

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

На правах рукописи

Кудрявцев Антон Николаевич

Выбор режима гемофильтрации как компонента интенсивной терапии
тяжёлого сепсиса

Специальность: 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
к.м.н., доцент Кулабухов Владимир Витальевич

Москва-2015 год

Оглавление

Введение	- 4 -
Актуальность проблемы	- 4 -
Цель.....	- 7 -
Задачи исследования	- 7 -
Научная новизна работы.....	- 8 -
Практическая значимость работы	- 9 -
Методология и методы исследования.....	- 10 -
а) Критерии включения	- 10 -
б) Критерии исключения	- 11 -
в) Методы проведения исследования	- 11 -
г) Критерии эффективности	- 13 -
д) Статистическая обработка	- 14 -
Основные положения, выносимые на защиту	- 14 -
Апробация работы.....	- 15 -
Объём и структура работы.....	- 17 -
Глава 1.Патогенетические обоснования экстракорпоральных методов лечения при сепсисе.....	- 18 -
Глава 2.Клиническая характеристика и методы исследования	- 43 -
2.1. Общая характеристика больных с тяжёлым сепсисом.....	- 43 -
2.2 Инструментальные и лабораторные методы обследования больных ..	- 58 -
а. Исследование показателей системы кровообращения	- 58 -
б. Определение газового состава крови и показателей кислотно-основного баланса.....	- 59 -

в. Графический мониторинг параметров лёгочной механики	- 60 -
г. Определение С3 и С4 компонентов комплемента, мочевины, других биохимических показателей крови пациента	- 60 -
д. Графический (непрерывный) и цифровой мониторинг параметров проведения экстракорпоральной детоксикации	- 63 -
д. Клинический анализ крови	- 63 -
ж. Исследование гемостазиограммы	- 64 -
з. Исследование концентрации прокальцитонина	- 64 -
Глава 3. Клинико-лабораторная динамика у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком на фоне проведения комплексной интенсивной терапии с включением различных режимов высокообъёмной гемофильтрации.	- 66 -
Глава 4. Особенности исследуемых режимов высокообъёмной гемофильтрации и их влияние на клинические исходы у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком	- 94 -
Заключение	- 117 -
Выводы	- 121 -
Приложение.	- 123 -
Список сокращений	- 124 -
Список литературы	- 127 -
Список иллюстративного материала	- 147 -

Введение

Актуальность проблемы

Сепсис является классическим примером критического состояния больного, при котором расстройства физиологических функций и нарушение деятельности органов и систем не могут спонтанно корректироваться путём саморегуляции и требуют частичного или полного протезирования в условиях интенсивной терапии. По современным представлениям основными патогенетическими механизмами сепсиса являются митохондриальная дисфункция, апоптоз и иммунодепрессия. Комплекс этих патогенетических механизмов поддерживается и регулируется медиаторами системного воспаления, коагуляции, перепрограммирования генов иммунокомпетентных клеток [- 132 -]. Степень реактивности клеточных структур (pattern recognition receptors), при которой превышаются физиологические границы, и развивается системное воспаление в настоящее время остаётся активной областью клинических исследований [- 144 -].

Сепсис остаётся актуальной общемедицинской проблемой. По данным эпидемиологических обзоров США сепсис встречается с частотой 250-300 случаев на 100 000 населения [- 140 -], и занимает 10 место, как причина всех летальных исходов [106]. С конца XX века в общемировой популяции отмечен некоторый рост уровня летальности при сепсисе, причиной одного из четырёх летальных исходов является сепсис [123;34;67;117;73].

В соответствии с руководящими принципами международного движения специалистов «Переживём сепсис» 2012 года (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 в сочетании с явлениями

недостаточной тканевой перфузии - 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 и травм, в настоящее время, является доминирующей разновидностью [13]. Ведущими причинами абдоминального варианта хирургического сепсиса являются: осложнённое течение послеоперационного периода вмешательств на органах брюшной полости с развитием перитонита, прогрессирование деструктивного панкреатита с пролонгированным течением бактериальной инфекции и развитием гнойных осложнений, острые хирургические заболевания, травмы органов брюшной полости [22;6;10;26].

Летальность пациентов этой группы зависит от тяжести проявлений генерализованной инфекции: развития септического шока или полиорганной дисфункции. Основу лечебной стратегии в этом случае составляют мероприятия, направленные на санацию первичного очага инфекции, рациональное применение антибактериальных препаратов, комплекс методов интенсивной терапии, обеспечивающий поддержание констант внутренней среды организма [52;68]. Экстракорпоральное очищение крови сохраняет свою значимость в качестве одного из компонентов интенсивной терапии, способствующих коррекции нарушений гомеостаза у данной категории больных. Обеспечивая элиминацию биологически активных веществ и продуктов метаболизма, при дефекте естественных путей их выведения, группа методик экстракорпорального воздействия при сепсисе способствует стабилизации состояния пациентов. По данным некоторых исследований [114;121;130] от 67–84% больных в отделениях интенсивной терапии требуют проведение экстракорпоральной детоксикации с целью заместительной терапии в случае почечной, печёночной недостаточности, тяжёлой интоксикации. Гемофильтрация пользуется наибольшей популярностью у специалистов интенсивной терапии, благодаря уникальному механизму воздействия

на патогенез системного ответа на воспаление при сепсисе. Основой гемофильтрации является конвекционный способ массопереноса, при котором возможно удаление веществ средней и высокой молекулярной массы из плазмы крови: цитокинов, β_2 -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)[42]. С этого момента формируется определение гемофильтрации, как патогенетического метода лечения сепсиса и септического шока. Развитие метода привело к увеличению дозы фильтрации до 6,0 л/ч в течение 6-8 часов, что значительно улучшило 28 дневную выживаемость в данной группе пациентов. [94;92;105]. В настоящее время сформулированы две основные стратегии гемофильтрации, получающие все большее распространение в мире.

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) [148]. Вторая-интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация (intermittent high volume hemofiltration-ИВН) с объёмом замещения до 100-120 мл/кг в час в течение 6-8 часов (ранее называемая “pulse” high volume hemofiltration -“pulse” HVHF) [148]. В последнее время растёт количество исследований, указывающих на высокую клиническую эффективность данных методов гемофильтрации, определяющую повышение выживаемости больных при сепсисе[150; 30;31;27;7;17].

Данные работы породили 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 высокообъемной гемофильтрации. Логичным представляется необходимость сравнения процедур продленной высокообъемной гемофильтрации и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации в комплексном лечении пациентов хирургического профиля с тяжелым сепсисом с целью оценки их эффективности в отношении снижения прогнозируемой летальности [91; 32;98].

Цель

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

Задачи исследования

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 продленной высокообъемной гемофильтрации и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации.
3. Выявить закономерности изменения основных клинических показателей у пациентов с тяжелым сепсисом в ходе лечения с использованием продленной

высокообъёмной гемофильтрации и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации.

4. Исследовать особенности проведения продлённой высокообъёмной гемофильтрации и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации у больных с сепсисом.

5. Разработать показания и алгоритм применения различных режимов высокообъёмной гемофильтрации у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

Научная новизна работы

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

Определено, что при сравниваемых режимах гемофильтрации фильтрационный клиренс значимых провоспалительных цитокинов - С3а, С4а компонентов комплемента имеет максимальные показатели в первые два часа проведения процедуры. Интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация более эффективна в отношении удаления С3а, С4а компонентов комплемента. Выявлено, что фильтрующая способность полиэфирсульфоновой мембраны истощается к 3 часу высокообъёмной 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 гемофильтрации в режиме ИВН у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м².

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 гемофильтрации большого объёма оказалось менее эффективным (прогностическая 28 дневная летальность 68%, наблюдаемая в исследовании 40,9%).

Более высокая скорость дезинтоксикационного воздействия при интермиттирующей сверхвысокообъёмной 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/м².

Лечение продлённой высокообъёмной гемофильтрацией показано пациентам с тяжёлым сепсисом, особенно при полиорганной дисфункции уровня более 5,3 балла по SOFA (R-risk RIFLE). Проведение высокообъёмной гемофильтрации в режиме CHVH безопасно у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м².

Выработаны практические рекомендации по алгоритму применения методик высокообъёмной гемофильтрации у пациентов с тяжёлым сепсисом.

Методология и методы исследования

Данное исследование проводилось для сравнительной оценки эффективности двух режимов высокообъёмной гемофильтрации: продлённой высокообъёмной гемофильтрации и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации. В исследовании наблюдали 46 больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

а) Критерии включения

Наличие у пациента тяжелого сепсиса.

б) Критерии исключения

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

в) Методы проведения исследования

Все пациенты в соответствии с критериями включения и исключения были разделены методом адаптивной рандомизации с использованием таблицы случайных чисел на две группы.

В первой группе (24 человек) 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) выполняли продлённую высокообъёмную гемофильтрацию из расчёта 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 (или правую внутреннюю яремную 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 преддилюцию и двумя третями в постдилюцию. Стабилизацию экстракорпорального контура осуществляли прямыми атикоагулянтами под контролем показателей активированного частичного

тромбопластинового времени (АЧТВ). Температурный контроль проводили за счёт нагревания замещающего раствора в гемопротекторе.

Больным проводилось всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с регистрацией клинических, биохимических показателей крови, гемостазиограммы, определением кислотно-щелочных показателей, газового состава артериальной и венозной крови, молекулярных маркеров сепсиса (прокальцитонин (PCT)). Состояние пациентов оценивали по шкале степени тяжести и возможных прогнозов SAPS 3, 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 образцов для исследования уровня компонентов комплемента в крови пациентов в исследовании 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) была исследована кровь больного до фильтра, после фильтра и эффлюент, с целью определения клиренса исследуемых медиаторов.

Влияние на гемодинамику изучалось при проведении инвазивного мониторинга с непрерывной регистрацией сердечного выброса на основе анализа пульсовой волны (PiCCO, Edwards Lifesciences (Vigileo)), в том числе с предшествующей калибровкой на основе термодилуции (PiCCO, Edwards Lifesciences (Vigilance)), определением волемического статуса (глобальный конечно-диастолический объём (ГКДО); внутригрудной объём крови (ВГОК); вариации ударного объёма (ВУО); внесосудистой воды лёгких (ВСВЛ)), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

Катетеризация лёгочной артерии с целью контроля давления заклинивая лёгочных капилляров, измерения показателей давления лёгочной артерии, проведения препульмональной и транспульмональной термодилуции проводили у пациентов с исходной сердечно-сосудистой патологией, при подозрении на развитие лёгочной гипертензии, при наличии клинических признаков сердечной недостаточности.

Оценку состояния системы транспорта кислорода проводили на основании вычисления показателей индекса потребления кислорода (IVO_2) и сатурации смешанной (центральной) венозной крови SvO_2 .

Длительность сеанса экстракорпоральной детоксикации определялась протоколом избранной методики.

г) 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.

д) Статистическая обработка

Для регистрации полученных данных использовали базу данных Microsoft Access. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США). Выборки в исследовании сравнивали относительно средних значений (Mean) с мерами изменчивости в виде стандартных отклонений (SD-standard deviaton), используя непараметрическую альтернативу *t*-тесту для независимых групп (учитывая общее количество наблюдений в исследовании $n < 100$) U –критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test); при необходимости парных сравнений в пределах одной группы применяли критерий Вилкоксона для зависимых переменных (Wilcoxon Matched Pairs Test). В случае не подтверждения нулевой гипотезы об однородности данных, графическими средствами исследовали не только средние величины в категоризированной диаграмме размаха, но и различия в форме распределения данных в категоризированной гистограмме

На основании полученных результатов выработаны рекомендации к применению различных режимов высокообъемной гемофильтрации у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гемофильтрация является необходимым компонентом комплексной терапии пациентов с тяжелым 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 сверхвысокообъёмная гемофильтрация (IHVH) более эффективна в отношении удаления C3a, C4a компонентов комплемента.
5. Основные положительные клинические эффекты высокообъёмной гемофильтрации связаны со стабилизацией показателей системы кровообращения и нормализацией кислородо-транспортной функции.
6. Проведение интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации предотвращает развитие тяжёлой органной дисфункции.
7. Технические особенности интермиттирующей сверхвысокообъёмной 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. Проведение продлённой высокообъёмной гемофильтрации CHVH у пациентов с тяжёлым сепсисом и органной дисфункцией в 5,3 балла SOFA, оказывает выраженное органопротективное и стабилизирующее воздействие в течение всего времени процедуры, даже у больных 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», посвящённом 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).

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.Костюченка.-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.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав с изложением и обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, приложения, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами, 47 рисунками. Библиографический указатель содержит 32 отечественных и 149 зарубежных авторов.

Глава 1. Патогенетические обоснования экстракорпоральных методов лечения при сепсисе

Сепсис является актуальной общемедицинской проблемой. Общеизвестны показатели эпидемиологических обзоров США, при которых сепсис встречается с частотой 250-300 случаев на 100 000 населения Соединённых штатов [123], и занимает 10 место, как причина всех летальных исходов в стране [106]. С конца двадцатого века в общемировой популяции отмечен абсолютный рост уровня летальности при сепсисе, и, по мнению некоторых экспертов, причиной одного из четырёх летальных исходов является сепсис [34;73]. Основанием для этого послужило внедрение в широкую клиническую практику, в первую очередь в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), новых диагностических и лечебных технологий, заметно снизивших летальность при целом ряде критических состояний. Предрасполагающими факторами к увеличению количества септических больных также является расширенное применение иммуносупрессивных и цитостатических препаратов, антибиотиков, без надлежащего бактериологического контроля, иммуномодуляторов. Расширение возможностей трансплантационных технологий; внедрение, в том числе в амбулаторную практику, инвазивных методов обследования и лечения – так же способствуют росту заболеваемости сепсисом в современном обществе.

Описывая сепсис, как комплекс клинических синдромов, нельзя не отметить, что он объединяет в себе все универсальные механизмы, ответственные за развитие критического состояния, и которые, согласно мнению академика Рябова Г.А., связаны с необратимыми расстройствами метаболизма в связи с дефицитом кислорода, интоксикационным повреждением функций органов и глобальным иммунологическим конфликтом. Все вышперечисленные компоненты, приводящие к фатальному повреждению основных жизнеобеспечивающих функций организма,

имеют единый шлюз патогенеза – структурные рецепторы распознавания pattern recognition receptors (PRRs).

По данным на 2009 год [59], именно эта группа рецепторов (toll-like рецепторы), подразделяемая на три крупных семейства [50] (олигомеризированные белки, нуклеотиды, обогащенные повторениями лейцина (NOD-LRR), активированные цитоплазматические каспазы), определяет связь молекулярных клеточных элементов микроорганизмов, патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)), с клетками хозяина. Далее инициируется иммунный ответ, являясь самым существенным звеном оборонительных действий макроорганизма на вторжение болезнетворных микробов. Уникальность данной реакции определяется наличием PAMPs лишь у грамположительных или грамотрицательных бактерий, вирусов, паразитов и грибов. Характерно, что не встречаясь у позвоночных животных, данные соединения имеют единую природу как у патогенов, так и у комменсалов [85]. Это определяет, во-первых, эволюционное закрепление подобного рода ответных сигналов у теплокровных млекопитающих, во-вторых, обуславливает их сложную, многокомпонентную архитектуру, в которых аутокаталитическое воздействие и контроль по принципу «обратной связи» – являются необходимыми составляющими элементами, обеспечивающими узкую дифференцировку эфферентного воздействия.

С учётом локализации структурных рецепторов распознавания (паттерн-распознающих рецепторов) выделяют три основных уровня обнаружения микробной агрессии, каждый из которых обладает полным набором регулирующих связей на развитие ответной реакции макроорганизма. TLRs (toll-like рецепторы) располагаются на поверхности иммунных клеток хозяина; в пределах клеточной мембраны локализуются олигомеризированные белки нуклеотиды (NOD-LRR), способные распознавать фрагменты бактериального пептидогликана (общего лиганда грамотрицательных бактерий); в цитоплазме же иммунокомпетентных клеток позвоночных нуклеиновые кислоты внутриклеточных возбудителей,

особенно вирусов, активируют образования комплекса каспаз, запускающих антивирусные механизмы, прежде всего, синтез интерферонов типа I [33;45;128].

В то же время, эти же самые структуры принимают на себя роль наиболее важной мишени эндогенных сигналов общей опасности для организма, связанных с гипоперфузионными и ишемическими повреждениями в тканях (молекулярных паттернов, ассоциированных с сигналами общей опасности Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs)). К подобным соединениям относятся белки теплового шока (стрессовые белки), фибриноген, фибронектин, гиалурон, бигликаны, высококомобильная группа бокс 1 (хромосомный протеин) (HMGB-1).

Каскадные механизмы защиты, реализующиеся после активации любой составной части структурных рецепторов распознавания, не зависят от раздражающего фактора, являются общими и универсальными. Наиболее важными из них являются воспаление, коагуляция и регуляция вторичных иммунных реакций. До настоящего времени именно эти процессы являлись опорными точками комплексного подхода к терапии сепсиса. На их диагностике и мониторинге основаны принятые лечебные стратегии, предложенные Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008; 2012 [68].

Воспаление. В отличие от других эволюционно закреплённых процессов, таких как теплокровный метаболизм или мышление, воспаление является наиболее архаичной реакцией, в той или иной степени свойственной всем живым организмам. В противовес многим сенсорным модальностям воспаление не расширяет и не детализирует информацию об окружающих организм процессах, а наоборот сужает и универсализирует его ответ на внешние или внутренние опасности. В двадцатые годы прошлого века Ганс Селье отметил сходство клинических симптомов любой инфекции у человека - температура, слабость, потеря аппетита. И именно он задал тон общему представлению исследователей о неспецифичности реакции на всякое повреждение. Гипотеза была подтверждена в остром эксперименте на животных,

подвергаемых бактериальному заражению, воздействию жары или холода, а также в ходе наблюдений за пациентами с тяжёлыми ожогами.

Тогда были выделены три стадии общего адаптационного синдрома. Первая – реакции тревоги, мобилизация адаптационных возможностей, имеющих определённые физиологические границы. Вторая – фаза сопротивляемости, третья – фаза истощения. В то же время учёный определил, что ключевым звеном в срыве защитных механизмов является асимметричность их перестройки в ответ на воздействие раздражителя[154]. В рамках общего адаптационного синдрома воспаление трактуется, как типовой патологический процесс, и описывается, как сложная реакция организма, развивающаяся в ответ на местное воздействие патогенных факторов. Подчёркивая приспособительный характер воспаления, направленный на элиминацию повреждающего фактора, многие авторы останавливаются на его патологическом воздействии на организм в целом. Компонентами этой стороны воспаления являются сосудистые реакции, приводящие к нарушению кровообращения, фагоцитоз и пролиферация иммунокомпетентных клеток. Эти эффекты возможны только в ходе альтерации – структурного перерождения клеток с изменением их функциональной активности. Основопологающим фактором обратимости альтерации является время необходимое для полного изменения состояния клеточных структур, а также вовлечение в процесс регуляторных механизмов гуморального и нейроэндокринного характера. Необходимым условием восстановления нормального функционирования подвергшихся флогогенному повреждению органов и тканей является наличие механизмов подавляющих дальнейшую альтерацию и способствующих элиминации перерождённых клеточных компонентов. В зависимости от исходного состояния системы реактивности организма (нормальная, качественно изменённая (сенсibilизация), низкая (иммунологический дефицит)) процессы альтерации могут последовательно сменяться экссудативными, фагоцитарными и пролиферативными реакциями, но при преодолении определённой грани, которая может быть связана

как с врождёнными генетическими дефектами, так и с качественными или количественными характеристиками производящего повреждающее воздействие механизма, эти процессы могут протекать одновременно, разнонаправлено и хаотично. Наиболее заметно это отражается в реакциях сердечно-сосудистой системы, компонента консолидации всех процессов, так или иначе связанных с воспалением [14;28]. В каком-то смысле, сепсис, рассматриваемый вне зависимости от природы первичного повреждающего фактора, с его яркостью клинических проявлений, чёткой взаимосвязью органной дисфункции и степени альтерационных изменений клеток, массивной экссудацией до развития дистрибутивного септического шока, иммунологическим параличом и почти мистической истощаемостью всех адаптационных механизмов является квинтэссенцией воспаления. Стихийность и обширность патологических изменений при сепсисе всегда являлись вызовом для клиницистов, подстёгивая к воспроизводству адекватных, столь же универсальных и масштабных терапевтических ответов. Подчиняясь эволюционным законам развития, медицинское сообщество, в ответ на проблему сепсиса, породила теорию системного ответа на воспаление (SIRS), положившую начало синдромальному подходу к диагностике и терапии данного патологического состояния на согласительной конференции Американского общества торакальных хирургов и врачей неотложной медицины в 1991 году в Чикаго. Несмотря на понимание связи сепсиса с инфекцией, большинство участвовавших в конференции экспертов, стремились сформулировать общие подходы, позволяющие контролировать течение заболевания, с предотвращением или скорейшим купированием его наиболее тяжелых форм – септического шока и полиорганной дисфункции. Подчёркивалось, что на поздних этапах развития патологического процесса этиологическая связь с первичным инфекционным очагом может быть и вовсе утеряна, а повреждающие факторы представлены чрезмерной активностью иммунокомпетентных клеток, дисфункцией эндотелия, гиперкоагуляцией, ишемией и некрозом. Необходимая концептуальная база была

заимствована из работ R.C. Bone 1991 -1997 годов [47]. Первоначальная модель в них базировалась на утверждении, что сепсис это системная воспалительная реакция на тяжёлую инфекцию, прежде всего связанная с повреждающим воздействием каскада провоспалительных цитокинов. Как впоследствии сознавались сами авторы, формирование подобной концепции происходило вследствие воспроизведения клинических симптомов сепсиса при введении лабораторным животным изолированных воспалительных медиаторов, уровни которых коррелировали с пороговыми значениями подобных субстанций в крови пациентов с сепсисом. В остром эксперименте развитие тяжелого сепсиса и полиорганной дисфункции у животных моделей удавалось блокировать применением моноклональных антител к инфламаторным молекулам, с помощью которых моделировали заболевание, добиваясь полного клинико-лабораторного регресса проявлений последнего. Подобного же рода схема использовалась при изолированном введении липополисахарида грамотрицательных бактерий, в том числе и здоровым добровольцам. Однако, применение данной терапевтической стратегии, направленной на иммунологическую блокаду тех или иных медиаторов воспаления, оказалось малоэффективным в реальной клинической практике. Более того, детальное изучение групп пациентов с сепсисом выявило их крайнюю неоднородность в отношении уровней ассоциированных с воспалением регуляторных структур и связанных с ними клинических эффектов. В связи с этим, а так же под давлением множества критических работ, указывающих на развитие воспалительной реакции при травме, панкреатите, васкулите, искусственном кровообращении заставило авторов пересмотреть формулировку понятия «сепсис», как частного случая системной воспалительной реакции связанной с инфекционным агентом [19]. Детальное изучение динамически меняющейся цитокиновой сети выявило значение противовоспалительной системы в организме, направленной на предотвращение чрезмерного повреждающего эффекта провоспалительных медиаторов. При этом возникло понимание, что сами же провоспалительные

медиаторы имеют мощный защитный потенциал в ограничении распространения повреждения. Неся единую барьерную функцию, обе системы в условиях глобальной гипоксии, вторичных ишемических и токсических поражений начинают действовать разнонаправлено. Например, создаются условия для генерации местного воспалительного ответа с локальной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в условиях общего преобладания подавляющих воспаление реакций до развития иммунологического паралича [173]. К 1997 году был признан факт невозможности модуляции каскада сепсиса, воздействием на какой либо единственный компонент, а также, что воспалительная реакция является лишь составной частью развивающейся при сепсисе клинической картины. В качестве новой концепции был предложен механизм развития полиорганной дисфункции (MODS), состоящий из пяти стадий. Первая стадия (индукционная)- это локальная воспалительная реакция на участке травматического воздействия или в очаге инфекции. Чёткие взаимодействия множественных медиаторов в это время направлены на ограничение распространения повреждающего агента, компенсаторная противовоспалительная реакция при этом защищает организм от аутодеструкции. В случае появления ассоциированных с воспалением регуляторных частиц в циркуляторном русле, а это возможно при несоответствии уровня раздражителя уровню защитных барьеров в области местного повреждения, в зону воспаления устремляются новые нейтрофилы, Т-лимфоциты, активируются прокоагуляторные системы гемостаза и тромбоциты. Данные процессы принято относить ко второй «каскадной» стадии MODS. При этом имеются незначительные очаги вторичного повреждения органов и тканей, в первую очередь в области капиллярного русла, за счёт стартовавшей эндотелиальной дисфункции. В этих условиях противовоспалительная система ещё способна контролировать излишнее повреждающее воздействие воспалительного каскада. Третья стадия (вторичной аутоагрессии) уже характеризуется выбросом вторичных медиаторов воспаления вследствие альтерации иммунокомпетентных клеток и модуляции транскрипции

синтеза специфических белков. Данная фаза соответствует системной воспалительной реакции SIRS. Вслед за альтерацией в эту фазу, но на уровне всего организма, объединённого единой системой кровообращения, развиваются все классические механизмы воспаления – экссудация и гиперкоагуляция, вследствие эндотелиальной дисфункции, активация иммунокомпетентных клеток с опсонизацией и фагоцитозом, пролиферацией нейтрофилов и лимфоцитов. Усугубление процесса заканчивается развитием острой недостаточности кровообращения по механизму дистрибутивного шока. В случае стабилизации показателей гомеостаза в дальнейшем происходит компенсация воспалительной реакции за счёт системы антиинфламаторных лигандов, таких как IL-4; IL-10; IFN- γ . Данная четвертая фаза обозначена как CARS (компенсаторная антиинфламаторная системная реакция). Однако, её регуляторное воздействие может сопровождаться развитием иммунного паралича, при снижении активности свободных моноцитов менее 30% от исходной. Без соответствующей терапии процесс переходит в пятую (терминальную) стадию и завершается гибелью организма. Перечисленные фазы не характеризуются чётким последовательным течением. Для описания преобладающей в данный момент в клинической картине введено понятие CHAOS (С - сердечно-сосудистая дисфункция, преобладает SIRS; Н- расстройства гомеостаз (разнонаправленные воздействия SIRS и CARS); А - апоптоз, угнетены SIRS и CARS; О – дисфункция органа, SIRS; S- иммуносупрессия, CARS). CHAOS завершается полиорганным повреждением (MODS), значительно повышающем риск смерти для пациента с сепсисом. При этом детальное рассмотрение изложенных в литературе молекулярных механизмов повреждающих и регуляторных реакций при сепсисе, указывает на отсутствие какой либо ступенчатости в переходе от SIRS к CARS, или наоборот.

В настоящее время для чёткого определения места тех или иных процессов в патогенезе заболевания уже недостаточно представлений о плазменном уровне ответственных за повреждающее воздействие соединений. Особый интерес у

исследователей вызывает экспрессия и активация рецепторных структур, пространственные формы циркулирующих веществ, транскрипционная регуляция синтеза эффекторных белков, сила и последовательность взаимодействий при образовании различных надмолекулярных соединений. Именно расшифровка воспалительных взаимодействий на субмолекулярном уровне указывает на искусственность выделения системного воспалительного ответа и компенсаторной противовоспалительной реакции, ибо оба этих «явления» суть единого целого.

До настоящего времени остаётся не ясной граница реактивности распознающих опасность структур организма и причины, по которым они, эволюционно приспособленные к определению чужеродного биологического агрессора, в случае травматического воздействия, начинают реагировать бурной воспалительной реакцией на сигналы, ассоциированные с собственными генетическими детерминантами (белки теплового шока, белки S100, гиалурон, и т.д.) или производимыми бактериями- комменсалами [164;165].

Возможными предпосылками, разграничивающими степень реактивности макрофагов и нейтрофилов, является наличие в их цитоплазме особых белковых комплексов – инфламмасом, представляющих собой готовый к запуску конгломерат обладающих ферментативной активностью веществ. Наиболее характерным примером реализации воспалительного потенциала инфламмасом служит стартовый с воздействия на TLRs синтез проинтерлейкина (IL)-1beta и главного NLR-мультипротеинсвязанного комплекса, с последующим формированием одного из мощнейших первичных провоспалительных лигандов -интерлейкина 1 бета IL-1β. Скорость его генерации и концентрация во внеклеточном пространстве напрямую зависит от количества инфламмасом в цитоплазме иммунокомпетентной клетки [72]. К другой группе ферментативных структур, призванных ограничивать чрезмерную активность клеток врождённого иммунитета, являются каспазы. Стимуляция каспазного каскада способна активизировать дезоксирибонуклеазу, приводящую к фрагментации ДНК макрофага и дающей старт апоптозу. В определённом смысле,

исходное соотношение активности инфламмасом и каспазного каскада определяет и агрессивность поведения макрофага, и уровень генерации интерлейкина IL-1 β . В случае манифеста сепсиса, падение уровня инфламмасом соответствует повышению плазменной концентрации провоспалительных цитокинов. При более поздних фазах заболевания, снижение количества инфламмасом в цитоплазме может отражать уровень дезактивации моноцита, определяя предрасположенность к вторичной инфекции [76]. Пример посттрансляционной активности каспаз, в частности каспазы-1, показывает, что предпосылки в развитие хаотического и разнонаправленного течения патогенеза системной воспалительной реакции первоначально имели глубокий эволюционный смысл. Ограничение гиперактивности клеточного звена первичных иммунных реакций в условиях системного воспаления за счёт снижения времени жизни макрофага, неотвратимо приводило бы к прогрессированию воздействия патогенного микроорганизма в первичном очаге повреждения. Обратной стороной активации каспазы -1 является генерация смертельных для любого биологического аггессора активных форм кислорода и азота (ROS и RNS), столь же опасных и для собственных клеточных структур организма - хозяина [49].

В случае если запущенные воспалительные процессы ещё подвергаются само- и взаимоконтролю со стороны иммунной и нейроэндокринной системы, дальнейшее развитие защитных реакций организма связано с компетенцией иммунных и эндотелиальных клеток. Под воздействием различных стимулов (первичные флогогенные лиганды, вирусы, липополисахарид грамотрицательных бактерий) происходит активация NF- κ B (внутриклеточный фактор κ B) [174]. Известно, что NF- κ B является ведущим компонентом альтерации иммунокомпетентных клеток, как объект, изменяющий функциональную активность более чем 150 генов, определяющих скорость и порядок различных окислительно-восстановительных реакций [136]. Степень активности внутриклеточного фактора NF- κ B является тканеспецифичной и коррелирует с тяжестью септического шока и уровнем

летальности при нём. Время регистрации пиковой активности NF-κB в ткани лёгкого, в клетках печени и селезёнки, определённое в ходе острого эксперимента и равное 4 часам от момента интраперитонеального введения ЛПС (липополисахарида), возможно, является лимитирующим фактором для терапевтических методик, способных предотвращать развитие полиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом [46]. Некоторые исследователи отмечали, что отсутствие прироста цитоплазматической концентрации NF-κB в паренхиматозных органах при клинических признаках воспалительной реакции, ассоциируется с процессом локального воспаления, и не может характеризоваться как системная воспалительная реакция (SIRS). [180;118.] Исследования с моделированием угнетения активации NF-κB выявило значительное снижение выживаемости в моделях тяжелого перитонита из-за формирования глубокой иммунодепрессии. [137;89;176.]

Вышеперечисленные механизмы приводят к функциональной перестройке клеточных элементов, подвергшихся влиянию воспалительной реакции. Как уже упоминалось, физиологический смысл альтерации при воспалении лежит в отграничении воздействия первичного повреждающего фактора и блокировании чрезмерной ответной реакции организма. Эти задачи реализуются в результате приобретения фагоцитами способностей к миграции и хемотаксису. В ходе функционального перерождения иммунокомпетентные клетки проходят ряд фенотипических стадий. Процесс созревания, в целом, предполагает перераспределение главного комплекса гистосовместимости (МНС), чьи молекулы из внутриклеточных областей перемещаются к поверхности одновременно с распознаванием и представлением антигена. Происходит формирование дендритов, цитоскелетная реорганизация, секреция хемокинов, цитокинов и протеаз, появление на поверхности молекул адгезии. Ответственными за подобные превращения, приводящие к перемещению лейкоцитов в очаг воспаления, являются Rho GTPases - небольшие (до 21 kDa) сигнальные G-протеины. GTPaseRhoA - наиболее известный

член этого семейства. Действуя как молекулярный переключатель, RhoA влияет на изменения цитоскелета моноцитов и нейтрофильных лейкоцитов, а также эндотелиальных клеток. Ингибирование её в клетках эндотелия в эксперименте приводило к уменьшению проницаемости сосудистого русла для клеточных элементов при экспериментальном LPS индуцированном лёгочном повреждении [163]. Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны запускают активность GTPaseRhoA как через различные TLRs (TLRs 2,-4,-3, и -9), так и, при интенсивном вовлечении фосфоинозитид-3 киназы (PI3K), что является резервным путём регуляции фагоцитоза [35]. В целом созревание и перестройка антигенпредставляющих моноцитов проходят под контролем особого лимфоцитарного пула, эволюционной задачей которого являлось предотвращение аутоиммунных реакций и адаптивное взаимодействие с непатогенными и условно-патогенными бактериями. Эти субпопуляции лимфоцитов - CD4, CD25, Foxp3, Tregs потенциально могут быть вовлечены в реализацию иммунной дисфункции при сепсисе. Наиболее изученным является механизм влияния подсемейства Tregs лимфоцитов на период дендритного созревания антигенпредставляющей клетки, вследствие активации TLR2 рецептора. [38;54; 161;119]. При сепсисе, ассоциированном с условно-патогенной флорой, данный механизм будет играть решающее значение в торможении фагоцитоза и последующей иммунодепрессии. Следствием этого является пролонгирование бактериальной инфекции в области первичного очага с предпосылками к генерализации процесса. Как и многие другие эффекторные процессы при воспалении, ингибирующая роль Tregs имеет и позитивное значение, прежде всего в ограничении феномена «необычайно-долгого существования моноцита», описанного при взаимодействии последнего с липополисахаридом грамотрицательных бактерий и, возможно, играющего ключевую роль в избыточности флогогенного повреждения тканей [170]. Феномен «необычайно-долгого существования моноцита», поддерживаемый цитокинами, рассматривается как морфологическая основа течения SIRS при сепсисе. Естественным механизмом ограничения этого процесса

является конституционально- детерминированный апоптоз нейтрофилов [169]. Таким образом, процесс фагоцитоза ускоряет его запрограммированную гибель. Сигнал к началу апоптоза поступает в иммунокомпетентную клетку вместе со стартом её функциональной перестройки и имеет два канала регуляции: через «смертельный рецептор», внешний путь опосредованный каспазой 8, или через активацию митохондриальной дисфункции (внутренний путь). Удаление апоптотических элементов происходит при участии макрофагов. Распознавание гибнущих нейтрофилов макрофагами в значительной степени зависит от появления на поверхности клеток анионного фосфолипида, фосфатидилсерина (PS), который в обычной ситуации находится на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны [65]. Этот механизм призван ингибировать выпуск провоспалительных цитокинов и вызывать секрецию противовоспалительных лигандов, что характеризует переключение реакций SIRS на CARS.

Известно, что наряду с альтерацией, пролиферацией и фагоцитозом, ещё одной неотъемлемой частью воспаления является экссудация. Её механизмы, охватывающие при сепсисе все компоненты сосудистого русла, тесно связаны с функциональной перестройкой эндотелиальных клеток, подвергшихся воздействию флогогенных агентов. Данные превращения возможны только в ходе тесных лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий с вовлечением особых молекул адгезии – селектинов и интегринов. P-селектин экспрессируется на поверхности тромбоцитов, E-селектины выделяются эндотелиальными клетками. L-селектин обнаруживается на лейкоцитах. Данные белковые соединения взаимодействуют с нейтрофилами,двигающимися вдоль активизированных эндотелиальных поверхностей. Далее циркулирующие нейтрофилы замедляются и соединяются с рецепторами на клетках сосудистой интимы. Бета-2 интегрин (комплексы CD11/CD18) обеспечивают плотный контакт с эндотелиальными мембранами и последующий выход нейтрофилов во внесосудистые зоны. Активизированные нейтрофилы стимулируют трансэндотелиальный транспорт альбумина путём

взаимодействия с молекулой межклеточной адгезии тип 1, при посредстве фосфорилиции Src-зависимого кавеолина. Выравнивание уровней онкотического давления приводит к перемещению жидкой части плазмы в интерстициальное пространство, в условиях повреждённого цитоскелета эндотелиальных клеток [55;100;83]. Морфологические дефекты внутреннего слоя сосудистой стенки, сопровождающиеся патологическим феноменом гиперкоагуляции, приводят к капиллярной окклюзии, ещё более увеличивая объём и скорость образования экссудата, препятствуя адекватной оксигенации ткани. Взаимодействие нейтрофилов со стенками сосудов завершается формированием в этих зонах скоплений лейкоцитов и тромбоцитов. Эластаза нейтрофилов, другие синтезируемые в области подобных конгломератов протеазы и гликазы значительно угнетают эндогенную активность противосвёртывающей системы, истощают фибринолиз, что в сумме усиливает прокоагуляторную активности и ухудшает реологические свойства крови не только в ареале первичного очага повреждения, но по всему сосудистому руслу [168; 57].

