

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

А.М. Фомин, А.В. Ватазин, Е.Е. Круглов, Р.В. Кошелев, А.Н. Чемерис

ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Проведено изучение эффективности различных видов гемофильтрации у больных с полиорганной недостаточностью на фоне гнойно-септических заболеваний органов брюшной полости. Представлены результаты лечения 163 больных с тяжелыми гнойно-септическими заболеваниями. Дана сравнительная характеристика интермиттирующей, полупродленной и продленной гемофильтрации на фоне изучения динамики уровня эндогенной интоксикации маркеров воспаления.

Ключевые слова: гемофильтрация, полиорганная недостаточность, эндотоксикоз, сепсис.

COMPARATIVE ESTIMATION OF DIFFERENT HEMOFILTRATION METHODS EFFICACY IN PATIENTS WITH MULTIPLE ORGAN FAILURE ASSOCIATED WITH PYOSEPTIC COMPLICATIONS OF ABDOMINAL DISEASES

A.M. Fomin, A.V. Vatazin, E.E. Kruglov, R.V. Koshelev, A.N. Chemeris

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Studying efficacy of different hemofiltration modalities in patients with multiple organic inadequacies was carried out against the background of pyoseptic abdominal diseases. Results of treatment of 167 patients with severe pyoseptic diseases are presented. Comparative features of intermitting, semi-extended, and extended hemofiltration were defined along with studying dynamics of endogenous intoxication levels of inflammation markers.

Key words: hemofiltration, multiple organ failure, endotoxiosis, sepsis.

Известно, что у больных перитонитом развивается комплекс неспецифических реакций организма, ведущих к системной или органной недостаточности, которые объединяются термином «полиорганная недостаточность» [2, 3, 5, 7, 11]. Летальность при полиорганной недостаточности (ПОН) у больных перитонитом остается высокой и достигает 50-70%, а при поражении трех и более систем приближается к абсолютной [2, 3, 5, 7, 9, 12].

Основным звеном в патогенезе ПОН является системный воспалительный ответ, сопровождающийся чрезмерным выбросом провоспалительных цитокинов, эндогенных медиаторов, свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов и других токсических метаболитов [1, 8, 10, 17].

На современном этапе при критических состояниях применение эфферентных методов является общепризнанным. Однако вопрос о выборе метода экс-

тракорпоральной детоксикации, сроках и кратности проведения по сей день остается открытым, что, к сожалению, приводит к двум крайностям: применению экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) без значимых показаний и наоборот, полному неприятию методов ЭКД, так называемый «нигилизм к детоксикации». Несмотря на имеющиеся положительные результаты, полученные при применении фильтрационных и сорбционных методов детоксикации, проблемы, возникающие при лечении ПОН, остаются нерешенными.

Учитывая сложный механизм развития ПОН, в настоящее время продолжают поиски оптимального метода экстракорпоральной гемокоррекции, который сможет прервать каскадный патологический цикл системного воспалительного ответа [13, 14, 18, 19]. Проведенные исследования показали высокую эффективность гемофильтрации при ПОН у больных с перитонитом, абдоминальным сепсисом, панкрео-

некрозом в фазе гнойных осложнений, множественными абсцессами брюшной полости, забрюшинными флегмонами. Гемофильтрацию применяют в комплексе с хирургической санацией гнойного очага, респираторной поддержкой, рациональной антимикробной и инфузионной терапией, иммуномодуляцией и др. [1, 2, 3, 4, 8, 9, 12, 14, 15, 16]. Вместе с тем, до настоящего времени дискутируются основные технические параметры гемофильтрации, касающиеся скорости фильтрации, длительности ее проведения, кратности, интервалов между повторными сеансами и др.

В начале 2000-х гг. после публикации результатов исследования С. Ronco и соавт. о положительном эффекте гемофильтрации со скоростью ультрафильтрации 35 мл/кг/ч у больных с острой почечной недостаточностью, впервые появилось представление о «дозе гемофильтрации» [16]. В дальнейшем был введен новый термин – «высокообъемная гемофильтрация» и ее разновидности: постоянная высокообъемная, обеспечивающая скорость ультрафильтрации 50-70 мл/кг/ч в течение 24 часов, и перемежающаяся высокообъемная – со скоростью ультрафильтрации 100-120 мл/кг/ч в течение 4-8 часов [12, 19, 20]. Увеличение дозы гемофильтрации с 20 до 35-60 мл/кг/ч, по данным Р. Piccini и соавт., достоверно увеличивает выживаемость больных на 16-25% [14].

