfand B., Popok Z., Abramyan M., Nazarova E., Yakovleva I., Popov D.A., Plyushtch M. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis. *Crit. Care*. 2008; 12 (Suppl. 2): 178.
- Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2009; 301: 2445—52.
- Lee D., Haase M., Haase-Fielitz A., Paizis K., Goehl H., Bellomo R. A pilot, randomized, double-blind, cross-over study of high cut-off versus high-flux dialysis membranes. *Blood Purif.* 2009; 28 (4): 365—72.
- Vincent J., Laterre P., Cohen J., Burchard H., Bruining H., Lerma F. et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock*. 2005; 23: 400—5.
- Mitaka C., Tsuchida N., Kawada K., Nakajima Y., Imai T., Sasaki S. A longer duration of polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion improves pulmonary oxygenation in patients with septic shock. *Shock*. 2009; 32 (5): 478—83.
- Kushi H., Miki T., Okamoto K., Nakahara J., Saito T., Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized Polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care*. 2005; 9: R653—61.
- Casella G., Monti G., Terzi V., Pulici M., Ravizza A., Vesconi S. Terapie "non-convenzionali" nello shock settico refrattario: esperienza clinica con Polymyxin B. *Minerva Anestesiol.* 2006; 72 (Suppl. 1): 63—7.
- Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho T., Aoe K., Ogata Y., Katayama H. et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine*. 2013; 61: 84—9.
- Yaguchi A., Yokota M., Goto T., Takeda M., Moroi R., Harada T., Namiki M. Polymyxin B-direct hemoperfusion therapy contributes to oxygen delivery in septic patients. *Crit. Care*. 2012; 16 (Suppl. 3): P57.
- Кулабухов В.В., Чижов А.Г., Кудрявцев А.Н. Селективная липополисахаридная гемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии грамотрицательного сепсиса. *Неотложная медицина*. 2010; 3.
- Monti G. PMX use for endotoxemic critically ill patients. *Crit. Care*. 2008; 12 (Suppl. 2): 134.
- Zagli G., Bonizzoli M., Spina R. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anestesiol.* 2010; 76 (6): 405—12.
- Kojika M., Sato N., Yaegashi Y., Suzuki Y., Suzuki K., Nakae H., Sigeatu Endo S. Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): Evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Ther. Apheres. Dialys.* 2006; 10 (1): 12—8.
- Haase M., Bellomo R., Baldwin I., Haase-Fielitz A., Fealy N., Davenport P. et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (2): 296—304.
- Wan L., Bellomo R., Di Giantomasso D., Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin. Crit. Care*. 2003; 9 (6): 496—502.

Поступила 10.06.13