Показано, что длительное воспалительное повреждение ткани сопровождается выключением потребления ею энергии на биофизиологические и пластические процессы. Морфологическим субстратом расстройства клеточного энергетического метаболизма является митохондриальная дисфункция. Снижение активности митохондриальных электронных транспортных комплексов может протекать как самостоятельная реакция, может являться следствием ишемических и реперфузионных феноменов. Снижение энергоснабжения клетки при сепсисе напоминает состояние миокардиального оглушения, гибернации, эволюционный смысл которой заключается в формировании функционально-резервного клеточного пула, способного к быстрому восстановлению [48; 112].

Селективные методы лечения, направленные на то или иное регуляторное звено воспаления, не дали убедительных позитивных результатов. Объективной клинической эффективностью обладает лишь лечебное воздействие на первичный

очаг бактериальной инфекции, что по ряду причин эпидемиологического, терапевтического или социального характера остаётся не всегда достижимым. Принятые же в настоящее время посиндромные стратегии комплексной терапии сепсиса направлены, в основном, на суррогатные патогенетические мишени - гипоксию, интоксикацию, гиперкоагуляцию, иммунодепрессию. Контроль над этими процессами позволяет достичь некоторой гомеостатической стабильности, в надежде на восстановление деформированной или утраченной функции органов и тканей.

По мнению ряда авторов, в патофизиологии сепсиса ведущей составляющей является синдром эндотоксикоза [13], феномена неконтролируемого воздействия на организм совокупности токсических субстанций эндогенного происхождения в условиях недостаточности функционирования детоксикационных систем. Именно интоксикация определяет тяжесть состояния пациента и степень органной дисфункции, и именно от совокупного воздействия на первичный инфекционный очаг и субстанции отравления зависит успешность лечения тяжелой генерализованной инфекции.

К большому сожалению, несостоятельность естественных путей элиминации токсинов не позволяет в полной мере использовать традиционную дезинтоксикационную инфузионную терапию. Объем и качественный состав её ограничены развивающимися при сепсисе синдромами, такими как «капиллярная утечка», дистрибутивный септический шок, кардиодепрессивный синдром [21]. Дополнительные сложности связаны с химическим и морфологическим разнообразием токсических соединений. Наиболее характерные из них, это продукты жизнедеятельности микрофлоры - экзо- и эндотоксины, эффекторные иммунологические субстанции, 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, соединения трансформирующие рост и дифференцировку моноцитов [11]. К данной группе веществ относится и система комплемента: группа белков плазмы крови, которая состоит из 9 компонентов указанных буквой С (С1, С2, С3,... С9). Некоторые из этих компонентов состоят из 2-3 белков. Например, компонент С1 имеет в своем составе 3 белка – С1g, С1r и С1s. Общее количество известных на сей день белков системы комплемента равно 15. Функция системы комплемента – активация процессов фагоцитоза и лизиса клеток (бактериальных и животных), которые атакуются антителами. В норме комплемент находится в неактивном состоянии. Существуют два пути активации комплемента - классический и альтернативный. Классический путь активации комплемента стимулируется комплексом антиген-антитело, в процессе принимают участие ионы Ca^{2+} . Происходит последовательный каскадный механизм активации компонентов С1, С2, С4, которые формируют фермент конвертазу. Последняя расщепляет компонент комплемента С3 с образованием малого (С3а) и большого (С3в) фрагментов. Фрагмент С3в, оседая на мембране, активирует присоединение фагоцита. Кроме того, активный С3 служит причиной активации терминальных компонентов комплемента (С5 - С9), которые образуют мембраноатакующий комплекс. Он имеет форму цилиндрической трубочки диаметром около 10 нм, которая пронизывает мембрану клетки. Через эту трубку происходит истечение содержимого клетки наружу, в особенности ионов K^+ и вход ионов Na^+ и Ca^{2+} , что приводит к гибели клетки. Альтернативный путь активации комплемента отличается тем, что не нуждается в наличии комплекса антиген-антитело, он стимулируется бактериальными антигенами, например, липополисахаридами и белками системы пропердина. Активация начинается сразу из компонента С3 и дальше происходит так, как и при классическом пути с образованием мембраноатакующего комплекса. В процессе системного воспаления при генерализованной инфекции комплемент играет существенную повреждающую роль и характеризуется, как один из активных провоспалительных цитокинов.

Компоненты системы комплемента C3, C4 образуются в печени, макрофагах, фибробластах, лимфоидной ткани и коже. C3 составляет около 70% всех белков системы комплемента. Молекулярная масса C3a формы - около 10 000 Да. Скорость синтеза приблизительно 1 мг/кг массы тела за один час. Скорость катаболизма - примерно 2% всего его объёма в плазме за один час, полупериод жизни 60 - 80 часов. Активация C3 способствует выделению гистамина из тучных клеток и тромбоцитов, поддерживает фагоцитоз, усиливает проницаемость стенок сосудов, усиливает сокращение гладкой мускулатуры, хемотаксис лейкоцитов и соединение антител с антигеном; играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Содержание C3 снижается вследствие его потребления при классическом и альтернативном пути активации системы комплемента. C4a — гликопротеин с молекулярной массой 11200 Да. Синтезируется в лёгких и в костях. Участвует только в классическом пути активации системы комплемента. C4 поддерживает фагоцитоз, увеличивает проницаемость стенки сосудов, участвует в нейтрализации вирусов. Его снижение в крови наблюдается при активном потреблении, связанном с классическим путём активации системы комплемента. Учитывая уровень молекулярной массы C3a и C4a форм компонентов системы комплемента описано их удовлетворительная элиминация при повышенной генерации за счёт проведения высокообъёмной гемофильтрации [61]. Нормальные значения в крови здоровых добровольцев для C3a – 0,9-1,8 г/л, для C4a – 0,1-0,4 г/л.

Существенным компонентом токсической нагрузки на организм могут быть так же лекарственные средства или их вторичные метаболиты. Поддержание интоксикации возможно и при формировании надмолекулярных биологических соединений между элементами микроорганизмов и продуктами распада собственных тканей. Неконтролируемое поступление из повреждённых органов цитолокализированных вещества с ферментативной активностью, таких как трипсин, липазы, лизосомальные ферменты, тоже способствует аутоповреждающему эффекту. Отравляющее действие оказывает и повышение концентрации конечных или

промежуточных продуктов нормального обмена веществ, патологический дрейф электролитов. Углекислый газ, лактат, пируват, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, ароматические аминокислоты, соли аммония, билирубин, неэстерифицированные жирные кислоты, натрий, калий, кальций - все эти субстанции в случае изменения направленности или интенсивности процессов тканевого метаболизма приобретают свойства настоящих метаболических ядов. Их накопление возможно как в случае реализации ретенционного механизма, при нарушении процессов элиминации, так и при избыточном поступлении в кровь вследствие опережающей генерации. Токсическим воздействием обладают вещества из отграниченных жидкостных полостных сред организма, например кишечника. Поступление в кровоток фенола, индола, кадаверина, спиртов, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот также оказывает общее токсическое действие.

Именно с желанием клиницистов обладать эффективными инструментами контроля над синдромом эндотоксикоза связано распространение экстракорпоральных методов лечения в практике интенсивной терапии.

Несмотря на длительную позитивную историю диализных методов при ОПН у пациентов с сепсисом, революционным этапом стало применение с 1991-1993 годов методик экстракорпорального очищения крови по внепочечным показаниям. [42], позволившее повысить выживаемость этой категории пациентов за счёт доказанного снижения концентрации циркулирующих токсических субстанций.

Эффективное клиническое применение процедуры в случае почечной недостаточности, как компонента синдрома полиорганной дисфункции, подвигло некоторых исследователей на превентивное применение экстракорпоральной детоксикации у больных в случае угрозы развития СПОН [147]. Учитывая, что подавляющее большинство из них были пациенты с тяжелым сепсисом, изучению патогенеза данного патологического синдрома и возможностей влияния заместительной почечной терапии на его звенья, уделялось весьма пристальное внимание. Преобладание на тот момент теории пиковых концентраций

воспалительных цитокинов при системном воспалительном ответе инфекционного генеза и привело к обоснованному применению экстракорпорального очищения крови для элиминации ассоциированных с генерализацией инфекционного процесса биологически –активных веществ. Так в 1986 году Gotloib с сотрудниками [88] описали возможность снижения концентрации воспалительных медиаторов в плазме пациентов с сепсисом на фоне проведения заместительной почечной терапии. В последующие годы в клинической практике для борьбы с тяжёлым эндотоксикозом начали применять весь доступный на тот момент спектр методик экстракорпоральной детоксикации: неселективную и селективную гемосорбцию, плазмаферез, интермиттирующий гемодиализ, гемодиафильтрацию.

В 1997 году Masashi Kodama публикует обзор по результатам применения вышеперечисленных подходов к искусственному очищению крови с 1970 года, резюмирует, что практически каждый из них имеет свою клиническую нишу, в которой применение той или иной схемы является эффективным. Так интермиттирующий гемодиализ, проводимый на стандартных диализаторах с размером пор 5-10Å позволяет удалять продукты азотистого метаболизма и часть полипептидов, относящихся к группе веществ «средней молекулярной массы». При использовании высокопоточных диализаторов, мембраны которых обладают порами в 20-30Å возможна элиминация биологических структур от 500 до 5000 Da, при определённых условиях и миоглобина (18000 Da), что имеет наибольшее значение у пациентов с острой почечной недостаточностью, азотемией, снижением скорости клубочковой фильтрации до 0,35 мл/мин/кг, гипергидратацией. Применение методики у больных в критическом состоянии с выраженной интоксикацией соединениями средней молекулярной массы имело ограничения из-за быстрой истощаемости фильтрующего элемента. Как следствие, было отмечено уменьшение диффузионного клиренса токсических субстанций на фоне высокой скорости их патологического синтеза.

При плазмаферезе сепарированная плазма содержит растворённые в ней иммунные комплексы, надмолекулярные белковые соединения, фракции липополисахарида, альбумин, иммуноглобулины, факторы свёртывания, липополипротеиды. Несмотря на большие объёмы обмененной плазмы, 70-150% от объёма циркулирующей крови, методика не позволяет значимо удалять токсические субстанции микроорганизмов, некротические и гипоксические метаболиты, цитокины, образующиеся у больного при сепсисе. При аферезе плазмы выявлены существенные проблемы: опасные изменения водных секторов организма человека человека во время значительных, скачкообразных изменений онкотического давления, высокий риск кровотечения при коагулопатии у септических больных. Stegmaug в 1996 году сообщал о кровоизлияниях в вещество головного мозга, как причине смерти у пяти пациентов с сепсисом. В качестве дополнительного фактора риска плазмафереза принято выделять трансфузионные осложнения при замещении удалённой жидкости значительными объёмами донорской плазмы и альбумина.

Неселективная гемосорбция с использованием стандартных сорбентов оказала весьма ограниченный эффект на уровень циркулирующих эндотоксинов и общие клинические результаты[2]. Контакт крови и её форменных элементов с карбоновым сорбентом может вызывать ряд неконтролируемых реакций – от гиперкоагуляции и пылевой эмболии до гемолиза.

По заключению данного обзора Kodama и его группа делает вывод, что к 1997 году наибольшей репрезентативностью в отношении эффективного очищения крови от интоксикационных токсинов у пациентов отделений интенсивной терапии обладали гемофильтрация и гемодиализация [107]. В исследовательской практике были получены подтверждения того, что именно за счёт снижения пиковых концентраций воспалительных цитокинов достигалась стабилизация гемодинамики при проведении гемофильтрации в экспериментальных моделях сепсиса [159]. Grootendorst с сотрудниками воспроизводили клинико-лабораторную картину сепсиса при внутривенном введении здоровым свиньям ультрафильтрата после

выполнения гемофильтрации у животных с эндотоксемией [87]. Группа Bellomo показала повышение выживаемости у пациентов с сепсисом, связанное с удалением из крови конвекционным способом некоторых интерлейкинов и фактора некроза опухоли (TNF α) [42].

С этого момента формируется определение гемофильтрации, как патогенетического метода лечения сепсиса и септического шока. По мере роста знаний об основных механизмах развития воспалительной реакции и понимании причин её трансформации в сепсис, модифицировались технологии и подходы к возможным вариантам конвекционной экстракорпоральной детоксикации у данного рода больных. К настоящему времени наиболее характерными её чертами являются удовлетворительные показатели в отношении удаления продуктов азотистого обмена [142;29], элиминации веществ средней и высокой молекулярной массы из плазмы крови, в том числе провоспалительных цитокинов, а также b2 -микроглобулина, миоглобина, других продуктов рабдомиолиза, уремических токсинов (паратгормона), C3a, C5a компонентов комплемента [69;149].

Непрерывная заместительная почечная терапия, проводимая по методу гемофильтрации, позволяет с высокой эффективностью длительно контролировать волемическое равновесие, даже в условиях массивной инфузионной терапии, сохранять электролитный и кислотно-щелочной баланс. Существенной особенностью, способствующей этому, является изотоническая ультрафильтрация с замещением официальными полиионными растворами, содержащими бикарбонат, и количество электролитных катионов в которых соответствует нормальным показателям плазмы человека. После публикации очередной работы Bellomo и его группы в 1993 году [41] применение веновенозной схемы через двухпросветный катетер большого диаметра стало общепринятым и предпочтительным.

Использование современных полимерных мембран позволяет воздействовать при гемофильтрации на пулы биологически активных веществ в больше мере в зависимости от количества ультрафильтрата, произведённого фильтром в единицу

времени (ultrafiltration rate) вследствие воздействия положительного трансмембранного градиента, и от коэффициента просеивания мембраны (sieving coefficient), чем собственно от молекулярной массы растворённого вещества. Техническая возможность изменения трансмембранного давления в ходе процедуры, позволяет оказывать дифференцированное влияние на клиренс веществ средней молекулярной массы (белки и надмолекулярные белковые структуры) и крупные молекулы [51]. Основными факторами, ограничивающими данный процесс, являются возможности сосудистого доступа в обеспечении удовлетворительного кровотока и свойства фильтрующего устройства. Повышение фракции фильтрации до максимально-возможной в 40-45% при высокой скорости кровотока приводит к неконтролируемой гиперкоагуляции, как за счёт повышения гематокрита в выходящем тракте фильтрующего элемента, так за счёт адсорбции на поверхности мембраны белковых соединений, в том числе и фибриногена, с дальнейшей его активацией.

Одним из возможных решений в оптимизации конвекционной элиминации продуктов цитолиза и медиаторов воспаления является введение замещающего раствора в кровь до гемофильтра. Методика предилуции позволяет заметно увеличить скорость фильтрации, без увеличения объёма кровотока, и хотя происходит значительное снижение концентрации эндогенных токсинов в крови, проходящей через структурные единицы фильтрующего элемента, в целом возможно повышение клиренса токсических субъединиц, за счёт повышения коэффициента просеивания. [148;134]. Определённые проблемы при проведении гемофильтрации связаны со значительной элиминацией аминокислот, потерями тепла, развитием метаболического алкалоза. Все вышеизложенные трудности с успехом поддаются коррекции в клинической практике с использованием достаточно большого спектра технических решений, предоставляемых современной аппаратурой для проведения экстракорпоральной детоксикации [1;151]. Представленные выше сведения характеризуют гемофильтрацию, как чрезвычайно

пластичную и адаптивную к стоящим перед ней клиническим задачам методику. Однако её широкое внедрение в практику породило ряд вопросов практического применения в условиях тяжелого сепсиса, септического шока. Несмотря на доказанную возможность удалять водорастворимые токсины до уровней, сравнимых с показателями здоровых добровольцев, не решён вопрос о биологической целесообразности этой процедуры.

Безусловно, на своём этапе «гипотеза пиковой концентрации цитокинов» стала одним из вариантов выхода из состояния «терапевтического скептицизма» (R.Bellomo et al.2001), и непрерывная гемофильтрация определённо способствует недифференцированному сглаживанию пиков про- и противовоспалительных медиаторов, предоставляя условия физиологической стабилизации для проведения комплексной терапии септического шока и тяжелого сепсиса [43]. Пиковые концентрации первичных провоспалительных цитокинов сохраняются в плазме крови довольно непродолжительное время от 11 до 24 часов, но скорость нарастания их может варьировать от 0,5-2 пкг/мл/час до 5-20 пкг/мл/час [122;37]. В 2002 году группа L.Cole показала, что за этот промежуток времени гемофильтрация, проводимая по стандартным показаниям с целью заместительной почечной терапии (объём замещения до 2 л/час, в среднем 25 мл/кг/час), недостаточна для значимого снижения плазменного уровня интерлейкина-6 (IL-6) и не способна предотвратить прогрессирование воспалительного каскада, несмотря на эффективное удаление продуктов азотистого обмена [61].

В 1999 году DeVriese с сотрудниками, исследуя влияние продлённой почечной заместительной терапии у больных с септическим шоком и острой почечной недостаточностью, показали положительное влияние комбинации высокой скорости фильтрации и адсорбционных свойств мембраны на эффективность удаления водорастворимых, ассоциированных с воспалением веществ [69]. Кроме того, было выявлено, что большинство современных фильтрационных устройств обладает способностью к осаждению на своей поверхности активных компонентов

комплемента, фактора некроза опухоли (TNF α), интерлейкина-6, интерлейкина-10, эндотоксина грамотрицательных бактерий [104]. В наибольшей степени дополняют фильтрационный клиренс способностью стабилизировать на своей поверхности поглощенные вещества мембраны из полиметилметакрилата. В меньшей степени сорбционная активность свойственна для полисульфона и полиакрилонитрила, при сходном коэффициенте просеивания [103].

В ключевой работе 2000 года С. Ronco доказал, что увеличение дозы гемофильтрации до 35 мл, позволило снизить летальность в среднем на 20% у больных с тяжёлым сепсисом за счёт элиминации свободно-циркулирующей фракции цитокинов, что блокировало дальнейшее развитие патологического процесса [149]. Но широкое применение предложенной методики при септическим шоком выявило группы пациентов, не ответивших стабилизацией гемодинамики на предложенную терапию [97]. В том же году Р.М. Nonore с сотрудниками показал, что увеличение объёма замещения до 6,0 л/ч в течение 6-8 часов, значительно улучшило 28 дневную выживаемость в исследуемой группе пациентов. При этом были выделены больные, у которых не определялось значительного изменения уровней медиаторов в крови, что не вполне вписывалось в «гипотезу пиковых концентраций» [94;92;105]. Группа сформулировала иную концепцию обоснования методов экстракорпоральной терапии у пациентов с сепсисом иногда называемую «концепцией Nonore». В основе её лежит гипотеза иммуномодуляции в динамически изменяющейся системе контроля над гомеостазом [95; 93].

Ещё одной концепцией, объясняющей положительные клинические эффекты экстракорпоральных процедур, является гипотеза извлечения медиатора (концепция Alexander) [70]. В основе её лежит предположение о возможности диффузного дрейфа водорастворимых связанных с воспалением частиц из межклеточного пространства за счёт увеличения в 20-40 раз лимфатического дренажа на фоне высоких доз постдилюции (до 3-5 литров в час) во внутрисосудистое пространство. Затем они удаляются конвекционным способом при гемофильтрации. Таким

образом, гипотеза иммуномодуляции (концепция Honore), «гипотеза пиковых концентраций» (концепция Ronco) и гипотеза извлечения медиатора (концепция Alexander) привели к формулировке двух основных стратегий гемофильтрации, получающих в настоящее время всё большее распространение в мире.

Первая – непрерывная процедура с дозой ультрафильтрации (объёмом замещения) 50 - 70 мл/кг в час, 24 -48 часов- продлённая высокообъёмная гемофильтрация (continuous high volume hemofiltration - CVHV). Она обеспечивает постоянное удаление интоксикационных субстанций, высокую генерацию которых определяет полиорганная дисфункция при тяжёлом сепсисе.

Второй, не менее распространённой схемой стала интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация (intermittent high volume hemofiltration - IHVH) со сверхвысокой дозой ультрафильтрации до 100-120 мл/кг в час в течение 4-8 часов, (ранее называемая “pulse”HVHF) [148]. Терапевтической сутью данного подхода является возможность произвести значительные изменения в экстрацеллюлярном пространстве в то время, когда водорастворимые провоспалительные медиаторы не достигли рецепторов клеток мишеней [63; 96]. В этот период особое значение имеет не только скорость их удаления, но и время, начала экстракорпоральной детоксикации от момента развития системного воспаления [101]. Таким образом, данное терапевтическое воздействие в немалой степени лимитировано сроками проведения от начала сепсиса [141].

При совокупной оценке вышеизложенного 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 прогнозируемой летальности [91;32;98].

Глава 2. Клиническая характеристика и методы исследования

2.1. Общая характеристика больных с тяжёлым сепсисом

Данное исследование проводилось в период с мая 2011 по ноябрь 2014 года на базе отделения анестезиологии и реанимации ОТП№1 ФГБУ «Институт хирургии им.А.В.Вишневского». Критерием включения в исследование служило наличие у пациентов тяжёлого сепсиса, согласно рекомендациям «Surviving Sepsis Campaign:2008-2012» и VII конференции РАСХИ (ноябрь 2008 г.) [23].

Критериями исключения были – агональное состояние больного при поступлении в ОРИТ, неконтролируемое наружное или внутреннее кровотечение, возраст пациента до 18 лет.

Все пациенты, 46 человек (15 женщин, 31 мужчина, средний возраст 63,2 (SD 11,8)), в соответствии с критериями включения и исключения были разделены методом адаптивной рандомизации с использованием генератора случайных чисел на две группы. В первой группе (24 человека- группа INVN) стартовая терапия, предусмотренная рекомендациями вышеуказанных профессиональных сообществ, при поступлении в ОРИТ сочеталась с интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрацией с дозой ультрафильтрации 100 мл/кг/час в течение 4 часов от момента подключения пациента к экстракорпоральному контуру. У второй группы пациентов (22 человека – группа CHVN) на фоне лечения в объёме, предусмотренном рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2008-2012, проводили продлённую высокообъёмную гемофильтрацию из расчёта 50 мл/кг/час с момента установления диагноза «тяжелый сепсис» после поступления в отделение интенсивной терапии, в течение 48 часов от момента начала процедуры.

В большинстве наблюдаемых случаев 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) [23].

Таблица 1. Распределение пациентов, в зависимости от разновидностей источника 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%

Данные о наличие сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 2:

Таблица 2. Распределение пациентов, в зависимости от сопутствующей патологии

№	Сопутствующая патология	Количество больных	%
1.	Хроническая сердечнососудистая недостаточность, функциональный класс II-III (NYHA)	14	30,4%
2.	Злокачественные новообразования	13	28,2%
3.	Хроническая дыхательная недостаточность (II-III) степени	3	6,5%
4.	Сахарный диабет	3	6,5%
5.	Сахарный диабет, диабетическая нефропатия, ХПН (F-RIFLE).	2	4,3%
6.	Сахарный диабет, злокачественное новообразование	1	2,2%
7.	Сахарный диабет, хроническая сердечнососудистая недостаточность, функциональный класс III (NYHA)	1	2,2%
8.	Хроническая дисциркуляторная энцефалопатия (последствия НМК)	1	2,2%
	Всего:	38	82,6%

8 человек в исследовании (17,4%) – не имели сопутствующей патологии.

Всем поступившим пациентам, с целью ликвидации источника инфекционного процесса, предварительно, до момента перевода в отделение реанимации, были выполнены оперативные вмешательства различной степени сложности. В послеоперационном периоде была продолжена многокомпонентная интенсивная терапия в связи с тяжестью состояния больных, оценку которой проводили с использованием шкалы степени тяжести и возможных прогнозов SAPS 3. На момент поступления средние показатели составили 72,9(SD 11,0) баллов. Прогноз летальности, с учётом региональных особенностей (модель прогнозов для Восточной Европы), достигал уровня 67,6 (SD 17,4) % [126].

Органная дисфункция, степень которой определялась по шкале оценки органной недостаточности SOFA, была выявлена у всех больных. Средняя оценка по SOFA составила 7,4(SD 0,9) [172] балла. Все, участвующие в исследовании,

получали необходимую терапию, основными составляющими которой были - искусственная вентиляция лёгких, трансфузия альбумина, компонентов крови, инотропная и вазопрессорная поддержка, парентеральное питание, применение антикоагулянтов. Назначение антибактериальных препаратов рассматривалось в качестве неотложной меры, проводилось по деэскалационной схеме в течение первых 60 минут пребывания в отделении, с учётом предшествующего стационарного лечения и риска инфицирования полирезистентной микрофлорой, а так же с учётом имеющихся данных предшествующих микробиологических исследований [23]. У 3 пациентов (6,5%) в раннем послеоперационном периоде гемодинамические сдвиги и тканевая гипоперфузия соответствовала септическому шоку, согласно критериям Surviving Sepsis Campaign 2008-2012, им проводился комплекс ранней целенаправленной терапии, включавший инфузионную нагрузку и введение катехоламинов. Всем, включённым в исследование, в течение первого часа от момента поступления была начата экстракорпоральная детоксикация, проводимая в режиме СНVN или ИНVN в зависимости от группы рандомизации (Таблица 3).

Таблица №3: Режимы высокообъемной гемофильтрации, применённые в исследовании

	Группа СНВН	Группа ИВН
Сосудистый доступ	Веновенозная, через бедренную или внутреннюю яремную вены	Веновенозная, через бедренную или внутреннюю яремную вены
Доза ультрафильтрации	50 мл/кг/час	100 мл/кг/час
Длительность процедуры	48 часов	4 часа
Скорость кровотока	300 мл/мин	300 мл/мин
Замещающий раствор	Бикарбонатный буферный	Бикарбонатный буферный
Средний расход замещающего раствора на процедуру (мл)	176000	29700
Соотношение предилюция/постдилюция	1/3	1/3
Фракция фильтрации	Менее 25%	Менее 25%
Стабилизация экстракорпорального контура –гепарин ед/час	1000-1500	1000-1500
Целевые значения АЧТВ	60-90 сек	60-90 сек
Температура замещающего раствора	37-37,5°C	37-37,5°C

Среднее время пребывания больных в отделении реанимации составило 13,9 (SD 13,4) дней. В течение 90 дневного периода наблюдения выжило 30 человек, умерло 16.

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±4,6 (55-93) мм.рт.ст. Из лабораторных признаков синдрома системного воспалительного ответа отмечалось наличие у пациентов лейкоцитоза 10,7 (SD 4,8)×10⁹/л, при этом незрелые формы составляли 18,9 (SD 11,3)%, что косвенно указывало на ассоциированный с бактериальной инфекцией характер повреждения. Дополнительным диагностическим подтверждением этого являлось повышение уровня содержания прокальцитонина (PCT) в крови исследуемых больных 4,6 (SD

2,9) нг/мл. Кроме того у большинства пациентов была зафиксирована гипергликемия, цифры которой превышали декретированный уровень в 7,7 ммоль/л. В среднем показатели гликемии у поступавших больных составили 8,8 (SD 0,4) ммоль/л (Таблица 4).

Таблица № 4. Общие критерии воспаления

показатель	Mean	min	max	SD
ЧСС, уд/мин	95,1	71,0	112,0	5,4
Температура, °С	38,4	37,8	39,5	0,2
Глюкоза, ммоль/л	8,8	5,7	13,6	0,4
Прокальцитонин, нг/мл	4,6	1,5	18,0	2,9
Лейкоциты, (WBC × 10 ⁹ /л)	10,7	0,2	27,0	4,8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	18,9	1,0	58,0	11,3

Окончательное подтверждение инфекционной природы системной воспалительной реакции получали с положительным результатом микробиологического исследования [9]. Анализу подверглось отделяемое предполагаемого источника инфекции, резецированные некротизированные ткани из его зоны или содержимое дренажей от области вероятного очага после чрескожного дренирования последнего. Биологический материал помещали в специальные контейнеры с транспортной средой «Venturi Transystem» («Copan», Italia) и доставляли в микробиологическую лабораторию.

При поступлении пациента проверялась функциональная достаточность дренажных систем и, в случае изменения характера отделяемого, проводилось повторное взятие биологического материала с целью бактериологического исследования. Немедленно по прибытии больного удалялись потенциально контаминированные внутрисосудистые катетеры и устройства, заменялся уретральный катетер. Обязательно проводилось двукратное взятие крови транскутанным доступом к сосудам, преимущественно периферическим венам, с

целью последующей микробиологической диагностики, до начала антибактериальной терапии. Предварительные результаты о наличии у пациента бактериемии получали через 8-12 часов методом флуоресцентной детекции в бактериологическом анализаторе ВАСТЕС 9120 («Becton Dickinson», USA) с использованием коммерческих питательных сред во флаконах «Bactec®Plus™ Anaerobic/ F Medium», «Bactec®Plus™ Aerobic/ F Medium», «Bactec® Mucosis-IC/ F» («Becton Dickinson», USA). Положительная гемокультура в первые сутки наблюдения была выделена у 12 больных (26%) (Таблица 5).

Таблица № 5. Положительные результаты бактериологического исследования крови

Возбудитель (более 10 ⁵ КОЕ)	Количество положительных анализов	чувствительность	Антибактериальная терапия
Enterococcus faecium	1	Ванкомицин, линезолид	эдицин
K.pneumoniae	3	карбапенемы	меронем
E.coli	2	карбапенемы	меронем
MRSA	5	Ванкомицин, линезолид	эдицин
Candida albicans	1	флуконазол	микосист

Микробиологическому исследованию подвергали отделяемое из дыхательных путей пациента, полученное при санации трахеи, мочу при замене уретрального катетера. Данный комплекс мероприятий занимал от 10 до 30 минут, выполнялся специально инструктированным медицинским персоналом.

Всего за время исследования у включенных пациентов был получен 91 положительный микробиологический анализ. В 46,4% случаев при идентификации возбудителя из предполагаемого источника сепсиса выявлялись микробные ассоциации, в которых преобладала грамотрицательная микрофлора. Среди грамотрицательных возбудителей ведущее место занимала *Pseudomonas aeruginosa* в высоком диагностическом титре - 10⁷-10⁹ КОЕ. Среди грамположительных

микроорганизмов чаще всего встречались энтерококки, они были выявлены в 30 наблюдениях всей грамположительной популяции в исследовании. Значительную долю среди грамположительных возбудителей занимал метициллин-резистентный золотистый стафилококк. Его наличие отмечали в 17 анализах.

Грибковая флора была выделена так же 17 исследованиях, преобладала кандида рода *albicans*, *non-albicans* были обнаружены в 3 случаях выявления грибов. У данных пациентов к стартовой антибактериальной терапии были добавлены антимикотики рода азолов (Таблица 6).

Таблица №6. Микроорганизмы, выявленные при идентификации возбудителей из предполагаемого очага сепсиса

Микроорганизмы (более 10 ⁵ КОЕ)	Количество штаммов выделенных возбудителей
Грамотрицательные бактерии	94
Acinetobacter spp.	5
P. aeruginosa	36
K. pneumoniae	20
E. coli	19
Enterobacter spp.	1
Serratia marcescens	2
Proteus spp.	7
Прочие	4
Грамположительные бактерии	85
MRSA	17
MSSA	9
Staph. Coagul.Neg.	11
Enterococcus spp.	30
Streptococcus spp.	9
Прочие	9
Грибы	17
Candida albicans	14
Candida non-albicans	3

При микробиологическом анализе отделяемого дыхательных путей данные о выделении возбудителя были получены в 40 случаях. У 6 пациентов - не было выявлено патологической микрофлоры. Данные спектра микроорганизмов в общих чертах повторяли показатели микробиологического исследования предполагаемого источника сепсиса. В значительной мере, в 1,6 раза, преобладали грамотрицательные бактерии, при этом 24 положительных результата были представлены *Pseudomonas aeruginosa*. Второе по встречаемости место занимала

Klebsiella pneumoniae, выделена в 9 случаях. Среди грамположительных микробов преобладал MRSA- 9 выделений, стрептококки были обнаружены в 7 случаях, а энтерококки в 6 (Таблица 7).

Таблица №7. Микроорганизмы выявленные при идентификации возбудителей из дыхательных путей пациентов

Микроорганизмы (более 10 ⁵ КОЕ)	Количество штаммов выделенных возбудителей
Грамотрицательные (всего)	44
<i>Acinetobacter</i> spp.	3
<i>P. aeruginosa</i>	24
<i>K. pneumoniae</i>	9
<i>E. coli</i>	2
<i>Burkholderia cepacia</i>	1
<i>S. maltophilia</i>	5
Грамположительные бактерии (всего)	28
MRSA	9
MSSA	3
Staph. Coagul.Neg.	3
<i>Enterococcus</i> spp.	6
<i>Streptococcus</i> spp.	7
Грибы (всего)	8
<i>Candida albicans</i>	5
<i>Candida non-albicans</i>	3
Всего анализов	40

В целом, обнаружение возбудителя аналогичного выделенному из первичного очага, рассматривалось в качестве транслокации патогенной микрофлоры из области локального воспаления и служило признаком фазы пролиферации инфекционного воспаления. Отсутствие бактериемии не являлось основанием для отказа от диагноза сепсиса.

Как указывалось выше, течение заболевания у всех, включённых в исследование пациентов, сопровождалось полиорганной дисфункцией. Нарушение функции центральной нервной системы являлось доминирующим клиническим признаком и обнаруживалось у всех наблюдавшихся больных. Степень энцефалопатии колебалась от сопора – 10-11 баллов по шкале ком Глазго, до умеренного оглушения – 13 баллов. При этом в группе ИВН средний балл оказался достоверно ниже и составил 10,73 (SD 3,47) балла, чем в группе СНВН -13,56 (SD 1,24) балла. Генез данной общемозговой дисфункции был связан с системной воспалительной реакцией при сепсисе, при этом у пациентов отсутствовали печёночная недостаточность, тяжёлая азотемия, прямая нейроинфекция, объёмный процесс нейроглии. Наиболее чувствительным тестом являлось проведение эхоэнцефалограммы с регистрацией θ ритма (>4 но <8 Гц) при прогрессировании общемозговой симптоматики. Для исключения органического поражения ЦНС выполняли рентгеновскую компьютерную томографию, после предварительной консультации невролога. Серьёзной органической патологии не было выявлено ни в одном случае, регистрировались признаки вазогенного отёка вещества головного мозга. Динамику энцефалопатии оценивали по шкале ком Глазго. Углубление общемозговой симптоматики до уровня 5-3 балла по шкале Глазго (глубокая кома), в большинстве случаев, считалось неблагоприятным клиническим признаком. Значительных нарушений регуляторной деятельности стволовых структур головного мозга, оцениваемых по шкале Питсбург, за время исследования у пациентов выявлено не было.

Элементы недостаточности сердечнососудистой системы, согласующиеся с расширенными диагностическими критериями сепсиса, наблюдали у всех больных [23]. На момент подключения пациента к мониторинговому комплексу наиболее заметные изменения касались уровня сердечного индекса, у 95,7% больных, не достигавшего уровня в $3,5$ л/мин/м². Лишь у одного больного в исследовании уровень сердечного индекса, при начале мониторингования, составил $3,6$ л/мин/м²,

при индексе общего периферического сопротивления в $1782 \text{ дин} \times \text{сек}^{-1} \times \text{см}^{-5} \times \text{м}^{-2}$ и уровне лактата в артериальной крови $2,5 \text{ ммоль/л}$, что было расценено, как гипердинамическая фаза септического шока [131]. Среднее артериальное давление составляло $63,6 \text{ (SD } 4,58) \text{ мм.рт.ст}$, сатурация центральной венозной крови $68,21 \text{ (SD } 5,99)\%$. Уровень лактата в артериальной крови превышал 1 ммоль/л и составлял в среднем $2,71 \text{ (SD } 0,63) \text{ ммоль/л}$. Тахикардия была отмечена у всех пациентов (Таблица 8).