Поиск оптимальной дозы гемофильтрации продолжается по настоящее время. Так, О. Joannes-Boyau и соавт. заканчивают сравнительный анализ (IVOIRE) применения гемофильтрации в дозе 35 и 70 мл/кг/ч¹. В настоящее время проведены исследования у 480 больных с септическим шоком и острым повреждением почек по критериям RIFLE, однако окончательные сравнительные результаты еще не опубликованы. Вместе с тем, исследование IVOIRE, в отличие от данных С. Ronco и соавт. [16], септические больные которых получали дозу 45 мл/кг/ч, возможно, покажет увеличение выживаемости в группе с более высокой дозой гемофильтрации – 70 мл/кг/ч.

В связи с этим в настоящей работе мы провели сравнительную оценку эффективности интермиттирующей, полупродленной и продленной методик гемофильтрации у хирургических больных с ПОН на фоне гнойно-септических осложнений заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование и лечение 163 больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости и

клинико-лабораторными проявлениями полиорганной недостаточности.

Больные составили три группы: в 1-й группе пациенты получали лечение интермиттирующей гемофильтрацией, во 2-й проводилась полупродленная гемофильтрация, в 3-й применялась продленная гемофильтрация. Во всех трех группах во время проведения гемофильтрации скорость кровотока составляла 180-220 мл/мин, применялся режим постдилюции. Гепарин вводили по общепринятой методике – 2000-2500 ЕД болюсно до начала гемофильтрации, далее 600-1000 ЕД/ч в виде постоянной инфузии с прекращением подачи гепарина за 1-2 часа до окончания гемофильтрации. В ходе процедуры оценку адекватности гипокоагуляции проводили по двум параметрам: времени активированного свертывания (BAC) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Адекватной антикоагуляцией считали при значениях BAC в пределах 180-200 с, АЧТВ – при 150-180% от исходного уровня.

Процедуру проводили на аппаратах «Hygieia Ultima» и «Hygieia Plus» фирмы «KIMAL». Скорость ультрафильтрации или доза гемофильтрации в среднем составляла 35 мл/кг/ч. Использовали стандартные гемофильтры на основе синтетической мембраны из полисульфона, замещающие растворы «Primasol» и «Kalilactasol» с концентрацией калия 2 и 4 ммоль/л. Процедуру выполняли по веновенозному контуру через двух- или трехпросветный диализный катетер.

В 1-й группе, где применялась интермиттирующая гемофильтрация, исследования проведены у 111 больных (58 мужчин и 53 женщины). Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II составила 24,3±2,6 балла, по шкале полиорганной дисфункции MODS – 12,1±1,71 баллов, по шкале SOFA – 10,2±1,2 баллов.

Во 2-й группе, где проводилась полупродленная гемофильтрация, исследования проведены у 29 больных (19 мужчин и 10 женщин). Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II к началу процедур составила 26,2±3,4 балла. Оценка по шкалам полиорганной дисфункции MODS – 13±1,2 балла, SOFA – 9,5±1,6 балла.

В 3-й группе, где выполнялась продленная гемофильтрация, исследования проведены у 23 больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости (15 мужчин и 8 женщин). Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II составила 23,7±3,18 баллов, тяжесть полиорганной дисфункции по шкале MODS – 13,2±1,91 баллов, по шкале SOFA – 10,2±1,29 баллов.

Перитонит и другие гнойно-септические осложнения явились осложнениями острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у 49 больных (30,06%), травмы органов брюшной полости – у 26 (15,95%), акушерско-гинекологической патологии – у 21 больной (12,9%). У 16 больных (9,81%) перитонит

¹ Joannes-Boyau O., Honore P.M., Boer W. et al. The IVOIRE Study. Description of the methodology and the design used. Electronic Supplement Material: NCT00241228.

явился осложнением плановых операций на органах брюшной полости (табл. 1).

При поступлении в МОНИКИ у всех больных были клиничко-лабораторные проявления ПОН (табл. 2): токсическая энцефалопатия в сочетании с недостаточностью одного органа или системы была у 59 больных (36,19%), в сочетании с недостаточностью двух органов или систем – у 45 (27,6%), трех органов или систем – у 29 (17,8%), четырех – у 18 (11%), пяти – у 8 (4,9%), в сочетании с недостаточностью шести органов и систем была у двух больных (1,2%).

