

Кудрявцев Антон Николаевич

**ВЫБОР РЕЖИМА ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ КАК
КОМПОНЕНТА ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА**

Специальность: 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Москва-2016 год

Работа выполнена в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Научный руководитель:

к.м.н., доцент

Кулабухов Владимир Витальевич

Официальные оппоненты:

Д.м.н., профессор

Хорошилов Сергей Евгеньевич.

Место работы: Главный Военно-клинический
Госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко, г.Москва,
начальник отделения гемодиализа

Д.м.н., профессор

Громова Елена Георгиевна.

Место работы: ФГБНУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина»,
г.Москва, заведующая отделением
реанимации и интенсивной терапии N2 детоксикации

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.
Владимирского

Защита состоится _____ в 14.00 на заседании диссертационного совета:
Д. 208.124.01 при ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке:

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства Здравоохранения РФ
Адрес: 117997, Большая Серпуховская, дом 27, г. Москва, Российская Федерация

Автореферат разослан

«___»_____2016.

Учёный секретарь диссертационного совета:

д.м.н.

Шаробаро Валентин Ильич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ:

Актуальность темы исследования.

Сепсис является примером критического состояния больного, при котором расстройства физиологических функций и нарушение деятельности органов и систем не могут корригироваться самопроизвольно и требуют протезирования в условиях интенсивной терапии. Комплекс патогенетических механизмов сепсиса поддерживается и регулируется медиаторами системного воспаления, коагуляции, перепрограммирования генов иммунокомпетентных клеток (Cinel I. 2009.). Сепсис остаётся актуальной общемедицинской проблемой. По данным эпидемиологических обзоров США сепсис встречается с частотой 250-300 случаев на 100 000 населения (Martin G.S., 2003.), и занимает 10 место, как причина всех летальных исходов (Kochanek K.D., 2004). В соответствии с руководящими принципами Surviving Sepsis Campaign (SSC): 2012 - сепсис определён как инфекция, сопровождаемая проявлениями системного ответа на воспаление.

Тяжёлый сепсис характеризуется наличием клинико-лабораторных признаков дисфункции хотя бы одной органной системы - снижением артериального давления, повышением лактата, развитием олигурии, энцефалопатии. Хирургический сепсис, связанный с послеоперационными осложнениями, патологическим течением родов, развитием острого деструктивного панкреатита, генерализацией инфекции у пострадавших от ранений, травм, ожогов, является доминирующей разновидностью (Козлов В.К., 2007). Летальность пациентов этой группы зависит от развития септического шока или тяжести полиорганной дисфункции. Основу лечебной стратегии сепсиса составляют мероприятия по локализации первичного инфекционного очага, рациональное применение антибактериальных препаратов, комплекс методов интенсивной терапии, обеспечивающий поддержание констант внутренней среды организма (Burdette S.D. 2009; Dellinger R.P., 2008). Экстракорпоральное очищение крови способствует коррекции нарушений гомеостаза у данной категории больных, обеспечивая элиминацию биологически активных веществ и продуктов метаболизма, при дефекте естественных путей их выведения. По данным некоторых исследований (Lee K.H. 2002; Macias W.L. 1991; Neveu H., 1996) от 67–84% больных в отделениях интенсивной терапии требуют проведение экстракорпоральной детоксикации при почечной, печёночной недостаточности, тяжёлой интоксикации. Гемофильтрация пользуется наибольшей популярностью у специалистов интенсивной терапии. Основой гемофильтрации является конвекционный способ массопереноса, при котором возможно удаление веществ средней и высокой молекулярной массы из плазмы крови: цитокинов, b2 - микроглобулина, миоглобина, других продуктов рабдомиолиза, уремических токсинов, паратгормона, C3a, C5a компонентов комплемента. В 1993 году группа Bellomo показала повышение выживаемости у пациентов с сепсисом, связанное с удалением из крови конвекционным способом некоторых интерлейкинов, фактора некроза опухоли (TNF α) (Bellomo R., 1993). В настоящее время сформулированы две основные стратегии гемофильтрации. Первая - непрерывное лечение с дозой ультрафильтрации (объёмом замещения) 50 - 70

мл/кг в час 24 -72 часа– продлённая высокообъёмная гемофильтрация (continuous high volume hemofiltration- CVHV). Вторая-интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация (intermittent high volume hemofiltration- IHVH) с объёмом замещения до 100-120 мл/кг в час в течение 6-8 часов, (ранее называемая “pulse” high volume hemofiltration -“pulse” HVHF) (Ronco С.,2008). В последнее время накапливаются данные, указывающих на высокую клиническую эффективность указанных режимов гемофильтрации, что соотносится с повышением выживаемости пациентов с сепсисом (Ronco С.,2003; Яковлева И.И., 2004; Хорошилов С.Е., 2007-2015; Девнозашвили Ш.Ш., 2007). Исследовательская практика породила ряд вопросов, касающихся практического применения методик у больных с сепсисом. Во-первых, не установлены дифференциальные различия в применении или предпочтении того или иного метода в реальной клинической ситуации. Во-вторых, не ясен необходимый предел длительности проведения процедуры экстракорпоральной детоксикации. В-третьих, не выявлены различия во влиянии на показатели констант внутренней среды и динамику водных секторов организма значительных потерь белка, аминокислот, нейропептидов и вводимых лекарственных средств при различных схемах высокообъёмной гемофильтрации. Логичным представляется необходимость сравнения процедур продлённой высокообъёмной гемофильтрации и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации в комплексном лечении пациентов хирургического профиля с тяжёлым сепсисом с целью оценки их эффективности в отношении снижения летальности у больных в данной группе (Honore P. , 2006; Ярустовский М.Б., 2008; Honore P., 2007, Хорошилов С.Е., 2012-2015).

Степень разработанности темы исследования.

С 1993 года гемофильтрация рассматривается, как патогенетический метод лечения сепсиса и септического шока. В 1999 году A.S.DeVriese было сформулировано понятие о «септической дозе» фильтрации. В 2002 в работе L.Cole была показана недостаточность «почечной» дозы гемофильтрации в 25 мл/кг/час для эффективного применения у септических больных (Cole L., 2002). Это позволило снизить летальность в среднем на 20% у больных с тяжёлым сепсисом (Ronco С.,2000). В ходе применения данного режима гемофильтрации у пациентов с септическим шоком Р. Honore с сотрудниками выявили группы больных, резистентных к предложенной терапии (Honore P.,2000). Это послужило основанием для дальнейшего увеличения дозы фильтрации до 50-100 мл/кг/час. На основании указанных предпосылок и были сформулированы две основные стратегии гемофильтрации:– продлённая высокообъёмная гемофильтрация (continuous high volume hemofiltration- CVHV) и интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация (intermittent high volume hemofiltration- IHVH). Исследовательская практика показала эффективность данных режимов экстракорпоральной детоксикации в отношении стабилизации гемодинамики и кислородо-транспортной функции у пациентов с тяжёлым сепсисом, септическим шоком. При этом в работах Хорошилова С.Е. (2007-2015 г) и Яковлевой И.И. (2001-2003 г) были описаны разнонаправленные изменения концентрации провоспалительных медиаторов в крови пациентов, при удовлетворительной

скорости их элиминации. Кроме того, была показана зависимость позитивных клинических эффектов от дозы и длительности фильтрации, комбинирования конвекционного и диффузного массопереноса, от сорбционных свойств гемофильтра.

Диссертационное исследование Р.Е.Павлова, 2008 г., позволило разграничить рамки стандартной септической дозы гемофильтрации в 35 мл/кг/ч и высокообъемной в 90 мл/кг/ч, показав преимущества последней при проведении в ранние сроки (6-12 часов) от развития септического шока. Однако, клинические и технические особенности проведения экстракорпоральной детоксикации в режиме высокообъемной гемофильтрации от 50 до 100 мл/кг/час, так же как дифференциальные подходы к срокам проведения и длительности процедуры (от 4 до 48 часов) остались в указанных исследованиях не вполне освещенными.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Цель исследования: улучшение клинических исходов у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком за счёт включения в комплексную интенсивную терапию различных режимов гемофильтрации.