Таблица №8. Гемодинамические критерии полиорганной дисфункции

	Mean	min	max	SD
CI, мл × мин/м ²	2,40	2,01	3,6	0,20
SVV, %	22,0	12,0	32,0	2,4
SI, мл/м ²	34,0	27,0	41,0	1,7
ИОПСС, дин × сек ⁻¹ × см ⁻⁵ × м ⁻²	2677,7	1782,0	2889,0	146,4
Среднее АД, мм. рт. ст	63,6	55,0	93,0	4,6
ЦВД, мм.рт.ст	8,2	3,5	15,0	1,8
ЧСС, уд/мин	95,1	71,0	112,0	5,4
Лактат, ммоль/л	2,7	1,8	4,9	0,6
SO _{2cv} , %	68,2	51,4	87,6	6,0

Дыхательная недостаточность встречалась у 45 пациентов (97,8%). Всем этим пациентам, с целью протезирования функции внешнего дыхания проводилась искусственная вентиляция лёгких. Клинически дыхательная недостаточность, до начала искусственной вентиляции лёгких, проявлялась типичным симптомокомплексом, включавшим: диспное, тахипное, одышку, цианоз, агитацию, тахикардию, гипергидроз. Лабораторно отмечалась тяжелая артериальная гипоксемия, со снижением индекса оксигенации до $201,51 \text{ (SD } 50,92)\%$. Рентгенологически, как правило, определяли диффузное полнокровие сосудов и/или

наличие двусторонних облаковидных инфильтратов. При наличии очагового инфильтрата, проводили рентгеновскую компьютерную томографию, с определением морфологии поражения лёгочной паренхимы. Включённые в исследование пациенты, на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, находились в стационаре более 48 часов. Оценка клинико-лабораторных критериев нозокомиальной пневмонии у них проводилась с использованием шкалы Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) [77]. Средний балл по CPIS у пациентов в исследовании составил 5,75 (SD 0,38) балла. Убедительного повышения до диагностического уровня внутрибольничной пневмонии, в 6,5 баллов, данный показатель достиг только у трёх больных (6,5%). У одного из них была диагностирована нозокомиальная пневмония средней степени тяжести (8 баллов CPIS). Клинические признаки дыхательной недостаточности у остальных (n=42) соответствовали синдрому острого лёгочного повреждения [12](Таблица 9).

Таблица № 9. Критерии острого повреждения лёгких (ОПЛ) у пациентов в исследовании (n=42), при поступлении в ОРИТ

	Mean	SD
Респираторный индекс, %	201,5	50,9
Пиковое давление в ДП, см.вод.ст.	25,8	2,3
ПДКВ, см.вод.ст.	4,1	0,4
ЧДД, дых/мин.	21,0	1,8
Статический комплайнс, л/см.вод.ст.	44,5	3,0
ДЗЛК, мм.рт.ст	11,4	0,8

Выраженные изменения были отмечены у пациентов при исследовании системы крови. В первую очередь, воздействие патологических факторов было связано с анемией, при этом в 15 случаях (32,6%) уровень гемоглобина, на момент поступления, составил менее 70 г/л, что потребовало проведения гемотрансфузии. В 17 наблюдениях (36,9%) средний уровень гемоглобина достигал 87,2 (SD 17,8) г/л, что расценивалось в качестве тяжелой анемии [129]. У 14 больных (30,4%) на

момент поступления анемии выявлено не было. При исследовании гемостазиограммы на момент поступления у больных в группах исследования было обнаружено повышение МНО более 1,7 (SD 0,7), соответствующее расширенным диагностическим критериям сепсиса в отношении дефицита прокоагуляторных факторов и свидетельствующего о начале их потребления в микрососудистом русле (Таблица 10). Кроме того, было выявлено умеренное повышение уровня фибриногена.

Таблица №10. Показатели системы гемостаза у пациентов в исследовании при поступлении в ОРИТ

	Mean	min	max	SD
Адгезия тромбоцитов, %	27,3	0,7	83,0	6,2
Агрегация тромбоцитов, сек	33,3	4,0	90,0	5,4
АЧТВ, сек	48,2	18,2	197,0	23,9
ПТИ, %	80,4	11,0	107,0	21,4
МНО	1,7	0,9	11,9	0,8
Фибриноген, г/л	5,4	2,3	11,0	8,4
Тромбиновое время, сек	18,3	5,0	116,7	7,7
Антитромбин III, %	82,0	30,7	141,3	13,4
Протеин С, %	112,0	0,8	180,0	8,8

Кроме того, у пациентов отмечалась гипопроотеинемия, со средними цифрами уровня общего белка до 55,7 (SD 4,8) г/л, гипоальбуминемия 24,3 (SD 3,9) г/л. С целью поддержания онкотического давления пациентам проводили трансфузию альбумина.

Нарушения азотистого баланса, причиной которых являлась почечная дисфункция, в исследуемых группах были отмечены у всех пациентов. Средний

уровень креатинина в сыворотки крови исследованных больных достигал 172,1 (SD 9,6) мкмоль/л, а мочевины 17,6 (SD 6,6) ммоль/л. С учетом совокупной оценки по шкале SOFA-RIFLE (более 6,7 баллов), данные показатели достигали уровня Failure (недостаточности) по шкале RIFLE, и формально указывали на необходимость начала заместительной почечной терапии [99].

Признаки недостаточности функции печени у пациентов, включённых в исследование, в большей степени, отражали снижение синтетической функции с развитием гипоальбуминемии и некоторым повышением уровня МНО. Выраженных изменений в захвате и конъюгации билирубина отмечено не было, средний уровень на момент поступления составил 45,9 (SD 8,3) мкмоль/л.

В силу характера заболевания у наблюдаемых больных имело место нарушение моторной функции кишечника. Её основными проявлениями были парез желудка и кишечника, повышение внутрибрюшного давления с развитием синдрома внутрибрюшной гипертензии I-IV степени по D.Meldrum [8], язвенно-некротические повреждения кишечника, желудочно-кишечные кровотечения, алиментарная недостаточность. В послеоперационном периоде исследуемым проводили измерение внутрибрюшного давления путём регистрации давления в мочевом пузыре на фоне назогастроинтестинального дренирования. При возможности начинали раннее энтеральное питание. При росте внутрибрюшного давления более 15 мм.рт.ст. проводили повторную программу инструментального обследования в виде рентгенографии грудной клетки, ультразвукового мониторинга органов живота, фиброгастроуденоскопии, компьютерной томографии органов брюшной полости с целью установки показаний к проведению релапаротомии. Повторные оперативные вмешательства потребовались 27 пациентам (58,7%). Восемнадцать больных (39,1%) перенесли более чем три релапаротомии.

На момент подключения к монитору при поступлении в отделение интенсивной терапии у пациентов наблюдали признаки дефицита внутрисосудистого объема крови со снижением объёма преднагрузки – глобального конечно-

диастолического объема крови - в среднем до уровня 591,8 (SD 26,0) мл/м² (при норме 680 мл/м² по Noeft, 2004) , что в целом соответствовало условиям течения тяжелого сепсиса. Связь потерь внутрисосудистого объема жидкости с дистрибутивным механизмом септического шока подтверждалась относительно высокими значениями показателя внесосудистой воды в лёгких 10,12 (SD 0,5) мл/кг (при норме до 7 мл/кг [12]), что ограничивало возможность быстрой коррекции волемиического статуса при проведении инфузионной терапии. Итоги интегральной оценки клинического статуса пациентов с тяжелым сепсисом на момент начала исследования приведены в Таблице 11.

Таблица 11. Интегральная оценка полиорганной дисфункции

	Mean, IHVH	Mean, CHVH	p-level
SOFA	7,5 (SD 1,37)	7,4 (SD 0,01)	p > 0.10
CPIS	5,8 (SD 0,60)	5,8 (SD 0,01)	p > 0.10
RIFLE	Failure	Failure	

2.2 Инструментальные и лабораторные методы обследования больных

а. Исследование показателей системы кровообращения

Для контроля функционального статуса системы кровообращения у пациентов использовали комплексный инвазивный мониторинг с непрерывной регистрацией сердечного выброса на основе анализа пульсовой волны (PiCCO (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ), Vigileo (Edwards Lifesciences™)), в том числе с предшествующей калибровкой на основе транспульмональной термодилуции (PiCCO plus (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ), определением волемиического статуса (глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО); внутригрудной объем

крови (ВГОК); вариабельность ударного объёма (ВУО); внесосудистая вода лёгких (ВСВЛ)), общего периферического сопротивления сосудов.

Катетеризация лёгочной артерии, с целью контроля давления заклинивая лёгочных капилляров, измерения показателей давления лёгочной артерии, сатурации смешанной венозной крови, проведения пульмональной термодиллюции, дифференцировки нарушений в работе правых и левых отделов сердца, проводилась у пациентов с исходной сердечно-сосудистой патологией, при подозрении на развитие лёгочной гипертензии, при наличии клинических признаков правожелудочковой сердечной недостаточности.

Для обеспечения инвазивного гемодинамического мониторинга бедренная артерия катетеризировалась термодиллюционным катетером 5F PULSIOCATH (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ). В лёгочную артерию имплантировали плавающий термодиллюционный катетер PV2047 (Swan-Ganz) (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ), по стандартной методике с использованием монитора-приставки для PiCCOplus– VoLEF (VoLumetric Ejection Fraction monitoring) (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ).

Гемодинамический профиль, с построением термодиллюционных кривых на основе одного и того же введения термоиндикатора, регистрируемого в разных точках сосудистого русла (PiCCOplus в бедренной и VoLEF в лёгочной артериях), оценивали при поступлении пациента, через 4 часа от начала сеанса экстракорпоральной детоксикации, а затем через 24 часа на протяжении двух суток лечения.

б. Определение газового состава крови и показателей кислотно-основного баланса.

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. Полученные данные фиксировали в релятивистской базе данных Microsoft Office Access 2007.

в. Графический мониторинг параметров лёгочной механики

Непрерывный аналоговый и цифровой мониторинг параметров лёгочной механики с определением пикового (P_{peak}) и среднего давления в дыхательных путях (P_{mean}), статической податливости лёгких осуществлялся за счёт аппаратных средств респиратора Pulmonetic LTV[®]1000 (Viasys Healthcare. USA).

г. Определение C3 и C4 компонентов комплемента, мочевины, других биохимических показателей крови пациента

Определение C3 и C4 компонентов комплемента, как маркёров эффективного воздействия экстракорпоральной детоксикации на пул веществ средней молекулярной массы, проводили в пробах плазмы крови, взятых до гемофильтра, после и в эффлюенте перед началом экстракорпоральной детоксикации и каждый час в течение 4 часов от начала процедуры. Исследование происходило иммунотурбидиметрическим методом, при котором при реакции C3 и C4 фракций комплемента со специфическим антителом, в присутствии этиленгликоля происходит быстрая преципитация иммунокомплексов. Если имелся значительный избыток антител, не вовлечённых в иммунокомплексные реакции, преципитат вызывал турбидность (поглощение света), степень которой зависела от концентрации исследуемых веществ в образце. Турбидность определяли

фотометрически при длине световой волны 340 нм. Содержание изучаемых фракций комплемента в исследуемом образце соотносили с калибровочной кривой, которую строили по результатам определения концентрации C3 и C4 фракций комплемента с применением набора калибраторов и последующей компьютерной обработкой. Анализ производили на биохимическом анализаторе “OLYMPUS AU 640”(наборы реактивов OLYMPUS).

В зависимости от полученных результатов определяли эффективность работы гемофильтра 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.

С целью выявления возможной адсорбции C3 и C4 фракций комплемента на волокнах фильтрующего элемента, определяли плазменный поток в «артериальном» и «венозном» трактах гемофильтра.

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

Где – 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 дальнейшем рассчитывали адсорбционный клиренс исследуемых веществ (*Ads*):

$$Ads = (Ca \times Qpla) - (Cv \times Qplv + Cuf \times Quf)$$

Где *Ca* – концентрация исследуемых веществ во входящем «артериальном» тракте фильтрующего элемента, *Cv*-концентрация исследуемых веществ в выходящем «венозном» тракте гемофильтра, *Cuf* концентрация *C3* и *C4* фракций комплемента в эфлюенте, *Quf* – скорость образования ультрафильтрата, *Qpla* и *Qplv* – скорости плазменного тока на входе и выходе из гемофильтра, соответственно (по *S.Morgera*, 2002 г.).

С целью контроля эффективности исследовали элиминацию низкомолекулярных веществ во время сеанса экстракорпоральной детоксикации. В качестве маркера использовали мочевины. Её концентрацию определяли ферментативным (уреазным методом) с использованием технологии SPOT-фотометрии на автоматизированной системе для клинической химии OLYMPUS (биохимический анализатор AU 640). Анализ проводили в пробах плазмы крови, взятых до гемофильтра, после и в эфлюенте перед началом сеанса гемофильтрации и каждый час в течение 4 часов от начала процедуры. Коэффициент просеивания, фильтрационный и адсорбционный клиренс для исследуемого вещества рассчитывали по приведённой выше методике. Другие биохимические показатели крови пациента так же исследовались на автоматизированной системе для клинической химии OLYMPUS (биохимический анализатор AU 640).

д. Графический (непрерывный) и цифровой мониторинг параметров проведения экстракорпоральной детоксикации

Мониторинг проведения процедуры осуществляли за счёт аппаратных средств гемопроекторов Aquarius Silver (Edwards Lifesciences™) и multiFiltrate (Fresenius Medical Care™). Показатели трансмембранного давления (TMP) и падения давления в гемофилт্রে (ΔP) в исследовании фиксировали ежечасно, в течение 4 часов от начала сеанса экстракорпоральной детоксикации. Приближение показателей TMP к уровню в 350 мм.рт.ст и/или ΔP к 200 мм.рт.ст – рассматривалось, как убедительный признак тромбирования (клоттинга) гемофилт্রে, и являлось показанием к его замене.

д. Клинический анализ крови

Компоненты клинического анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 120 (Bayer Diagnostics). Основными показателями являлись: концентрация гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина в эритроците, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита, количество лейкоцитов, дифференциация лейкоцитов по 5 фракциям (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты и моноциты) с выражением их количества на бланке результатов в абсолютных и относительных значениях, подсчет количества широкоплазменных (атипичных) лимфоцитов, ретикулоцитов и бластных клеток. Технологический принцип работы анализатора, основанный на проточной цитофлуориметрии, в сочетании с

гистохимическим методом, обеспечивал анализ морфологических характеристик, количественную и качественную оценку клеточных субпопуляций.

ж. Исследование гемостазиограммы

Коагулологические исследования выполнялись на автоматическом анализаторе серии ACL – 9000 компании «Instrumentation Laboratory». Сочетание клоттинговых, хромогенных и иммунохимических принципов позволяло получать представление о состоянии как свёртывающей, так и противосвёртывающей системы гемостаза. Клоттинговым методом определяли АЧТВ, ТВ, фибриноген. Хромогенным методом - антитромбин III, протеин С. Иммунологическим - Д-димер.

Контроль антикоагулянтной терапии во время проведения экстракорпоральной детоксикации проводили определяя АЧТВ (рекомендованные значения 60-90 сек).

з. Исследование концентрации прокальцитонина

Определение концентрации прокальцитонина в крови больного проводили иммунолюминиметрическим методом с использованием 20 мкл плазмы. Количественный тест (BRAHMS PCT LIA) выполнялся в течение 2 часов квалифицированным сотрудником лаборатории. Предел обнаружения составлял 0,1 нг/мл. Общая структура регистрируемых параметров в сравниваемых группах пациентов представлена в Таблице 12.

Глава 3. Клинико-лабораторная динамика у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком на фоне проведения комплексной интенсивной терапии с включением различных режимов высокообъемной гемофильтрации.

Гипертермия, тахикардия и артериальная гипотензия занимали наиболее значимое место в клинической картине у пациентов в исследовании. К моменту начала экстракорпоральной детоксикации всем пациентам было завершено проведение терапевтической программы «ранней целенаправленной терапии» (Initial Resuscitation -Surviving Sepsis Campaign served: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008-2012), включавшей инфузию кристаллоидного раствора из расчёта 20 мл/кг массы тела внутривенно. Трём пациентам, клинико-лабораторные показатели которых указывали на развитие септического шока, была начата инфузия норадреналина (0,3-0,6 мкг/кг/мин)[143]. На фоне проводимых мероприятий была достигнута определённая стабилизация состояния. Уровни среднего артериального давления не имели достоверного различия в исследуемых группах и достигали показателей в группе ИВН 68,4(SD 3,9) мм.рт.ст. и в группе СНВН 70,9(SD 5,0) мм.рт.ст. Гипертермия была купирована медикаментозно. Температура тела, регистрируемая по данным внутрисосудистого термистора составила 37,4 (SD 0,2)°C и 37,3(SD 0,4)°C – в соответствующих группах. У пациентов сохранялась тахикардия, средние значения в группе ИВН составили 94,3(SD 6,1) уд. в мин, в группе СНВН 96 (SD 4,5) уд. в мин, при этом основные лабораторные параметры системного воспаления соответствовали диагнозу сепсис и в целом были равнозначны в обеих группах (Таблица 13). Уровень лейкоцитоза в группе ИВН оказался несколько выше, чем у пациентов в группе СНВН, что было обусловлено несколько большим количеством пациентов с лейкопенией (22,7% > 13%), включённых в группу СНВН (Рисунок1).

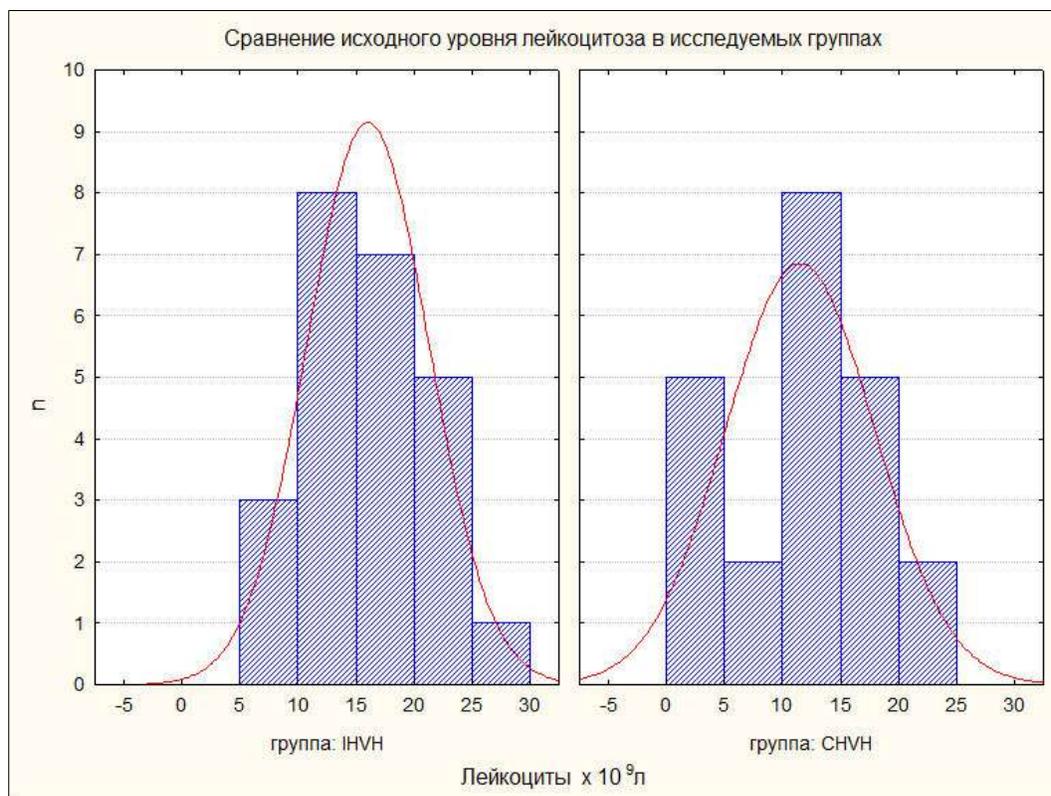


Рисунок № 1. Сравнение исходного уровня лейкоцитоза в исследуемых группах.

Таблица №13. Исходные показатели критериев диагностики сепсиса в исследуемых группах

	Mean IHVH	Mean CHVH	SD IHVH	SD CHVH
Лейкоциты, × 10 ⁹ л	15,9	11,4*	5,2	6,4
Прокальцитонин, нг/мл	8,4	9,9	5,5	5,1
Креатинин, мкмоль/л	207,8	230,2	173,3	158,6
АЧТВ, сек	50,4	54,6	30,9	34,6
Протеин С, %	95,0	95,0	5,6	0,0
Тромбоциты, × 10 ⁹ л	209,7	200,3	104,0	137,9
Билирубин, ммоль/л	23,2	39,2	21,8	39,8

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

Значения сывороточных концентраций прокальцитонина были сопоставимыми и превышали уровень в 2 нг/мл. Дефицита уровня протеина С зарегистрировано не было. Уровень креатинина, в целом, соответствовал показателю «повреждение» (injury) при оценке степени почечной дисфункции по RIFLE, данные по концентрации креатинина не отличались у пациентов различных групп.

Количество тромбоцитов, в среднем, соответствовало нормальным значениям в обеих группах, однако, в группе СНВН пациенты, уровень тромбоцитов у которых колебался между значениями $50-150 \times 10^9$ л, составляли большее число (54,5% > 30,4%), чем в группе ИВН (Рисунок 2).

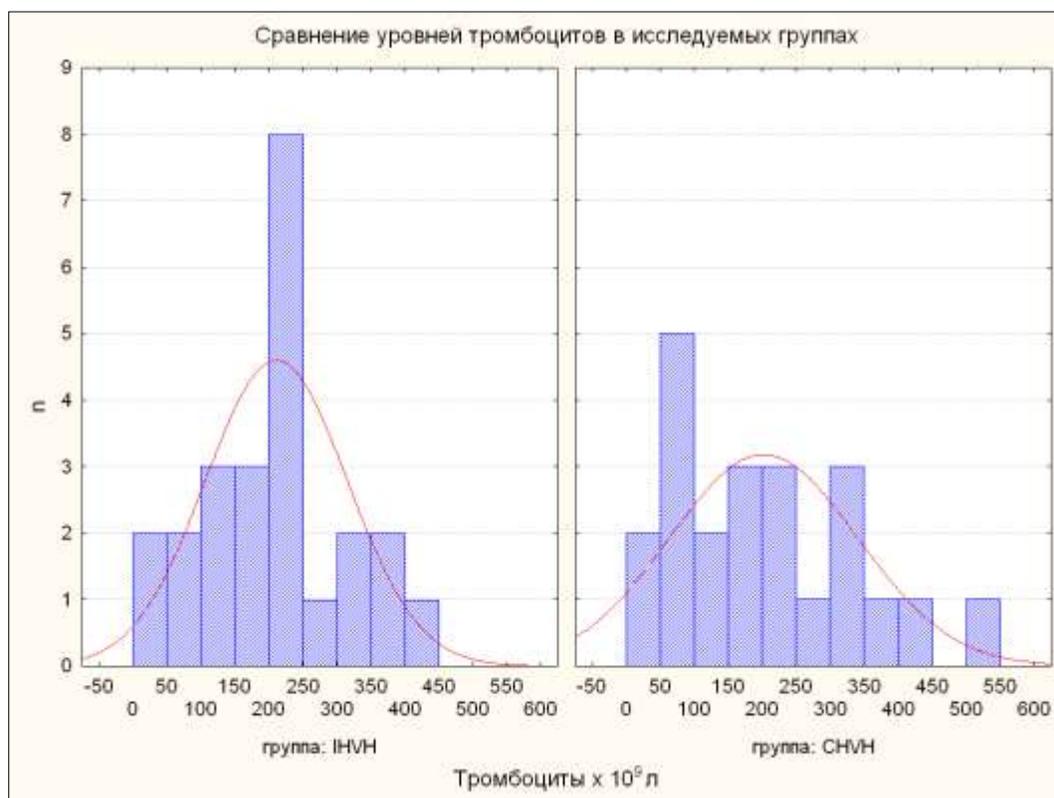


Рисунок №2. Сравнение исходных уровней тромбоцитов в исследуемых группах.

Значительных нарушений коагуляции, связанных с дефицитом ферментов плазменного компонента гемостаза, выявлено не было, средние уровни АЧТВ были схожими в обеих группах (Рисунок 3).

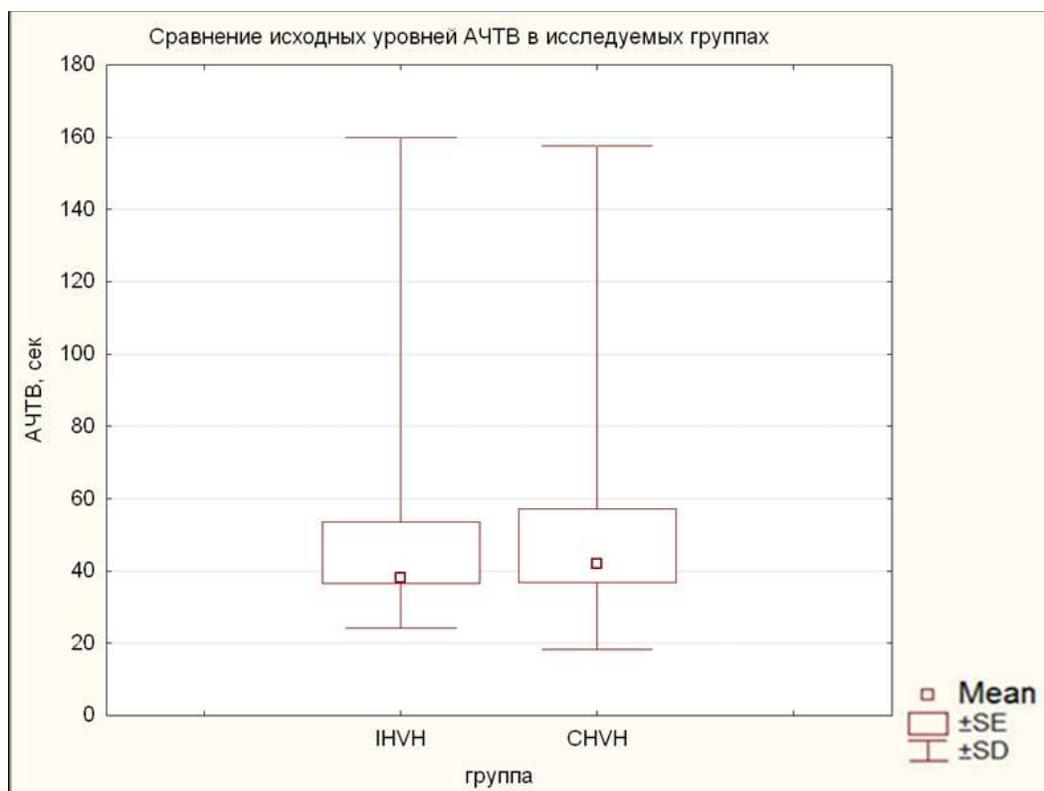


Рисунок № 3. Сравнение исходных уровней АЧТВ в исследуемых группах.

На фоне проводимой экстракорпоральной детоксикации изменения вышеперечисленных критериев имели различную степень и направленность. Наибольшая позитивная динамика проявилась в изменении уровня низкомолекулярного вещества - креатинина, элиминация которого определяется объёмом получаемого ультрафильтрата при проведении гемофильтрации (Таблица 14).

Таблица № 14. Динамика уровней креатинина в ходе проведения гемофильтрации в исследуемых группах

	Точка 0	Ход гемофильтрации			Точка 1	Точка 2	Точка 3
часы	0	1	2	3	4	24	48
ИНВН, мкмоль/л	207,8	189,1	161,4	134,3	104,9*	100,9	105,5**
SD	173,3	157,4	138,1	101,4	61,9	59,3	61,9
		Ход гемофильтрации					
СНВН, мкмоль/л	230,2	212,9	172,5	151,1	115,5*	109,4	115,9**
SD	158,6	153,6	123,5	103,8	65,0	56,8	58,5

*Различия достоверны Wilcoxon Matched Pairs Test $p < 0,05$

В ходе процедуры в обеих группах к четвёртому часу удалось добиться снижения концентрации креатинина по сравнению с исходными значениями, при этом уровни данного параметра в между группами ИНВН и СНВН существенно не отличались. Не смотря на то, что в группе СНВН процедура высокообъёмной гемофильтрации была продолжена, дальнейшего снижения концентрации креатинина в сыворотке крови пациентов отмечено не было. Через 48 часов уровни креатинина были схожими в группах исследуемых пациентов (Рисунки 4 и 5).

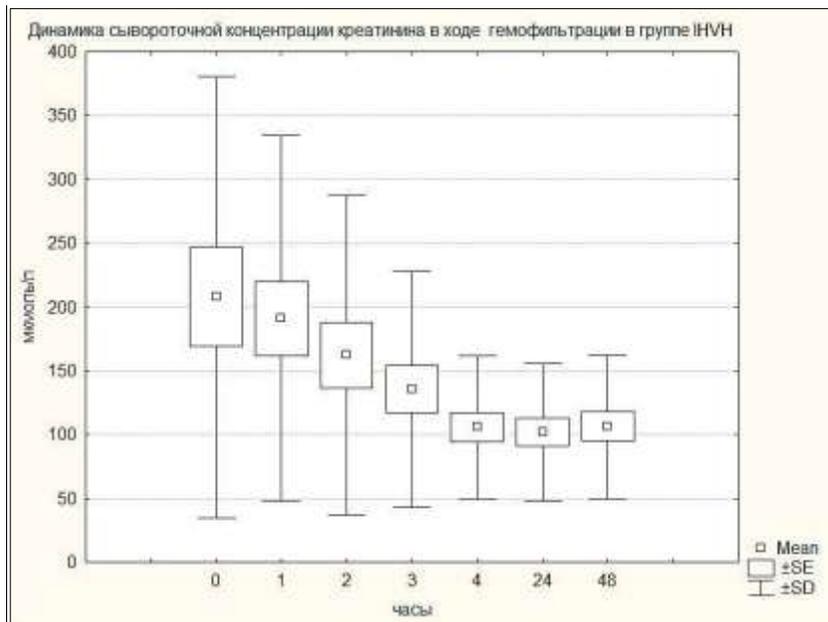


Рисунок №4. Динамика сывороточной концентрации креатинина в ходе гемофильтрации в группе IHVH

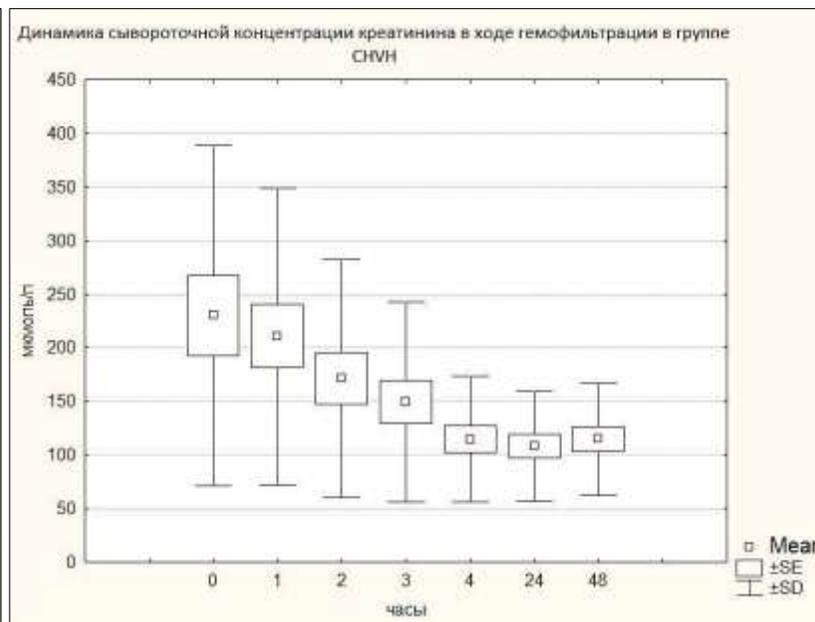


Рисунок №5. Динамика сывороточной концентрации креатинина в ходе гемофильтрации в группе CHVH

Динамика исследуемых параметров воспалительного процесса была не столь однонаправленной. Заметное снижение уровня лейкоцитоза отмечено у пациентов группы ИВН к 24 часам проведения исследования. У пациентов группы СНВН – данный показатель достоверно не изменился ни к 24, ни к 48 часам. При этом существенных отличий в содержании лейкоцитов у пациентов в исследуемых группах к концу исследования не было (Таблица 15).

Таблица № 15. Динамика лейкоцитоза в ходе проведения гемофильтрации в исследуемых группах

	Точка 0	Ход гемофильтрации			Точка 1	Точка 2	Точка 3
часы	0	1	2	3	4	24	48
ИВН, ×10 ⁹ л	15,9	15,5	15,5	15,6	15,3	11,9*	9,8
SD	5,2	5,5	5,3	5,4	5,2	4,9	3,3
		Ход гемофильтрации					
СНВН, ×10 ⁹ л	11,4	11,2	11,2	11,2	11,3	9,8	10,1
SD	6,4	6,2	6,3	6,2	5,9	6,0	5,2

*Различия достоверны по Wilcoxon Matched Pairs Test $p < 0,05$

Наиболее активное снижение плазменных уровней прокальцитонина происходило к четвёртому часу исследования (Таблица 16). Несмотря на то, что в группе ИВН гемофильтрация 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. Это определялось эффективным воздействием высокообъёмной гемофильтрации на интерстициальный пул водорастворимых субстанций межклеточного взаимодействия (cell-to-cell communication), синтезируемых активными тканевыми моноцитами, что снижало синтез прокальцитонина в гепатоцитах и в клетках жировой ткани[125]. В дальнейшем данная тенденция сохранялась до конца исследования.

Таблица № 16. Динамика уровней прокальцитонина в ходе проведения гемофильтрации в исследуемых группах.

	Точка 0	Ход гемофильтрации			Точка 1	Точка 2	Точка 3
часы	0	1	2	3	4	24	48
ПВН, нг/мл	8,4	8,2	6,3	5,0	4,0*	1,6	0,9
SD	5,5	5,0	4,6	4,1	3,8	2,4	1,1
		Ход гемофильтрации					
СВН, нг/мл	10,0	9,2	6,3	4,7	3,5*	1,3	0,6
SD	5,2	4,4	3,1	2,4	2,2	0,8	0,5

*Различия достоверны по Wilcoxon Matched Pairs Test $p < 0,05$

Нарушение коагуляции в ходе проведения исследования анализировали используя активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), чрезвычайно чувствительное к дефициту плазменных факторов свертывания, участвующих во внутреннем механизме свёртывания (факторы XII, XI, IX, VIII) и не зависящее от дефицита тромбоцитов или их функциональной недостаточности (в связи с добавлением кефалина). Применение гепарина для стабилизации экстракорпорального контура, удлинняет АЧТВ. Удовлетворительными показателями при проведении гемофильтрации считаются уровни в 60-90 секунд.

В обеих группах показатели АЧТВ достигали рекомендованных величин (Таблица 17).

Таблица № 17. Динамика уровней АЧТВ в ходе проведения гемофильтрации в исследуемых группах

	Точка 0	Ход гемофильтрации			Точка 1	Точка 2	Точка 3	
	0	1	2	3	4	24	48	
ИНВН, сек.	50,4	63,0	63,0	62,1	61,7*	45,5	42,4	
SD	31,0	32,1	16,4	12,2	11,8	9,6	8,1	
		Ход гемофильтрации						
СНВН, сек	54,7	65,4	64,1	62,1	62,2	59,9**	57,8**	
SD	34,6	21,3	9,6	5,8	4,3	6,5	6,0	

*Различия достоверны Wilcoxon Matched Pairs Test $p < 0,05$

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

В ходе гемофильтрации и через 4 часа после неё показатели АЧТВ превышали исходные и не различались между группами. Прекращение гемофильтрации в группе ИНВН, а, следовательно, прекращение постоянной инфузии гепарина, привело к уменьшению АЧТВ в названной группе к 24 часам исследования. Данные изменения сохранились и к концу вторых суток. В группе СНВН – гемофильтрация продолжалась в течение 48 часов, но, несмотря на это, было отмечено статистически значимое уменьшение показателей АЧТВ к моменту завершения гемофильтрации.

В группе СНВН у значительной части пациентов уровень тромбоцитов колебался между значениями $50-150 \times 10^9$ л. В ходе высокообъёмной гемофильтрации ожидалось модулирующее воздействие процедуры на прокоагуляционную активность тромбоцитов и снижение их потребления [66]. К четырём часам, на момент завершения ИНВН, уровни тромбоцитов в представленной группе снизились. К концу первых суток исследования вектор изменения количества тромбоцитов оставался прежним. Некоторое увеличение их количества по средним значениям к 48 оказалось статистически не достоверным.

