

Г.Г. АДАМАШВИЛИ, М.А. ДГЕБУАДЗЕ, Е.В. ШВАНГИРАДЗЕ, И.А. КОРИНТЕЛИ

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Тбилисский государственный медицинский университет,

Республика Грузия

**Цель.** Оценить эффективность плазмафереза при лечении хирургического сепсиса с полиорганной недостаточностью.

**Материал и методы.** Обследовано 26 пациентов в возрасте 0–12 лет, находившихся на лечении в педиатрической клинике ТГМУ в 2000–2005 гг., у которых был диагностирован хирургический сепсис с полиорганной недостаточностью. Пациенты были распределены на следующие возрастные группы: новорожденные, грудные, в возрасте от 3-х до 7 лет и от 7 до 12 лет. В каждой возрастной группе дети были рандомизированы в две подгруппы: пациенты, которые получали стандартное лечение и пациенты, которым вместе со стандартным лечением проводился и плазмаферез.

**Результаты.** Плазмаферез препятствует прогрессированию дисфункции органов у детей всех возрастных групп с хирургическим сепсисом и его применение позволяет снизить летальность пациентов.

**Заключение.** Плазмаферез является безопасным и эффективным средством комплексного лечения детей с хирургическим сепсисом.

*Ключевые слова:* хирургический сепсис, полиорганная недостаточность лечение, плазмаферез

**Objectives.** To evaluate the therapeutic efficacy of plasmapheresis in treatment of surgical sepsis and multiple organ insufficiency.

**Methods.** 26 patients 0–12 years of age (newborns, infants, 3–7 and 7–12 years of age), admitted to Tbilisi State Medical University Pediatric Hospital in 2001–2005 with surgical sepsis and multiple organ insufficiency were investigated. The patients were randomized into two groups: patients, who receive plasmapheresis in addition to the conventional treatment and patients, who receive standard sepsis treatment only.

**Results.** Plasmapheresis obstacles the progression of the organ dysfunction in patients of all investigated age groups with surgical sepsis and its application permits to decrease patient's mortality.

**Conclusions.** Plasmapheresis is an effective and safe addition to the conventional treatment of surgical sepsis in children.

*Keywords:* treatment of surgical sepsis, multiple organ insufficiency, plasmapheresis

### Введение

Несмотря на достигнутые на сегодняшний день определенные успехи в лечении сепсиса, пока еще не существует надежной эффективной терапии и показатель летальности от сепсиса остается высоким – в пределах 28–50%, а в некоторых случаях достигает 80% [1, 2]. По мнению ряда авторов, в лечении сепсиса особое внимание должно уделяться таким методам, которые могут одновременно воздействовать на несколько ключевых звеньев патогенеза и уменьшить степень дисфункции органов [3, 4]. Одним из таких методов является плазмаферез [5, 6, 7, 8]. Использование плазмафереза при лечении сепсиса имеет двойную основу: общую и специфическую. Общая основа подразумевает, с одной стороны, уменьшение излишней концентрации про- и антиинфламационных и коагуляционных цитокинов и медиаторов в крови [9,

10, 11, 12, 13, 14], а с другой, – восстановление уровня дефицитных компонентов [15]. Специфическая основа связана с лечением тромботической микроангиопатии как важного патофизиологического звена данного заболевания [16, 17, 18]. Соответственно, за последние годы снова возрос интерес к использованию плазмафереза при лечении сепсиса и полиорганной недостаточности у детей [19].

**Целью** настоящей работы являлось изучение эффективности плазмафереза при комплексном лечении педиатрических пациентов разных возрастных групп с хирургическим сепсисом, с учетом новой классификации и диагностических критериев.