Задачи:

1. Исследовать динамику системного ответа на воспаление инфекционной этиологии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком в ходе проведения гемофильтрации в различных режимах.
2. Оценить степень изменения концентрации провоспалительных цитокинов (компоненты комплемента) при проведении экстракорпоральной детоксикации методиками продлённой высокообъемной гемофильтрации и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации.
3. Выявить закономерности изменения основных клинических показателей у пациентов с тяжелым сепсисом в ходе лечения с использованием продлённой высокообъемной гемофильтрации и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации.
4. Исследовать особенности проведения продлённой высокообъемной гемофильтрации и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации у больных с сепсисом.
5. Разработать показания и алгоритм применения различных режимов высокообъемной гемофильтрации у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Научная новизна:

В работе доказано сходное положительное воздействие различных режимов высокообъемной гемофильтрации на течение системного воспалительного ответа у пациентов хирургического профиля с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

Определено, что при сравниваемых режимах гемофильтрации фильтрационный клиренс C_{3a}, C_{4a} компонентов комплемента имеет максимальные показатели в первые два часа проведения процедуры. Интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация более эффективна в отношении удаления C_{3a}, C_{4a} компонентов комплемента. Выявлено, что фильтрующая способность полиэфирсульфоновой мембраны истощается к 3 часу

высокообъемной гемофильтрации, вне зависимости от её режима. Клиренс продуктов азотистого метаболизма, стабилизирующее воздействия на кислотно-щелочное и электролитное равновесие сохраняются на удовлетворительном уровне при обоих режимах. Адсорбционный клиренс исследованных веществ, при данных режимах гемофильтрации с использованием полиэфирсульфоновой мембраны, не имеет существенного клинического значения.

Основные положительные клинические эффекты высокообъемной гемофильтрации связаны со стабилизацией показателей системы кровообращения и нормализацией кислородо-транспортной функции. Выявлено, что положительные клинические изменения при проведении интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации наблюдались и после её прекращения. Более высокая скорость образования ультрафильтрата, более значительный уровень трансмембранного давления при интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации определяли и более высокую скорость дезинтоксикационного воздействия экстракорпоральной детоксикации в данном режиме.

Доказано отсутствие отрицательного влияния больших объемов замещения при проводимом сеансе экстракорпоральной детоксикации на уровни внутригрудного объема жидкости и внесосудистой воды в лёгких. Применение высокообъемной гемофильтрации, на фоне продолжающейся ультрафильтрации, было безопасным, даже в случае явной левожелудочковой недостаточности.

Определено, у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком проведение интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации предотвращало развитие тяжёлой органной дисфункции, что явилось существенным фактором для уменьшения 28 дневной стационарной летальности в данной группе больных. При этом выявлены технические особенности проведения интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м^2 .

Практическая значимость работы:

На основании полученных результатов показано положительное влияние включения в комплексную терапию больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации. Это позволило добиться значимого снижения прогностической 28 дневной летальности с 67% до уровня 29,2%, наблюдаемой в исследовании. Применение продлённой высокообъемной гемофильтрации оказалось менее эффективным (прогностическая 28 дневная летальность 68%, наблюдаемая в исследовании 40,9%).

Более высокая скорость дезинтоксикационного воздействия при интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации предотвращала развитие полиорганной дисфункции в наблюдаемой группе пациентов. В ходе исследования были выявлены технические ограничения в проведении гемофильтрации в данном режиме у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м^2 .

Лечение продлённой высокообъемной гемофильтрацией показано пациентам с тяжелым сепсисом, особенно при полиорганной дисфункции уровня

более 5,3 балла по шкале последовательной оценки органной дисфункции (Sequential Organ Failure Assessment score –SOFA) в сочетании с почечной недостаточностью уровня R (риск), по шкале критериев острого почечного повреждения (R (Risk) риск почечной дисфункции, I (Injury) повреждение почек, F (Failure) недостаточность почечной функции, L (Loss) утрата почечной функции, E (End-stage renal disease) – терминальная почечная недостаточность–RIFLE). Проведение высокообъемной гемофильтрации в режиме продлённой высокообъемной гемофильтрации безопасно у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м².

Выработаны практические рекомендации и алгоритм применения методик высокообъемной гемофильтрации у пациентов с тяжёлым сепсисом.

Критерии эффективности:

Прямым критерием эффективности служило статистически значимое снижение прогнозируемой летальности в данной группе пациентов.

Были использованы следующие суррогатные (косвенные) критерии эффективности:

1. Удовлетворительный экстракорпоральный клиренс исследуемых медиаторов.
2. Отсутствие клинико-лабораторных признаков прогрессирования системного ответа на воспаление.
3. Сроки стабилизации параметров гемодинамики и показателей кислородо-транспортной функции.
4. Сроки восстановления почечной функции.

Статистическая обработка.

Для регистрации полученных данных использовали базу данных Microsoft Access. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Гемофильтрация является необходимым компонентом комплексной терапии пациентов с тяжёлым сепсисом.
2. Эффективной дозой гемофильтрации при тяжёлом сепсисе является 50-100 мл/кг/час.
3. Фильтрационный клиренс при сравниваемых методиках гемофильтрации, в отношении C3a, C4a компонентов комплемента, имеет максимальные показатели в первые два часа проведения процедуры.
4. Интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация более эффективна в отношении удаления C3a, C4a компонентов комплемента.
5. Основные положительные клинические эффекты высокообъемной гемофильтрации связаны со стабилизацией показателей системы кровообращения и нормализацией кислородо-транспортной функции.
6. Проведение интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации предотвращает развитие тяжёлой органной дисфункции.
7. Технические особенности гемофильтрации в режиме интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации ограничивают её применение у пациентов с повышенной массой тела (более 25 кг/м²).

8. Большие объёмы замещения при высокообъёмной гемофильтрации не оказывают значительного влияния на уровни внутригрудного объёма жидкости и внесосудистой воды в лёгких.

9. Продлённая высокообъёмная гемофильтрация показана пациентам с тяжёлым сепсисом 5,3 балла SOFA, оказывает выраженное органопротективное и стабилизирующее воздействие в течение всего времени процедуры, даже у пациентов с повышенной массой тела (более 25 кг/м²).

Апробация работы:

Материалы диссертации представлены на Международном симпозиуме: Сепсис 2012 (Sepsis 2012: An International Symposium) (Франция, Париж, 2012); «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» VIII Международная конференция (Москва, 2012); на Международном научно-практическом конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции», посвящённый 40-летию отдела ран и раневых инфекций Института хирургии им. А.В. Вишневского (Москва, 2013); на XVI (выездной) сессии Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (Голицино, 2015).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ:

Сепсис объединяет в себе все универсальные механизмы критического состояния: необратимые расстройства метаболизма, связанные с дефицитом кислорода, интоксикационное повреждение органов и тканей, глобальный иммунологический конфликт. Каскадные механизмы защиты- воспаление, коагуляция и регуляция вторичных иммунных реакций, реализующиеся через активацию любой составной части структурных рецепторов распознавания (pattern recognition receptors-PRRs) в ответ на появление молекулярных клеточных паттернов микроорганизмов (Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)) или молекулярных паттернов общей опасности (Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs)), не зависят от раздражающего фактора, являются общими и универсальными (Brightbill H., 2000; Cinel I., 2009). Концептуальная база патогенеза сепсиса была заимствована из работ R.C. Bone 1991 -1997 годов. Первоначальная модель в них базировалась на утверждении, что сепсис это системная воспалительная реакция на тяжёлую инфекцию, связанная с повреждающим воздействием каскада провоспалительных цитокинов. Детальное изучение цитокиновой сети выявило значение противовоспалительной системы в организме, предотвращающей чрезмерный повреждающий эффект провоспалительных субстанций. В настоящее время особый интерес у исследователей вызывает экспрессия и активация рецепторных структур, вовлечённых в воспалительный процесс клеток, не только в сосудистом русле, но и в межклеточном пространстве. В цитоплазме иммунокомпетентных клеток под воздействием различных стимулов происходит активация NF-κB (внутриклеточный фактор κB) (Wesche H.,1997). NF-κB изменяет функциональную активность более чем 150 генов, определяющих скорость и порядок различных окислительно-восстановительных реакций (Pahl H.L., 1999). Время регистрации пиковой активности NF-κ B в тканях, равное 4 часам от момента активации первичных иммунологических реакций, является