Общий тренд изменений количества тромбоцитов в группе СНВН совпадал с описанной выше динамикой в группе ИНВН, несмотря на некоторые отличия в показателях средних уровней количества тромбоцитов к концу четвёртого часа в

исследуемых группах, статистического подтверждения этому получить не удалось (Таблица 18).

Таблица №18. Динамика уровней количества тромбоцитов в ходе проведения гемофильтрации в исследуемых группах

	Точка 0	Ход гемофильтрации			Точка 1	Точка 2	Точка 3
часы	0	1	2	3	4	24	48
ПВН, ×10 ⁹ л	209,7	208,2	204,6	204,8	204,8*	194,0*	198,5
SD	104,0	104,6	105,9	106,4	105,5	97,3	91,4
		Ход гемофильтрации					
СВН, ×10 ⁹ л	200,3	199,8	197,0	198,7	195,4	186,5	196,7
SD	138,0	137,9	132,4	135,8	130,2	122,6	147,7

*Различия достоверны Wilcoxon Matched Pairs Test p < 0,05

В целом, в ходе исследования, лечебная программа у пациентов в критическом состоянии с клинико-лабораторными признаками сепсиса была направлена на увеличение сердечного индекса. Известно, что именно этот механизм компенсации обеспечивает до 70% возросшей потребности тканей в кислороде и поддерживает адекватный транспорт кислорода при несостоятельности других звеньев системы транспорта кислорода [5;144].

К моменту начала гемофильтрации были выполнены основные требования руководства Surviving Sepsis Campaign 2008-2012 – показатели среднего артериального давления превышали 65 мм.рт.ст в обеих группах, центральное венозное давление достигало 8,1 (SD 1,9) мм.рт.ст в группе ПВН и 8,2(SD 1,7) мм.рт.ст в группе СВН. При этом средние значения уровня лактата составляли 2,4 (SD 1,6) ммоль/л и 2,6 (SD 0,5) ммоль/л соответственно. Показатели сердечного индекса оставались низкими и составляли в группе ПВН 2,4(SD 0,1) и 2,4 (SD 0,3) л/мин/м², что 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 отмечались достаточно высокие уровни индекса общего периферического сопротивления 2700,7(SD 62,9) в группе ПВН и 2653,5(SD 196,2) дин/сек/см⁵/м² у

пациентов СНУН. Достоверной разницы между группами в представленных показателях определено не было (Таблица 19 и 20).

Таблица № 19. Динамика гемодинамических параметров в исследуемых группах.

	IHVH, n=24								CHVH, n=22							
	0		4 часа		24 часа		48 часов		0		4 часа		24 часа		48 часов	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
СИ, л х мин/м ²	2,4	0,1	3,0	0,1	3,0	0,2	3,4	0,1	2,4	0,32	3,0	0,1	2,9	0,2	3,3	0,2
ИОПСС, дин/сек/см ⁵ /м ²	2700,7	62,9	2337,2	123,3	2291,0	231,1	1893,2	119,8	2653,5	196,3	2297,6	55,37	2280,3	155,0	1914,9	97,9
Среднее АД, мм.рт.ст	68,4	3,9	83,8	2,1	91,1	7,4	81,9	5,0	71,2	5,0	84,0	3,3	88,6	6,0	80,1	5,5
ЦВД, мм.рт.ст	8,1	1,9	6,4	0,8	6,4	0,1	9,2	2,0	8,2	1,7	6,1	0,9	6,4	0,7	8,9	1,0
T, °C	37,3	0,2	38,0	0,1	37,8	0,2	37,8	0,1	37,3	0,4	38,1	0,4	37,9	0,5	37,8	0,4
ЧСС, уд/мин	94,3	6,1	86,5	5,9	101,3	0,0	93,5	7,0	94,9	7,0	86,3	4,9	101,3	10,3	93,5	8,3
ИГКДО, мл/м ²	585,3	15,6	559,5	16,5	655,4	14,9	662,6	11,2	590,9	50,5	560,8	163,7	665,1	30,1	668,3	30,3
ИВСВЛ, мл/кг	10,02	0,5	12,5	0,6	8,5	0,4	8,3	0,2	10,2	0,6	12,6	0,9	8,4	0,3	8,2	1,1
ДЛА ср, мм.рт.ст	25,1	1,1	29,6	1,2	24,5	0,5	22,2	0,7	22,9	0,8	30,4	2,1	24,1	1,1	22,486	1,2
ДЗЛК, мм.рт.ст	11,3	0,8	13,2	0,6	12,5	0,7	12,0	0,6	11,5	0,8	13,7	1,2	12,5	1,1	11,9	0,5

Таблица № 20. Динамика параметров системы транспорта кислорода в исследуемых группах

	IHVH, n=24								CHVH, n=22							
	0		4 часа		24 часа		48 часов		0		4 часа		24 часа		48 часов	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
PaO ₂ , мм.рт.ст	109,3	38,7	91,6	8,6	92,3	13,6	91,0	11,0	96,1	13,3	89,1	5,2	88,9	4,1	91,6	18,1
PaCO ₂ , мм.рт.ст	37,1	2,7	37,9	3,9	40,0	6,0	41,5	3,6	36,3	1,3	37,5	1,4	39,5	4,1	41,1	1,7
Лактат	2,4	1,6	2,4	0,2	3,1	0,4	1,7	0,4	2,6	0,5	2,4	0,0	3,3	0,4	1,7	0,1
SO _{2v} , %	68,1	7,1	69,0	3,5	62,4	2,8	67,1	5,4	67,9	4,8	68,6	3,4	63,7	4,1	67,0	1,7
DO _{2i} , мл/мин/м ²	265,3	30,0	369,8	54,1	299,8	61,8	364,7	34,8	267,0	28,2	380,3	26,0	288,9	40,7	353,6	38,0
VO _{2i} , мл/мин/м ²	74,7	14,5	102,5	7,4	104,3	27,3	134,4	17,0	75,8	15,9	107,2	16,6	94,4	10,9	128,4	17,3
PF	210,0	64,0	157,5	24,5	158,0	29,0	230,7	41,7	192,7	29,4	155,3	3,6	148,9	15,0	239,2	38,7

Индекс глобального конечно-диастолического объёма (ИГКДО), как показателя преднагрузки, определялся ниже нормального уровня и оставался схожим в исследуемых группах. На дистрибутивный характер дефицита внутрисосудистого объёма жидкости, несмотря на проводимую адекватную инфузионную терапию, указывало повышение индекса внесосудистой воды в лёгких (ИВСВЛ) до уровня 10,02(SD 0,52) в группе INVN и 10,2 (SD 0,6) в группе СНVN. При этом уровни давления заклинивая лёгочных капилляров (ДЗЛК) так же достигали верхних значений.

Кроме того, были выявлены пациенты с показателями центрального венозного давления в 12 мм.рт.ст. на момент подключения к монитору, которых была заподозрена исходная сердечная недостаточность. В ходе исследования было выявлено повышение среднего давления в лёгочной артерии больше 25 мм.рт.ст. давление заклинивания лёгочных капилляров достигало 15,5 (SD 2,08) мм.рт.ст., что указывало на снижение сократительной функции миокарда. Артериальная гипоксемия у данной группы пациентов носила более выраженный характер со снижением индекса оксигенации до 142,32 (SD 72,05) %. Индекс глобального конечно-диастолического объёма при этом не превышал 700 мл/м², вариабельность ударного объёма достигала 23 (SD 9,9)%.

Инфузионная терапия, применяемая с целью коррекции гиповолемии у всех пациентов, была продолжена на фоне сеанса экстракорпоральной детоксикации под тщательным гемодинамическим контролем. У пациентов признаками сердечной недостаточности потребовалась инфузия добутамина в дозе от 10 до 13 мкг/кг/мин. У пациентов с высокими показателями лактата- средние значения 4,8 (SD 0,3) ммоль/л) была продолжена инфузия норадреналина в дозах от 0,45 до 0,5 мкг/кг/мин. На фоне проводимой терапии в обеих группах удалось добиться статистически значимого достижения удовлетворительных показателей преднагрузки, значений сердечного индекса и стабилизации кислородного статуса через 4 часа проведения высокообъёмной гемофильтрации. Различия в представленных критериях между

группами подтверждены не были (Рисунки 6, 7, 8, 9, 10, 11). На фоне проводимого лечения к концу первых суток снизились показатели индекса внесосудистой воды в лёгких в группе ИВН до уровня 8,5 (SD 0,4) мл/кг, а в группе СНВН 8,4 (SD 0,3) мл/кг (Рисунки 14, 15), несмотря на то, что в группе ИВН гемофильтрация была прекращена, что косвенно указывало на равно эффективную элиминацию пула интерстициальных вазоактивных субстанций ассоциированных с инфекционным процессом в ходе обеих методик. Данные изменения отразились на показателях статического комплайенса, который достоверно повысился в обеих группах наблюдения (Таблица 21) (Рисунки 12, 13). К концу первых суток исследования вазопрессорная терапия была отменена у всех больных, а инотропная поддержка была минимальной. К 48 часам ни у одного пациента терапия катехоламинами не проводилась (Рисунки 16, 17, 18, 19).

Таблица № 21. Динамика параметров респираторного мониторинга в исследуемых группах

	ИВН, n=24								СНВН, n=22							
	0		4 часа		24 часа		48 часов		0		4 часа		24 часа		48 часов	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Пиковое давление, см Н ₂ О	26,1	3,1	27,3	2,8	25,9	3,7	28,5	4,4	25,4	1,1	26,7	0,8	25,6	2,3	28,5	2,5
Статический комплайнс, мл/смН ₂ О	44,4	4,1	48,7	5,3	48,0	3,1	48,2	4,0	44,6	1,2	50,1	2,5	49,1	3,2	49,8	2,8

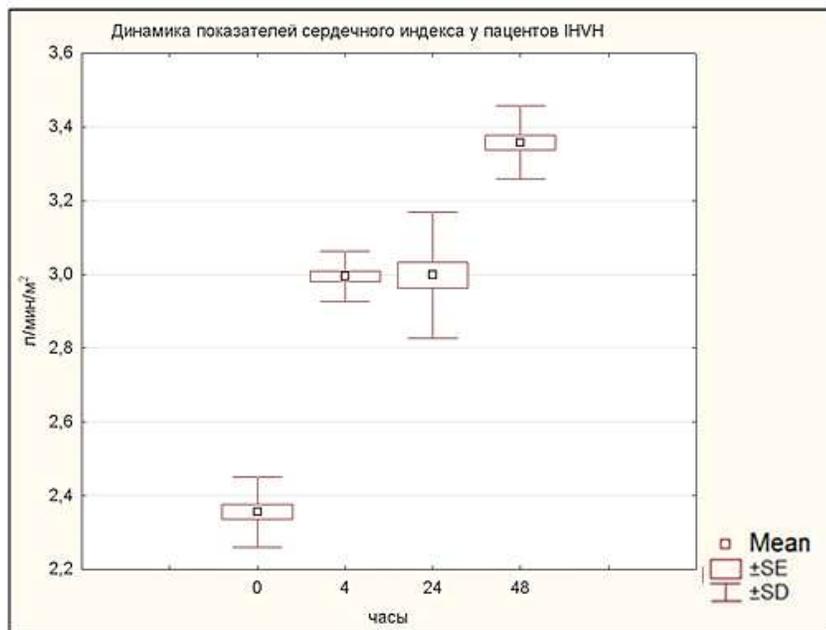


Рисунок №6. Динамика показателей сердечного индекса у пациентов IHVH.

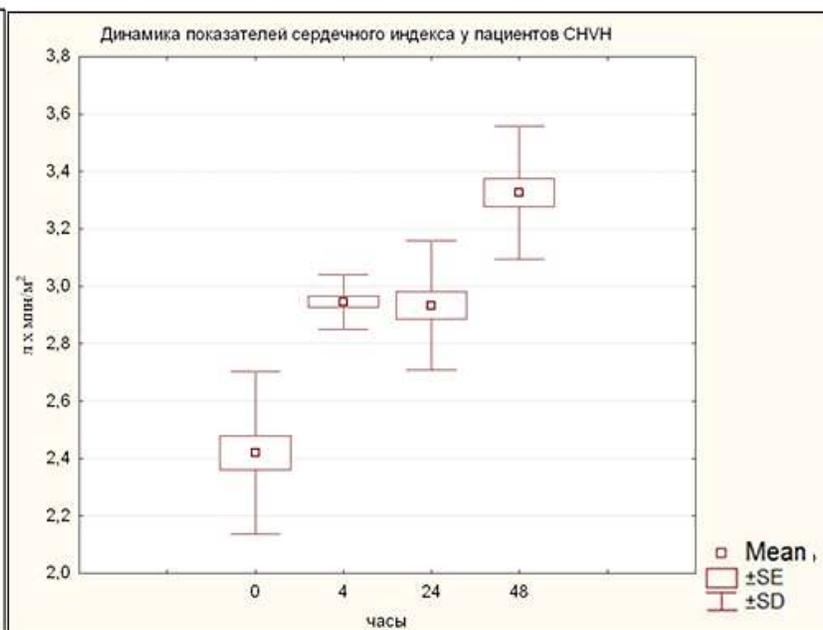


Рисунок №7. Динамика показателей сердечного индекса у пациентов CHVH.

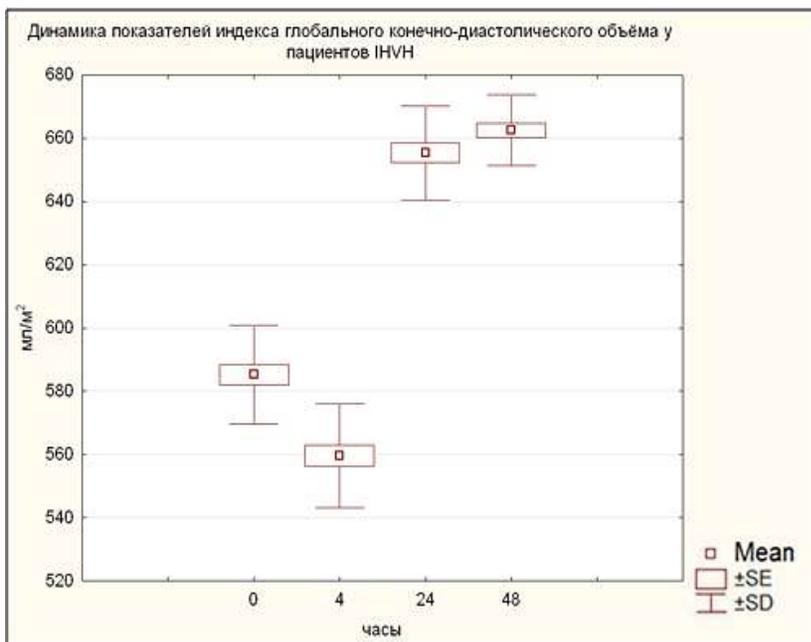


Рисунок №8. Динамика показателей индекса глобального конечно-диастолического объёма у пациентов IHVH.

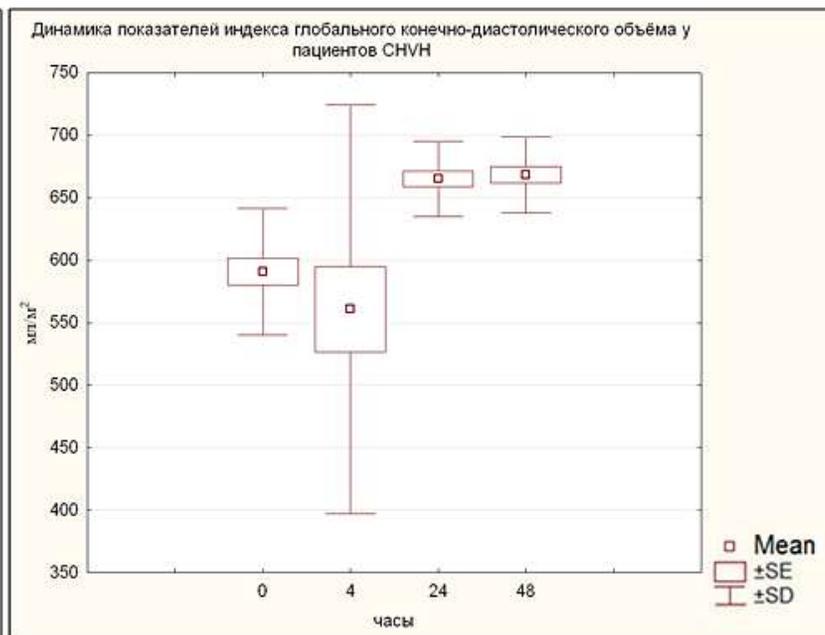


Рисунок №9. Динамика показателей индекса глобального конечно-диастолического объёма у пациентов CHVH.

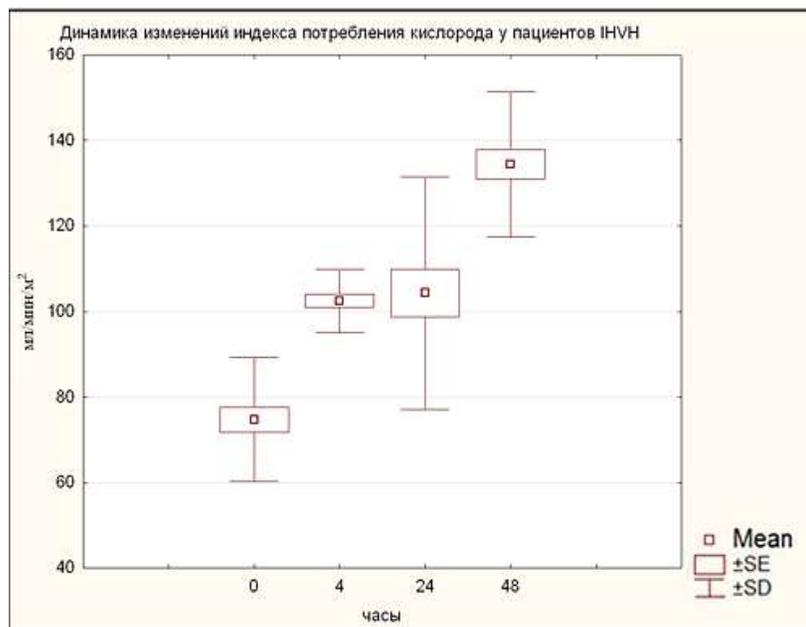


Рисунок №10. Динамика изменений индекса потребления кислорода у пациентов ИНВН.

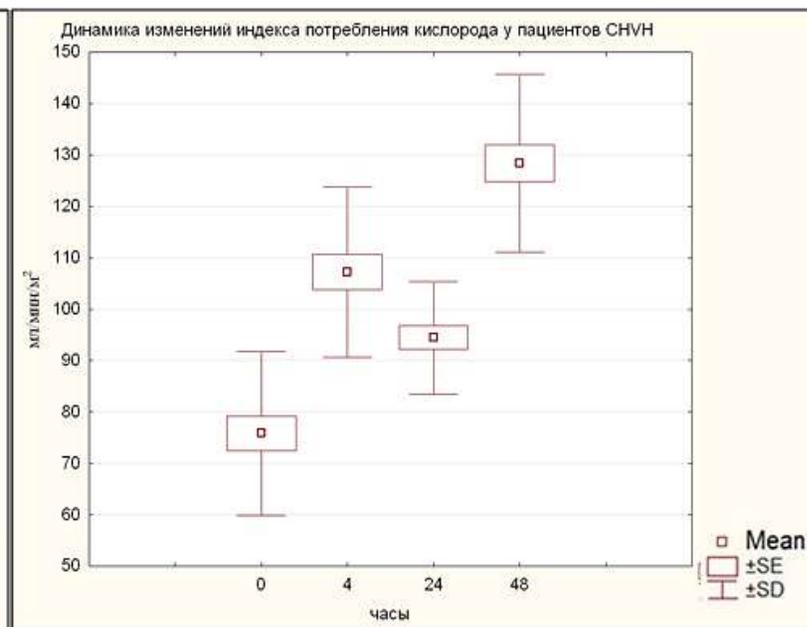


Рисунок №11. Динамика изменений индекса потребления кислорода у пациентов СНВН.

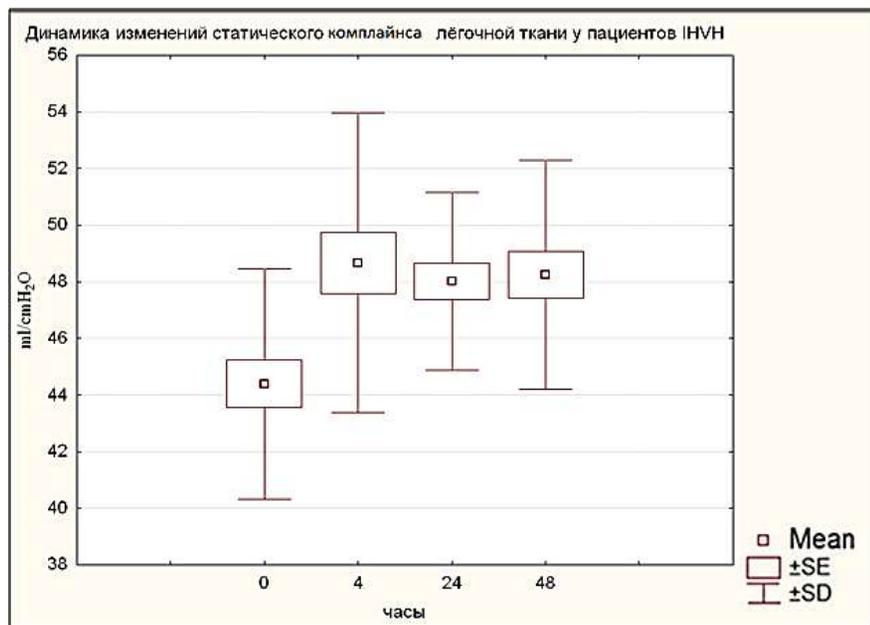


Рисунок №12. Динамика изменений статического комплайенса лёгочной ткани у пациентов ИВН.

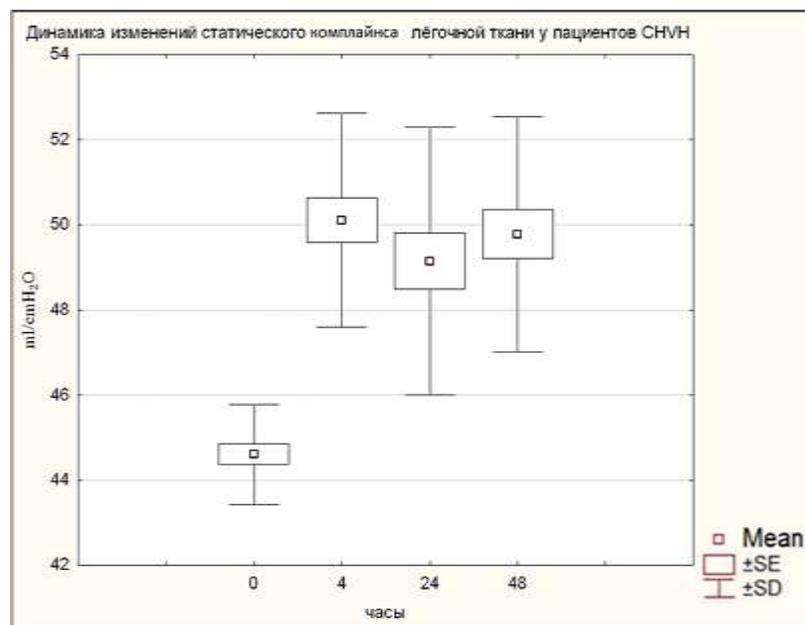


Рисунок №13. Динамика изменений статического комплайенса лёгочной ткани у пациентов СНВН.

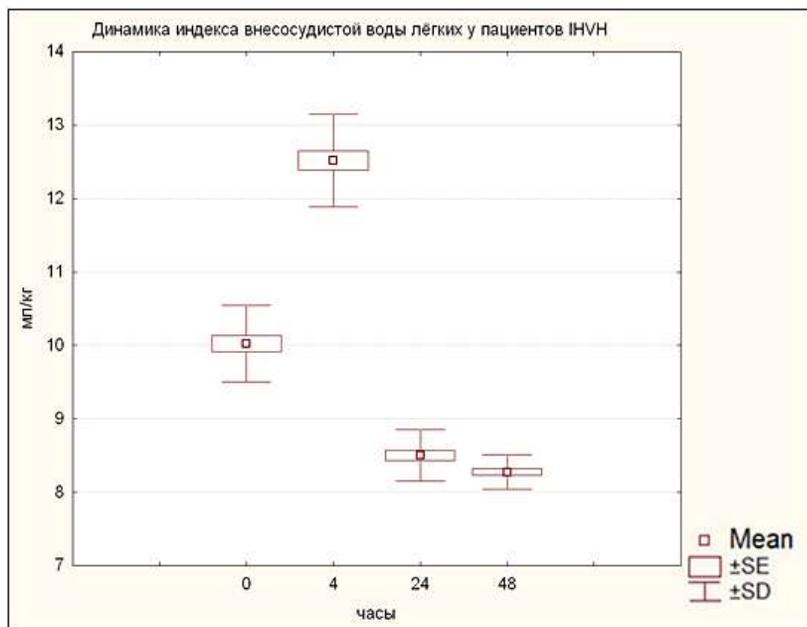


Рисунок №14. Динамика индекса внесосудистой воды лёгких у пациентов IHVH.

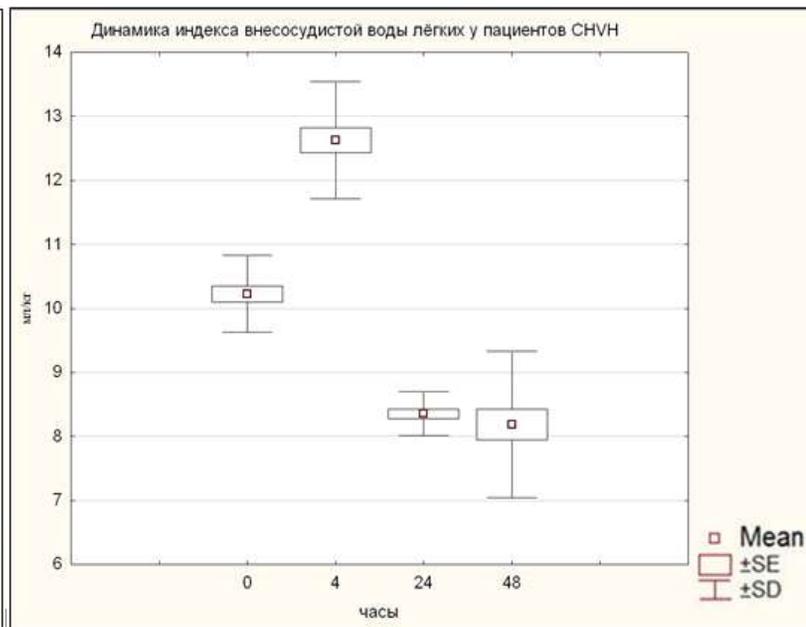


Рисунок №15. Динамика индекса внесосудистой воды лёгких у пациентов SHVH.

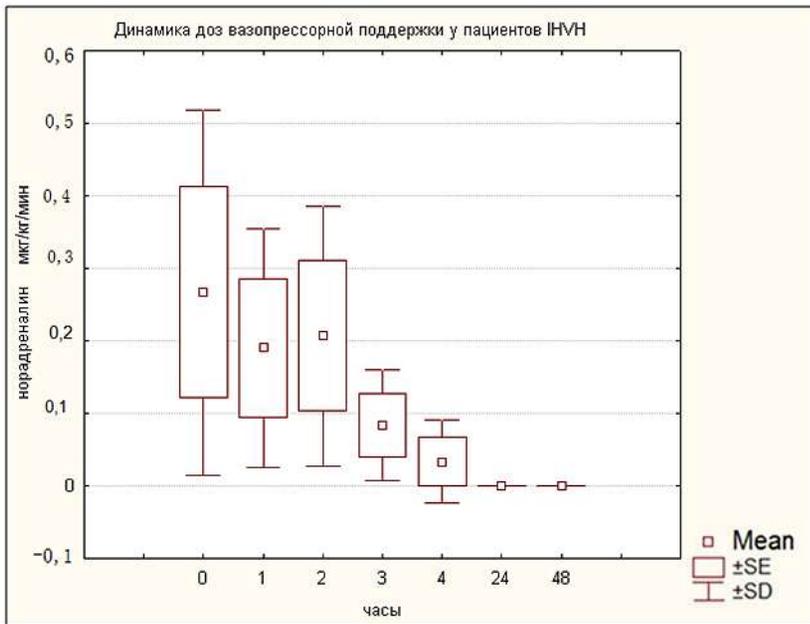


Рисунок №16. Динамика доз вазопрессорной поддержки у пациентов IHVH.

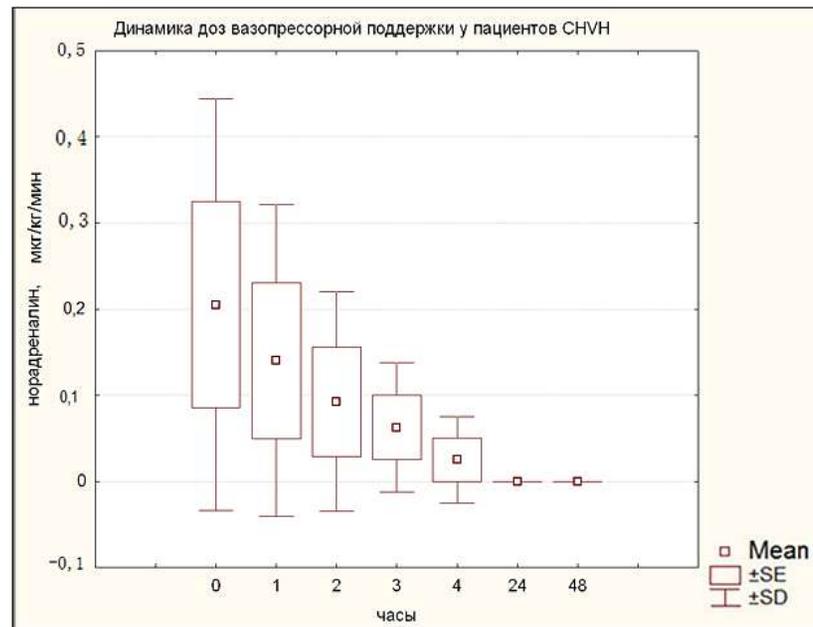


Рисунок №17. Динамика доз вазопрессорной поддержки у пациентов SHVH.

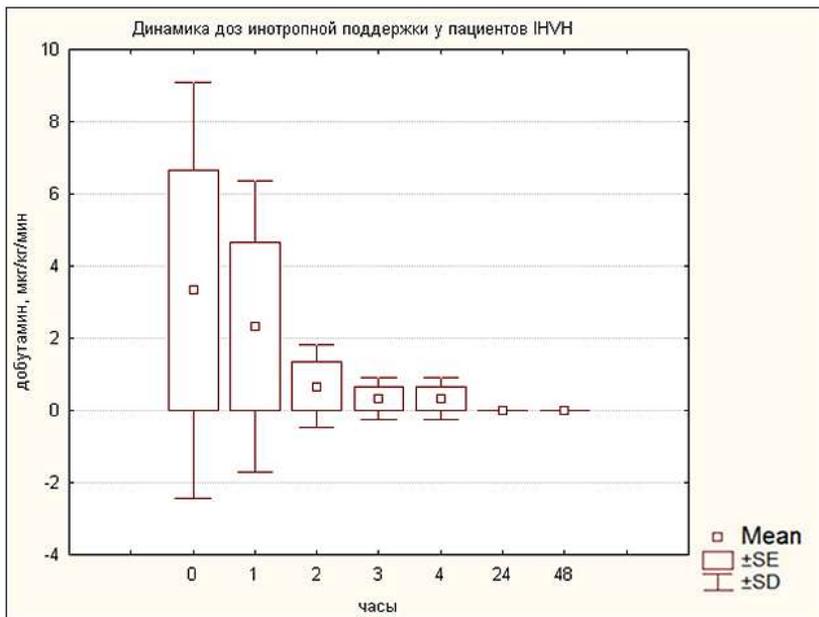


Рисунок №18. Динамика доз инотропной поддержки у пациентов IHVH.

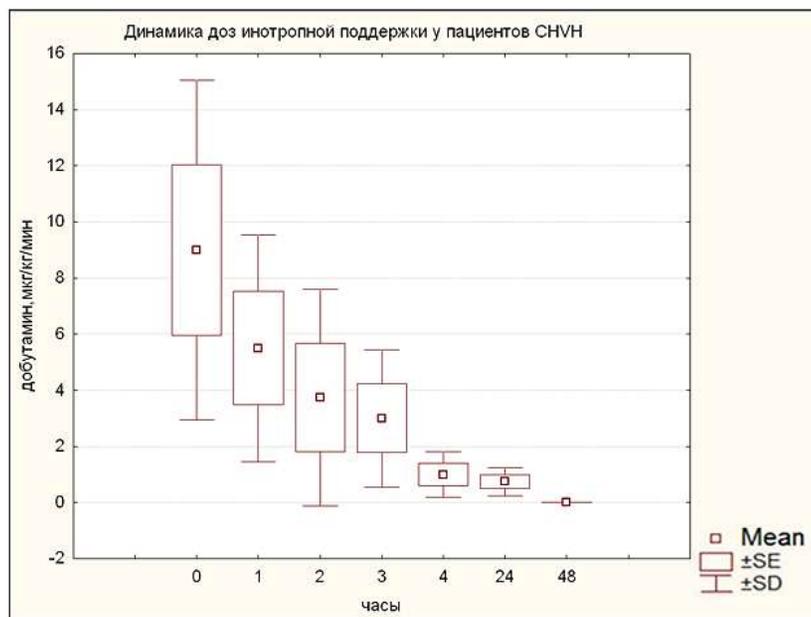


Рисунок №19. Динамика доз инотропной поддержки у пациентов SHVH.

Определение С3а и С4а компонентов комплемента проводили в пробах плазмы крови, взятых до гемофильтра, после и в эффлюенте (с целью последующего расчёта коэффициента просеивания, фильтрационного и адсорбционного клиренса) перед началом экстракорпоральной детоксикации и каждый час в течение 4 часов от начала процедуры (Таблица 22).

Таблица № 22. Динамика концентрации С3а и С4а компонентов комплемента в ходе высокообъёмной гемофильтрации в исследуемых группах

	Начало		1 час гемофильтрации				2 час гемофильтрации				3 час гемофильтрации				4 час гемофильтрации			
	С3а	С4а	С3 а	С3э	С4 а	С4э	С3а	С3э	С4а	С4э	С3а	С3э	С4а	С4э	С3а	С3э	С4а	С4э
CHVH, г/л	2,2	0,6	1,9*	0,9	0,6	0,2	0,9	0,1	0,2	0,1	0,5	0,0	0,2	0,0	0,5	0,0	0,2	0,0
SD	0,4	0,1	0,4	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
ИВН, г/л	2,1	0,7	2,0*	1,0	0,6	0,2	1,0	0,2	0,2	0,0	0,6	0,0	0,2	0,0	0,6	0,0	0,2	0,0
SD	0,4	0,1	0,3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0

Где а –«артериальный» входящий тракт гемофильтра; Э-«эффлюент»

*Различия достоверны Wilcoxon Matched Pairs Test $p < 0,050$

Как видно из представленных данных средняя концентрация в С3а компонента комплемента в группе ИВН составляла 2,1(SD 0,4)г/л, в группе CHVH 2,2 (SD 0,4) г/л., С4а 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 С3а и С4а компонентов комплемента резко замедлилась. На уровне третьего часа концентраций указанных цитокинов в эффлюенте предложенными методами не регистрировалось ни в группе ИВН, ни в группе CHVH (Рисунки 19-26).