Данные табл. 1 и 2 свидетельствуют о том, что причины гнойно-септических осложнений и структура ПОН в трех группах были идентичными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительную оценку интермиттирующей, полупродленной и продленной гемофильтрации проводили ориентируясь на уровень эндогенной интоксикации по наиболее информативным маркерам: общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА и ЭКА), резервной связывающей способности альбумина (РССА), перекисному окислению липидов и среднемолекулярным пептидам.

Считается, что течение и исход интоксикации – как экзогенной, так и эндогенной природы – зависят от состояния транспортных функций сывороточного альбумина. Именно этому белку принадлежит веду-

Таблица 1

Основные причины гнойно-септических осложнений

№ п/п	Заболевания	Группа			Число больных	
		1-я	2-я	3-я	абс.	%
1	Острый аппендицит	47	2	-	49	30,06
2	Травмы органов брюшной полости	17	4	5	26	15,95
3	Акушерско-гинекологические заболевания	15	4	2	21	12,9
4	Осложнения плановых операций	12	4	2	16	10
5	Панкреонекроз	10	4	5	19	11,65
6	Острая кишечная непроходимость	6	3	2	11	6,74
7	Прободная язва	4	5	4	13	8
8	Дивертикулит толстой кишки с перфорацией	-	1	1	2	1,44
9	Язвенная болезнь с желудочно-кишечным кровотечением	-	2	2	4	2,45
ВСЕГО		111	29	23	163	100

Таблица 2

Структура синдрома полиорганной недостаточности в трех группах больных

№ п/п	Структура синдрома полиорганной недостаточности	Группа			Число больных	
		1-я	2-я	3-я	абс.	%
1	Токсическая энцефалопатия	111	29	23	163	100
	Из них: прекома	9	6	8	23	14,11
	кома	11	4	11	26	15,9
2	Острое повреждение почек	84	21	23	128	78
3	Токсическая гепатопатия	72	16	11	99	60,7
4	Токсическая миокардиопатия	31	17	16	64	39,26
5	Острый респираторный дистресс-синдром	27	12	14	53	32,51
6	Стрессовые эрозии и язвы	17	10	13	40	24,53
7	Синдром ДВС II-III ст.	16	7	12	35	21,47

щая роль в связывании гидрофобных токсинов и их доставки к местам детоксикации. В ряде работ было показано, что флюоресцентный тест имеет большое прогностическое значение при таких хирургических заболеваниях, как распространенный перитонит, острый панкреатит, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей и костей. Этот тест превосходит обычные гематологические и биохимические, а зачастую и клинические показатели, (индексы SAPS, APACHE и др.). Причем наиболее информативной является величина эффективной концентрации альбумина: степень ее снижения в ходе патологического процесса с большой вероятностью определяет исход перечисленных выше заболеваний¹. Тест позволяет измерить как общую концентрацию альбумина (ОКА), обычно определяемую биохимически, так и величину, названную авторами метода «эффективная концентрация альбумина» (ЭКА), то есть концентрация активных центров альбумина, свободных от токсина. В норме эффективная концентрация альбумина совпадает с его общей концентрацией. При патологии эта величина существенно снижается даже в тех случаях, когда общее количество альбумина находится в пределах нормы.

Резервную связывающую способность альбумина (РССА), определяли по отношению ЭКА/ОКА. Этот показатель отражает долю центров альбумина, не блокированных метаболитами или токсинами [7].

Динамика показателей ЭКА и ОКА при интермиттирующей, полупродленной и продленной гемофильтрации (ГФ) представлена на рис. 1.

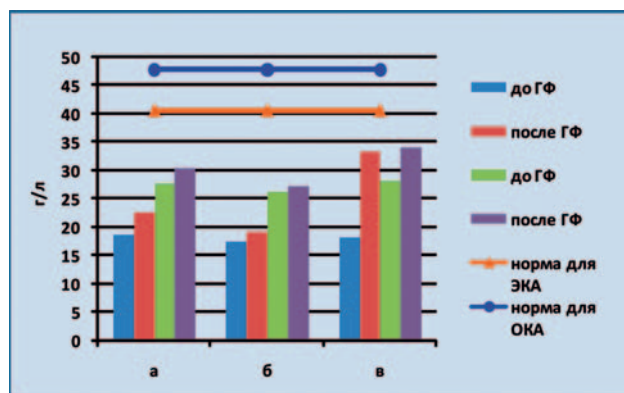


Рис. 1. Динамика показателей ЭКА и ОКА: при интермиттирующей (а), полупродленной (б) и продленной (в) гемофильтрации

При проведении интермиттирующей ГФ так же, как и при полупродленной, мы отметили умеренное увеличение уровня ОКА: он возрос на 13% после интермиттирующей ГФ, на 5% – после полупродленной, и на 3% – после продленной ГФ.