лимитирующим фактором для терапевтических методик, способных предотвращать развитие полиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом (Blackwell T.S., 2000). Прогрессирование патогенетических процессов при сепсисе приводит к токсическому воздействию на организм образующихся при воспалении соединений. Рядом авторов синдром эндотоксикоза признаётся ведущим в патогенезе сепсиса (Козлов В.К., 2007). Интоксикация определяет тяжесть состояния пациента и степень органной дисфункции. В качестве наиболее характерных токсических субстанций при сепсисе выделяют: продукты жизнедеятельности микрофлоры (экзо- и эндотоксины), миметики регуляторных систем организма, биогенные амины, нейромедиаторы, тиреоидные и стероидные гормоны, антитела, иммунные комплексы, простагландины, факторы свёртывающей и фибринолитической систем. Только соединений, объединённых под понятием «цитокины» можно выделить более 30: интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и т.д. (Кетлинский С.А., 1998). К данной группе веществ относится и система комплемента- группа белков плазмы крови, которая состоит из 9 компонентов указанных буквой С. Нормальные значения в крови здоровых добровольцев для С3а – 0,9-1,8 г/л, для С4а – 0,1-0,4 г/л. В процессе системного воспаления при генерализованной инфекции комплемент играет существенную повреждающую роль и характеризуется, как один из активных провоспалительных цитокинов. Учитывая уровень молекулярной массы С3а около 10 000 Д и С4а 11200 Да форм компонентов системы комплемента описана возможность их удаления при проведении высокообъёмной гемофильтрации (Cole L., 2009). Стратегии комплексного лечения сепсиса направлены на суррогатные патогенетические мишени - гипоксию, интоксикацию, гиперкоагуляцию, иммунодепрессию. Эффективное воздействие на первичный очаг бактериальной инфекции не всегда достижимо. Несостоятельность естественных путей элиминации токсинов, синдром «капиллярной утечки», кардиодепрессивный синдром при сепсисе не позволяют в полной мере использовать традиционную дезинтоксикационную инфузионную терапию (Саидханов Б.А., 2009). Использование методов экстракорпоральной детоксикации с целью коррекции эндогенной интоксикации прочно вошло в нефрологическую практику, в том числе и у пациентов в критическом состоянии при почечной недостаточности. Революционным этапом стало применение с 1991-1993 годов методик экстракорпорального очищения крови по внепочечным показаниям (Bellomo R., 1993), позволившее повысить выживаемость этой категории пациентов. В исследовательской практике были получены подтверждения того, что именно за счёт снижения пиковых концентраций воспалительных цитокинов достигалась стабилизация гемодинамики в экспериментальных моделях сепсиса (Stein B., 1990). С этого момента формируется определение гемофильтрации, как патогенетического метода лечения сепсиса и септического шока (Хорошилов С.Е., 2007; Яковлева И.И., 2004; Ricci Z., 2006; De Vriese A.S., 1999; Ronco C., 2000).

Гемофильтрация позволяет с высокой эффективностью длительно контролировать волевическое равновесие, сохранять электролитный и кислотно-щелочной баланс. Технический потенциал гемофильтрации позволяет

эффективно удалять вещества различной молекулярной массы до уровня в 50кДа (Brunet S., 1999). Возможности применения гемофильтрации в качестве адьювантной терапии при тяжёлом сепсисе определяются несколькими концепциями: «*гипотезой пиковой концентрации цитокинов*» (R. Bellomo et al., 2001г), согласно которой непрерывная гемофильтрация способствует сглаживанию пиков про- и противовоспалительных медиаторов в плазме крови, «*концепцией P. Honore, 2004 г.*», в её основе лежит теория иммуномодуляции за счёт удаления основных промедиаторов и первичных воспалительных цитокинов даже из межклеточного пространства, и гипотезой «*извлечения медиатора*», предложенной S.R. Alexander в 2005 году. Последняя базируется на возможности перемещения водорастворимых частиц из межклеточного пространства в системный кровоток за счёт увеличения лимфатического дренажа при высоких дозах гемофильтрации с последующим их удалением. На основе данных концепций были сформулированы две основных стратегии высокообъёмной гемофильтрации. Первая - непрерывное лечение с дозой ультрафильтрации 50 - 70 мл/кг в час 24 -72 часа – продлённая высокообъёмная гемофильтрация. В ходе процедуры обеспечивается постоянное удаление образующихся эндогенных токсинов, в том числе и из межклеточного пространства. Вторая - интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация с дозой ультрафильтрации до 100-120 мл/кг в час в течение 6-8 часов (Ronco C., 2008). Терапевтической сутью данного подхода является возможность произвести значительное изъятие регуляторных воспалительных субстанций из экстрацеллюлярного пространства, предотвращая их взаимодействие с рецепторами клеток-мишеней (Cornejo R., 2009; Joannes-Boyau O., 2004; Reynaert N.L., 2006; Honore P., 2006; Ярустовский М.Б., 2008; Honore P., 2007, Хорошилов С.Е., 2012-2015). Основными факторами, ограничивающими данный процесс, являются обеспечение удовлетворительного кровотока через гемофильтр и свойства фильтрующего устройства. Повышение фракции фильтрации до максимально-возможной в 40-45% приводит к неконтролируемой гиперкоагуляции. Это происходит за счёт повышения гематокрита в выходящем тракте фильтрующего элемента и за счёт адсорбции на поверхности мембраны фибриногена, с дальнейшей его активацией (Ronco C., 2006).

Клинические наблюдения и методы исследования: Данное исследование проводилось для сравнительной оценки эффективности двух режимов высокообъёмной гемофильтрации (IHVH и CHVH). В исследовании наблюдали 46 больных с тяжёлым сепсисом.

Критерии включения:

Наличие у пациента тяжелого сепсиса.

Критерии исключения:

1. агональное состояние больного;
2. неконтролируемое наружное или внутреннее кровотечение;
3. возраст пациента до 18 лет.

Методы проведения исследования:

Критерием включения в исследование служило наличие у пациентов тяжёлого сепсиса, согласно рекомендациям «Surviving Sepsis Campaign:2008-2012» и VII конференции РАСХИ (ноябрь 2008 г.) (Савельев В.С., 2011).

Все пациенты, 46 человек (15 женщин, 31 мужчина, средний возраст 63,2(стандартное отклонение (standard deviation)SD 11,8) года), были разделены методом адаптивной рандомизации с использованием таблицы случайных чисел на две группы.

В первой группе (24 человек-группа IHVH) при поступлении в ОРИТ, на фоне комплексной интенсивной терапии проводили интермиттирующую сверхвысокообъёмную гемофильтрацию с дозой ультрафильтрации в 100 мл/кг/час в течение 4 часов от момента подключения пациента к экстракорпоральному контуру.

У второй группы пациентов (22 человека-группа SHVH) выполняли продлённую высокообъёмную гемофильтрацию из расчёта дозы ультрафильтрации в 50 мл/кг/час с момента установления диагноза тяжёлый сепсис после поступления в отделение интенсивной терапии, по крайней мере, в течение 48 часов от момента начала процедуры.

Гемофильтрацию осуществляли вено-венозным доступом, преимущественно через бедренную вену с диаметром двухпросветного диализного катетера 13,5-14F. Скорость кровотока 300 мл/мин. Фракция фильтрации менее 25%. В качестве замещения использовали бикарбонатный буферный раствор, вводимый одной третью в предиллюцию и двумя третями в постдиллюцию. Стабилизацию экстракорпорального контура осуществляли прямыми атикоагулянтами под контролем показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Температурный контроль проводили за счёт нагревания замещающего раствора в гемопроцессоре.