### Материал и методы

В исследование включено 26 пациентов, находившихся на лечении в педиатрической кли-

нике ТГМУ в 2000–2005 гг. У каждого пациента отмечалась хирургическая патология, на фоне которой был диагностирован сепсис с полиорганной недостаточностью, и они были направлены в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники. Пациенты были распределены на следующие возрастные группы: новорожденные (11), грудные (2), от 3-х до 7 лет (5) и от 7 до 12 лет (8). В каждой возрастной группе дети были разделены в две подгруппы: пациенты, которые получали стандартное лечение (контрольная подгруппа) и пациенты, которым вместе со стандартным лечением проводился и плазмаферез (основная подгруппа). Стандартное лечение сепсиса проводилось с учетом рекомендации международного совета экспертов [20]. Плазмаферез осуществлялся по предложенной методике [21], дискретно, центрифугированием. Данная методика дает возможность с использованием экстракорпорального контура и аппаратуры одного и того же типа в широком диапазоне изменять объем эксфузированной крови, что важно при осуществлении терапевтического плазмообмена у пациентов разных возрастных групп, так как объем циркулирующей крови (ОЦК) варьирует в широких пределах.

Сосудистое обеспечение осуществлялось путем катетеризации одной из центральных вен. Преимущество отдавали катетеризации бедренной вены, которая характеризуется минимальными осложнениями. К катетеру подсоединялся экстракорпоральный контур, сборка которого осуществлялась непосредственно у постели пациента в асептических условиях. Параллельно выполняли катетеризацию одной периферийной вены, которая использовалась для медикаментозной поддержки процедуры и выполнения текущих назначений.

Во время процедуры в экстракорпоральном контуре использовался метод региональной стабилизации крови, в частности контур промывали гепаринизированным раствором, концентрация которого равнялась 5 ед/мл. Для промывания контура во время одной операции использовали не более 100 мл такого раствора.

В течение одной операции плазмаферез проводился обмен 40% объема циркулирующей плазмы пациента. Операции повторялись с интервалом 18 часов, и курс лечения составлял 3 операции. Таким образом, в течение одного курса (3 дня) осуществлялся обмен 120% объема циркулирующей плазмы

100%-е восполнение эксфузированной плазмы осуществлялось криоплазмой одноименной группы крови и резуса здорового донора. Каждая операция включала два последовательных цикла плазмафереза. Во время каждого цикла происходил обмен 20% циркулирующей плазмы с использованием методики контролируемой гемодилюции. В частности, во время проведения каждого цикла в цитратный контейнер эксфузировалось 10% объема циркулирующей крови пациента, далее ему переливалось такое же количество криоплазмы донора, после чего в тот же контейнер снова эксфузировалось 10% ОЦК.

В экстракорпоральном контуре для контроля и объема, и скорости движения как крови, так и инфузионных препаратов использовался перистальтический насос класса Flo-Guard 6200 фирмы Baxter.

Таким образом, в цитратном контейнере собиралось 20% ОЦК пациента. После этого контейнер отсоединяли от экстракорпорального контура и центрифугировали с целью сепарации плазмы и форменных элементов крови.

В нашей работе, мы использовали 450 мл двухобъемный стандартный пластиковый цитратный контейнер фирмы Baxter, который содержал антикоагулянт CPDA-1. Следует отметить, что, в связи с вариабельностью однократно эксфузируемого объема крови у детей разных возрастных групп, в каждом конкретном случае из контейнера извлекали лишнее количество цитрата.

Центрифугирование осуществлялось в рефрижераторной центрифуге класса RC3B. Использовались следующие режимы: температура 1–6°C, скорость вращения – 5000 об/мин, время центрифугирования – 5 мин. Сепарированная в результате центрифугирования плазма, эксфузировалась из цитратного контейнера плазмоэкстрактором класса 842-01 фирмы Cutter Laboratories.

Параллельно режиму сепарации пациенту переливался оставшийся объем криоплазмы, а в конце цикла – концентрат собственных элементов крови, который предварительно разбавлялся физиологическим раствором с целью уменьшения гематокрита, улучшения реологических свойств и уменьшения потери аутоэритроцитов в экстракорпоральном контуре.

Продолжительность каждого цикла плазмафереза составлял 180 мин, а операции в целом – примерно 6 часов. Цель вышеописанной методики заключалась в увеличении экономической

эффективности на фоне сохранения терапевтических качеств плазмафереза и превенции такого осложнения, каким является гиповолемия, к которой особенно чувствительны пациенты с сепсисом в детском возрасте.