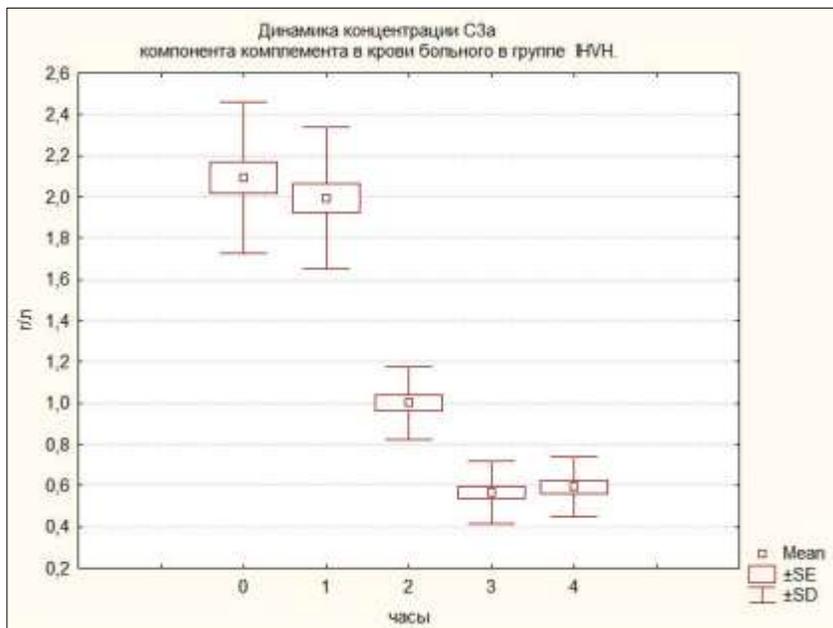


Рисунок №20. Динамика концентрации C3a компонента комплемента в крови больного в группе ИНН.

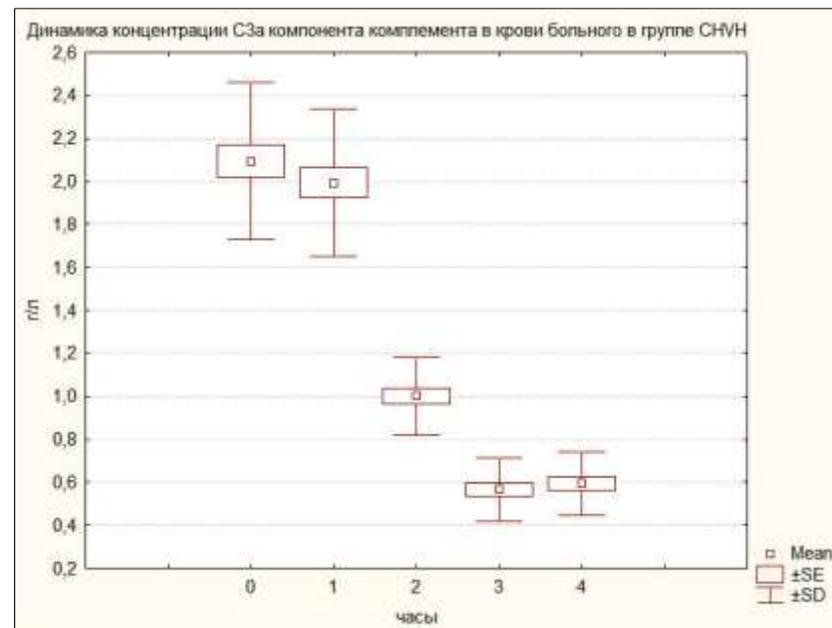


Рисунок №21. Динамика концентрации C3a компонента комплемента в крови больного в группе СНВН.

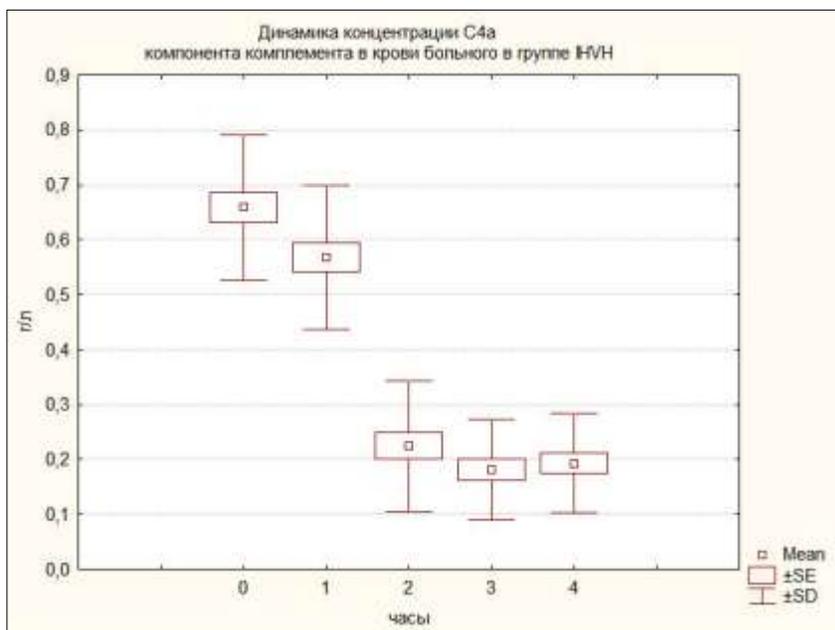


Рисунок №22. Динамика концентрации C4a компонента комплемента в крови больного в группе ИНН.

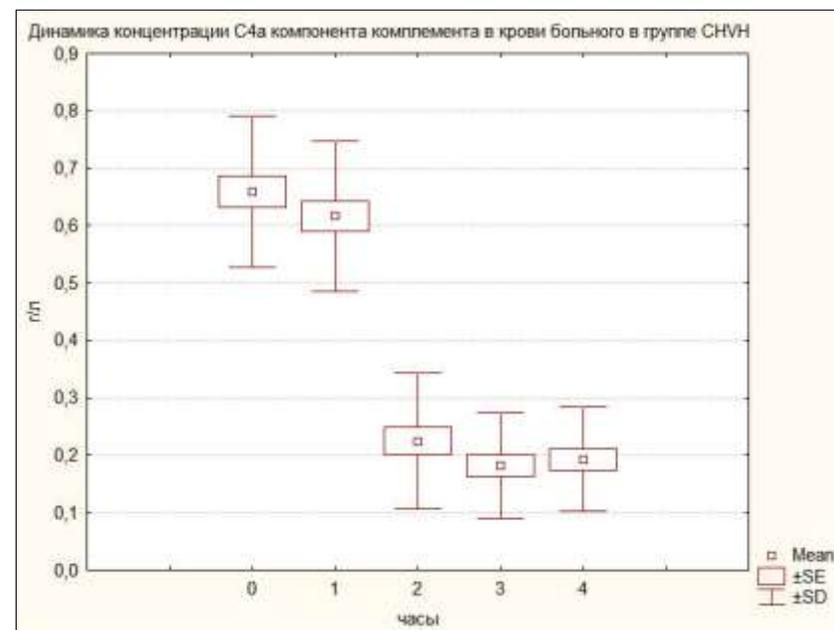


Рисунок №23. Динамика концентрации C4a компонента комплемента в крови больного в группе СНВН.

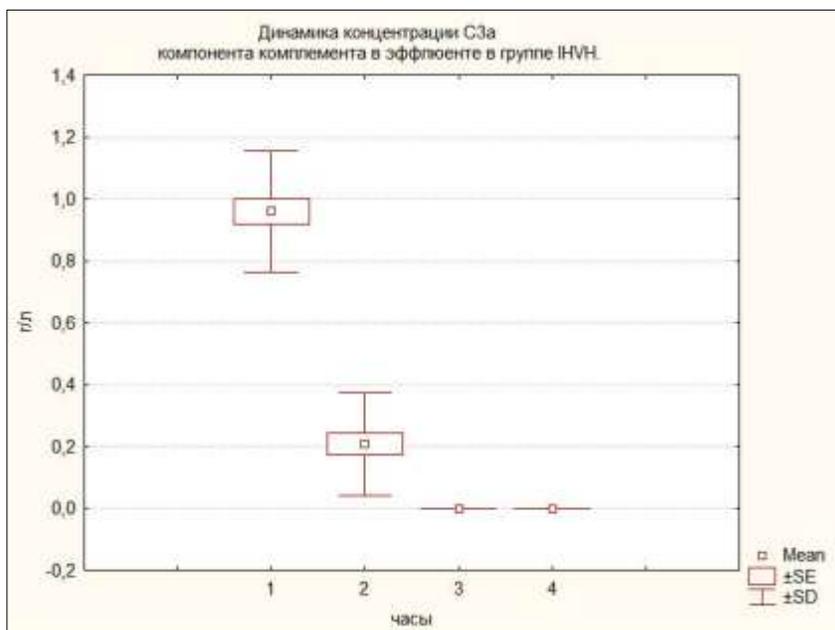


Рисунок №24. Динамика концентрации C3a компонента комплемента в эффлюенте в группе INH.

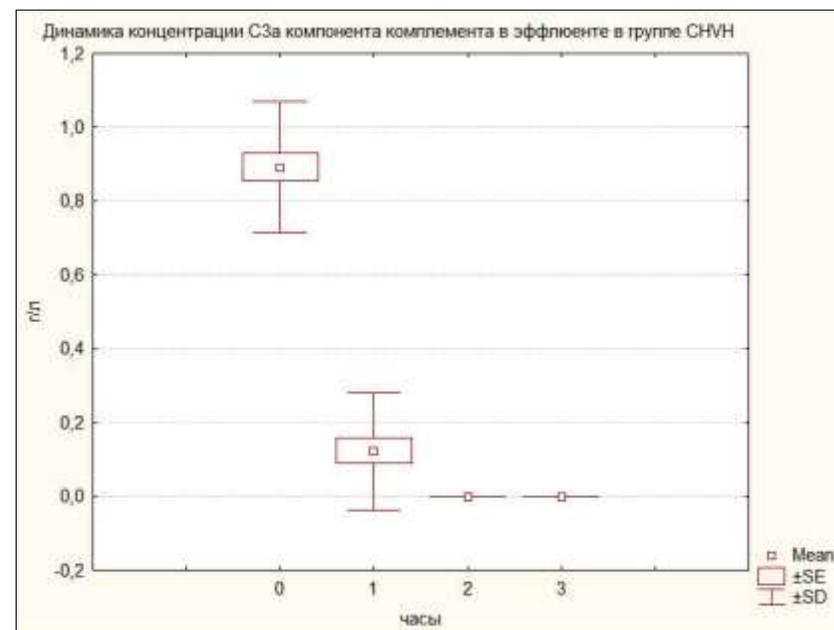


Рисунок №25. Динамика концентрации C3a компонента комплемента в эффлюенте в группе SHVH.

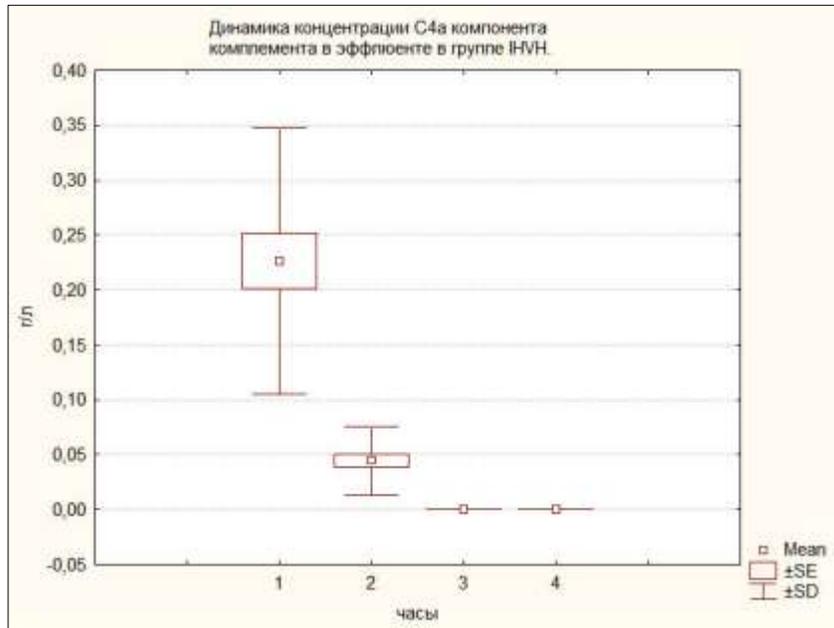


Рисунок №26. Динамика концентрации C4a компонента комплемента в эффлюенте в группе IVH.

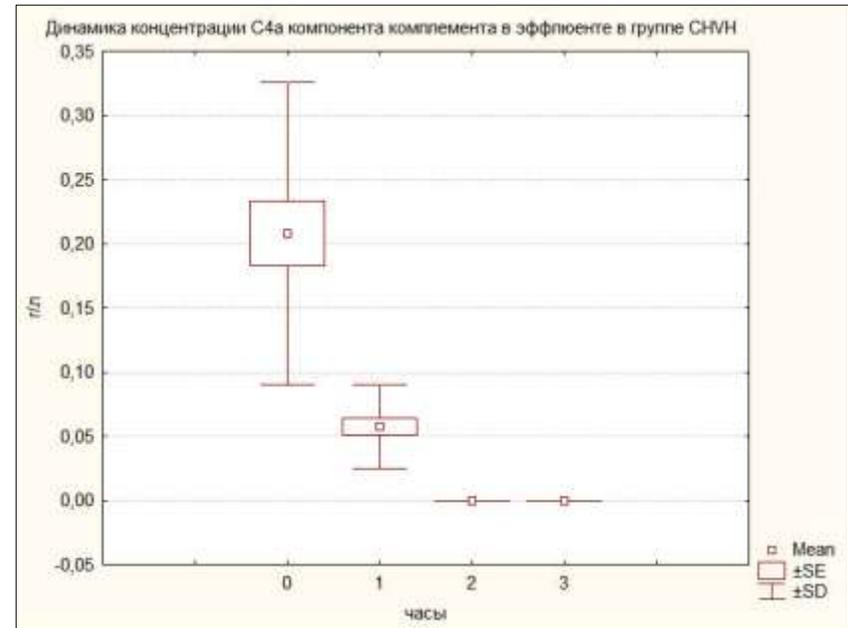


Рисунок №27. Динамика концентрации C4a компонента комплемента в эффлюенте в группе CHVH.

Наиболее рациональным объяснением подобной кинетики исследуемых веществ являлось истощение фильтрующего элемента со снижением коэффициента просеивания и уменьшением адсорбционных свойств поверхности мембраны гемофильтра (Таблица 23).

Таблица № 23. Динамика фильтрационного и адсорбционного клиренса C3a и C4a компонентов комплемента в ходе высокообъёмной гемофильтрации в исследуемых группах

тип	Время гемофильтрации цитокин	1 час		2 час		3 час		4 час	
		C3	C4	C3	C4	C3	C4	C3	C4
ИВН	коэффициент просеивания	0,54	0,38	0,22	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
	клиренс фильтрационный мл/мин	54,92	38,84	22,36	25,63	0,00	0,00	0,00	0,00
	адсорбция г/мин	0,16	0,05	0,11	0,03	0,05	0,01	0,05	0,02
СВН	коэффициент просеивания	0,51	0,36	0,32	0,36	0,00	0,00	0,00	0,00
	клиренс фильтрационный мл/мин	26,55*	18,67*	16,79	18,72	0,00	0,00	0,00	0,00
	адсорбция г/мин	0,12	0,03	0,06	0,02	0,01	0,00	0,01	0,00

*Различия достоверны Mann-Whitney U Test $p < 0,05000$

В группе ИВН стартовые показатели фильтрационного клиренса превышали таковые в группе СВН, что связано с более высоким гидростатическим трансмембранным давлением при проведении интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации. В дальнейшем, названные характеристики эффективности удаления веществ средней молекулярной массы выравнились, по всей видимости, вследствие формирования феномена «protein cake», скорость образования которого зависит от градиента гидростатического трансмембранного давления. К третьему часу процедуры при обеих методиках сохранялся только адсорбционный клиренс изучаемых цитокинов, указывая на равнозначную

эффективность СНВН и ИВН в воздействии на пул провоспалительных веществ средней молекулярной массы.

Вне зависимости от типа проводимой процедуры ИВН или СНВН у всех пациентов к 48 часам терапии удалось достигнуть стабилизации состояния с увеличением на 50 % сердечного индекса, нормализацией показателей индекса потребления кислорода, отмены вазопрессорной и инотропной поддержки.

Глава 4. Особенности исследуемых режимов высокообъёмной гемофильтрации и их влияние на клинические исходы у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

В данное исследование вошли 46 человек, тяжесть состояние которых определяло течение тяжелого сепсиса. Все пациенты наблюдались в условиях отделения интенсивной терапии с точным соблюдением плана исследования. Необходимые оперативные вмешательства проводились своевременно и не имели существенных отличий в хирургической технике. Средние значения балльной оценки по SAPS 3 в исследуемых группах превышали 70 баллов, что соответствовало общей летальности в 67-68 %. Существенной разницы по средним величинам в представленных группах обнаружено не было (Таблица 24).

Таблица №24. Сравнение показателей интегральной оценки по SAPS 3 у пациентов в исследуемых группах

Группы (Mean, SD)	Баллы по SAPS3	Прогноз летальности, региональный стандарт	Прогноз летальности, генеральный стандарт
ИВН	72,7	0,67	0,59
СВН	73,05*	0,68	0,59
SD ИВН	10,9	0,19	0,18
SD СВН	11,5	0,16	0,16

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

На момент завершения исследования не погиб ни один пациент. Пятнадцать человек умерли в период со 2 по 5 неделю пребывания в отделении. Летальный исход у одного пациента произошёл в период с 5 по 9 неделю. Непосредственной причиной смерти у 14 пациентов служил тяжёлый сепсис с неконтролируемой прогрессией недостаточности кровообращения и дыхания. У двух пациентов смерть

наступила в результате фатального кровотечения из аррозированных сосудов забрюшинного пространства. Различий в общих подходах к проведению интенсивной терапии у пациентов в исследовании не было. Ход исследования не прерывался внешними факторами.

Всего в группе ИВН умерли 7 человек, в группе СНВН 9 больных (Таблица 25).

Таблица №25. Соотношение количества умерших и выживших пациентов в исследуемых группах

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

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

Кумулятивная доля выживших пациентов к 28 суткам пребывания в стационаре в группе интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации была достоверно выше и составила 55,7%, а в группе СНВН -32,1% (Таблица 26).

Таблица №26. Таблица времён жизни у пациентов в исследуемых группах

сутки пребывания		1	8	14	21	27	34	40	47	53	60
ИВН, n 24	% выживших	90,48	76,92	100,0	80,0	100,0	100,0	50,00	100,0	100,0	0,00
	Кумулятивная выживаемость,%	100,00	90,48	69,60	69,60	55,68	55,68	55,68	27,84	27,84	27,84
СНВН, n 22	% выживших	79,49	72,73	100,00	55,56	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00
	Кумулятивная выживаемость,%	100,00	79,49	57,81	57,81	32,12	32,12	32,12	32,12	32,12	32,12

Фактическая и пропорциональная летальности на 28 сутки наблюдения были значимо ниже прогнозируемой по SAPS 3 в обеих группах, но в группе интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации данные показатели имели достоверно более низкие значения (Рисунок 28).

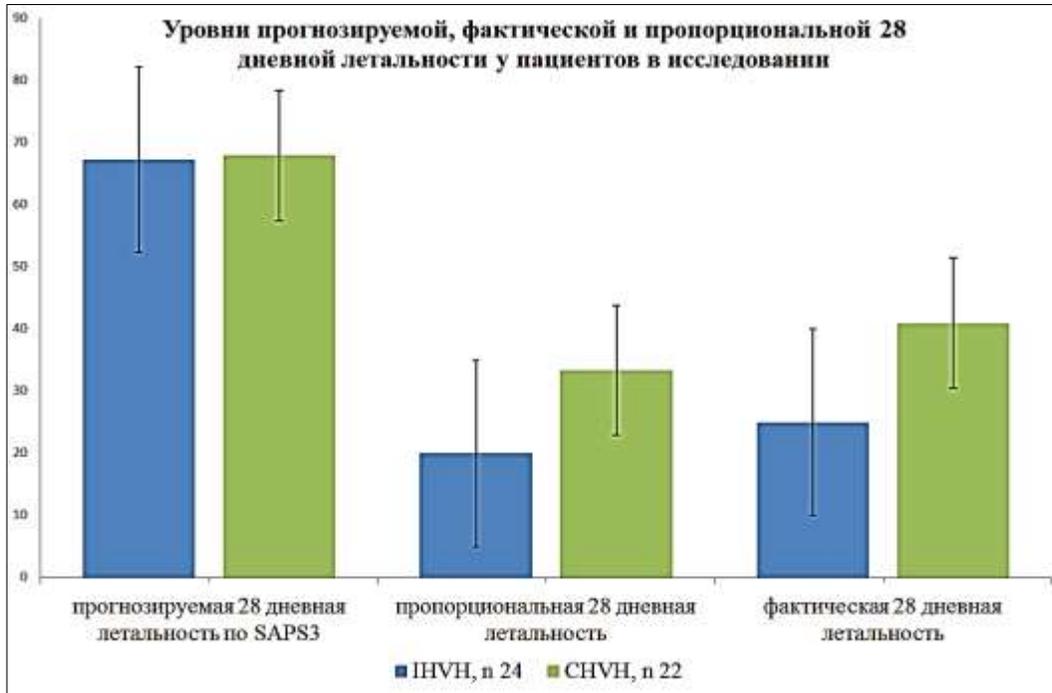


Рисунок №28. Соотношение уровней прогнозируемой, фактической и пропорциональной 28 дневной летальности у пациентов в исследовании.

Полученные данные свидетельствовали о наличии статистически значимого положительного клинического ответа на предложенную лечебную программу в обеих группах пациентов в отношении прямого критерия эффективности проводимого исследования. Наличие достоверных различий в фактической и пропорциональной 28 дневной летальности между группами свидетельствовало о преимуществе интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации (IHVH) в комплексном лечении пациентов с тяжелым сепсисом. Полученные данные не противоречили результатам предшествующих исследований о дозозависимом эффекте гемофильтрации, проводимой по внепочечным показаниям у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком [69;149;94;92;105;95;30;17]. Чтобы удостовериться, что режим высокообъемной гемофильтрации в группе IHVH является единственным источником различия клинических исходов в наблюдаемых группах, были ретроспективно проанализированы факторы, способные оказывать влияние на полученные данные.

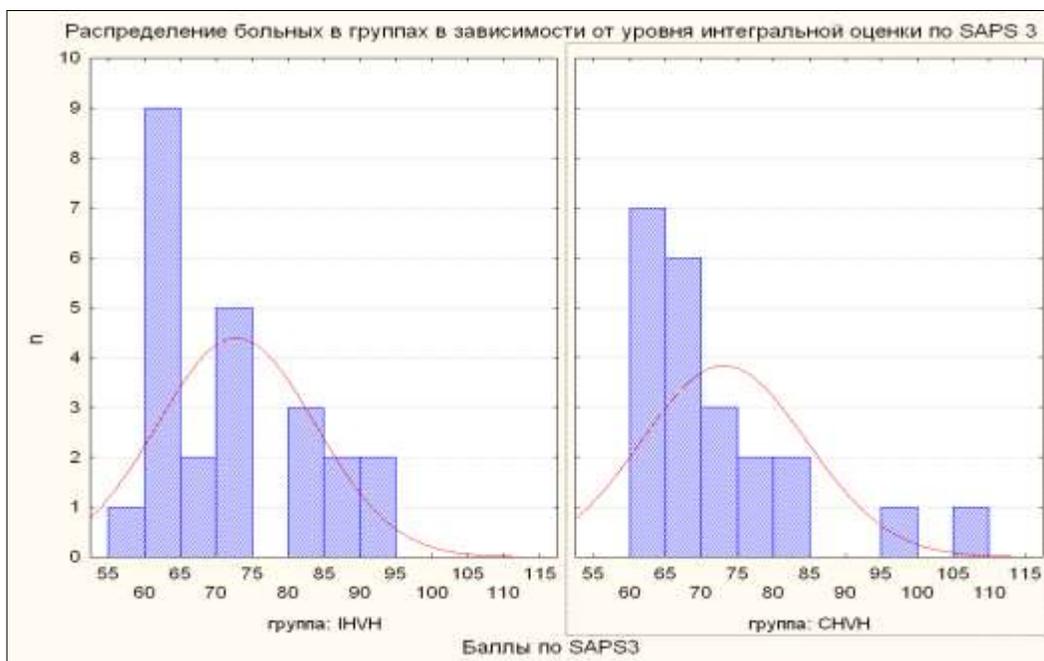


Рисунок №29. Распределение больных в группах в зависимости от уровня интегральной оценки по SAPS3.

Проведённый графический анализ показателей интегральной оценки пациентов по SAPS 3 (Рисунок 29), на основании средних показателей которой был сделан вывод об однородности исследуемых выборок, показал преобладание пациентов с общей оценкой в пределах 80-100 баллов в группе IHVH по сравнению с группой CHVH, что было обусловлено исходной разницей в уровнях тромбоцитов и лейкоцитов в обеих группах [46]. Данное обстоятельство могло повлиять на уровень пропорциональной 28 дневной летальности, при сравнении эффективности проводимых режимов экстракорпоральной детоксикации. С целью определения вероятности данного влияния, был проведён анализ взаимосвязи исходного количества тромбоцитов и уровня нейтрофильного лейкоцитоза с длительность пребывания пациентов в ОРИТ. Указанные факторы были использованы в качестве независимых переменных в уравнении регрессии (Рисунки 30, 31, 32, 33).

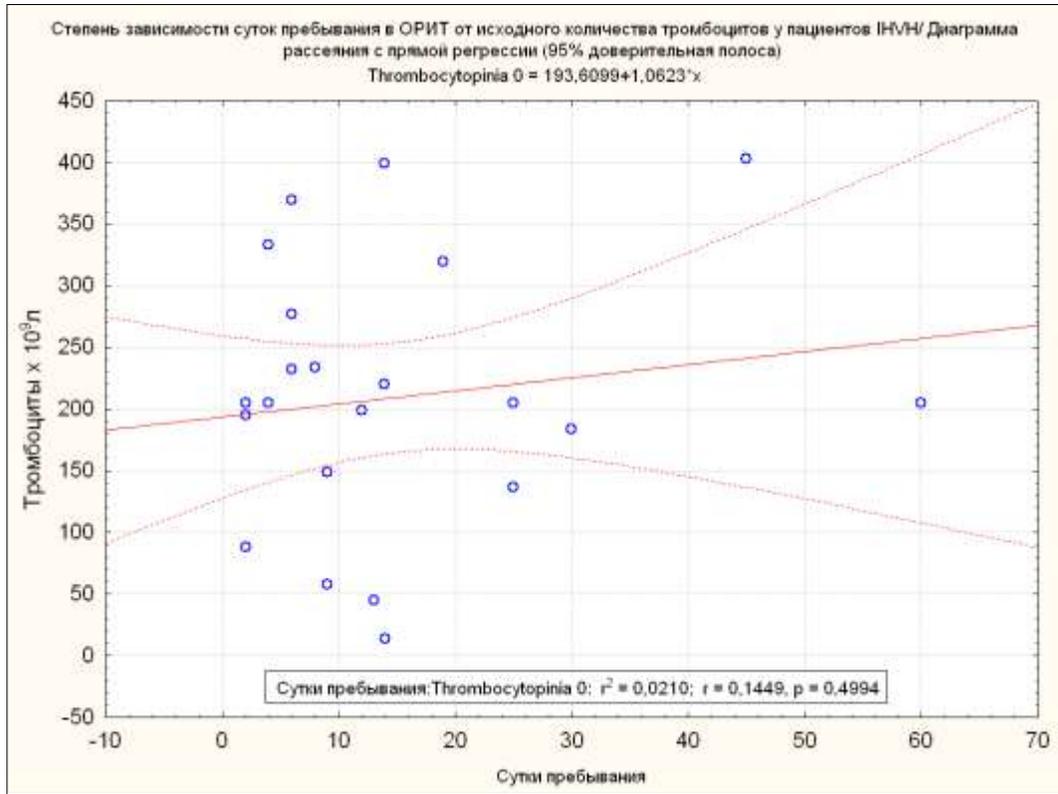


Рисунок №30. Степень зависимости длительности пребывания в ОРИТ от исходного количества тромбоцитов у пациентов ИВН / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса).

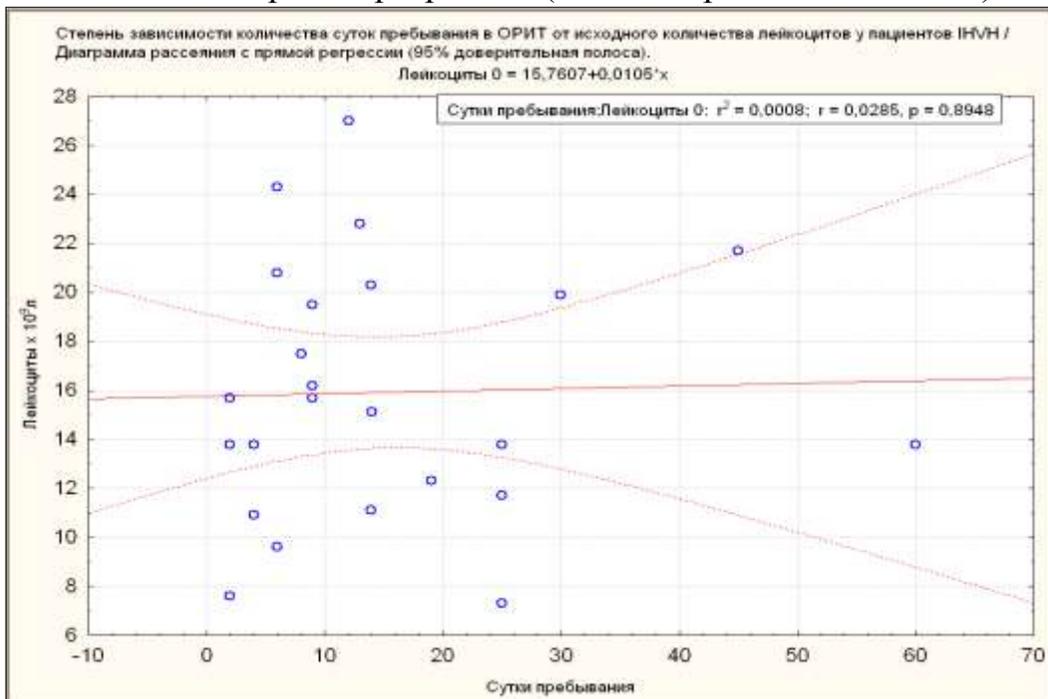


Рисунок №31. Степень зависимости длительности пребывания в ОРИТ от исходного количества лейкоцитов у пациентов группы ИВН / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса).

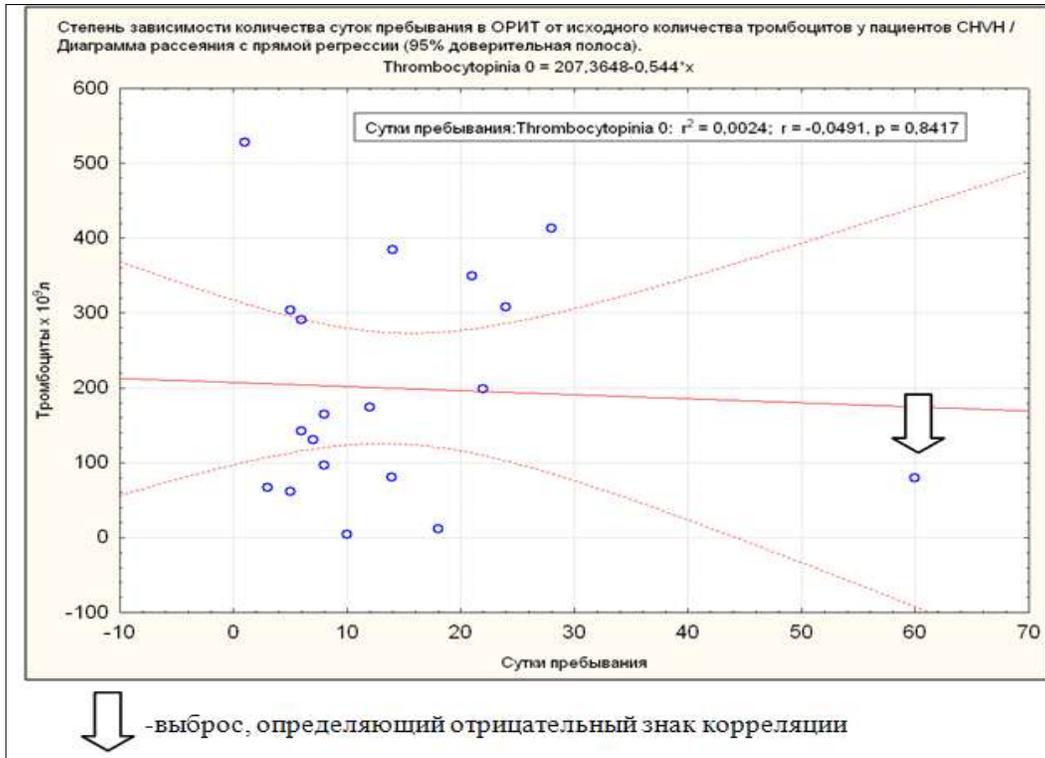


Рисунок № 32. Степень зависимости длительности пребывания в ОРИТ от исходного количества тромбоцитов у пациентов СНВН / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса).

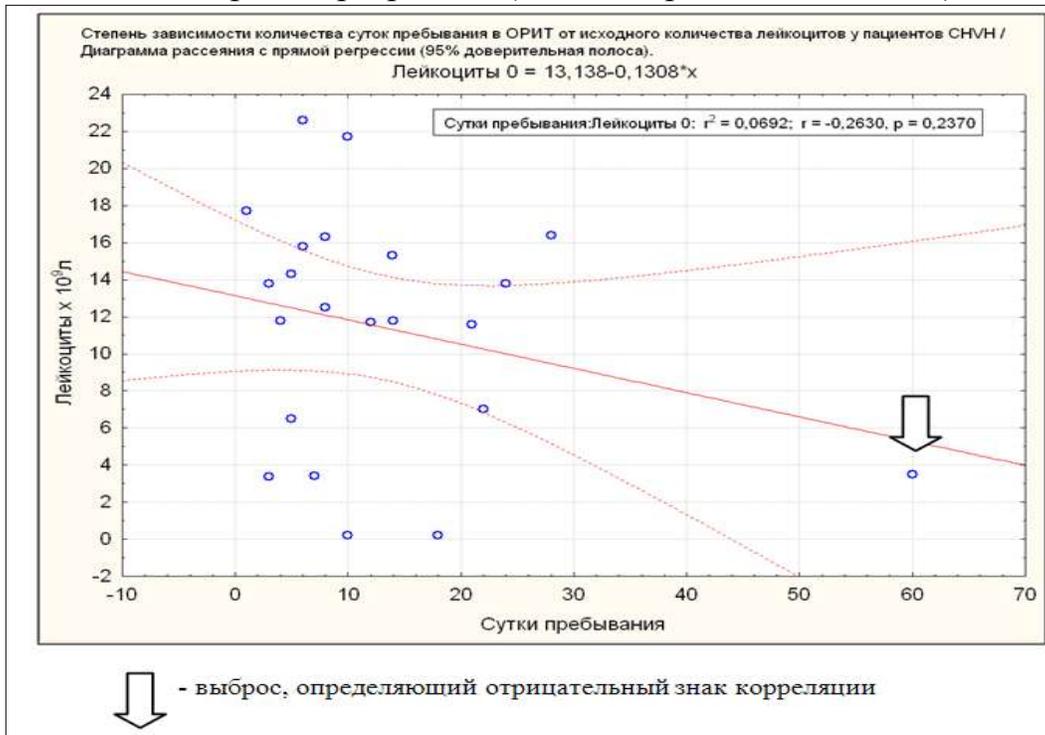


Рисунок №33. Степень зависимости длительности пребывания в ОРИТ от исходного количества лейкоцитов у пациентов СНВН / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса).

Из представленных графиков (Рисунки 30-33) видно, что к 30 суткам наблюдения отчётливой зависимости между исходным количеством тромбоцитов и лейкоцитов и количеством дней, проведённых в условиях отделения интенсивной терапии, обнаружено не было. Распределение переменных вокруг прямой регрессии носило облаковидный характер. Особенностью анализа в группе СНВН было лишь появление отрицательного знака в коэффициенте корреляции, который исчезал при удалении случая экстремального наблюдения (выброс, обозначенный на рисунках 32 и 33). Полученные результаты позволили исключить влияние исходных уровней тромбоцитов и показателей нейтрофильного лейкоцитоза в группе ИВН на исходы исследования.