Больным проводилось всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Состояние пациентов оценивали по шкале степени тяжести нарушений физиологического статуса больного и возможных прогнозов (Simplified Acute Physiology Score -SAPS3), степень полиорганной недостаточности по шкале SOFA, почечную дисфункцию по критериям RIFLE.

С момента поступления в отделение у больных исследовали уровни провоспалительных цитокинов (С3а; С4а компоненты комплемента). Взятие анализов проводили до начала высокообъёмной гемофильтрации, через четыре часа после подключения пациента к экстракорпоральному контуру; а затем через 24, 48 часов от начала процедуры.

В аналогичные временные промежутки от момента подключения к экстракорпоральному контуру (4,24,48 часов) были исследованы порции крови больного до фильтра, после фильтра, эффлюэнта с целью определения клиренса исследуемых медиаторов.

Влияние на гемодинамику изучалось при проведении инвазивного мониторинга (PiCCO (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ; Edwards Lifesciences (Vigileo)). Оценка состояния системы транспорта кислорода проводили на основании вычисления показателей IVO_2 и SvO_2 . Длительность

сеанса экстракорпоральной детоксикации определялась протоколом избранной методики.

В большинстве наблюдаемых случаях в качестве источника бактериальной инфекции выступал интраабдоминальный очаг. У 22 (47,8%) больных он сформировался в ходе осложнённого течения исходов оперативных вмешательств, а у 16 пациентов (34,8%) по причине развития панкреонекроза в фазе гнойно-септических осложнений. У 8 (17,4%) источником сепсиса являлся инвазивный инфекционный процесс в зоне ожогового поражения (таблица №1).

Таблица 1. Распределение пациентов, в зависимости от разновидностей сепсиса.

№	Источник сепсиса	всего	выжили	умерли
1.	Перитонит	16	10	6
2.	Интраабдоминальный абсцесс	6	5	1
3.	Инфицированный панкреонекроз	16	9	7
4.	Раневая инфекция в зоне ожогового поражения	8	6	2
	Всего:	46	30	16
	%	100%	65,2%	34,8%

Всем поступившим пациентам, с целью ликвидации источника инфекционного процесса, до момента перевода в отделение реанимации, были выполнены оперативные вмешательства различной степени сложности. На момент поступления в реанимацию средние показатели SAPS 3 составили 72,9 (SD 11,0) баллов. Прогноз летальности, модель прогнозов для Восточной Европы, достигал уровня 67,6 (SD 17,4) %. Средняя оценка по SOFA составила 7,4 (SD 0,9) балла. Все, участвующие в исследовании, получали комплексную интенсивную терапию в соответствии с рекомендациями международного движения специалистов «Переживём сепсис» (Surviving Sepsis Campaign:2008-2012). В клинической картине у поступивших выявлены: гипертермия 38,4 (SD 0,2)°C, тахикардия 95,1(SD 5,4) ударов в минуту, артериальная гипотензия АД_{ср} 63,6(SD 4,6) мм.рт.ст. Из лабораторных признаков синдрома системного воспалительного ответа отмечалось наличие у пациентов лейкоцитоза $10,7(SD 4,8) \times 10^9$ л, незрелые формы в среднем составляли более 10% -18,9(SD 11,3)%. Отмечалось повышение уровня прокальцитонина (PCT) в крови исследуемых больных 4,6 (SD 2,9) нг/мл. Показатели гликемии у поступивших больных составляли 8,8(SD 0,4) ммоль/л. Окончательное подтверждение инфекционной природы системной воспалительной реакции получали с положительным результатом микробиологического исследования. Анализу подверглось отделяемое предполагаемого источника инфекции. В 46,4% случаев выявлялись микробные ассоциации, в которых преобладала грамотрицательная микрофлора. Ведущее место занимала *Pseudomonas aeruginosa* в высоком диагностическом титре - 10^7 - 10^9 КОЕ. Наличие метициллин-резистентного золотистого стафилококка отмечали в 17 анализах. Грибковая флора была выделена так же 17 исследованиях, преобладали микроскопические грибы рода *Candida* подсемейства *albicans*, *non-albicans* были обнаружены в 3 случаях.

Итоги интегральной оценки клинического статуса пациентов с тяжелым сепсисом на момент начала исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2. Интегральная оценка полиорганной дисфункции.

	Среднее значение IHVH	Среднее значение CHVH	p-level
SOFA	7,5 (SD 1,37)	7,4 (SD 0,01)	p > 0.10
RIFLE	Failure	Failure	

Для контроля функционального статуса системы кровообращения у пациентов использовали комплексный инвазивный мониторинг (PiCCO (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ)). Для определения газового состава крови и состояния кислотно-основного баланса, плазменной концентрации лактата использовали газоанализатор «Ciba Corning 288» (Ciba Corning Diagnostics Corp.USA). Анализ показателей системы транспорта кислорода (СТК) проводили встроенной системой расчёта транспорта и потребления кислорода. Графический (непрерывный аналоговый) и цифровой мониторинг параметров лёгочной механики осуществлялся за счёт аппаратных средств респиратора Pulmonetic LTV[®] 1000 (Viasys Healthcare. USA). Определение C3 и C4 компонентов комплемента проводили в пробах плазмы крови, взятых до гемофильтра, после и в эффлюэнте перед началом экстракорпоральной детоксикации и каждый час в течение 4 часов от начала процедуры. Исследование происходило иммунотурбидиметрическим методом. Анализ производили на биохимическом анализаторе “OLYMPUS AU 640”(наборы реактивов OLYMPUS).

Эффективность работы гемофильтра определяли по коэффициенту просеивания для мембраны фильтрующего элемента по формуле:

$$\text{Коэффициент просеивания (Sieving coefficient): } SC = 2 \times \frac{C_{uf}}{C_a + C_v}$$

Где C_{uf} – концентрация исследуемого вещества в ультрафильтрате, C_a и C_v – концентрация исследуемого вещества на входе («артериальный» входящий тракт гемофильтра) и выходе («венозный» исходящий тракт гемофильтра) из фильтрующего элемента, соответственно.

Клиренс исследуемого вещества (Cl ; мл/мин) при экстракорпоральной детоксикации определяли по формуле:

$$Cl = SC \times Q_{uf}$$

Где SC – коэффициент просеивания, а Q_{uf} – скорость ультрафильтрации.

Адсорбционный клиренс исследуемых веществ (Ads) рассчитывали по следующей методике:

$$Ads = (C_a \times Q_{pla}) - (C_v \times Q_{plv} + C_{uf} \times Q_{uf})$$

Где C_a – концентрация исследуемых веществ во входящем «артериальном» тракте фильтрующего элемента, C_v – концентрация исследуемых веществ в выходящем «венозном» тракте гемофильтра, C_{uf} – концентрация C3 и C4 фракций комплемента в эффлюэнте, Q_{uf} – скорость образования ультрафильтрата, Q_{pla} и Q_{plv} – скорости плазменного тока на входе и выходе из гемофильтра, соответственно.

$$Q_{pla} = Q_b \times (1 - Ht)$$

Q_{pla} – скорость плазменного потока на входе в фильтрующий элемент, Q_b – скорость кровотока через фильтрующий элемент, Ht – гематокрит.

$$Q_{plv} = Q_{pla} - Q_{uf}$$

Q_{plv} – скорость плазменного потока на выходе из фильтрующего элемента, Q_{uf} – скорость образования ультрафильтрата.

В качестве маркера элиминации низкомолекулярных веществ использовали мочевины. Её концентрацию определяли ферментативным (уреазным методом) на автоматизированной системе для клинической химии OLYMPUS (биохимический анализатор AU 640). Анализ проводили в пробах плазмы крови, взятых до гемофильтра, после и в эффлюэнте перед началом сеанса гемофильтрации и каждый час в течение 4 часов от начала процедуры. Коэффициента просеивания, фильтрационный и адсорбционный клиренс для исследуемого вещества рассчитывали по приведённой выше методике (Morgera S., 2002).