¹ Метод разработан в НИИ ФХМ г. Москвы (Г.Е. Добрецов, Ю.А. Грызунов) и в настоящее время активно внедряется в клиническую практику.

Более наглядные изменения происходили с уровнем ЭКА: после проведения интермиттирующей ГФ уровень ЭКА увеличился на 12%, после полупродленной – на 4%, а после продленной – на 37%.

Проведенные нами исследования показывают, что несмотря на положительное влияние интермиттирующей и полупродленной ГФ на динамику ЭКА, детоксикационный эффект процедур остается ниже по сравнению с продленной ГФ. После проведенной ГФ в 1-й группе средний показатель ЭКА составлял $22,8 \pm 2,75$ г/л, во 2-й – $19,13 \pm 2,44$ г/л, в 3-й группе – $33,3 \pm 2,67$ г/л. Несомненно, продленная ГФ более эффективно способствует повышению уровня ЭКА по сравнению с интермиттирующей и полупродленной ГФ.

Резервную связывающую способность альбумина (РССА) определяли по отношению ЭКА/ОКА. Этот показатель отражает долю центров альбумина, не блокированных метаболитами или токсинами [6]. Полученные данные представлены на рис. 2.

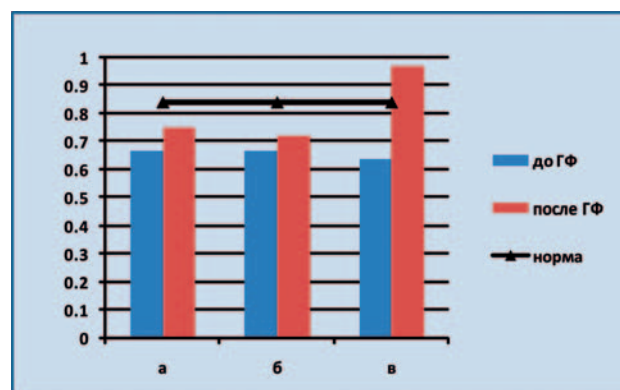


Рис. 2. Динамика резервной связывающей способности альбумина: при интермиттирующей (а), полупродленной (б) и продленной (в) гемофильтрации

У больных 3-й группы, которым проводилась продленная ГФ, уровень РССА повышается на 34%, т.е. приближается к физиологической норме, тогда как в 1-й и 2-й группах он увеличивается на 10,66 и 7% соответственно.

Таким образом, повышение эффективной и резервной связывающей способности альбумина безусловно отражает эффективность гемофильтрации в коррекции синдрома эндогенной интоксикации во всех трех группах. При интермиттирующей и полупродленной ГФ наличие невысокой динамики РССА требует в ряде случаев продолжения гемофильтрации с целью адекватной детоксикации либо активной хирургической тактики при гнойно-септических осложнениях заболеваний органов брюшной полости для решения вопроса о санации гнойного очага.

Сравнили также динамику показателей среднемолекулярных пептидов (СМП) при проведении ин-

термиттирующей, полупродленной и продленной гемофильтрации (рис. 3).

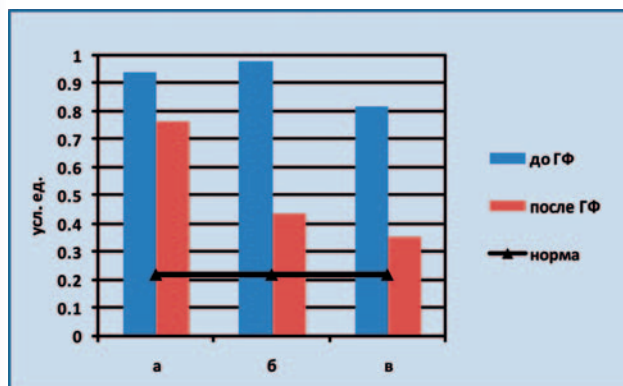


Рис. 3. Динамика уровня СМП при проведении интермиттирующей (а), полупродленной (б) и продленной (в) гемофильтрации

У пациентов 1-й группы – после окончания гемофильтрации уровень СМП снизился на 19%, 2-й – на 55,1%, 3-й – на 53,6%. Проведенные исследования подтверждают положительное влияние ГФ на гидрофильный компонент эндотоксикоза. Полупродленная и продленная ГФ не только позволяет более эффективно снизить уровень СМП по сравнению с интермиттирующей, но и способствует поддержанию на минимальном уровне эндотоксемии при генерализованном воспалении.