Таким образом, величина трансмембранного давления гемофильтра, скорость и объём образуемого ультрафильтрата оказались единственными дискретными факторами проводимой лечебной программы в исследуемых группах, что вполне соответствовало данным более ранних исследований [150;30;31].

При продлённой высокообъёмной гемофильтрации (СНВН) в среднем за процедуру получали до 176 литров эффлюента, в группе ИВН этот показатель имел значительно меньший уровень и, в среднем, составлял 29,7 литра, но скорость образования ультрафильтрата в группе ИВН была практически в 2 раза выше 7,4 против 3,6 л в час. Данное обстоятельство соответствовало большему уровню трансмембранного гидростатического давления при проведении гемофильтрации в группе ИВН, и соответственно, более высоким стартовым показателям фильтрационного клиренса для веществ средней молекулярной массы (С3а и С4а компоненты системы комплемента) по сравнению с группой СНВН, как и указывалось выше (Рисунок 34).

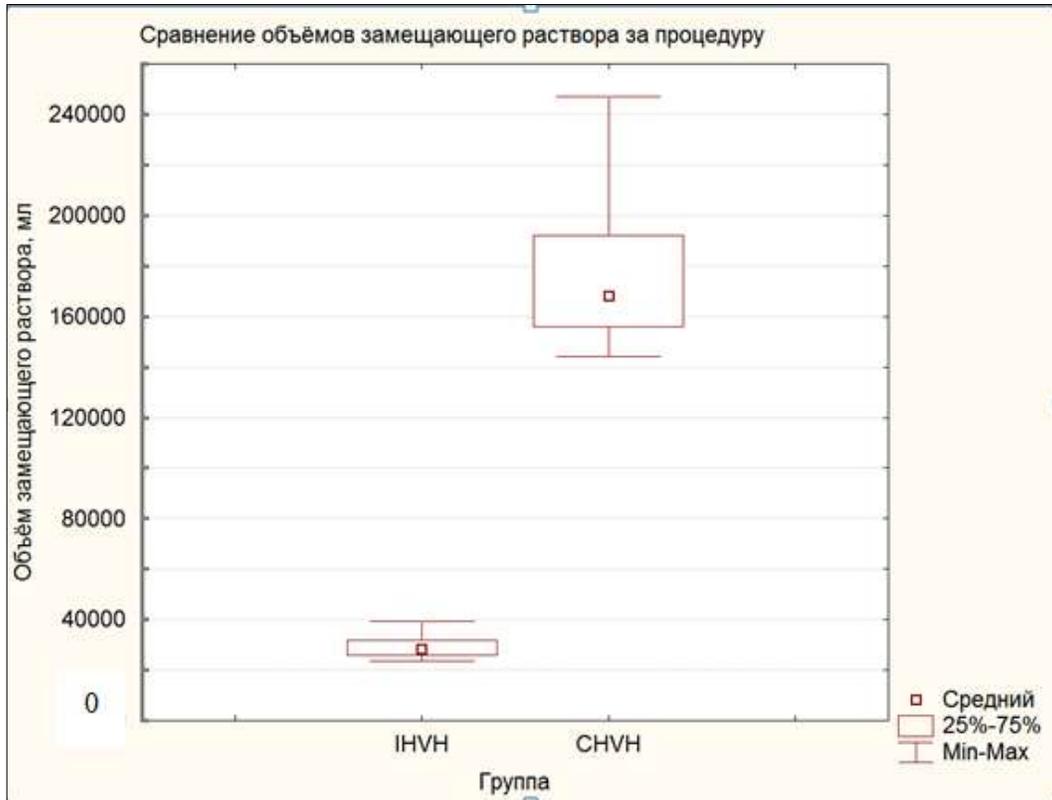


Рисунок №34. Сравнение объёмов замещающего раствора, в соответствии с объёмом образованного эффлюента, за процедуру в исследуемых группах.

Стабилизация экстракорпорального контура проводилась прямыми атикоагулянтами под контролем АЧТВ. Средние дозировки гепарина составили в группе ИНВН 1056,67 ед/час, а в группе СНВН 1046,36 ед/час (Рисунок 35). При этом при сравнении средних показателей в категоризированной диаграмме размаха видно различие стандартных отклонений и стандартных ошибок между группами, в представленной гистограмме, в большем количестве наблюдений для группы ИНВН дозировка гепарина достигала 1200 ед/час. Возможным объяснением этого может служить возрастающая потребность в антикоагулянтах в ходе проведения процедуры ИНВН.

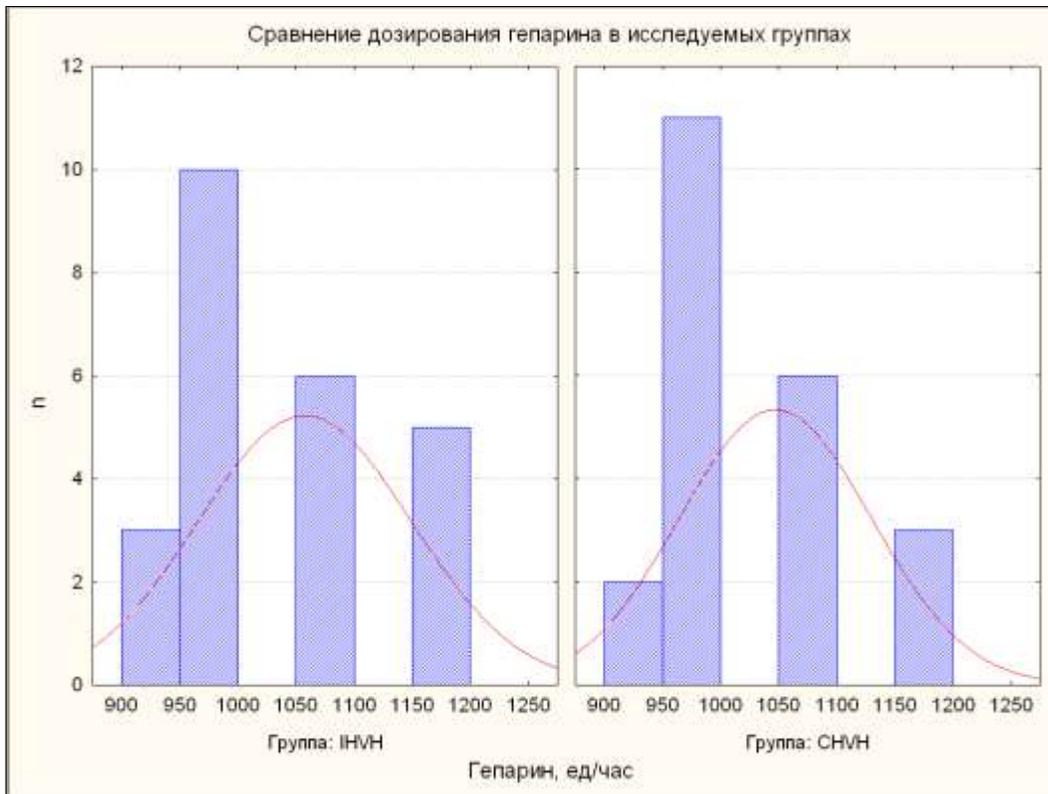


Рисунок №35. Сравнение дозирования гепарина в исследуемых группах.

Полученные данные подтверждают, что 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» [25] (Рисунок 36).

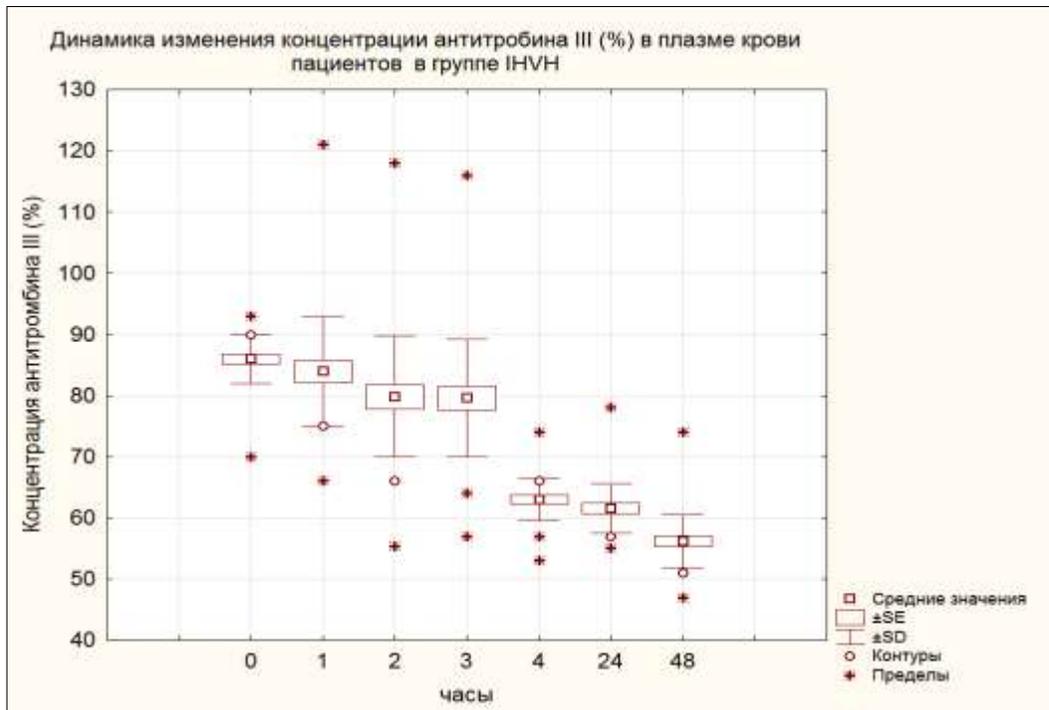


Рисунок №36. Динамика изменения концентрации антитромбина III (%) уровня в плазме крови пациентов в группе INVN.

Необходимо отметить, что в группе СНVN уменьшение концентрации АТ III, наблюдаемое в ходе исследования, происходило более плавно, чем в группе INVN. На завершающих этапах наблюдения концентрации антитромбина III в крови пациентов в группе СНVN были достоверно выше, чем в группе INVN (Рисунки 37 и 38). У больных, которым проводилась сверхвысокообъемная гемофильтрация, снижение АТ III к 48 часам наблюдения достигало значений ниже 60%, что, в некоторых случаях, потребовало его экзогенного введения, в виде рекомбинантного препарата или при трансфузии свежзамороженной плазмы.

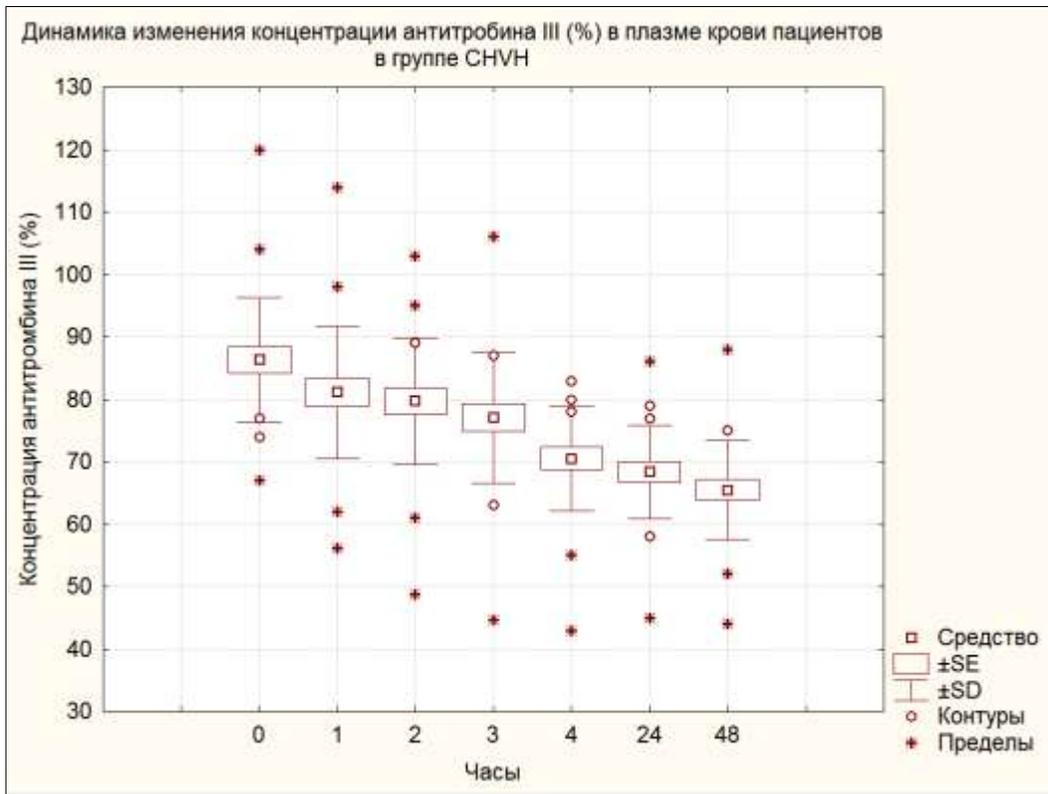


Рисунок №37. Динамика изменения концентрации антитромбина III (%) уровня в плазме крови пациентов в группе CHVH.

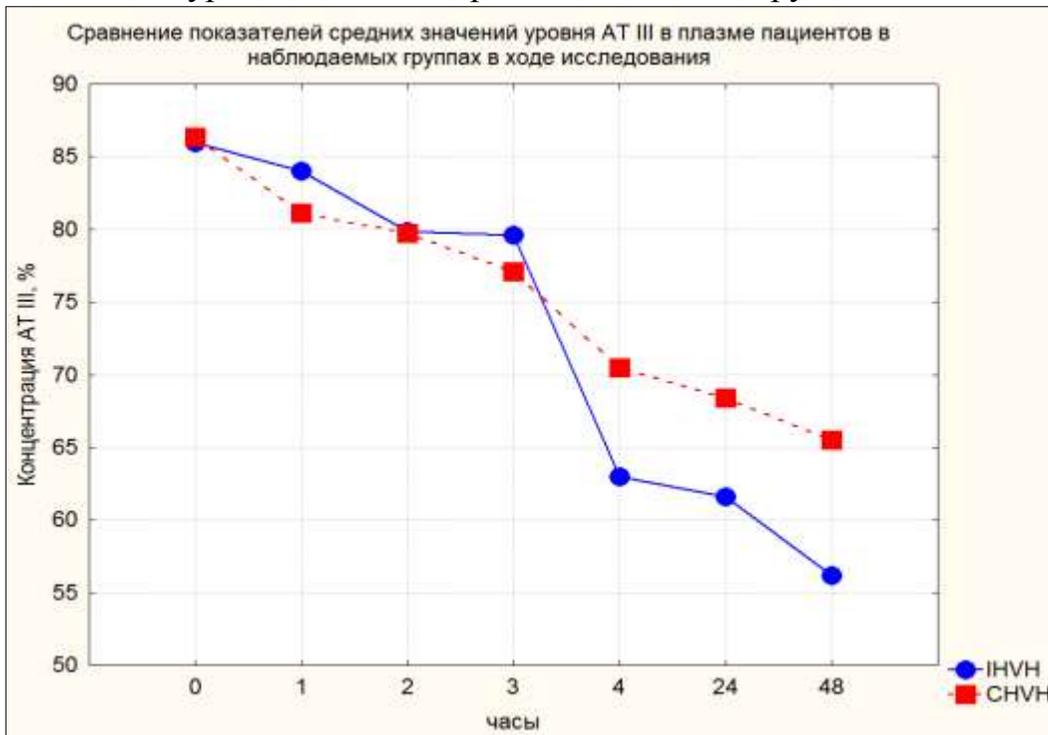


Рисунок №38. Сравнение показателей средних значений уровня АТIII в плазме пациентов наблюдаемых групп в ходе исследования.

В ходе исследования были выявлены некоторые особенности проведения интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации у пациентов с повышенной массой тела (более 25 кг/м²). У пяти больных группы IHVH скорость кровотока пришлось увеличивать до 322,2 (SD 26,4) мл в мин., что было достоверно выше, чем у пациентов с повышенной массой тела в группе CHVH (n=4). Несмотря на это, при проведении IHVH фракция фильтрации превышала рекомендуемые 25% и достигала в среднем 27,1(SD 1,18)%, что было достоверно выше показателей в группе CHVH. 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 №27: Динамика показателей фильтрации через 1 час после начала процедуры.

Группа	BMI, kg/m ²	Скорость кровотока, ml/min	Фракция фильтрации, %	Ht до фильтра, %	Ht после фильтра, %
IHVH, n=5	29,3 (SD 3,1)	322,2 (SD 26,4)*	27,1 (SD1,18)*	23,6 (SD1,5)	38,6 (SD4,6)
CHVH, n=4	30,2(SD 2,1)	300,5(SD 3,1)	24,4 (SD0,91)	23,7 (SD1,4)	32,9 (SD2,02)
p-level	0,45	0,028	0,0003	0,7	0,002

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

Вышеизложенные факты в некоторой степени повлияли и на общую картину регистрируемых в течение процедуры показателей безопасности проведения гемофильтрации по изучаемым методикам - трансмембранное давление и падение давления гемофильтра. В целом ожидалось достижение большего положительного трансмембранного градиента при проведении IHVH, однако, фактические данные показали, что рост трансмембранного давления, сопровождаемый увеличением

производства ультрафильтрата в единицу времени, приводит к росту ΔP гемофильтра, указывающего на возрастающий риск тромбирования последнего. Оба этих показателя оказались значительно ниже в группе СНУН, в которой, несмотря на длительность проведения сеанса экстракорпоральной детоксикации, замены гемофильтра не потребовалось ни разу. Разница между показателями исследуемых факторов возрастала к концу процедуры ИУН, что, скорее всего, объяснялось более интенсивным формированием феномена «protein cake» из адсорбированного поляризованного белка и форменных элементов крови на внутренней, обращённой к крови поверхности мембраны гемофильтра при более высокой скорости ультрафильтрации (Рисунки 39-42). Данное обстоятельство могло негативно сказаться на уровне коэффициента просеивания для данной мембраны. В этих условиях дальнейший рост трансмембранного давления мог быть обеспечен только постоянным увеличением скорости кровотока, что было ограничено возможностями сосудистого доступа [25; 51].

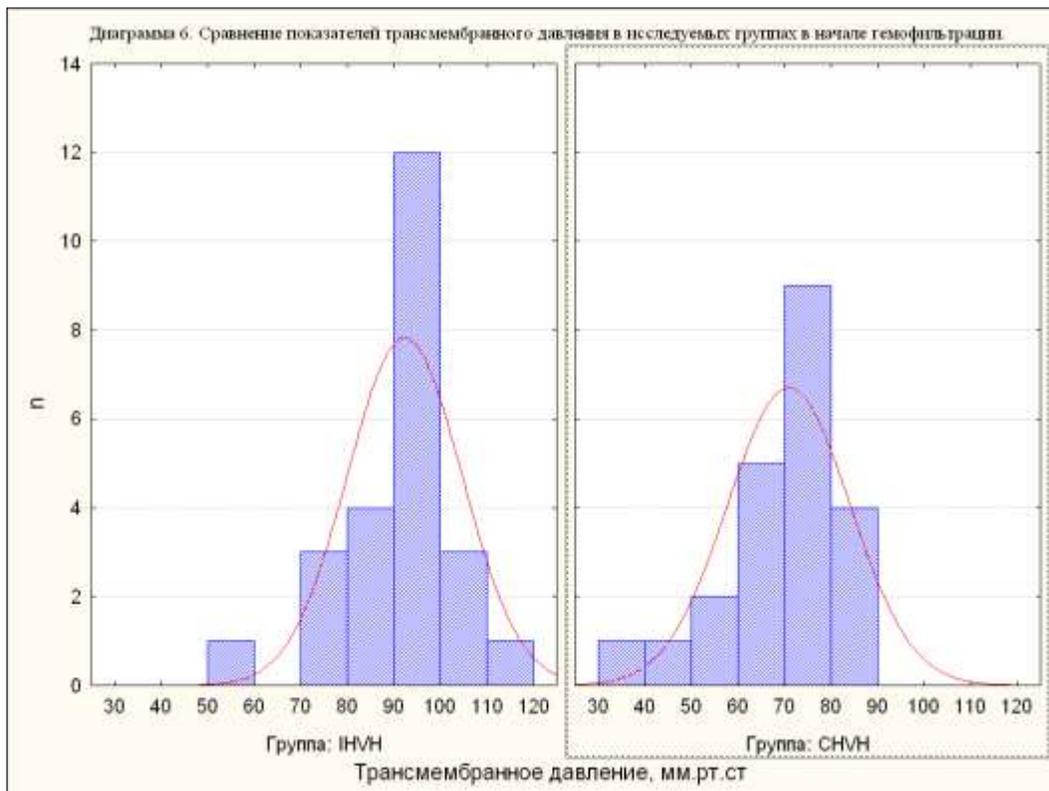


Рисунок №39. Сравнение показателей трансмембранного давления в исследуемых группах в начале гемофильтрации.

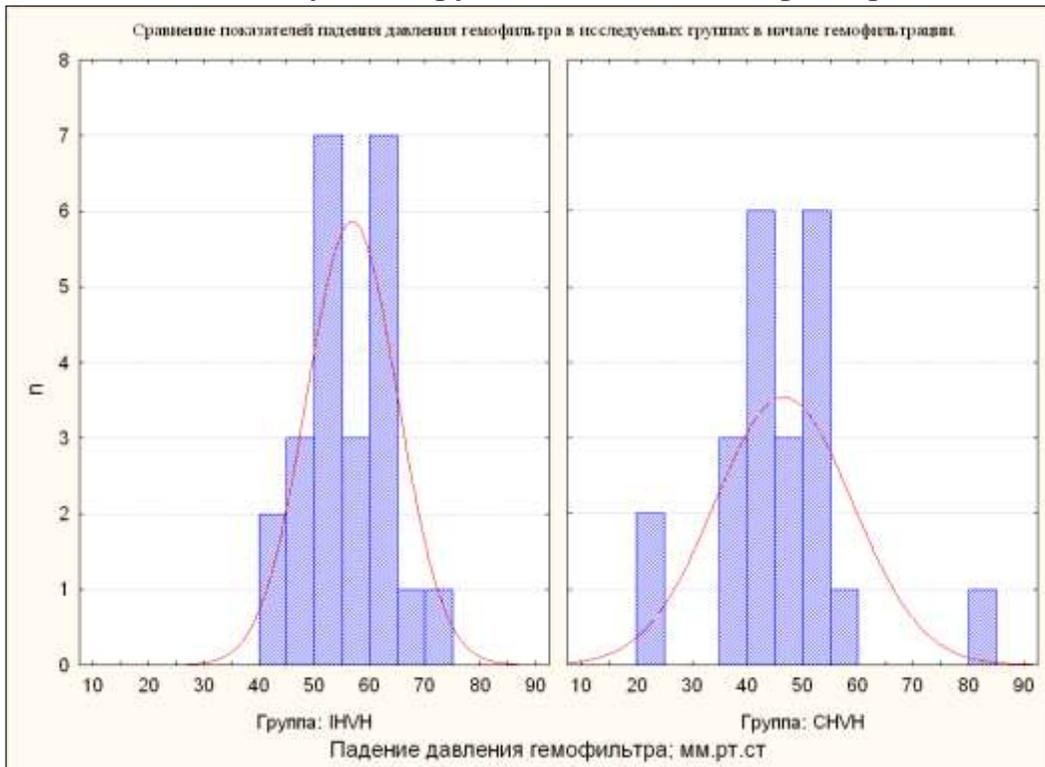


Рисунок № 40. Сравнение показателей падения давления гемофильтра в исследуемых группах в начале гемофильтрации.

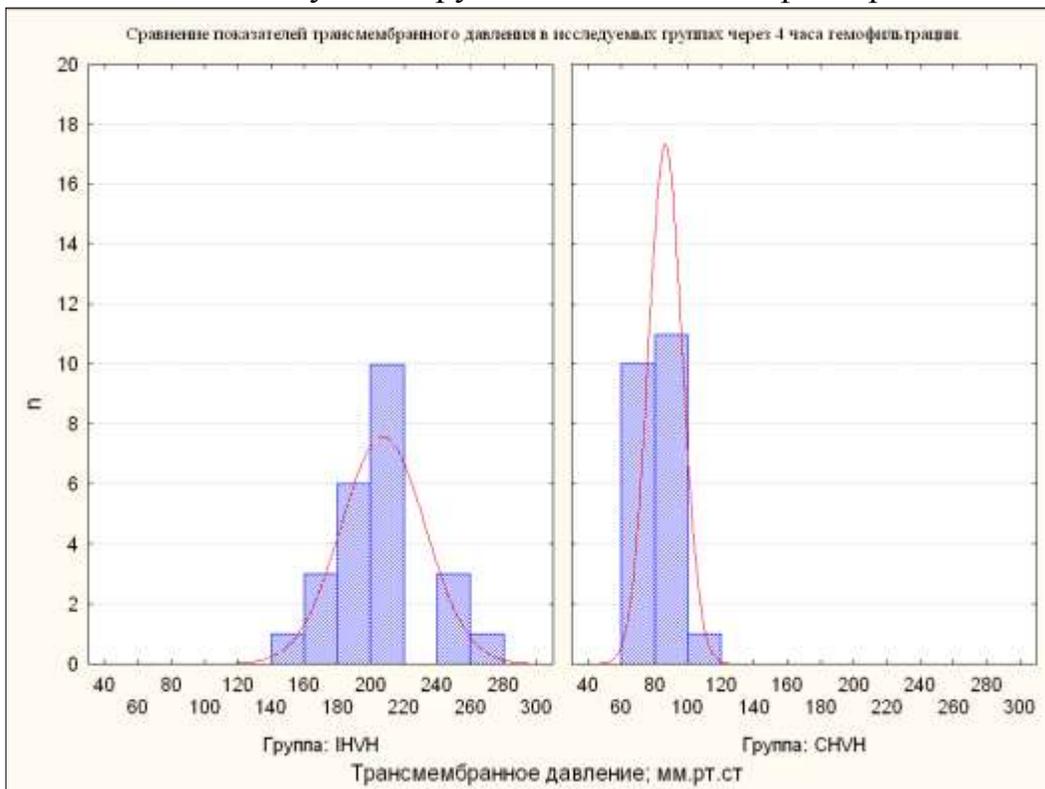


Рисунок №41. Сравнение показателей трансмембранного давления в исследуемых группах через 4 часа гемофильтрации.

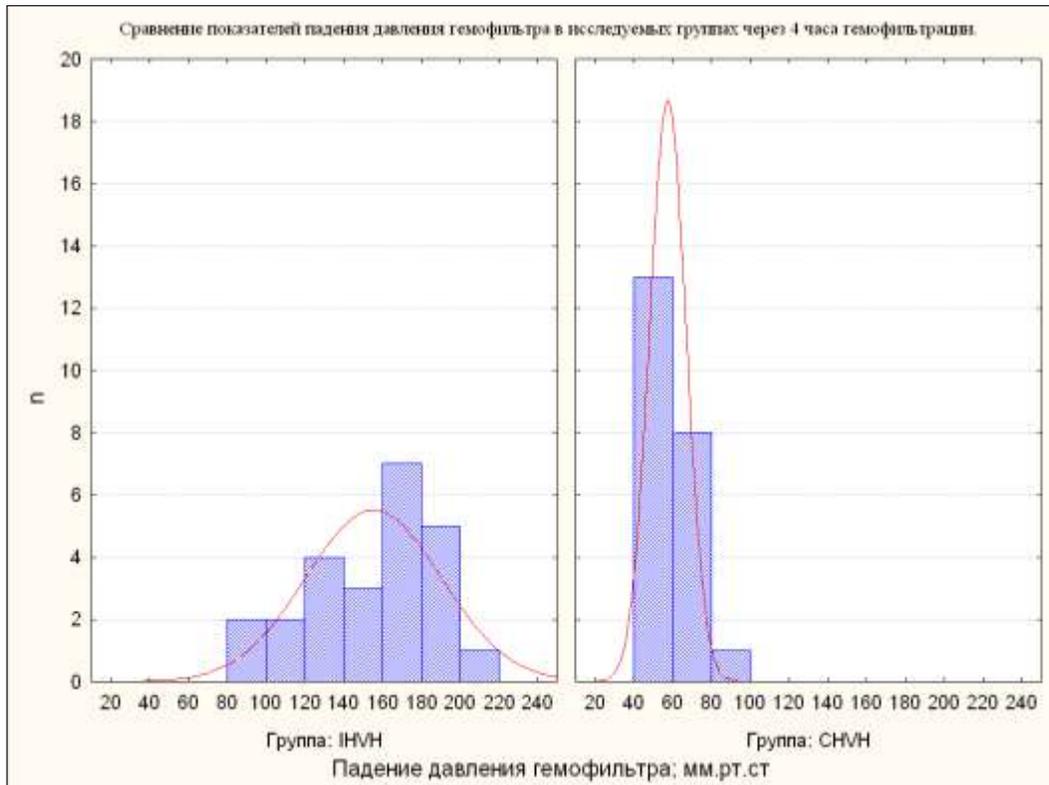


Рисунок 42. Сравнение показателей падения давления гемофильтра в исследуемых группах через 4 часа гемофильтрации.

Как уже указывалось выше, длительность проведения пролонгированной высокообъемной гемофильтрации обусловила больший, по сравнению с интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрацией, расход замещающего официального полиионного раствора и более продолжительную инфузию антикоагулянтов, технические особенности проведения IHVH привели к необходимости замены магистрали экстракорпорального контура вместе с гемофильтром в трех случаях.

Несмотря на указанные выше особенности применяемых методик экстракорпоральной детоксикации, в отношении оцениваемых в исследовании суррогатных критериев эффективности отмечалась стойкая положительная клинико-лабораторная динамика течения тяжелого сепсиса у пациентов в обеих группах.

С целью исследования эффективности удаления веществ средней молекулярной массы в ходе гемофильтрации было оценено влияние интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации и продлённой высокообъёмной гемофильтрации на скорость элиминации С3а и С4а фракций комплемента, как характерных провоспалительных цитокинов. В ходе проводимого наблюдения было отмечено, что по мере роста гидростатического трансмембранного давления гемофильтра концентрация изучаемых маркёров в крови больных снижалась (Рисунок 43).

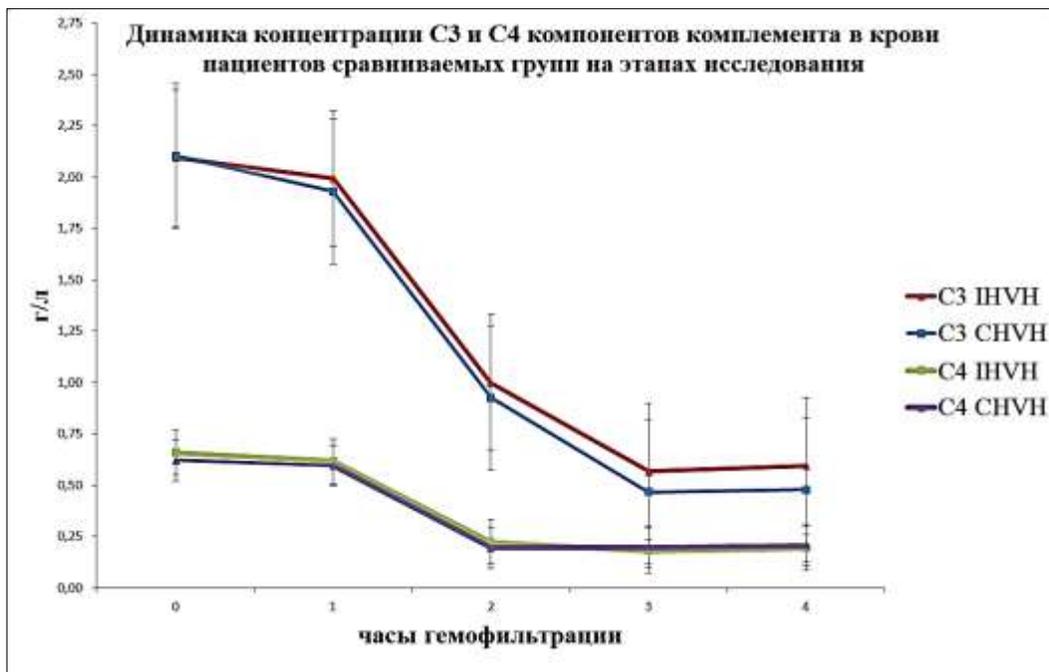


Рисунок № 43. Динамика снижения уровней С3а и С4а компонентов комплемента в ходе гемофильтрации у пациентов в исследуемых группах.

Скорость снижения концентраций исследуемых веществ в обеих группах не была равномерной. В группе IHVN стартовые показатели фильтрационного клиренса превышали таковые в группе SHVN, что связано с более высоким гидростатическим трансмембранным давлением при проведении гемофильтрации по данной методике. В дальнейшем, скорости элиминации С3а и С4а компонентов комплемента снижались в обеих группах. При этом концентрации указанных веществ в крови пациентов уменьшались параллельно, не имея достоверного различия между

группами, и как оказалось в дальнейшем, не коррелировали с величиной трансмембранного давления. Наличие подобного феномена в полной мере соответствовало данным, полученным J.V.Di Carlo с сотрудниками в исследовании по подтверждению факта возможности диффузного дрейфа водорастворимых связанных с воспалением частиц из межклеточного пространства в свободную циркуляцию за счёт увеличения в 20-40 раз лимфатического дренажа на фоне высоких доз постдилюции [70]. Данная динамика так же повторяла результаты работы И.И.Яковлевой, показавшей значительную вариабельность и разнонаправленность плазменных концентраций цитокинов у больных сепсисом на фоне гемофильтрации [31].

Ко второму часу гемофильтрации, клиренс маркерных цитокинов в исследовании не имел достоверных отличий между ИВН и СНВН режимами, несмотря на разницу в трансмембранном давлении. К третьему этапу исследования при обоих режимах коэффициент просеивания для С3а и С4а компонентов комплемента приобретал нулевые значения. Скорее всего, 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 (Таблица 23). К третьему часу процедуры при обоих режимах сохранялся только адсорбционный клиренс изучаемых цитокинов (Рисунок 44).

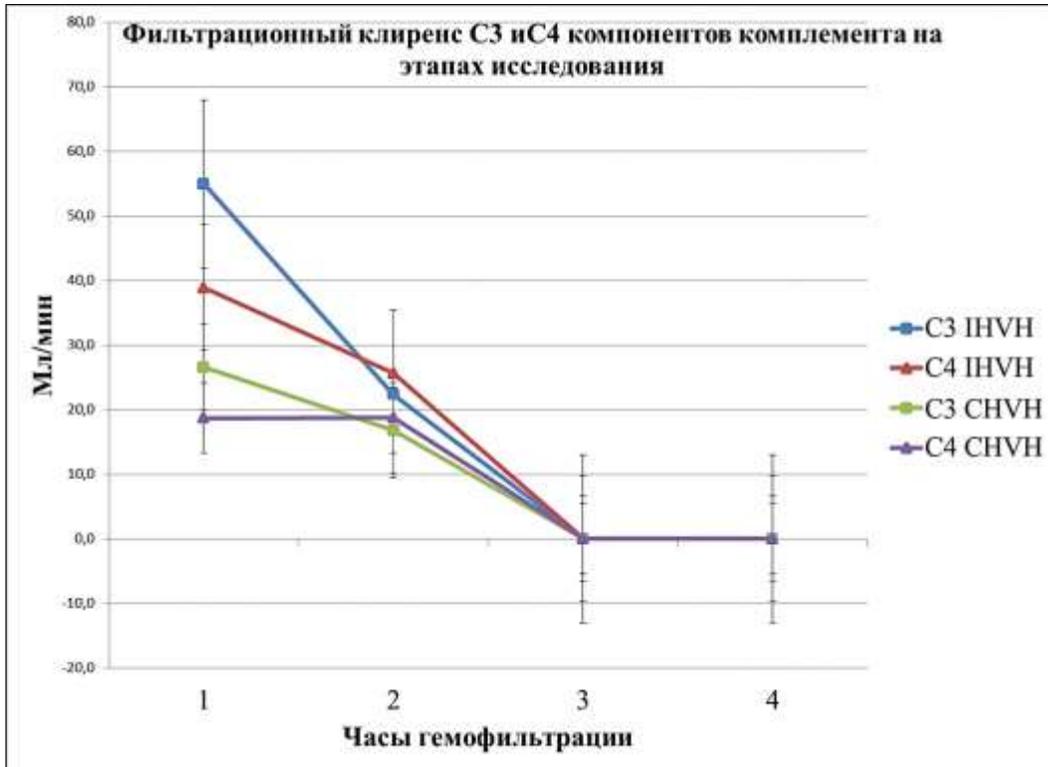


Рисунок №44. Фильтрационный клиренс С3а и С4а компонентов комплемента на этапах исследования.