Мониторинг параметров проведения гемофильтрации осуществляли за счёт аппаратных средств гемопроцессора. Показатели трансмембранного давления (TMP) в исследовании фиксировали ежечасно. Приближение показателей TMP к уровню в 350 мм.рт.ст и/или ΔP к 200 мм.рт.ст – рассматривалось, как признак тромбирования гемофильтра, являлось показанием к его замене. Компоненты клинического анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 120 (Bayer Diagnostics). Коагулологические исследования выполнялись на автоматическом анализаторе серии ACL – 9000 компании «Instrumentation Laboratory». Для определения концентрации прокальцитонина в крови больного проводили количественный тест (BRANAMS PCT LIA).

Результаты. Гипертермия, тахикардия и артериальная гипотензия занимали наиболее значимое место в клинической картине у пациентов в исследовании. К моменту начала экстракорпоральной детоксикации уровни среднего артериального давления на фоне продолжающейся вазопрессорной поддержки не имели достоверного различия в исследуемых группах и достигали показателей в группе IHVH 68,4(SD 3,9) мм.рт.ст. и в группе CHVH 70,9(SD 5,0) мм.рт.ст. Температура тела составила 37,4 (SD 0,2)°C и 37,3(SD 0,4)°C – соответственно. У пациентов сохранялась тахикардия, средние значения в группе IHVH составили 94,3(SD 6,1) уд. в мин, в группе CHVH 96 (SD 4,5) уд. в мин. Уровень лейкоцитоза в группе IHVH оказался несколько выше, чем у пациентов в группе CHVH, что было обусловлено несколько большим количеством пациентов с лейкопенией (22,7% > 13%), включённых в группу CHVH. Значения сывороточных концентраций прокальцитонина были сопоставимыми и превышали уровень в 2 нг/мл. Уровень креатинина, соответствовал показателю «повреждение» (injury) по RIFLE, в группе IHVH составлял 207,8(SD 173,3) мкмоль/л и 230,2 (SD 158,6) мкмоль/л в группе CHVH. Исходные показатели АЧТВ были схожими в обеих группах 50,4 (SD 31,0) сек в IHVH и 54,7(SD 34,6) сек CHVH. В ходе процедуры в обеих группах к четвёртому часу удалось добиться снижения концентрации креатинина, при этом уровни данного параметра в между группами IHVH и CHVH существенно не отличались (104,9 (SD 61,9) и 115,5 (SD 65) мкмоль/л

соответственно). Не смотря на то, что в группе СНВН процедура высокообъемной гемофильтрации была продолжена, дальнейшего снижения концентрации креатинина в сыворотке крови пациентов отмечено не было. Наиболее активное снижение плазменных уровней прокальцитонина происходило к четвертому часу исследования (с 8,4 (SD 5,5) нг/мл в ИВН и 10,0 (SD 5,2) нг/мл в СНВН до 4,0 (SD 3,8) и 3,5 (SD 2,2) нг/мл соответственно). Ко вторым суткам исследования плазменные концентрации прокальцитонина у больных группы ИВН не превышали декретированного значения в 2 нг/мл и не отличались от таковых параметров у больных в сравниваемой группе (0,9 (SD 1,1) нг/мл в группе ИВН и 0,6 (SD 0,5) нг/мл в группе СНВН).

Для стабилизации экстракорпорального контура в исследовании применяли гепарин, контроль осуществляли по уровню АЧТВ, ориентируясь на целевые показатели в 60-90 сек. В ходе гемофильтрации и через 4 часа после неё показатели АЧТВ достоверно превышали исходные и не различались между группами (63 (SD 11,8) сек. в группе ИВН и 65,4 (SD 6,5) сек. в группе СНВН). Прекращение гемофильтрации в группе ИВН, а, следовательно, прекращение постоянной инфузии гепарина привело к уменьшению АЧТВ в названной группе к 24 часам исследования (45,5 (SD 9,6) сек.). Данные изменения сохранились и к концу вторых суток. В группе СНВН – гемофильтрация продолжалась в течение 48 часов, но было отмечено статистически значимое уменьшение показателей АЧТВ к моменту завершения гемофильтрации до 57,8 (SD 6,0) сек. Общий тренд изменений количества тромбоцитов в группах исследования совпадал, несмотря на разницу в продолжительности сеансов. Существенного потребления тромбоцитов в ходе проведения экстракорпоральной детоксикации отмечено не было. К моменту начала гемофильтрации средние значения уровня лактата составляли 2,4 (SD 1,6) ммоль/л и 2,6 (SD 0,5) ммоль/л, соответственно. При этом показатели сердечного индекса были низкими и составляли 2,4 (SD 0,1) и 2,4 (SD 0,3) л/мин/м² в группах ИВН и СНВН. Это определяло критически сниженные показатели индекса потребления кислорода до 74,7 (SD 14,5) и 75,8 (SD 15,9) мл/мин/м², соответственно. В обеих группах на фоне проводимой вазопрессорной поддержки (инфузия норадреналина в дозах от 0,08 до 0,43 мкг/кг/мин) отмечались достаточно высокие уровни индекса общего периферического сопротивления 2700,7 (SD 62,9) в группе ИВН и 2653,5 (SD 196,2) дин/сек/см⁵/м² у пациентов СНВН. Индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), как показателя преднагрузки, определялся ниже нормального уровня и не отличался в исследуемых группах (585,3 (SD 15,6) мл/м² в группе ИВН и 590,9 (SD 50,5) мл/м² у пациентов СНВН). Исходное повышение индекса внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) до уровня 10,02 (SD 0,52) в группе ИВН и 10,2 (SD 0,6) в группе СНВН соответствовало дистрибутивному характеру дефицита внутрисосудистого объема жидкости. Инфузионная терапия, с целью коррекции гиповолемии, у всех пациентов была продолжена на фоне сеанса экстракорпоральной детоксикации под тщательным гемодинамическим контролем. У пациентов с признаками сердечной недостаточности потребовалась инфузия добутамина в дозе от 10 до 13 мкг/кг/мин.

Через 4 часа проведения высокообъемной гемофильтрации в обеих группах наблюдали статистически значимое достижение целевых показателей преднагрузки (ИГКДО 662,6 (SD 11,2) мл/м² в группе IHVH и 668,3 (SD 30,3) мл/м² у пациентов CHVH), удовлетворительных значений сердечного индекса и стабилизации кислородного статуса. Различия в представленных критериях между группами подтверждены не были. К концу первых суток снизились показатели индекса внесосудистой воды в лёгких в группе IHVH до уровня 8,5 (SD 0,4) мл/кг, а в группе CHVH 8,4 (SD 0,3) мл/кг. Данные изменения отразились на показателях индекса оксигенации, который достоверно повысился в обеих группах наблюдения (в группе IHVH 230,7 (SD 41,7) % и 239,2 (SD 38,7)%). Через 24 часа после поступления вазопрессорная терапия была отменена у всех больных, а инотропная поддержка была минимальной. К 48 часам ни у одного пациента терапия катехоламинами не проводилась.

Стартовая концентрация в C3a компонента комплемента в группе IHVH составляла 2,1 (SD 0,4) г/л, в группе CHVH 2,2 (SD 0,4) г/л, C4a 0,6 (SD 0,1) и 0,7 (SD 0,1) г/л – соответственно. В ходе гемофильтрации отмечено снижение названных концентраций на уровне входящего тракта гемофильтра уже к первому часу от начала процедуры, оказавшееся статистически значимым. Достоверных различий между группами зарегистрировано не было. Тенденция уменьшения концентрации исследованных медиаторов сохранялась вплоть до третьего часа гемофильтрации. С этого момента скорость падения уровней C3a и C4a компонентов комплемента резко замедлилась. На уровне третьего часа концентраций указанных цитокинов в эффлюэнте предложенными методами не регистрировалось ни в группе IHVH, ни в группе CHVH. Наиболее рациональным объяснением подобной кинетики исследуемых веществ являлось истощение фильтрующего элемента со снижением коэффициента просеивания. Вне зависимости от типа проводимой процедуры IHVH или CHVH у всех пациентов к 48 часам терапии удалось достигнуть стабилизации состояния с достоверным увеличением сердечного индекса (3,4 (SD 0,1) л × мин/м² и 3,3 (SD 0,2) л × мин/м²), нормализацией показателей индекса потребления кислорода (134,4 (SD 17,0) мл/мин/м² и 128,4 (SD 17,3) мл/мин/м², соответственно), отменой вазопрессорной и инотропной поддержки.