Известно, что чрезмерная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) характерна для больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости. В этой связи в качестве одного из критериев эффективности продленной веновенозной гемофильтрации мы определяли продукты ПОЛ путем измерения его первичных продуктов (диеновые конъюгаты – ДК, малоновый диальдегид – МДА). Динамика показателей диеновых конъюгатов при интермиттирующей, полупродленной и продленной гемофильтрации представлена на рис. 4 и 5.

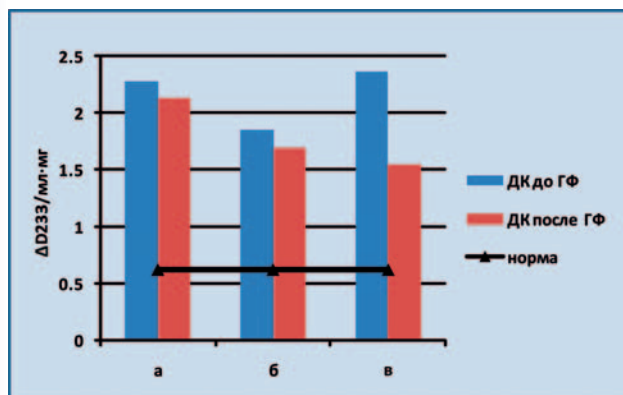


Рис. 4. Динамика показателей диеновых конъюгатов: при интермиттирующей (а), полупродленной (б) и продленной (в) гемофильтрации

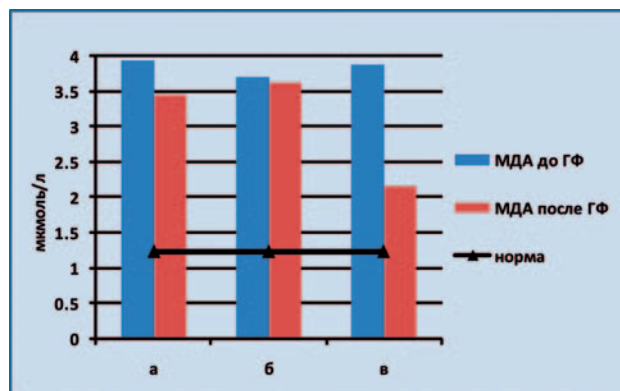


Рис. 5. Динамика показателей малонового диальдегида: при интермиттирующей (а), полупродленной (б) и продленной (в) гемофильтрации

В 1-й группе – при проведении интермиттирующей ГФ – уровень ДК снизился на 6,14%, у пациентов 2-й группы – при полупродленной ГФ – он уменьшился на 8,1%, в 3-й группе – в процессе продленной гемофильтрации – снизился на 34,6%.

Уровень малонового диальдегида (МДА) в процессе гемофильтрации также снижался во всех трех группах, однако в 1-й группе он снизился на 12,18%, во 2-й – на 2,16%, существенное снижение отмечено в 3-й группе – на 44,21%.

Степень окисленности (СО) липидов также изменялась на фоне проведения веновенозной гемофильтрации, а именно: в 1-й группе СО снизилась на 2%, во 2-й группе – на 13,4%, в 3-й – на 30,2% (рис. 6).

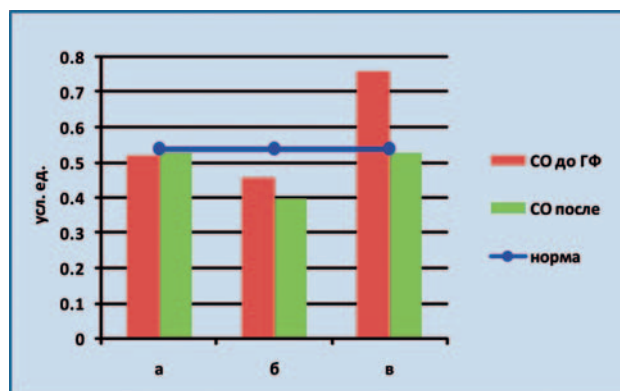


Рис. 6. Динамика степени окисленности липидов на фоне проведения различных методик гемофильтрации: а – интермиттирующей; б – полупродленной; в – продленной

На наш взгляд, динамика показателей ПОЛ у больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости при ПОН после гемофильтрации в основном объясняется тем, что происходит удаление конечных продуктов ПОЛ.