При этом, в крови пациентов, в обеих группах, С3а и С4а компоненты комплемента продолжали определять в субнормальных концентрациях (С3-0,6 (SD 0,1) г/л, для С4 - 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 гемофильтрации сохранялся на уровне 1,03 (SD 0,05), фильтрационный клиренс 53,4 (SD 0,7) мл/мин.

Как указывалось ранее, на основании полученных результатов было исследовано наличие зависимости между уровнем трансмембранного давления и концентрацией маркерных веществ в крови пациентов. В обеих группах переменные были отрицательно коррелированы, но выявленная зависимость оказалась очень слабой (Рисунки 45 и 46).

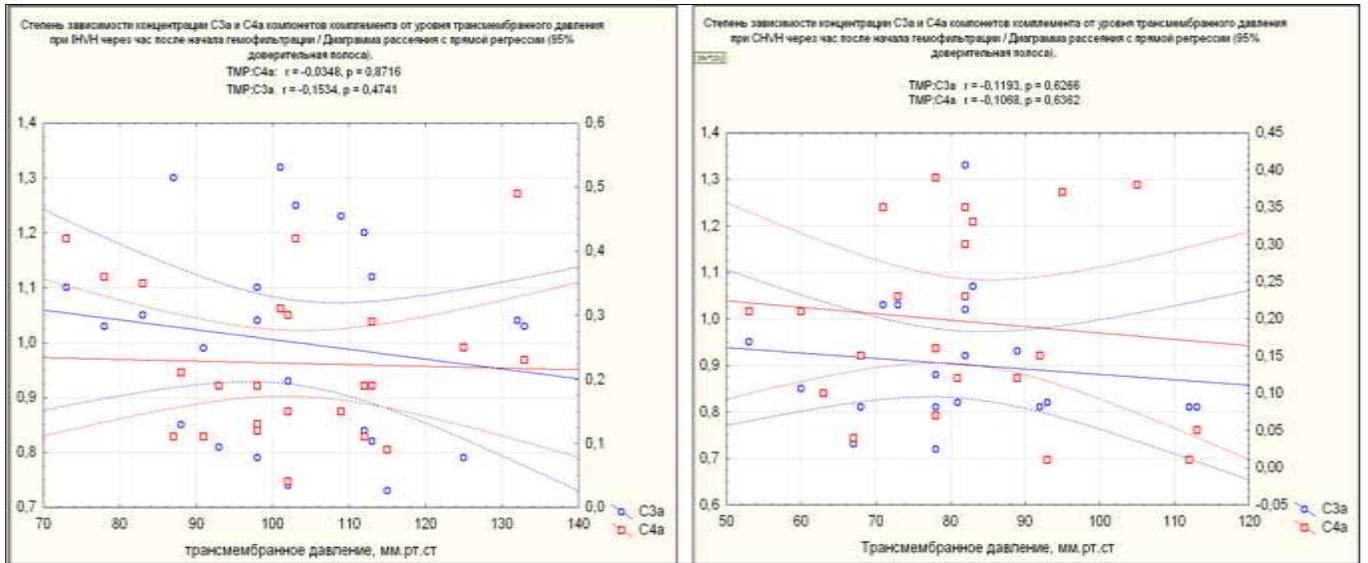


Рисунок № 45. Зависимость концентрации C3a и C4a компонентов комплемента от уровня трансмембранного давления в исследуемых группах через час после начала гемофильтрации.

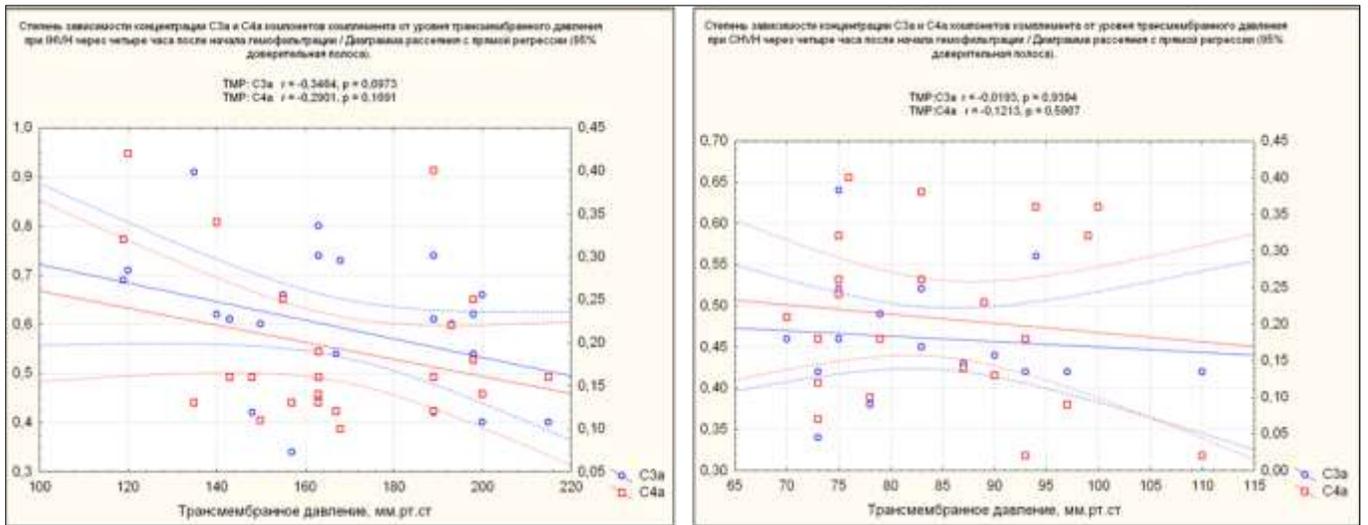


Рисунок № 46. Зависимость концентрации C3a и C4a компонентов комплемента от уровня трансмембранного давления в исследуемых группах через четыре часа после начала гемофильтрации.

Динамика исследуемых параметров воспалительного процесса свидетельствовала об уменьшении интенсивности протекающего системного воспаления у пациентов в обеих группах. Изменение показателей прокальцитонина у пациентов в исследовании отличалась от общепринятых параметров. Наиболее активное снижение плазменных уровней прокальцитонина происходило к

четвёртому часу исследования, что являлось результатом, как элиминации вещества при гемофильтрации [69;125], так и в результате противовоспалительного действия экстракорпоральной детоксикации. Несмотря на то, что в группе ИВН гемофильтрация 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. Вероятно, это определялось эффективным воздействием сверхвысокообъёмной гемофильтрации на интерстициальный пул водорастворимых субстанций межклеточного взаимодействия (cell-to-cell communication), синтезируемых активными тканевыми моноцитами, что снижало синтез прокальцитонина в гепатоцитах и в клетках жировой ткани[125]. Кроме того, снижение уровня лейкоцитоза было отмечено у пациентов группы ИВН к 24 часам проведения исследования. У больных группы СНВН – данный показатель достоверно не изменился ни к 24, ни к 48 часам. Полученные данные свидетельствовали о потенциальных возможностях сверхвысокообъёмной гемофильтрации (ИВН), 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.

Серия представленных диаграмм иллюстрирует сходную эффективность исследованных режимов высокообъёмной гемофильтрации в отношении основных клинических параметров у больных с септическим шоком, таких как, динамика среднего артериального давления, сердечного индекса, плазменной концентрации лактата, уровня потребления кислорода, сатурации центральной венозной крови. Примечательным является то, что общий тренд изменений в группе ИВН не отличался от значений в группе СНВН даже тогда, когда сверхвысокообъёмная гемофильтрация была прекращена (Рисунок 47).

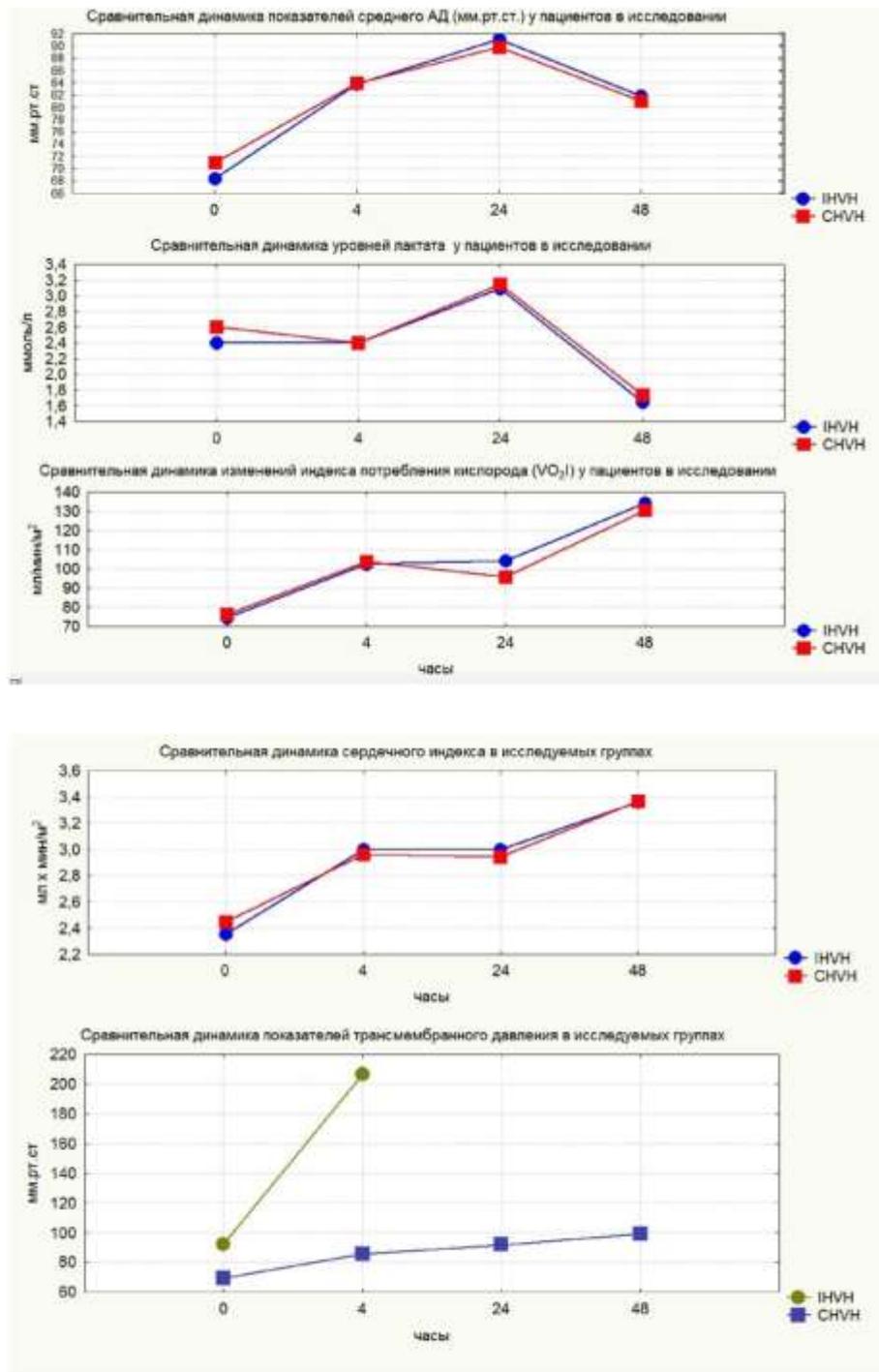


Рисунок 47. Сводные графики сравнительной динамики основных клинических эффектов и показателей трансмембранного давления у пациентов в исследовании.

Таким образом, в ходе исследования было отмечено, что, несмотря на прекращение сверхвысокообъёмной гемофильтрации в группе ИВН, позитивные изменения в гемодинамике, азотовыделительной функции почек и динамике тренда маркёров воспаления имели равнозначный с группой СНВН характер. По всей видимости, данное обстоятельство было обусловлено выравниванием скоростей генерации и элиминации интоксикационных продуктов в группе ИВН, вероятно, вследствие прерывания каскада альтерационных изменений, а у больных группы СНВН, из-за продолжающейся экстракорпоральной детоксикации.

В отношении суррогатных критериев эффективности обе методики показали значительное положительное воздействие. Как было показано, исходные гемодинамические изменения свидетельствовали о завершении гипердинамической фазы реакции сердечно-сосудистой системы на течение генерализованной инфекции и истощении циркуляторных резервов организма. Данные изменения невозможно было купировать ни эффективным восполнением внутрисосудистого объёма жидкости из-за снижения функциональных резервов миокарда, ни увеличением дозировок вазопрессоров, из-за угрозы формирования спастического типа кровообращения. В ходе высокообъёмной гемофильтрации, вне зависимости от проводимой методики, стабилизацию параметров гемодинамики и кислородо-транспортной функции в обеих группах наблюдали к концу первых суток лечения. Это происходило как из-за высокой скорости дезинтоксикационного воздействия (в группе ИВН) и «обрыва» патогенетического каскада системного воспаления [148;63], так и из-за осуществления длительной элиминации постоянно генерируемых токсических субстанций (в группе СНВН) [101]. Дополнительными стабилизирующими факторами являлись возможности гемофильтрации в коррекции волемического статуса, кислотно-щелочного и температурного баланса [41]. К завершению исследования у пациентов были отменены катехоламины. Статистических различий между группами выявлено не было. Не было обнаружено и сильных корреляционных связей дискретных характеристик (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 [105]. По всей видимости, эффекты контроля волемиического 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 сверхвысокообъёмной гемофильтрации (IHVN) оказались определяющими в отношении основного клинического критерия эффективности сравниваемых методик экстракорпоральной детоксикации. Двадцативосьмидневная летальность у пациентов данной группы была достоверно ниже, как прогнозируемой по SAPS 3, так и летальности у больных, которым проводили продлённую высокообъёмную гемофильтрацию.

Заключение

Таким образом, в результате проведённого исследования выявлено, что применение высокообъёмной гемофильтрации в режимах продлённой высокообъёмной гемофильтрации (доза ультрафильтрации 50 мл/кг/час) и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации (доза ультрафильтрации 100 мл/кг/час) у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком оказывает ограничивающее влияние на течение системного воспалительного ответа, что делает данную методику экстракорпоральной детоксикации необходимым компонентом комплексной терапии больных этой группы. Следует отметить, что максимальные показатели фильтрационного клиренса, в отношении провоспалительных цитокинов средней молекулярной массы (С3а, С4а компоненты комплемента), регистрируются лишь в первые два часа проведения процедуры. Более высокая скорость образования ультрафильтрата, уровень трансмембранного давления, соответствующие условиям проведения интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации (ИНВН), позволяют максимально задействовать свойства гемофильтра в этот период и обеспечивают более эффективное удаление С3а, С4а компонентов комплемента. Подобные эффекты ИНВН способствуют предотвращению развития тяжёлой органной дисфункции за счёт блокирования повреждающего потенциала системного воспалительного ответа. Технические особенности гемофильтрации в режиме интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации ограничивают её применение у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м². Основные положительные изменения состояния пациентов связаны со стабилизацией показателей системы кровообращения и нормализацией кислородо-транспортной функции. Большие объёмы замещения при высокообъёмной гемофильтрации не оказывают значительного влияния на уровни внутригрудного объёма жидкости и внесосудистой воды в лёгких. Проведение продлённой высокообъёмной гемофильтрации (СНВН) у пациентов с тяжёлым сепсисом и органной дисфункцией

в 5,3 балла SOFA, оказывает органопротективное и стабилизирующее воздействие в течение всего времени процедуры, даже у больных с индексом массы тела более 25 кг/м².

На основании полученных данных можно сформулировать практические рекомендации по применению высокообъёмной гемофильтрации у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

Проведение интермиттирующей высокообъёмной гемофильтрации (ИНВН-доза ультрафильтрации 100 мл/кг/час) показано взрослым пациентам с клинико-лабораторными признаками сепсиса при развитии у них септического шока и при отсутствии у них признаков активного кровотечения. Старт процедуры 30-60 минут от момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии. При гемофильтрации следует использовать вено-венозный доступ через бедренную или внутреннюю яремную вену с диаметром двухпросветного диализного катетера 13,5-14F. Скорость кровотока 200-250 мл/мин (у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м² - 320-350 мл/мин). Фракцию фильтрации следует поддерживать менее 25%. В качестве замещения использовать бикарбонатный буферный раствор, вводимый одной третью в преддилюцию и двумя третями в постдилюцию. Стабилизацию экстракорпорального контура осуществлять прямыми атикоагулянтами (гепарин) под контролем показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ – рекомендованные значения 60-90 сек). Длительность процедуры 4 часа. В ходе сеанса необходимо осуществлять комплексное интенсивное наблюдение за пациентом с использованием инвазивного гемодинамического и респираторного мониторинга. Перед началом процедуры, по её завершению (через 4 часа) и к концу первых суток пребывания, должна быть проведена оценка состояния системы транспорта кислорода (по показателям IVO₂ и SvO₂), исследованы клинические и биохимические изменения в анализах крови, проанализирована степень вазопрессорной и инотропной поддержки. Следует оценить степень органной дисфункции с использованием шкалы SOFA.

В случае неэффективности предложенной методики, при прогрессировании органной дисфункции до уровня до уровня 5,3 балла по SOFA (R-risk RIFLE) через 24 часа от момента поступления пациента рекомендуется возобновление сеанса экстракорпоральной детоксикации в режиме продлённой высокообъёмной гемофильтрации (CHVH), в течение 48 часов. При сохранении органной дисфункции, прогрессировании синдрома эндотоксикоза, повторные сеансы рекомендуется проводить через 24 часа после прекращения CHVH, до стабилизации состояния пациента.

Включение продлённой высокообъёмной гемофильтрации (доза ультрафильтрации 50 мл/кг/час) в комплексную интенсивную терапию тяжёлого сепсиса рекомендуется при развитии полиорганной дисфункции уровня 5,3 балла по SOFA (R-risk RIFLE). Процедуру следует начинать через 30-60 минут после поступления больного в ОРИТ, в случае отсутствия у них признаков активного кровотечения. Следует использовать вено-венозный доступ через бедренную или внутреннюю яремную вену с диаметром двухпросветного диализного катетера 13,5-14F. Скорость кровотока 200-250 мл/мин. Фракцию фильтрации следует поддерживать менее 25%. В качестве замещения использовать бикарбонатный буферный раствор, вводимый одной третью в преддилюцию и двумя третями в постдилюцию. Стабилизацию экстракорпорального контура осуществлять прямыми атикоагулянтами (гепарин) под контролем показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ – рекомендованные значения 60-90 сек). Длительность сеанса 48 часов.

Контролировать состояние пациента необходимо с применением инвазивного гемодинамического и респираторного мониторинга. Перед началом процедуры, через 12 часов, а затем каждые 24 часа должна проводиться оценка состояния системы транспорта кислорода (по показателям IVO_2 и SvO_2), исследоваться клинические и биохимические изменения в анализах крови, анализироваться степень

вазопрессорной и инотропной поддержки. Органную дисфункцию необходимо оценивать по шкале SOFA.

Продлённую высокообъёмную гемофильтрацию (CHVH) в течение 48 часов рекомендуется предпочесть у пациентов с сепсисом при развитии септического шока в случае, если их масса тела превышает 25 кг/м^2 в $\geq 1,5$ раза и у них трудно обеспечить удовлетворительную скорость кровотока для поддержания фракции фильтрации менее 25% (Рисунок 48).

Критерии эффективности проводимых методик:

1. отсутствие клинико-лабораторных признаков прогрессирования системного ответа на воспаление и нарастания интоксикационного синдрома;
2. стабилизация параметров гемодинамики и показателей кислородо-транспортной функции;
3. отмена катехоламинов;
4. восстановления почечной функции.

Алгоритм выбора режима высокообъёмной гемофильтрации представлен в приложении.

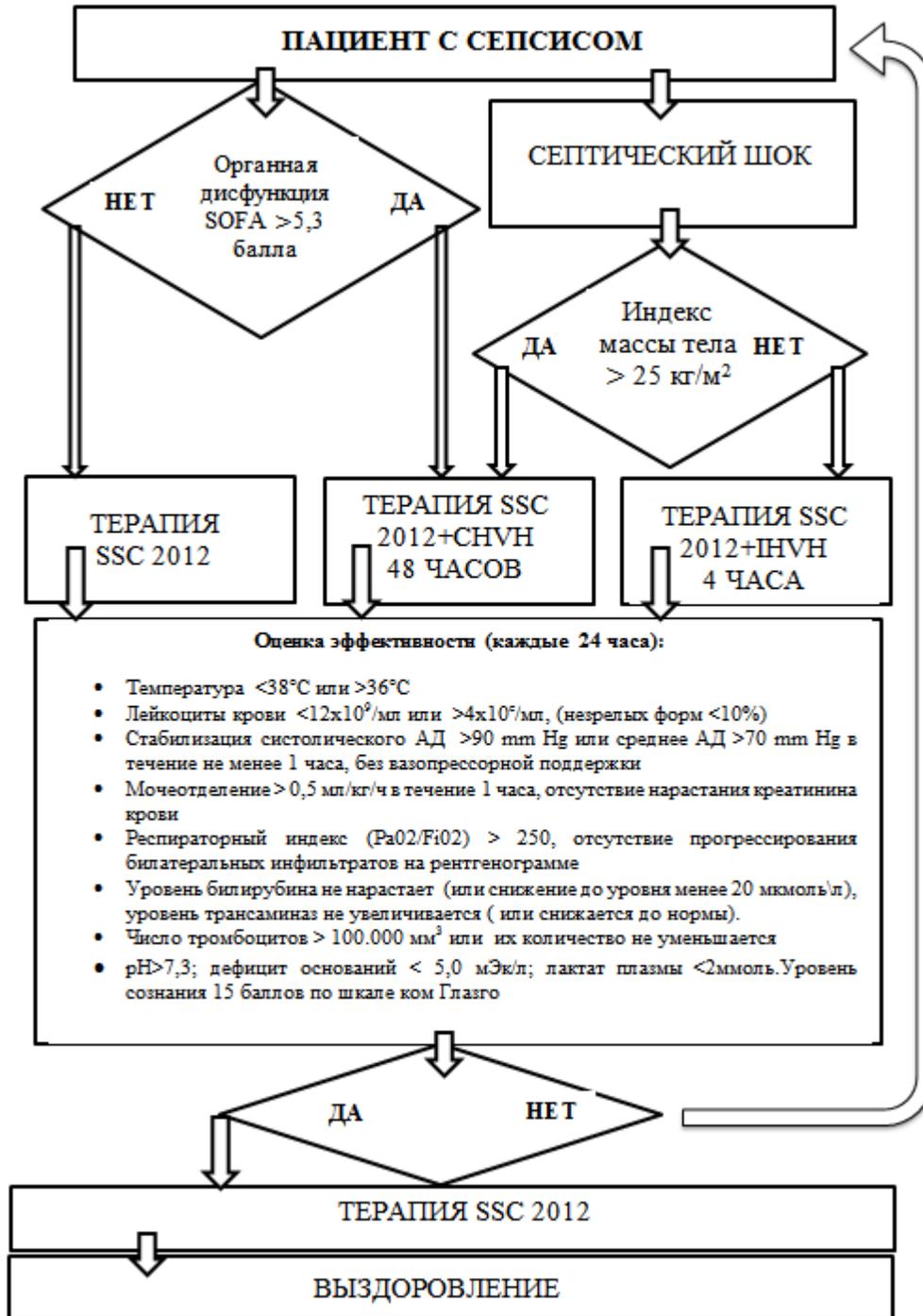
Выводы

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 клиничко-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/м² 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 100мл/кг/час в течение 4 часов) показано взрослым пациентам с клиничко-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 высокообъемной гемофильтрации при лечении пациентов с сепсисом.

Приложение.

Алгоритм выбора режимов высокообъемной гемофильтрации у пациентов с сепсисом.



Список сокращений

АД – артериальное давление

ДЛА – давление в лёгочной артерии

ДЗЛК – давление заклинивания лёгочных капилляров

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды в лёгких

ИГКДО – индекс глобального конечно-диастолического объёма

ИОПСС – индекс общего периферического сопротивления сосудов

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

СИ – сердечный индекс

Т – температура

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЧД – частота дыхания

ЯМР – ядерным магнитный резонанс

АРС – активированный протеин С

САРS – компенсаторная противовоспалительная реакция

CD – кластер дифференциации

СНАОS – мнемоника патогенеза сепсиса

СPIS – шкала оценки инфекционного поражения лёгочной паренхимы

CVHV – (Continuous high volume hemofiltration) продлённая высокообъёмная гемофильтрация

DAMPs – молекулярные паттерны, ассоциированные с сигналами общей опасности для организма

DO₂i – индекс доставки кислорода

EPСR – эндотелиальный рецептор к протеину С

ERK – внеклеточно-регулируемая киназа

ESBL – β -лактамазы расширенного спектра действия

HMGB-1 – высокомолекулярная группа бокс 1

IFN – интерферон

IHVH –(Intermittent high volume hemofiltration) интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация

IL – интерлейкин

LPS – липополисахарид грамотрицательных бактерий

Max –максимальное значение показателей

Mean– среднее значение

min –минимальное значение показателей

MIF – фактор ингибирующий миграцию макрофагов

MODS – синдром полиорганной недостаточности

NF- κ B – внутриклеточный фактор κ B

NOD-LRR – олигомеризированные белки нуклеотиды

NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов

PAMPs – молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном

RAGE – рецептор для конечных продуктов гликирования

PAR1– протеазой активированные рецепторы

PC – протеин C

PI3K – фосфоинозитид -3 киназа

rhAPC – рекомбинантный человеческий активированный протеин C

RIFLE- R (Risk) риск почечной дисфункции, I (Injury) повреждение почек, F (Failure) недостаточность почечной функции, L (Loss) утрата почечной функции, E (End-stage renal disease) критерии определения степени почечной недостаточности

RNS – активная форма азота

ROS – активная форма кислорода

P_aCO_2 —парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

P_aO_2 —парциальное давление кислорода в артериальной крови

PAR1-4 – протеазой активируемые рецепторы на эндотелии

ΔP —падение давления в гемофильтре

P_{mean} —среднее давление в дыхательных путях

P_{peak} —пиковое давление в дыхательных путях

PS – фосфатидилсерин

SAPS 3 – шкала оценки тяжести состояния и возможных прогнозов

SE – стандартная ошибка

SD – стандартное отклонение

SIRS – системная воспалительная реакция

SOFA – (Sequential Organ Failure Assessment score) шкала оценки органной дисфункции при сепсисе

SSC 2012– Surviving Sepsis Campaign 2012-международное движение специалистов «Переживём сепсис»

SvO_2 —сатурация смешанной венозной крови

TLR– toll-like рецепторы

TMP—трансмембранное давление

$TNF\alpha$ – фактор некроза опухоли α

VO_2i – индекс потребления кислорода

VWF– фактор Виллебрандта

Список литературы

1. *Багненко, С.Ф.* Плазмаферез и гемофильтрация при лечении полиорганной недостаточности / С.Ф.Багненко, М.И.Громов // Эфферентная терапия.-2009.- Том 15, № 3-4.- С.19-26.
2. *Белобородов, В.Б.* Применение гемосорбции в комплексной терапии осложненных форм менингококковой инфекции: дис. ... канд. мед.наук /В.Б.Белобородов.- М., 1987.-173 с.
3. *Бочоришвили В.Г.* Сепсология с основами инфекционной патологии / В.Г. Бочоришвили. - Тбилиси, 1999. - с. 134.
4. *Бунин, К.В.* Бактерионосительство и хронические формы инфекционных болезней / К.В.Бунин.- М., 1975.-203с.
5. *Гайтон, А.* Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция/А.Гайтон.- М.:Медицина, 1969.- 472с
6. *Гельфанд, Е.Б.* Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных при полиорганной дисфункции / Е.Б.Гельфанд, В.А.Гологорский, Б.Р.Гельфанд // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 3. - С. 29-33.
7. *Девнозашвили, Ш.Ш.* Применение низкопоточной пролонгированной веновенознойгемодиализации в комплексном лечении хирургического эндотоксикоза: диссертация ... кандидата медицинских наук / Ш.Ш.Девнозашвили–Москва, 2007.- 122с.
8. *Зубрицкий, В.Ф.* Диагностика и лечение внутрибрюшной гипертензии у больных абдоминальным сепсисом / В.Ф.Зубрицкий, М.В.Забелин, А.Л.Левчук, В.В.Кулабухов, К.А.Покровский, А.Л.Рябов, К.М.Юсупов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им.Н.И.Пирогова.-2010.-Т.5.- №3.-С.48-52.

9. *Егизарян, М.И.* Сравнение диагностической информативности современных классификаций сепсиса / М.И.Егизарян, Г.Р.Акопян, Л.А.Мусеян // Вестник интенсивной терапии.-2011.-№2.-С.7-12.
10. *Ерьюхин, И.А.* Хирургия гнойного перитонита / И. А. Ерьюхин // Consiliummedicum. - 2003. -Т. 5, № 6. - С. 337-341.
11. *Кетлинский, С.А.* Иммунология для врача / С.А.Кетлинский, Н.М.Калинина.- С.-П.Гиппократ,1998.-156с.
12. *Киров, М.Ю.* Острое повреждение лёгких при сепсисе: патогенез и интенсивная терапия / М.Ю.Киров, В.В.Кузьков, Э.В.недашковский- Архангельск:Северный государственный медицинский университет,2004.-96с.
13. *Козлов, В.К.* Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунной терапии / В.К.Козлов.- К.:Анна-Т,2007.-296с.
14. *Литвицкий, П.Ф.* Патофизиология / П.Ф.Литвицкий- М.:Геотар-Мед,2003.-Т.1.- 752 с.
15. *Матвеев, С.А.* Интенсивный плазмаферез: осложнения и их профилактика / С.А.Матвеев, К.Я.Гуревич, А.Н.Вельских, О.И.Жуков // Клиническая медицина.-1992.-Т.70,№2.-С.49-50.
16. *Матвеев, С.А.* Плазмаферез в лечении септического шока / С.А.Матвеев // Вестн.хирургии.-1991.-т.146,№6.-С.149-153.
17. *Павлов, Р.Е.* Высокообъёмная гемофильтрация в комплексной терапии септического шока: диссертация ... кандидата медицинских наук / Р.Е.Павлов - Москва,2008.- 112 с.
18. *Пытель, А.Я.* Искусственная почка и ее клиническое применение / А.Я.Пытель, С.Д.Голигорский, М.Д.Джавад-Заде, Н.А.Лопаткин.- Москва: Медгиз, 1961.- 292 с.
19. *Ребенок, Ж. А.* Септические заболевания - сепсис; кризис синдромальной концепции [Текст] / Ж.А. Ребенок // Медичнийіндекс.Хірургія : Інформаційнийбюлетень. - 2004. - №2. - С. 11-14.

20. *Рябов, Г.А.* Гипоксия критических состояний / Г.А.Рябов.- М.: Медицина, 1988.- 288с.
21. *Саидханов, Б.А.* Влияние окислительной модификации гемосорбента на эффективность очищения крови у больных с полиорганной недостаточностью / Б.А.Саидханов, А.Р.Гутникова, М.А.Абдуллаева, Н.А.Зиямудинов // Эфферентная терапия.-2009.-Том.15.-№ 3-4.-С.28-31.
22. *Савельев, В.С.* Перитонит. Практическое руководство / В.С.Савельев, Б.Р.Гельфанд, М.И.Филимонов.-М.: Литтерра, 2006.-208с.
23. *Савельев, В.С.* Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / В.С.Савельев, Б.Р.Гельфанд. 2-е изд., доп. и перер.-М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011.-352 с.
24. *Сидоренко, С.В.* Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae: клиническое значение и этиотропная терапия / С.В.Сидоренко // Consilium Medicum: Бактериальные инфекции.-2004.-Том.6, №1.-С.43-46.
25. *Стецюк, Е.А.* Основы гемодиализа / Е.А.Стецюк, Е.Б.Мазо. – М.: Гэотар-Мед, 2001.– 320 с.
26. *Фомин, А.М.* 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. Круглое, Р.В. Кошелев, А.Н. Чемерис // Альманах клинической медицины.- 2009.-№ 20.-С.71-76.
27. *Хорошилов, С.Е.* Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / С.Е.Хорошилов - М., 2007.-47 с.
28. *Шмидт, Р.* Физиология человека / Р.Шмидт, Г.Тевс.- М.: Мир, 2005.-Т.2.-314 с.
29. *Яковлева, И.И.* Возможности кинетического моделирования при сравнении эффективности различных методов заместительной почечной терапии/

- И.И.Яковлева, В.С.Тимохов // Анестезиология и реаниматология. -2004. -№ 6. - С.16-23.
- 30.Яковлева, И.И. Высокообъемная гемодиализация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNF-а /И.И.Яковлева, В.С.Тимохов, Г.В.Ляликова., Е.В.Пестряков, В.В.Мороз, О.Б.Муравьев, А.Ю.Сергеев // Анестезиология и реаниматология.-2001.-№2.-С.46-48.
- 31.Яковлева, И.И. Экстракорпоральное очищение крови в патогенетической терапии сепсиса и септического шока: автореф. дис. ... д-ра мед.наук / И.И.Яковлева. - М., 2003.-51 с.
- 32.Ярустовский, М.Б. Современные методы экстракорпоральной терапии в комплексном лечении сепсиса / М.Б.Ярустовский // Интенсивная терапия.- 2008.-№1.-С. 3 -11.
- 33.Akira, S. Pathogen recognition and innate immunity / S.Akira, S.Uematsu, O.Takeuchi // Cell.- 2006.-№124.-P.783-801.
- 34.Angus, D.C. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C.Angus, W.T.Linde-Zwirble, J.Lidicker [et al.] // Crit. Care Med.- 2001.-№ 29.-P.1303-1310.
- 35.Arbibe, L. Toll-like receptor 2-mediated NF-kappa B activation requires a Rac1-dependent pathway / L.Arbibe, J.P.Mira, N.Teusch [et al.] //Nat.Immunol.- 2000.-Vol.1.-P.533-540.
- 36.Arcaroli, J. Variant IRAK-1 haplotype is associated with increased nuclear factor-kappaB activation and worse outcomes in sepsis / J.Arcaroli, E.Silva, J.P.Maloney, [et al] //Am.J. Respir. Crit. CareMed.- 2006.-№173.-P.1335-1341.
- 37.Arnalich, F. Predictive Value of Nuclear Factor κ B Activity and Plasma Cytokine Levels in Patients with Sepsis ./ F. Arnalich, Esther Garcia-Palomero, Julia López// Infection and Immunity.-April. 2000.- Vol. 68, No. 4.-P. 1942-1945.
- 38.Ausubel, F.M. Are innate immune signaling pathways in plants and animals conserved? / F.M.Ausubel // Nat. Immunol.-2005.-Vol.6.-P.973-979.

39. *Barkhausen, T.* DHEA-dependent and organ-specific regulation of TNF-alpha mRNA expression in a murine polymicrobial sepsis and trauma model / T.Barkhausen, F.Hildebrand, C.Krettek, M.vanGriensven // *Critical Care.*- 2009.-№ 13.-P.114.
40. *Bellomo, R.* Acute renal replacement in the Intensive Care Unit: now and tomorrow / R.Bellomo, R.Mehta // *New Horizons.*-1995.-Vol.3,№4.-P.760-767.
41. *Bellomo, R.A* prospective comparative study of continuous arteriovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients / R.Bellomo, G.Parkin, J.Love, N.Boyce // *Am. J. Kidney Dis.*- 1993.-№21.-P.400-404.
42. *Bellomo, R.* Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients / R.Bellomo, P.Tipping, N.Boyce // *Crit. Care Med.*- 1993.-№21.-P.522-526.
43. *Bellomo, R.* Extracorporeal Blood Purification Therapy for Sepsis and Systemic Inflammation: Its Biological Rationale. Blood purification in ICU/ R. Bellomo, [et al]// *Contrib. Nephrol.Basel.*- Karger,2001.-P.367-374.
44. *Bellomo, R.* Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit / R.Bellomo, C.Ronco // *Kidney Intern.*-1998.-Vol.53,№66.-P.106-109.
45. *Bianchi, M.E.* DAMPs PAMPs and alarmins: All we need to know about danger / M.E. Bianchi // *J. Leukoc. Biol.*- 2007.-№81.-P.1-5.
46. *Blackwell, T.S.* Multiorgan nuclear factor kappa B activation in a transgenic mouse model of systemic inflammation / T.S.Blackwell, F.E.Yull, C.L.Chen, [et al] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2000.-№162.-P.1095-1101.
47. *Bone, R.C.* Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process / R.C. Bone, C.J.Grodzins, R.A.Balk // *Chest.*-1997.-Vol.112.-P.235-243.
48. *Brealey, D.* Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock / D.Brealey, M.Brand, I.Hargreaves [et al.] // *Lancet.*- 2002.-Vol.360-P.219-223.