Все пациенты наблюдались в условиях одного и того же отделения интенсивной терапии с точным соблюдением плана исследования. Необходимые оперативные вмешательства проводились одной и той же бригадой хирургов и не имели существенных отличий в хирургической технике. Величина трансмембранного давления гемофильтра, скорость и объём образуемого ультрафильтрата оказались единственными дискретными факторами проводимой лечебной программы в исследуемых группах. Скорость образования ультрафильтрата в группе IHVH была в 2 раза выше 7,4 против 3,6 л в час в CHVH. Данное обстоятельство соответствовало большему уровню трансмембранного гидростатического давления при проведении гемофильтрации в группе IHVH и более высоким стартовым показателям фильтрационного клиренса для C3a и C4a компонентов системы комплемента. Стабилизация

экстракорпорального контура проводилась прямыми атикоагулянтами под контролем АЧТВ. При этом в большем количестве наблюдений для группы ИВН дозировка гепарина достигала 1200 ед/час. Возможным объяснением этого может служить возрастающая потребность в антикоагулянтах в ходе проведения процедуры ИВН. Рост дозировок прямых антикоагулянтов связан с формированием клинической резистентности к гепарину по причине относительного дефицита антитромбина III, расходуемого в ходе гемофильтрации на формирование комплекса «protein cake». У больных, которым проводилась сверхвысокообъёмная гемофильтрация, снижение АТ III к 48 часам наблюдения достигало значений ниже 60%, что, в некоторых случаях, потребовало его экзогенного введения в виде рекомбинантного препарата.

В ходе исследования были выявлены некоторые особенности проведения гемофильтрации у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м². У пяти больных группы ИВН скорость кровотока пришлось увеличивать до 322,2 (SD 26,4) мл в мин, что было достоверно выше, чем у аналогичных пациентов в группе СНВН (n=4). Несмотря на это, при проведении ИВН фракция фильтрации достигала в среднем 27,1(SD 1,18) %, что значительно превышало показатели в группе СНВН. Дальнейшее увеличение скорости кровотока приводило к значительным проблемам с сосудистым доступом и паузам в проведении сеанса экстракорпоральной детоксикации.

Вышеперечисленные обстоятельства определили значительную гемоконцентрацию в выходящем тракте гемофильтра с повышением гематокрита до 38,6 (SD 4,6) %, через час после начала процедуры, что в 3 случаях привело к тромбированию гемофильтра и потребовало его замены, несмотря на удовлетворительные уровни коагуляционных тестов АЧТВ (Таблица 3).

Таблица 3: Динамика показателей фильтрации у пациентов с индексом массы тела (более 25 кг/м²) через 1 час после начала процедуры.

Группа	BMI, kg/m ²	Скорость кровотока, ml/min	Фракция фильтрации, %	Ht до фильтра, %	Ht после фильтра, %
ИВН	29,3 (SD 3,1)	322,2 (SD26,4)**	27,1(SD 1,18)**	23,6 (SD 1,5)	38,6 (SD 4,6)
СНВН	30,2 (SD 2,1)	300,5 (SD 3,1)	24,4 (SD 0,91)	23,7 (SD 1,4)	32,9 (SD 2,02)
p-level	0,45	0,028	0,0003	0,7	0,002

**Различия достоверны Mann-Whitney U Test p > 0,05

В группе СНВН замены гемофильтра не потребовалось ни разу.

По мере роста гидростатического трансмембранного давления гемофильтра концентрация изучаемых маркёров в крови больных снижалась неравномерно. В группе ИВН стартовые показатели фильтрационного клиренса превышали таковые в группе СНВН. В дальнейшем, скорости элиминации С3а и С4а компонентов комплемента уменьшались в обеих группах. При этом концентрации указанных веществ в крови пациентов убавлялись параллельно, не имея достоверного различия между группами, и не коррелировали с величиной трансмембранного давления. Ко второму часу гемофильтрации, клиренс маркёрных цитокинов в исследовании не имел достоверных отличий между ИВН и СНВН методиками. К третьему этапу исследования при обеих методиках коэффициент просеивания для С3а и С4а компонентов комплемента приобрел

нулевые значения. Данное обстоятельство можно объяснить формированием феномена «protein cake», скорость образования которого также зависит от градиента гидростатического трансмембранного давления. Это подтверждалось данными, как о снижении коэффициента просеивания, так и об уменьшении адсорбционной активности мембраны гемофильтра. К третьему часу процедуры при обеих методиках сохранялся только адсорбционный клиренс изучаемых цитокинов (Рисунок1).

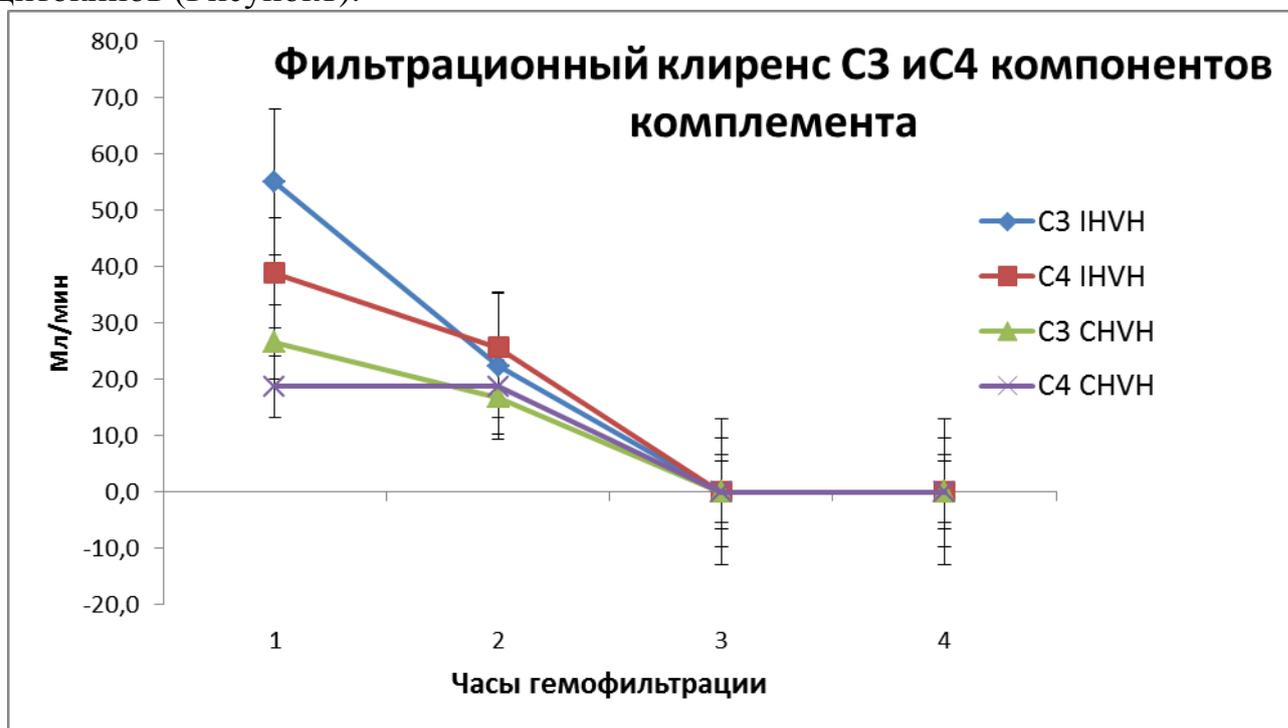


Рисунок №1. Фильтрационный клиренс C3а и C4а компонентов комплемента на этапах исследования.