Летальность в 1-й группе больных составила 60,7 %, во 2-й – 59,3%, в 3-й группе – 57,2%. Несмотря

на различные дозы гемофильтрации, летальность в трех группах остается практически одинаковой.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что увеличение общей дозы гемофильтрации способствует повышению эффективности процедуры у этой категории хирургических больных. Безусловно, продленная гемофильтрация является наиболее эффективной методикой при ПОН именно у больных перитонитом, когда невозможно быстро купировать острый воспалительный процесс в брюшной полости, в отличие от других хирургических ситуаций, связанных с локализованным гнойным очагом. Исследования в этом направлении должны быть направлены не только на поиск оптимальной дозы гемофильтрации, но и на разработку адекватных критериев эффективности, оптимальных технических параметров процедуры, кратности и длительности её применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Л.С., Пурло Н.В., Денисова Е.Н. и др. Применение постоянной высокообъемной гемодиализации у больных сепсисом и полиорганной недостаточностью // Анестезиол. реаниматол. 2005. №2. С.69-71.
2. Ватазин А.В., Лобаков А.И., Фомин А.М. Гемофильтрация при синдроме полиорганной недостаточности у больных перитонитом. М., 1997.
3. Ватазин А.В., Лобаков А.И., Фомин А.М. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации при перитоните. М., 1998.
4. Ватазин А.В., Фомин А.В., Кошелев Р.В. и др. Продленная низкопоточная вено-венозная гемофильтрация при перитоните: динамика тяжести эндотоксикоза как критерии эффективности метода // Анестезиол. реаниматол. 2005. №2. С.66-69.
5. Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р., Багдатьян В.Е., Топазова Е.Н. Синдром полиорганной недостаточности у больных с перитонитом // Хирургия. 1988. №2. С.73-76.
6. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы // Вестн. интенсивн. тер. 1999. №2. С.8-13.
7. Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е. Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови // Клин. лаб. диагн. 1994. №5. С.20-23.
8. Яковлева И.И., Илюхов В.С., Ляликова Г.В. и др. Высокообъемная гемодиализация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNF- α // Анестезиол. реаниматол. 2001. №2. С.46-48.
9. Ярустовский М.Б., Григорьянц Р.Г., Страхов Д.Г. и др. Современный вариант интермиттирующей заместительной почечной терапии у больных с синдромом полиорганной недостаточности после операций на сердце и сосудах // Анестезиол. реаниматол. 2002. №2. С.49-54.
10. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.M. Septic shock // Lancet. 2005. V.365. P.63-78.
11. Baue A.E., Chandry J.N. Prevention of multiple systems failure // Surg. Clin. N. Amer. 1980. V.60, No.5. P.1167-1178.
12. Cole L., Bellomo R., Journois D. et al. High volume hemofiltration in human septic shock // Intens. Care Med. 2001. V.27. P.978-986.
13. Kellum J. Экстракорпоральная детоксикация в интенсивной терапии, взгляд в 2020 год // Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии. Сб. материалов VI междунар. конф. М., 2008. С.8-10.
14. Piccinni P., Dan M., Barbacini S. et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock // Intens. Care Med. 2006. V.32, No.1. P.80-86.
15. Rocktaschel J., Morimatsu H., Uchino S. et al. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on acid-base balance // Int. J. Artif. Organs. 2003. V.26. P.19-25.
16. Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial // Lancet. 2000. V.356, No.9223. P.26-30.
17. Schmidt C., Höcherl K., Schweda F., Bucher M. Proinflammatory cytokines cause down-regulation of renal chloride entry pathways during sepsis // Crit. Care Med. 2007. V.35, No.9. P.2110-2119.
18. Tetta C., Bellomo R., Kellum J. et al. High volume hemofiltration in critically ill patients: why, when and how? // Contrib. Nephrol. 2004. V.144. P.362-375.
19. Tetta C., Bellomo R., Ronco C. Artificial organ treatment for multiple organ failure, acute renal failure, and sepsis: recent new trends // Int. J. Artif. Organs. 2003. V.27, No.3. P.202-213.
20. Tetta C., D'Intini V., Bellomo R., Bonello M. et al. Extracorporeal treatments in sepsis: are there new perspectives? // Clin. Nephrol. 2003. V.60, No.5. P.299-304.