49. *Brightbill, H.D.* Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors / H.D.Brightbill, D.H. Libraty, S.R.Krutzik [et al.] // *Science*.-1999.-Vol. 285.-P.732-736.
50. *Brightbill, H.* Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response / H.Brightbill, R.Modlin // *Immunology*.-2000.-Vol.101.-P. 1-10.
51. *Brunet, S.* Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultra-filtration flow rates /S.Brunet, M.LebLANC, D.Geadah, D.Parent, S.Courteau, J.Cardinal // *Am. J. Kidney Dis*.-1999.-№34.-P.486-492.
52. *Burdette, S.D.* Systemic Inflammatory Response Syndrome/ S.D.Burdette // *Critical Care Medical Topics*.-Updated: Jul 28, 2009.
53. *Calandra, T.* MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production / T.Calandra, J.Bernhagen, C.N.Metz [et al.]//*Nature*.- 1995.-Vol.377.-P.68-71.
54. *Caramalho, I.* Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide / I.Caramalho, T.Lopes-Carvalho, D.Ostler [et al.] // *J. Exp. Med*.- 2003.-Vol.197.-P.403-411;
55. *Chandra, A.* Sepsis: Emerging role of nitric oxide and selectins / A.Chandra, P.Enkhbaatar, Y.Nakano [et al.] // *Clinics*.-2006.-Vol.61.-P.71-76.
56. *Chavakis, T.* The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: A novel pathway for inflammatory cell recruitment / T.Chavakis, A.Bierhaus, N.Al-Fakhri [et al.] // *J.Exp.Med*.- 2003.-Vol.198.-P.1507-1515.
57. *Cinel, I.* Advances in pathogenesis and management of sepsis / I.Cinel, R.P.Dellinger // *Curr. Opin. Infect. Dis*.- 2007.-№ 20.-P.345-352.
58. *Cinel, I.* Current treatment of severe sepsis / I.Cinel, R.P.Dellinger // *Curr.Infect.Dis.Rep*.- 2006.-Vol.8.-P.358-365.
59. *Cinel, I.* Molecular Biology of Inflammation and Sepsis: A Primer / I.Cinel, S.M.Opal // *Crit. Care Med*. – 2009. -№37 (1)-P.291-304.

60. *Cinel, I.* The role of poly (ADP-ribose) synthetase inhibition in preventing endotoxemia-induced intestinal epithelial apoptosis / I Cinel, K Buyukafsar, L Cinel, [et al.] // *Pharmacol. Res.*-2002.-Vol. 46.-P.119-127.
61. *Cole, L.* A phase II randomized, controlled trial of continuous haemofiltration in sepsis / L.Cole.,Bellomo.R, Hart.G, [et al] // *Crit. Care. Med.*- 2002.-№ 30.-P.100-106.
62. *Coraim,F.I.* Regulation of acid-base state with hemofiltration in circulatory shock in patients after open heart surgery/ F.I.Coraim, H.Haumer, W.Trubel, P.Simon // *Contrib.Nephrol.*-1991.-№93.-P.86-89.
63. *Cornejo, R.* High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock / R.Cornejo, P.Downey, R.Castro, [et al] // *Intensive Care Med.*-2006.-№32.-P.713–722.
64. *Cornelis, P.* Expressing genes in different Escherichia coli compartments/P.Cornelis // *Curr. Opin. Biotechnol.*-2000.-Vol.11№5.-P. 450–454.
65. *Daleke, D.L.* Regulation of transbilayer plasma membrane phospholipid asymmetry / D.L.Daleke // *J. Lipid. Res.*-2003.-Vol.44.-P.233-242.
66. *Delabranche,X.* Are Microparticles Reliable Deleterious Effectors in Septic Coagulopathy?/X.Delabranche, F.Toti, F.Meziani, J-L.Vincent (ed.)//*Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine.*-2011.-P.51-62.
67. *Dellinger, R.P.* Cardiovascular management of septic shock / DellingerR.P. // *Crit. Care Med.*- 2003.-№ 31.-P.946-955.
68. *Dellinger, R.P.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:2008/ R.P.Dellinger, M.L.Mitchell, J.M.Carlet, J.Bion // *Crit Care Med.*- 2008.-№36(1).-P.296-327
69. *De Vriese, A.S.* Cytokine Removal during Continuous Hemofiltration in Septic Patients./A.S.DeVriese, F.A.Colardyn, J.J.Philippe, R.C.Vanholder, J.H.DeSutter//*J. Am. Soc. Nephrol.*- 1999.-№10.-P.846-853.

70. *Di Carlo, J.* Hemofiltration for cytokine-driven illness: the mediator delivery hypothesis/ Di Carlo JV, Alexander SR// *Int. J. Artif. Organs.*- 2005.-№28.-P.777-786.
71. *Di Lisa, F.* Mitochondrial function as a determinant of recovery or death in cell response to injury / F.Di Lisa, P.Bernardi // *Mol.Cell.Biochem.* – 1998. – Vol. 184.– P. 379 – 391.
72. *Dinarello, C.A.* Interleukin-1 β , interleukin-18, and the interleukin-1 β converting enzyme / C.A.Dinarello // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*- 1998.-Vol.856.-P.1-11.
73. *Dombrovskiy, V.Y.* Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003 / V.Y.Dombrovskiy, A.A.Martin, J.Sunderram [et al.]// *Crit Care Med.*- 2007.-№ 35.-P.1414-1415.
74. *Druml, W.* Nonrenal indications for continuous hemofiltration therapy in patients with normal renal function? / W.Druml // *Contrib. Nephrol.*-1995.-№116.-P.121-129.
75. *Esmon, C.T.* Are natural anticoagulants candidates for modulating the inflammatory response to endotoxin?/C.T.Esmon // *Blood.*-2000.-Vol.95.-P.1113-1116.
76. *Fahy, R.J.* Inflammasome mRNA expression in human monocytes during early septic shock / R.J.Fahy, M.C.Exline, M.A. Gavrilin [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*- 2008.-Vol.177.-P.983-988.
77. *Fartoukh, M.* Diagnosing Pneumonia during Mechanical Ventilation: The Clinical Pulmonary Infection Score Revisited/ M.Fartoukh, B.Maître, S.Honoré, C.Cerf, J.-R.Zahar, C. Brun-Buisson // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2003.-Vol. 168.-P.173-179.
78. *Ferrer, R.* Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study / R.Ferrer, A.Artigas, D.Suarez, E.Palencia, M.M.Levy, A.Arenzana, X.L.Pérez, J.M.Sirvent // *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.*-2009.-№180(9).-P.861-866.

79. *Fournier, P.E.* Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacterbaumannii* / P.E.Fournier, D.Vallenet, V.Barbe [et al.] // PLoS. Genet.-2006.-Vol. 2.-P7.
80. *Fridkin, S.K.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities / S.K.Fridkin, [et al.] // N.Engl.J.Med.- 2005.-Vol.7№ 352.-P.1436-1444ю
81. *Friedman, E.A.* Birth and Agony of Hemofiltration / E.A. Friedman // American Journal of Kidney Diseases.-2005.-Vol 45.- No 3.-P:603-606.
82. *Galie, N.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of The European Society of Cardiology/ N.Galie, A.Torbicki, R.Barst, P.Dartevelle, S.Haworth, T.Higenbottam, H.Olschewski, [at al.] //Eur.Heat.J.-2004.-Vol.25.-P.2243-2278.
83. *Garrean, S.* Caveolin-1 regulates NF-kB activation and lung inflammatory response to sepsis induced by lipopolysaccharide / S.Garrean, X-P.Gao, V.Brovkovich [et al.] //J.Immunol.- 2006.-Vol.177.-P. 4853-4860.
84. *Glück, Th.* Foreign Travel a Risk Factor for Colonization with Resistant Pathogens / Th.Glück//Journal Watch Infectious Diseases-2010.-Vol.9.-P.33-34.
85. *Granucci, F.* Dendritic cell biology / F.Granucci, M.Foti, P.Ricciardi-Castagnoli // Adv. Immunol. – 2005.- №88.-P.193-233.
86. *Grewal, P.K.* The Ashwell receptor mitigates the lethal coagulopathy of sepsis / P.K.Grewal, S.Uchiyama, D.Ditto [et al.] // Nat.Med.- 2008.-Vol.14.-P.648-655.
87. *Grootendorst, A.F.* Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs / A.F.Grootendorst, E.F.vanBommel, L.A.vanLeengoed, A.R. van Zanten, H.J.Huipen, A.B. Groeneveld// J. Crit. Care.-1993.- №8.-P.161-169.

88. *Gotloib, L.* Hemofiltration in septic ARDS. The artificial kidney as an artificial endocrine lung /L.Gotloib, E.Barzilay, A.Shustak, Z.Wais, J.Jaichenko, A.Lev // Resuscitation.- 1986.-№13.-P.123-132.
89. *Guillot, L.* Involvement of toll-like receptor 3 in the immune response of lung epithelial cells to double-stranded RNA and influenza A virus./ L.Guillot, R.LeGoffic, S. Bloch [et al.] //J. Biol. Chem.-2005.-Vol. 280.-P.5571-5580.
90. *Henderson, L.W.* Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration / L.W.Henderson, E.Beans // Kidney Int. -1978.-№ 14.-P.522-525.
91. *Honore, P.* Высокообъемная гемофильтрация при сепсисе от эксперимента к клинике "знаковые" вехи в экспериментальных и "значимые" клинические результаты. /5-конференция "Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в ИТ" / Москва.- 2006.-Стр. 18-26.
92. *Honore, P.* Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. / P.M.Honore, O.Joannes-Boyau, B.Gressens // Contrib. Nephrol. Basel.-Karger. 2007.- Vol.156-P.387-395.
93. *Honore, P.* Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level. The beginning of a new era for this treatment modality in septic shock / P.M. Honore, J.R. Matson // Crit.Care.Med.- 2004.-№ 32.-P.896-897.
94. *Honore, P.* High volume haemofiltration and hybrid techniques in sepsis: new insights into the rationale / P.M.Honore, W.Boer, O.Joannes-Boyau, B.Gressens // Neth. J. Crit. Care.- 2007.-№11.-P.239-242.
95. *Honore, P.* High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research / P.M.Honore, O.Joannes-Boyau // Int.J. Artif. Organs.- 2004.-№ 27.-P.1077-1082.
96. *Honore, P.* High-Volume Hemofiltration in Sepsis and SIRS: Current Concepts and Future Prospects /P.M.Honore, O.Joannes-Boyau, W.Boer, V.Collin // Blood Purif.- 2009.-№28.-P.1-11.

97. *Honore, P.* Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock/, J.Jamez,;M.Wauthier // *Critical Care Medicine.*- November.- 2000. - Volume 28. - Issue 11. – P.3581-3587.
98. *Honore, P.* Report of the working party on high volume hemofiltration including definitions and classification. Proc 2nd Czech Conference on Critical Care Nephrology/ / P.M.Honore, O.Joannes-Boyau, T.Kotulak, [et al] // Pardubice.- Czech. Republic.- 2007.
99. *Hoste, E.A.J.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / E.A.J.Hoste, G.Clermont, A.Kersten, R.Venkataraman, D.C.Angus // *Critical Care.*- 2006.-Vol.-№.10.-P.73.
100. *Hu, G.* ICAM-1 dependent neutrophil adhesion to endothelial cells increases caveolae-mediated pulmonary vascular albumin permeability / G.Hu, D.Predescu, S.M.Vogel // *Crit. Care Med.*-2007.-Vol.34-P.12-31.
101. *Joannes-Boyau, O.* Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock / O.Joannes-Boyau, S.Rapaport, R.Bazin, C.Fleureau, G.Janvier // *ASAIO. J.*- 2004.-№ 50.-P.102–109.
102. *Kagan, B.* Formation of Ion-Permeable Channels by Tumor Necrosis Factor-Alpha / B.Kagan, R.Baldwin , D.Munoz, J.Wisnieski // *Science.* 1992.-№255.-P. 1427-1430.
103. *Kase, Y.* Lipid mediator adsorption with dialyser membrane in patients with septic shock/ Y.Kase, Y.Sakamoto, T.Obata // *Critical Care.*-2009.-№13.-P.289.
104. *Kellum, J.A.* Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia./ Kellum JA, Song M, Venkataraman R.// *Crit Care Med.* -2004.- Mar.№32.-P.801-805.
105. *Klouché, K.* Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamic in septic shock with acute renal failure without modifying TNF- α and IL-6 plasma

- concentrations / K.Klouche, P.Cavadore, P.Portales, J.Clot, B.Canaud, J.J.Beraud // J. Nephrol.- 2002.-№15.-P.150-157.
106. *Kochanek, K.D.* National Vital Statistics Report. Deaths: Preliminary Data for 2002 / K.D.Kochanek, B.L.Smith //Centers for Disease Control and Prevention.- 2004.- Vol.52, №13.-P. 1-32.
107. *Kodama,M.* Blood Purification for Critical Care Medicine: Endotoxin Adsorption / M.Kodama, K.Hanasawa, T.Tani// Therapeutic Apheresis and Dialysis.- 1997.-Vol.1,Is.3.-P.224-227.
108. *Kreger, B.E.* Gram negative bacteremia: IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients / B.E.Kreger, D.E.Craven, W.R.McCabe //Am. J. Med.- 1980.-Vol.68.-P.344-355.
109. *Kulabukhov, V.V.* Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis/ V.V.Kulabukhov// Acta.Anaesthesiol.Scand.-2008.-Vol.52(7).- P.1024-1025.
110. *Kurosawa, S.* Plasma levels of endothelial cell protein C receptor are elevated in patients with sepsis and systemic lupus erythematosus: Lack of correlation with thrombomodulin suggests involvement of different pathological processes/ S.Kurosawa, D.J.Stearns-Kurosawa, C.W.Carson [et al.] //Blood.-1998.-Vol.91.- P.725-727.
111. *Lara-Tejero, M.* Role of the caspase-1 inflammasome in Salmonella typhimurium pathogenesis / M.Lara-Tejero, F.S.Sutterwala, Y.Ogura [et al.] // J.Exp.Med.- 2006.-Vol.203.-P.1407-1412.
112. *Larche, J.* Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality / J.Larche, S.Lancel, S.M.Hassoun [et al.] // J. Am.Coll.Cardiol.- 2006.-Vol.48.-P.377-385.
113. *Leber.* Simultaneous hemofiltration/hemodialysis an effective alternative to hemofiltration and convectonal hemodialysis in the treatment of uremic patient / Leber, [et al] //CIm. Nephrol.- 1978.-№9.-P.115

114. *Lee, K.H.* Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using the predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin / K.H.Lee, J.Wendon, M.Lee [et al.] // *Liver Transpl.* - 2002. -Vol.8. - №7. -P. 591 -593.
115. *Levi, M.* Disseminated intravascular coagulation / M.Levi, H.Ten Cate // *N. Engl. J. Med.* - 1999.-Vol.341.-P.586-592.
116. *Levy M.M.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference/ M.M.Levy,M.P.Fink,J.C.Marshall,E.Abraham,D.Angus,D.Cook,J.Cohen,S.M.Opal,J.L.Vincent,G.Ramsay // *Intensive Care Med.*-2003-№29(4).-P.530-508
117. *Linde-Zwirble, W.T.* Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society/ W.T.Linde-Zwirble, D.C.Angus // *Crit. Care.*- 2004.-№8.-P.222-226.
118. *Liu,Y.* An epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation / Y.J.Liu, V.Soumelis, N.Watanabe[et al.] // *Annu. Rev. Immunol.*- 2007.-Vol. 25.P.-193-219.
119. *Liu, H.* Toll-like receptor 2 signaling modulates the functions of CD4+CD25+ regulatory T cells / H.Liu, M.Komai-Koma, D.Xu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-2006.-Vol.103.-P.7048-7053.
120. *Lutterloh, E.C.* Inhibition of the RAGE products increases survival in experimental models of severe sepsis and systemic infection/ E.C.Lutterloh, S.M.Opal, D.D.Pittman [et al.]//*Crit.Care.*- 2007.-Vol.11.-P.122.
121. *Macias W.L.* Continuous venovenous hemofiltration: an alternative to continuous arteriovenous hemofiltration and hemodiafiltration in acute renal failure / W.L.Macias // *Am.J. Kidney Dis.* -1991.-№18(4).-P. 451-458.
122. *Mainous, M.*The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation?/ Mark R. Mainous, Wolfgang Ertel, Irshad H. Chaudry, and Edwin A. Deitch//*SHOCK.* -1995.- Vol. 4.-№ 3.-P. 193-199.

123. *Martin, G.S.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000/ G.S.Martin, D.M.Mannino, S.Eaton, M.Moss// N. Engl. J. Med.- 2003.-№348.-P.1546-1554.
124. *Martin, G.S.* Sepsis State of the Art: From Epidemiology to Therapy/ G.S.Martin // Medscape Critical Care.- Posted: 02/11/2005.
125. *Meisner,M.* Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Diagnosis /M.Meisner.- 1st edition-Bremen:UNI-MED,2010.-125p.
126. *Metnitz,P.G.H.* SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description/ P.G.H.Metnitz, R.P.Moreno, E.Almeida, B.Jordan, P.Bauer, R.A.Campos, G.Iapichino, D.Edbrooke, M.Capuzzo, J.-R. Le Gall // Intensive Care Med.- 2005.- №31 (10).-P. 1336–1344.
127. *Miller, L.G.* Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles / L.G.Miller, [et al.] // N.Engl.J.Med.- 200.-Vol.7№.352-P.1445-1453.
128. *Mollen, K.P.* Emerging paradigm: Toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage / K.P.Mollen, R.J.Anand, A.Tsung, [et al.] // Shock.- 2006.-№26.-P.430-437.
129. *Munoz, M.* Preoperative Anemia in Elective Cardiac Surgery: Prevalence, Risk Factors, and Influence on Postoperative Outcome/ M.Munoz, D.Ariza, S.Gomez-Ramirez, P.Hernandez, J.A.Garcia-Erce, S.R.Leal-Noval// Transfusion Alter Transfusion Med.- 2010.-Vol.11.-№2.-P.47-56.
130. *Neveu, H.* Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure./H.Neveu, D.Kleinknecht, F.Brivet, P.Loirat, P.Landais // Nephrol. Dial. Transplant.- 1996.-№2.-P.293-299.

131. *Nguyen, H.B.* Critical care in the emergency department: a physiologic assessment and outcome evaluation / H.B.Nguyen, E.P.Rivers, S.Havstad, [et al.] // Acad. Emerg. Med.- 2000.-№7.-P.1354-1361
132. *Ochman, H.* Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation/ H.Ochman, J.G.Lawrence, E.A.Groisman //Nature.-2000.-Vol.405.-P.299-304.
133. *Ojaniemi, M.* Phosphatidylinositol kinase is involved in Toll-like receptor 4-mediated cytokine expression in mouse macrophages./ M.Ojaniemi, V.Glumoff, K.Harju[et al.] //Eur.J.Immunol.- 2003.-Vol.335.-P.97-605.
134. *Ostermann, M.* Heparin algorithm for anticoagulation during continuous renal replacement therapy/ M.Ostermann, H.Dickie, L.Tovey, D.Treacher // Critical Care.- 2010.-№14.-P.419.
135. *Ozdulger, A.* Poly (ADP-ribose) synthetase inhibition prevents lipopolysaccharide-induced peroxynitrite mediated damage in diaphragm / A.Ozdulger, I.Cinel, A.Unlu [et al.] // Pharmacol.Res.- 2002.-Vol.46.-P.67-73.
136. *Pahl, H.L.* Activators and target genes of rel/NF-kappaB transcription factors / H.L.Pahl // Oncogene.-1999.-№18.-P.6853-6866.
137. *Peck-Palmer, O.M.* Deletion of MyD88 markedly attenuates sepsis-induced T and B lymphocyte apoptosis but worsens survival / O.M.Peck-Palmer, J.Unsinger, K.C.Chang[et al.] //J.Leukoc.Biol.- 2008.-Vol.83.-P.1009-1018.
138. *Rabindranath, K.S.* Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD / K.S.Rabindranath, G.F.M.Strippoli, P.Roderick, S.A.Wallace, A.M.MacLeod, C.Daly //Am. J. Kidney.Dis.- 2005.-№45.-P.437-447.
139. *Regan, L.M.* The endothelial cell protein C receptor: Inhibition of activated protein C anticoagulant function without modulation of reaction with proteinase inhibitors / L.M.Regan, D.J.Stearns-Kurosawa, S.Kurosawa [et al.] //J. Biol. Chem.- 1996.-Vol.271.-P.17499-17503.
140. *Rello, J.* Sepsis: New Strategies for Management /J.Rello, M.I.Restrepo.- Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.-142p.

141. *Reynaert, N.L.* Dynamic redox control of NF-kappaB through glutaredoxin-regulated S-glutathionylation of inhibitory kappa B kinase beta / N.L.Reynaert, A.van der Vliet, A.S. Guala, [et al] // Proc. Natl.Acad. Sci. USA.- 2006.-№103.-P.13086-13091.
142. *Ricci, Z.*Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion / Z.Ricci, C.Ronco, A.Bachetoni, G.D'amico, S.Rossi, E.Alessandri, M.Rocco, P.Pietropaoli //CritCare. -2006.-№10(2)-P.67.
143. *Rivers, E.* Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock./E.Rivers, B.Nguyen, S.Havstad//The NEW ENGLAND JOURNAL.-2001.-Vol. 345.-N19-P.1368-1377.
144. *Robotham, F.* Ejection fraction revisited / F.Robotham, M.Takata, M.Berman, Y.Harasawa //Anesthesiology.-1991.-Vol. 74.-№1.-P.172-183
145. *Roger, T.* MIF regulates innate immune responses through modulation of Toll-like receptor 4 / T.Roger, J.David, M.P.Glauser [et al.] //Nature.-2001.-Vol.414.-P.920-924.
146. *Rolli, J.* Bacterial flagellin elicits widespread innate immune defense mechanisms, apoptotic signaling, and a sepsis-like systemic inflammatory response in mice / J.Rolli, N.Loukili, S.Levrand,N.Rosenblatt-Velin, S.Rignault-Clerc, B.Waeber, F.Feihl, P.Pacher, L.Liaudet // Critical Care.- 2010.-Vol.14.-P.160.
147. *Ronco C.* Achievements and new directions in continuous renal replacement therapies/C.Ronco, S.Barbacini, A.Digito, G.Zoccali // New Horizons.-1995.-Vol.3,№4.-P.708-716.
148. *Ronco,C.* Critical care nephrology / C.Ronco, R.Bellomo, John A.Kellum.- Elsevier Health Sciences, 2008.- 1791p.
149. *Ronco, C.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised

- trial./C.Ronco, R.Bellomo, P.Homel, A.Brendolan, M.Dan, P.Piccinni, La Greca// Lancet.- 2000.- Jul.-№ 1.-Vol.356(9223).-P.26-30.
150. *Ronco, C.* Interpreting the Mechanisms of Continuous Renal Replacement Therapy in Sepsis: The Peak Concentration Hypothesis/ C. Ronco, C. Tetta, F.Mariano, R.Bellomo// Artificial Organs.-2003.- Volume 27. Issue 9.- P. 792 – 801;
151. *Ronco,C.* Recent evolution of renal replacement therapy in critically ill patient/ C.Ronco // Critical Care.-2006.-№10.-P.123.
152. *Ronco, C.* Today's technology for continuous renal replacement therapies // C.Ronco, R.Bellomo, M.L.Wratten, C.Tetta // Clin.Intensive Care.-1996.-№7.-P.198-205.
153. *Rouhiainen, A.* Pivotal advance: Analysis of proinflammatory activity of highly purified eukaryotic recombinant HMGB1 (amphoterin) / A.Rouhiainen, S.Tumova, L.Valmu [et al.] // J. Leukocyte Biol.- 2007.-Vol. 81.-P.49-58.
154. *Selye, H.*A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents/ H.Selye // Nature.-1936.- vol. 138-P. 32.
155. *Shoji, H.* Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin) / H.Shoji//Ther. Apher.Dial.-2003.- Vol.7.-P.108-114.
156. *Shorr, A.F.* Protein C concentrations in severe sepsis: An early directional change in plasma levels predicts outcome / A.F.Shorr, G.R.Bernard, DhainautJ.F. [et al.] // Crit.Care.- 2006.-Vol.10.-P.92.
157. *Soriano, F.G.* Potential role of poly (adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of myocardial contractile dysfunction associated with human septic shock / F.G.Soriano, A.C.Nogueira, E.G.Caldini[et al.] //Crit. Care.Med.- 2006.-Vol. 34.-P.1073-1079.
158. *Stegmayr, B.G.* Plasma Exchange in Patients with Septic Shock Including Acute Renal Failure Department of Internal Medicine / B.G.Stegmayr //Blood Purif.- 1996.-№14.-P.102-108.

159. *Stein, B.* Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock / B.Stein, E.Pfenniger, A.Grunert, J.E.Shmitz, M.Hudde // Intensive Care Med.-1990.-№16.-P.494-499.
160. *Streit J.M., Fritsche T.R., Sader H.S., et.al.* Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6000 clinical isolates / J.M.Streit, T.R.Fritsche, H.S.Sader [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect.Dis.- 2004.-№48.-P.137-143.
161. *Sutmuller, R.P.M.* Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory T cells / R.P.M.Sutmuller, M.H.denBrok, M.Kramer [et al.] // J. Clin. Invest.- 2006.-Vol.116.-P.485-494.
162. *Taner, S.* Poly (ADP-ribose) synthetase inhibition reduces bacterial translocation in rats after endotoxin challenge / S.Taner, I.Cinel, L.Ozer [et al.] // Shock.- 2001.-Vol.16.-P.159-162.
163. *Tasaka, S.* Attenuation of endotoxin-induced acute lung injury by the Rho-associated kinase inhibitor, Y-27632 / S.Tasaka, H.Koh, W.Yamada[et al.] //Am.J.Respir. Cell. Mol.Biol.-2005.-Vol.32.-P.504-510.
164. *Tsujimoto, H.* Neutrophil elastase, MIP-2, and TLR-4 expression during human and experimental sepsis / H.Tsujimoto, S.Ono, T.Majima [et al.] // Shock.- 2005.-№23.-P.39-44.
165. *Tsujimoto, H.* Role of toll like receptors in the development of sepsis/ H.Tsujimoto, S.Ono, P.A.Efron [et al.] // Shock.- 2008.-№ 29.-P.315-321.
166. *Tzeng, H.P.* Negative inotropic effects of high-mobility group box 1 protein in isolated contracting cardiac myocytes / H.P.Tzeng, J.Fan, J.G.Vallejo [et al.] //Am. J. Physiol. HeartCirc.Physiol.- 2008.-Vol. 294.-P.1490-1496.
167. *Ulloa, L.* The cytokine profile: A code for sepsis / L.Ulloa, K.J.Tracey // Trends Mol.Med.- 2005.-Vol.11.-P.56-63.
168. *van der Poll, T.* Host-pathogen interactions in sepsis / T.van der Poll, S.M.Opal // Lancet Infect. Dis. - 2008.-№8.-P.32-43.

169. *vanRaam B.J.* Mitochondria in neutrophil apoptosis / B.J.vanRaam, A.J.Verhoeven, T.W. Kuijpers//Int.J.Hematol.- 2006.-Vol.84.-P.199-204.
170. *Venet, F.* Human CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism / F.Venet, A.Pachot, A.L.Debard [et al.] // J. Immunol.- 2006.-Vol.177.-P.6540-6547.
171. *Vincent, J.L.* EPIC II: sepsis around the world / J.L.Vincent // Minerva Anesthesiol.- 2008.-Vol. 74.-P.293-296.
172. *Vincent, J.L.* Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study / J.L.Vincent, A.de Mendonca, F.Cantraine [et al.] // Crit. Care Med.-1998.-Vol.26, № 11.-P.1793-1800.
173. *Wakefield, C.H.* Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery / C.H.Wakefield, P.D.Carey, S.Foulds [et al.] // Br. J. Surg.-1993.-Vol.80.-P.205-209.
174. *Wesche, H.* MyD88: An adapter that recruits IRAK to the IL-1 receptor complex / H.Wesche, W.J.Henzel, W.Shillinglaw [et al.] // Immunity.- 1997.-Vol. 7-P.837-847.
175. *Wilson, M.E.* Spread of Enterobacteriaceae with a New Resistance Gene / M.E.Wilson // Journal Watch Infectious Diseases.-2010.- Vol.8-P.21-23.
176. *Wrann, C.D.* The phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway exerts protective effects during sepsis by controlling C5a-mediated activation of innate immune functions / C.D.Wrann, N.A.Tabriz, T.Barkhausen[et al.]//J.Immunol.- 2007.-Vol.178.-P.5940-5948.
177. *Xue, M.* Endothelial protein C receptor is overexpressed in rheumatoid arthritic (RA) synovium and mediates the anti-inflammatory effects of activated

- protein C in RA monocytes / M.Xue, L.March, P.N.Sambrook [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*- 2007.-Vol.66.-P.1574-1580.
178. *Yaroustovsky, M.* Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay/M.Yaroustovsky, M.Abramyan, Z.Popok, E.Nazarova, O.Stupchenko, D.Popov, M.Plushch, N.Samsonova // *Blood Purif.*- 2009.-Vol.28.-P.227-233.
179. *Youn, J.H.* High Mobility Group Box 1 protein binding to lipopolysaccharide facilitates transfer of lipopolysaccharide to CD14 and enhances lipopolysaccharide-mediated TNF- α production in human monocytes / J.H.Youn, Y.J.Oh, E.S.Kim [et al.] // *J.Immunol.*- 2008.-Vol.180.-P.5067-5074.
180. *Zaph, C.* Epithelial cell-intrinsic IKK-beta expression regulates intestinal immune homeostasis / C.Zaph, A.E.Troy, B.C.Taylor [et al.] // *Nature.*- 2007.-Vol.446.-P.552-556.
181. *Zimmermann, K.* Native versus recombinant high-mobility group B1 proteins: functional activity in vitro / K.Zimmermann, D.Volkel, S.Pable [et al.] // *Inflammation.*-2004.-Vol.28.-P.221-229.

Список иллюстративного материала

1. Рисунок № 1. Сравнение исходного уровня лейкоцитоза в исследуемых группах, стр. 67.
2. Рисунок №2. Сравнение исходных уровней тромбоцитов в исследуемых группах, стр.68.
3. Рисунок № 3. Сравнение исходных уровней АЧТВ в исследуемых группах, стр. 69.
4. Рисунок №4. Динамика сывороточной концентрации креатинина в ходе гемофильтрации в группе ИВН, стр.71.
5. Рисунок №5. Динамика сывороточной концентрации креатинина в ходе гемофильтрации в группе СНВН, стр.71.
6. Рисунок №6. Динамика показателей сердечного индекса у пациентов ИВН, стр.80.
7. Рисунок №7. Динамика показателей сердечного индекса у пациентов СНВН, стр.80.
8. Рисунок №8. Динамика показателей индекса глобального конечно-диастолического объёма у пациентов ИВН, стр.81.
9. Рисунок №9. Динамика показателей индекса глобального конечно-диастолического объёма у пациентов СНВН, стр.81.
10. Рисунок №10. Динамика изменений индекса потребления кислорода у пациентов ИВН, стр.82.
11. Рисунок №11. Динамика изменений индекса потребления кислорода у пациентов СНВН, стр.82.
12. Рисунок №12. Динамика изменений статического комплайенса лёгочной ткани у пациентов ИВН, стр.83.
13. Рисунок №13. Динамика изменений статического комплайенса лёгочной ткани у пациентов СНВН, стр.83.

14. Рисунок №14. Динамика индекса внесосудистой воды лёгких у пациентов ИВН, стр.84.
15. Рисунок №15. Динамика индекса внесосудистой воды лёгких у пациентов СНВН, стр.84.
16. Рисунок №16. Динамика доз вазопрессорной поддержки у пациентов ИВН, стр.85.
17. Рисунок №17. Динамика доз вазопрессорной поддержки у пациентов СНВН, стр.85.
18. Рисунок №18. Динамика доз инотропной поддержки у пациентов ИВН, стр.86.
19. Рисунок №19. Динамика доз инотропной поддержки у пациентов СНВН, стр.86.
20. Рисунок №20. Динамика концентрации С3а компонента комплемента в крови больного в группе ИВН, стр.88.
21. Рисунок №21. Динамика концентрации С3а компонента комплемента в крови больного в группе СНВН, стр.88.
22. Рисунок №22. Динамика концентрации С4а компонента комплемента в крови больного в группе ИВН, стр.89.
23. Рисунок №23. Динамика концентрации С4а компонента комплемента в крови больного в группе СНВН, стр.89.
24. Рисунок №24. Динамика концентрации С3а компонента комплемента в эффлюенте в группе ИВН, стр.90.
25. Рисунок №25. Динамика концентрации С3а компонента комплемента в эффлюенте в группе СНВН, стр.90.
26. Рисунок №26. Динамика концентрации С4а компонента комплемента в эффлюенте в группе ИВН, стр.91.
27. Рисунок №27. Динамика концентрации С4а компонента комплемента в эффлюенте в группе СНВН, стр.91.

28. Рисунок №28. Соотношение уровней прогнозируемой, фактической и пропорциональной 28 дневной летальности у пациентов в исследовании, стр.96.
29. Рисунок №29. Распределение больных в группах в зависимости от уровня интегральной оценки по SAPS3, стр.97.
30. Рисунок №30. Степень зависимости длительности пребывания в ОРИТ от исходного количества тромбоцитов у пациентов ИВН / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса), стр.98.
31. Рисунок №31. Степень зависимости длительности пребывания в ОРИТ от исходного количества лейкоцитов у пациентов группы ИВН / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса), стр.98.
32. Рисунок № 32. Степень зависимости длительности пребывания в ОРИТ от исходного количества тромбоцитов у пациентов СНВН / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса), стр.99.
33. Рисунок №33. Степень зависимости длительности пребывания в ОРИТ от исходного количества лейкоцитов у пациентов СНВН / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса), стр.99.
34. Рисунок №34. Сравнение объёмов замещающего раствора, в соответствии с объёмом образованного ультрафильтрата, за процедуру в исследуемых группах, стр.101.
35. Рисунок №35. Сравнение дозирования гепарина в исследуемых группах, стр.102.
36. Рисунок №36. Динамика изменения концентрации антитромбина III (%) уровня в плазме крови пациентов в группе ИВН, стр.103.
37. Рисунок №37. Динамика изменения концентрации антитромбина III (%) уровня в плазме крови пациентов в группе СНВН, стр.104.

38. Рисунок №38. Сравнение показателей средних значений уровня АТШ в плазме пациентов наблюдаемых групп в ходе исследования, стр.104.
39. Рисунок №39. Сравнение показателей трансмембранного давления в исследуемых группах в начале гемофильтрации, стр. 106.
40. Рисунок № 40. Сравнение показателей падения давления гемофильтра в исследуемых группах в начале гемофильтрации, стр.107.
41. Рисунок №41. Сравнение показателей трансмембранного давления в исследуемых группах через 4 часа гемофильтрации, стр.107.
42. Рисунок 42. Сравнение показателей падения давления гемофильтра в исследуемых группах через 4 часа гемофильтрации, стр.108.
43. Рисунок № 43. Динамика снижения уровней С3а и С4а компонентов комплемента в ходе гемофильтрации у пациентов в исследуемых группах, стр.109.
44. Рисунок №44. Фильтрационный клиренс С3а и С4а компонентов комплемента на этапах исследования, стр.111.
45. Рисунок № 45. Зависимость концентрации С3а и С4а компонентов комплемента от уровня трансмембранного давления в исследуемых группах через час после начала гемофильтрации, стр.112.
46. Рисунок № 46. Зависимость концентрации С3а и С4а компонентов комплемента от уровня трансмембранного давления в исследуемых группах через четыре часа после начала гемофильтрации, стр.112.
47. Рисунок 47. Сводные графики сравнительной динамики основных клинических эффектов и показателей трансмембранного давления у пациентов в исследовании, стр.114.