При этом, в крови всех пациентов в исследовании C3а и C4а компоненты комплемента продолжали определять в субнормальных концентрациях (C3-0,6 (SD 0,1) г/л, для C4 - 0,2 (SD 0,1) г/л), что свидетельствовало о сохраняющейся генерации веществ данной группы в ходе системной воспалительной реакции. В ходе исследования скорость элиминации низкомолекулярных веществ (мочевины) оставалась относительно постоянной и не имела отличий в обеих группах. Коэффициент просеивания мембраны гемофильтра для мочевины к третьему часу гемодиализа сохранялся на уровне 1,03 (SD 0,05), фильтрационный клиренс 53,4 (SD 0,7) мл/мин.

Динамика исследуемых параметров воспалительного процесса свидетельствовала об уменьшении интенсивности протекающего системного воспаления у пациентов в обеих группах. Несмотря на то, что в группе IHVH гемодиализация была прекращена, уже к первым суткам исследования плазменные концентрации прокальцитонина у больных данной группы не превышали значения в 2 нг/мл и не отличались от таковых параметров у больных в сравниваемой группе. Кроме того, снижение уровня лейкоцитоза было отмечено у пациентов группы IHVH к 24 часам проведения исследования. У больных группы SHVH – данный показатель достоверно не изменился ни к 24, ни к 48 часам. Полученные данные свидетельствовали о потенциальных

возможностях сверхвысокообъёмной гемофильтрации (IHVH), как высокоспециализированной «обрывающей» терапии системного воспаления. Это было подтверждено данными о положительной динамике показателей системы кровообращения и нормализации кислородо-транспортной функции у пациентов в исследовании. Примечательным является то, что общий тренд изменений в группе IHVH не отличался от значений в группе CHVH даже тогда, когда сверхвысокообъёмная гемофильтрация уже не проводилась (Рисунок 2).

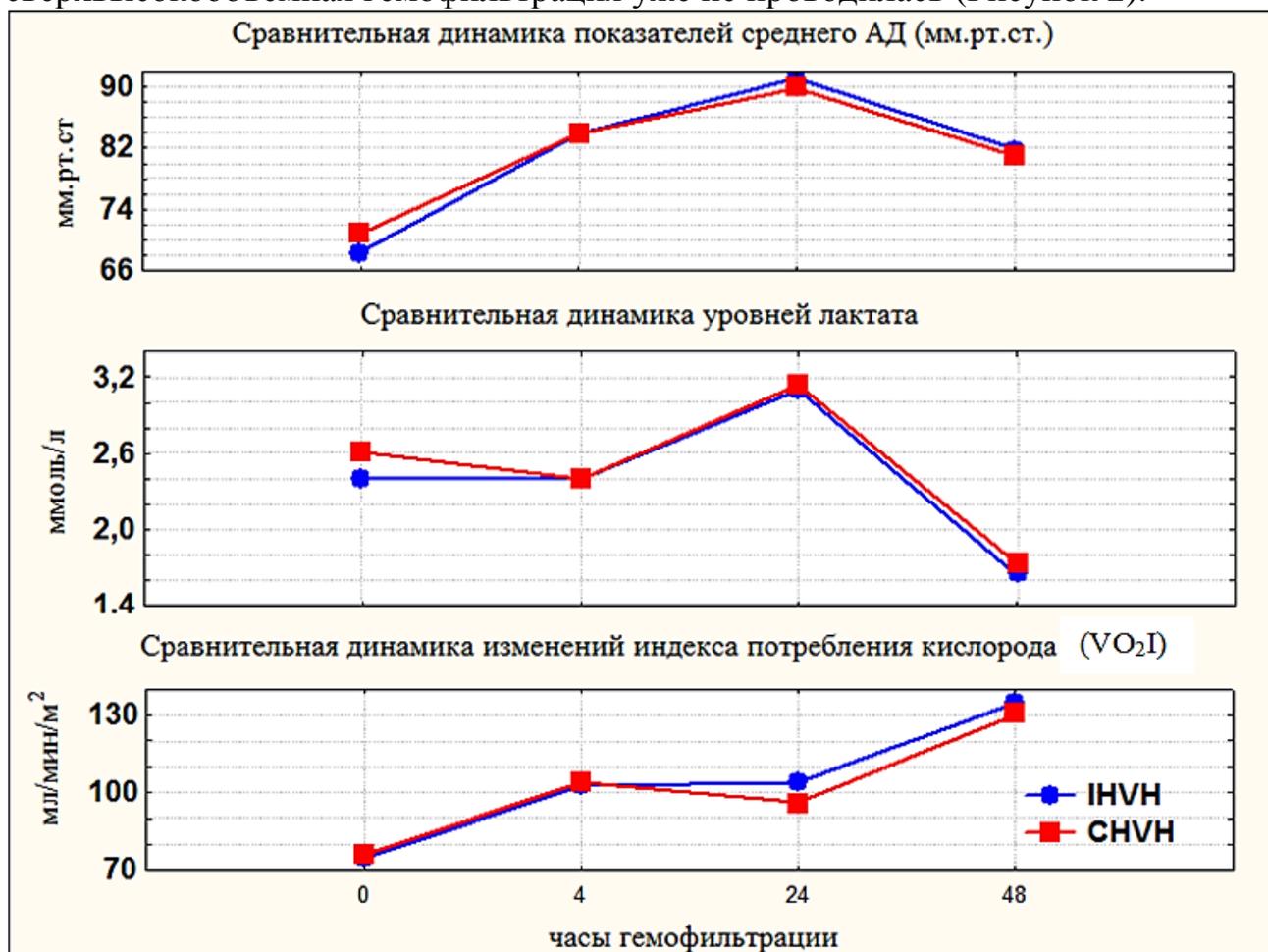


Рисунок №2. Графики сравнительной динамики основных клинических эффектов и у пациентов в исследовании.

В ходе исследования было отмечено, что, несмотря на прекращение сверхвысокообъёмной гемофильтрации в группе IHVH, позитивные изменения в гемодинамике, азотовыделительной функции почек и динамике тренда маркёров воспаления имели равнозначный с группой CHVH характер. Статистических различий между группами выявлено не было. Не было обнаружено и сильных корреляционных связей трансмембранного давления и скорости образования ультрафильтрата исследованных методик гемофильтрации ни с плазменным уровнем цитокинов средней молекулярной массы, ни с другими суррогатными критериями эффективности, предусмотренными планом исследования. По всей видимости, эффекты контроля волемического статуса, возможностей быстрого влияния на показатели преднагрузки сердца, стабилизация кислотно-щелочных констант, постоянная антикоагулянтная терапия оказывают при высокообъёмной гемофильтрации, по крайней мере, равнозначную элиминирующей функции роль.

Однако, скорость образования ультрафильтрата, уровень трансмембранного давления, соответствующие условиям проведения интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации оказались определяющими в отношении основного клинического критерия эффективности сравниваемых методик экстракорпоральной детоксикации.

Среднее время пребывания больных в отделении реанимации составило 13,9(SD 13,4) дней. Двдцативосьмидневная летальность у пациентов группы IHVH была достоверно ниже, как прогнозируемой по SAPS 3, так и летальности у больных группы CHVH (Таблица 4).

Таблица 4. Соотношение количества умерших и выживших пациентов в исследуемых группах.

группа	Общее количество больных	N умерших	% умерших	N выживших	% выживших
IHVH	24	7	29,17	17	70,83
CHVH	22	9	40,91*	13	59,09

*Различия достоверны Mann-Whitney U Test $p < 0,05$

На основании полученных данных был разработан алгоритм, позволяющий осуществить выбор режима высокообъемной гемофильтрации при лечении пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (Рисунок 3).