С целью предотвращения цитратной интоксикации пациентам на каждые 100 мл инфузированных аутоэритроцитов внутривенно вводился 1 мл 10% раствор глюконата кальция. Превенцию гипотермии проводили согреванием пациентов и инфузионных препаратов, а анемии, гипопротейнемии и тромбоцитопении – путем тщательного контроля гемоглобина, гематокрита, общего белка крови, тромбоцитов и в случае надобности восполнением дефицита соответствующими продуктами крови.

Диагноз и оценка общего состояния пациентов осуществлялась с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, имеющиеся в арсенале современной медицины.

Оценку степени недостаточности органов пациентов осуществляли использованием педиатрического логистического индекса (PELOD) дисфункции органов [22]. Для определения влияния плазмафереза на степень недостаточности органов, сопутствующей тяжелому сепсису, PELOD показатели определяли в основной подгруппе перед процедурой (+ контроль) и после окончания процедуры (не позднее 24 часов – ++ контроль), а в контрольной подгруппе – после определения диагноза и на 4-ый день лечения соответственно. В основной и контрольной подгруппах подсчитывались ΔPELOD показатели, которые представляли разницу PELOD баллов полученных в + и ++ контрольных точках. Полученная в результате наблюдения информация регистрировалась в компьютере класса IBM-PC в базе данных, созданных одним из авторов (Г. А. Адамашвили) на основе MS Access. Информация статистически обработана программой SPSS for Windows 11.5.

### Результаты и обсуждение

В общем контингенте пациентов основной группы было зафиксировано статистически достоверное уменьшение показателя недостаточности органов и систем, измеренного PELOD индексом, на 18,6% (2,1/11,3)  $p=0,012$ . Похожая динамика наблюдалась во всех возрастных группах, кроме новорожденных, где PELOD показатель степени недостаточности вырос на 0,3 пун-

кта. Важно отметить, что у пациентов от 1-го месяца до 1-го года было отмечено самое выраженное снижение индекса степени недостаточности органов. В общем контингенте пациентов контрольной группы было зафиксировано статистически достоверное увеличение показателя недостаточности органов и систем, измеренного PELOD индексом, на 3,6 пункта  $p<0,001$ . Аналогичная динамика была получена во всех возрастных группах, кроме пациентов 3–7 лет, где индекс степени недостаточности уменьшился на 0,1 пункта. К тому же данное изменение нельзя считать статистически достоверным. Важно отметить, что увеличение PELOD-индекса в контрольной группе было как статистически достоверным, так и клинически значимым и отражало повышение вероятности летального исхода пациентов на 19%.

Неоднородность эффектов плазмафереза у новорожденных и детей старших возрастных групп должно быть обусловлено рядом обстоятельств. С одной стороны у младенцев к моменту инициирования плазмафереза отмечались более высокие показатели тяжести заболевания, выраженные индексом PELOD по сравнению с пациентами других возрастных групп. Следовательно, у новорожденных с хирургическим сепсисом целесообразно было бы включить плазмаферез в комплекс лечебных мероприятий на более ранней стадии заболевания. С другой стороны, нужно учесть методологические особенности данной процедуры. Известно, что после плазмафереза часто проявляется эффект «рикошета», который характеризуется определенным ухудшением состояния больного, следующее за первоначальным улучшением [21]. Появление данного эффекта обусловлено ремобилизацией токсинов и медиаторов из межклеточного пространства в кровь. Оно проявляется тем четче, чем больше удельный объем межклеточной жидкости; соответственно, эффект рикошета должен быть максимально выражен у новорожденных. В таких случаях целесообразно проводить повторные сеансы плазмафереза, вплоть до стабильного улучшения состояния больного, что не было сделано в нашем исследовании. Примечательно, что некоторые авторы пользовались в среднем одиннадцатидневным курсом плазмафереза для лечения новорожденных с тромбоцитопенией и полиорганной недостаточностью [16].

Нужно отметить, что нами не было зафиксировано ни одного случая серьезного ослож-

нения плазмафереза. У одного пациента, на фоне инфузии донорской криоплазмы соответствующей группы и резуса, наблюдалось индивидуальная непереносимость в виде аллергических реакции немедленного типа, которые были купированы одноразовыми внутривенными инъекциями антигистаминовых или глюкокортикостероидных препаратов.