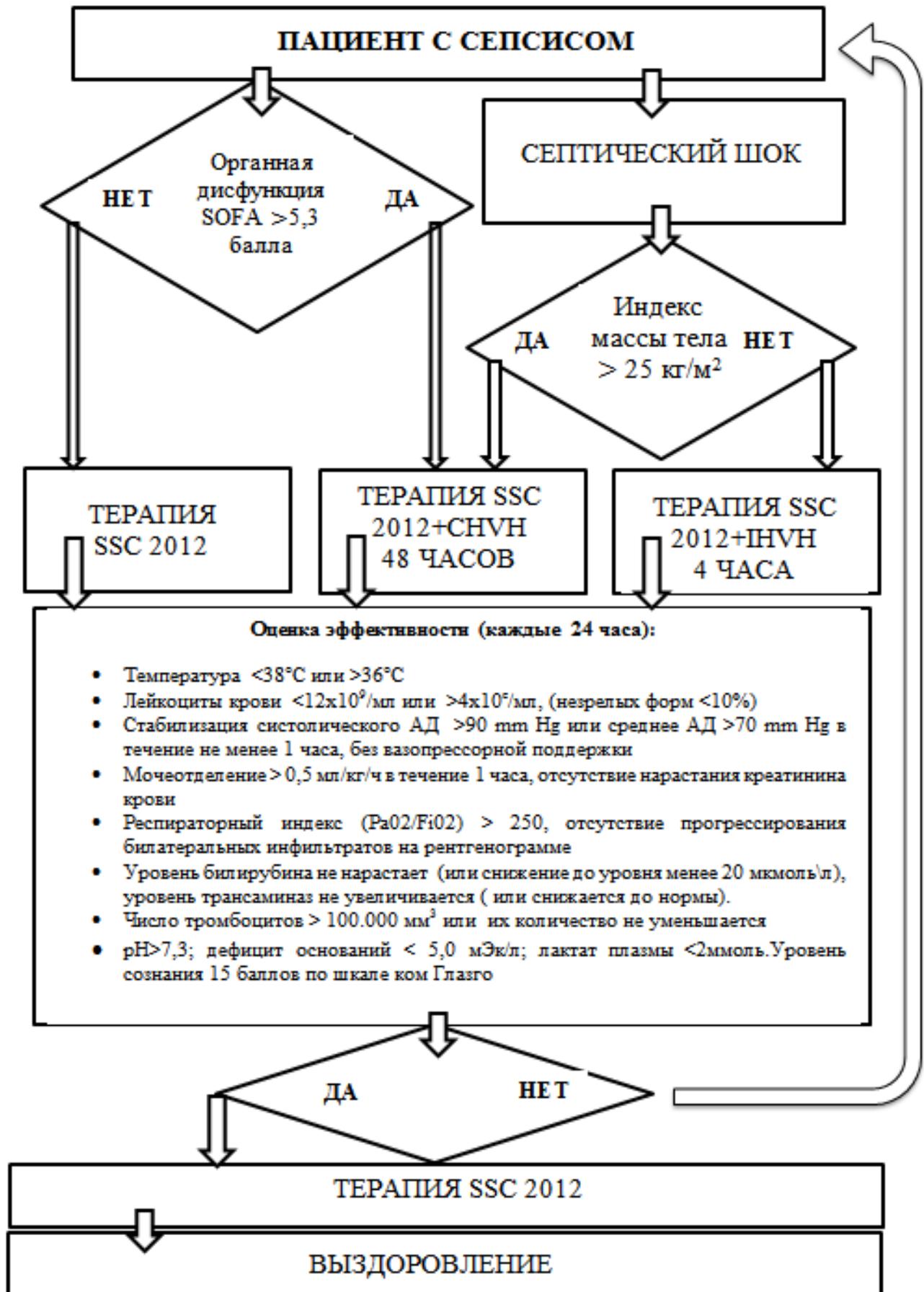


Рисунок №3. Алгоритм выбора режимов высокообъемной гемофильтрации у пациентов с сепсисом

Выводы:

1. Прогрессирующая динамика развития системного ответа на воспаление ограничивается в равной степени вследствие проведения как продлённой высокообъёмной гемофильтрации так и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации, включённых в комплексную терапию пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.
2. Интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация более эффективна в отношении удаления провоспалительных цитокинов (компонентов комплемента) у пациентов с сепсисом.
3. Положительные клинико-лабораторные изменения у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком на фоне комплексной интенсивной терапии с включением высокообъёмной гемофильтрации связаны со стабилизацией показателей системы кровообращения и нормализацией кислородо-транспортной функции. При интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации положительные клинические эффекты достигаются в течение 4 часов, сохраняются после завершения экстракорпоральной терапии, являются сходными с эффектами, наблюдаемыми при проведении продлённой высокообъёмной гемофильтрации.
4. Пациенты с индексом массы тела более 25 кг/м^2 при проведении интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации нуждаются в поддержании скорости кровотока через экстракорпоральный контур, обеспечивающей обязательную фракцию фильтрации менее 25%, с целью предотвращения тромбирования гемофильтра.
5. Проведение интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации (доза ультрафильтрации 100 мл/кг/час в течение 4 часов) показано взрослым пациентам с клинико-лабораторными признаками сепсиса при развитии у них септического шока, при условии обеспечения необходимой фракции фильтрации, для предотвращения прогрессирования органной дисфункции. Продлённую высокообъёмную гемофильтрацию (доза ультрафильтрации 50 мл/кг/час в течение 48 часов) следует включать в комплексную интенсивную терапию сепсиса при развитии полиорганной дисфункции, включая почечную недостаточность. Разработанный алгоритм позволяет осуществить выбор режима высокообъёмной гемофильтрации при лечении пациентов с сепсисом.

По теме диссертации опубликовано 8 статей:

1. *Kulabukhov, V.V.* Effect of heparin during extracorporeal detoxification in the severity of thrombocytopenia in patients with severe sepsis /V.V.Kulabukhov, A.G.Chizhov, A.N.Kudryavtsev //Critical Care.-2012.-Vol.16.-P.36-37.
2. *Кулабухов, В.В.* Терапевтические эффекты норадреналина и дофамина при лечении септического шока/ В.В.Кулабухов, А.Г.Чижов, А.Н.Кудрявцев // Вестник интенсивной терапии.- 2012.-N 3.-С.12-22.
3. *Кулабухов, В.В.* Гемодиализ у больных с ХПН в отделении интенсивной терапии/ В.В.Кулабухов, А.А.Клеузович, А.Н.Кудрявцев, И.А.Коряков // В кн.: материалы Международного научно-практического конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции», посвященного 40-летию отдела ран и раневых инфекций Института хирургии им. А.В. Вишневского.-Москва, 2013.-С.10.

4. *Кудрявцев, А.Н.* Режимы высокообъёмной гемофильтрации в интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока/А.Н.Кудрявцев, В.В.Кулабухов, А.Г.Чижов// Раны и раневые инфекции журнал им. Проф.Б.М.Костючёнка.-2015.- том.2.-№2.-С.40-45.
5. *Кулабухов, В.В.* Экстракорпоральные методы лечения как компонент патогенетически обоснованной терапии ожоговой болезни/В.В. Кулабухов, А.Н.Кудрявцев, А.Г.Чижов//Новости анестезиологии и реаниматологии.-2015.-№3.-С.20.

В том числе в рекомендованных ВАК научных изданиях:

1. *Стойко, Ю.М.* Комплексное лечение тяжелого абдоминального сепсиса у пациента, оперированного по поводу рака желудка/ Ю.М.Стойко, А.Л.Левчук, А.Л.Рябов, В.В.Кулабухов, А.Н.Кудрявцев, Н.А.Чернова, А.Г.Чижов//Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.- 2010.- Т. 5.- № 4.-С.139-141.
2. *Кулабухов, В.В.* Сравнение диагностического потенциала биомаркёров сепсиса у пациентов хирургического профиля и пациентов с термическим поражением/В.В.Кулабухов, А.Н.Кудрявцев, А.А.Пономарёв, А.А.Клеузович, В.С.Демидова//Инфекции в хирургии.-2015.-№3.-С.38-48.
3. *Кудрявцев, А.Н.* Выбор режима гемофильтрации как компонента лечения сепсиса /А.Н.Кудрявцев, В.В.Кулабухов, А.Г.Чижов// Общая реаниматология.- 2016.-№2.

Кудрявцев Антон Николаевич

Выбор режима гемофильтрации как компонента интенсивной терапии тяжёлого сепсиса.

Автореф. дисс. на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Подписано в печать «__» _____ 2016.