### Выводы

1. Плазмаферез является безопасным и эффективным средством комплексного лечения детей с хирургическим сепсисом.

2. Плазмаферез препятствует прогрессированию дисфункции органов у детей с хирургическим сепсисом, уменьшает педиатрический логистический индекс дисфункции органов (PELOD) и снижает летальность.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Zeni, F. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment / F. Zeni, B. Freeman, C. Natanson // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25, N 7. – P. 1095-1100.
2. The increasing burden of severe sepsis in US children / R. S. Watson [et al.] // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, N 12. – P. A8.
3. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R. C. Bone // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24, N 7. – P. 1125-1128.
4. Opal, S. M. Clinical trials for severe sepsis. Past failures, and future hopes / S. M. Opal, A. S. Cross // Inf. Dis. Clin. N. Am. – 1999. – Vol. 13, N 2. – P. 285-297.
5. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome / J. H. Reeves [et al.] // Crit Care Med. – 1999. – Vol. 27, N 10. – P. 2096-2104.
6. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial / S. John [et al.] // Nephrol. Dial Transplant. – 2001. – Vol. 16, N 2. – P. 320-327.
7. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis / L. Cole [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30, N 1. – P. 100-106.
8. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock / C. Ronco [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30, N 6. – P. 1250-1255.
9. Hjorth, V. Plasmapheresis as part of the treatment for septic shock / V Hjorth, G. Stenlund // Scand. J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 32, N 5. – P. 511-514.
10. Stegmayr, B. G. The presence of superantigens and complex host responses in severe sepsis may need a broad therapeutic approach / B. G. Stegmayr // Therapeutic. Apheresis. – 2001. – Vol. 5, N 2. – P. 111-114.
11. Stegmayr, B. G. Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome / B. G. Stegmayr // Therapeutic. Apheresis. – 2001. – Vol. 5, N 2. – P. 123-127.
12. Current topics on cytokin removal technologies / K. Matsuda [et al.] // Therapeutic. Apheresis. – 2001. – Vol. 5, N 4. – P. 306-314.
13. Nakae, H. Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients / H. Nakae, Y. Asanuma, K. Tajimi // Therapeutic. Apheresis. – 2002. – Vol. 6, N 6. – P. 419-424.
14. Endotoxin and cytokin removal in sepsis / C. Tella [et al.] // Therapeutic. Apheresis. – 2002. – Vol. 6, N 2. – P. 109-115.
15. On the use of liquid stored or crioprecipitate-poor plasma in plasma exchange / B. Stegmayr [et al.] // Immune and Metabolic Aspects of Therapeutic Blood Purification Systems / L. C. Smeby, S. Jorstad, T. E. Wideroe. – Basel: Karger, 1986. – P. 117-121.
16. Microvascular thrombosis in pediatric multiple organ failure: is it a therapeutic target? / T. Nguyen [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 2, N 3. – P. 187-196.
17. Biochemical and pathologic evidence of thrombotic microangiopathy in children with thrombocytopenia associated multiple organ failure / T. Nguyen [et al.] // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, N 12. – P. A10.
18. The tissue factor and plasminogen activator inhibitor type 1 response in pediatric sepsis induced multiple organ failure / J. Green [et al.] // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 87, N 2. – P. 218-23.
19. Venkataraman, R. Clinical review: Extracorporeal blood purification in severe sepsis / R. Venkataraman, S. Subramanian, J. A. Kellum // Crit. Care. – 2003. – Vol. 7, N 2. – P. 139-145.
20. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30, N 4. – P. 536-555.
21. Костюченко, А. Л. Эфферентная терапия / А. Л. Костюченко. – СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. – 432 с.
22. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies / S. Leteurtre [et al.] // Med. Decis Making. – 1999. – Vol. 19, N 4. – P. 399-410.

### Адрес для корреспонденции

0177, Грузия,  
г. Тбилиси, пр. Важа Пшавела, 33,  
Тбилисский государственный  
медицинский университет,  
департамент нормальной анатомии человека,  
тел. раб.: +99532 54-25-38,  
e-mail: illusion\_ia2001@ yahoo.com,  
Дгебуадзе М.А.

Поступила 29.12.2010 г.