

На правах рукописи

Кротенко Николай Петрович

***Сочетанная экстракорпоральная терапия в составе комплексного
лечения тяжелого сепсиса у пациентов
после кардиохирургических операций***

14.01.20 - анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2015 год

Диссертационная работа выполнена в ФГБНУ «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
академик РАН

Бокерия Лео Антонович

Доктор медицинских наук,
профессор

Ярустовский Михаил Борисович

Официальные оппоненты:

Попцов Виталий Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства Здравоохранения РФ, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии (специальность «анестезиология и реаниматология» -14.01.20).

Хорошилов Сергей Евгеньевич - доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского», ведущий научный сотрудник (специальность «анестезиология и реаниматология» -14.01.20).

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

Защита диссертации состоится 27 ноября 2015 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал № 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им.А.Н.Бакулева» МЗ РФ и на сайте www.bakulev.ru.

Автореферат разослан «___» октября 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

Актуальность исследования

Сепсис является одной из наиболее важных проблем клинической медицины, что обусловлено высокой летальностью при данной патологии и необходимостью больших экономических затрат на лечение. [Angus et al., 2001]. Среди кардиохирургических пациентов частота развития септических осложнений в послеоперационном периоде сравнительно невысока (0,38-2%), однако сепсис значительно увеличивает летальность, длительность нахождения в ОРИТ и, безусловно, стоимость лечения [Cavalcanti et al., 2010].

В НЦССХ в течение последних 10 лет отмечается тенденция к снижению частоты встречаемости грамположительных бактерий и увеличению грамотрицательных микроорганизмов. [Попов 2014].

Структурный компонент мембраны грамотрицательных микроорганизмов - бактериальный липополисахарид или эндотоксин – является одной из основных триггерных молекул инициации и поддержания каскада патологических реакций при сепсисе. Попадая в системный кровоток из очага инфекции или желудочно-кишечного тракта, эндотоксин взаимодействует с компетентными клетками иммунной системы и активирует синтез спектра медиаторов, избыточная продукция которых и определяет клинические проявления сепсиса – системное повреждение эндотелия, снижение сосудистого тонуса, гипотензию, нарушение микроциркуляции, лихорадку, активацию факторов системы гемостаза, гипоперфузию тканей, гипоксию, и, как следствие, полиорганную недостаточность. [Berthet et al., 2012; Bosmann et al., 2013]. Целевая специфическая или неселективная лекарственная терапия сепсиса - применение антиэндотоксиновых, антицитокиновых антител, гормонотерапия и др. - не показала значимого улучшения клинических результатов [Marshall et al., 2003; Cross AS et al., 2014], поэтому применение экстракорпоральных методов лечения представляется

наиболее перспективным подходом для удаления триггерных и эффекторных молекул, реализующих каскад патофизиологических реакций.

В настоящем исследовании предложены новые схемы сочетанной экстракорпоральной терапии, проводимой в условиях «единого» контура, в составе комплексного лечения сепсиса – комбинация процедур селективной ЛПС-адсорбции с применением картриджей с иммобилизованным полимиксином В Toraymixin™-PMX-F (Toray) в сочетании с гемодиализацией с использованием фильтров со сверхвысокопроницаемой мембраной EMI-C2 (Fresenius Medical Care), и комбинация селективной ЛПС-адсорбции с использованием картриджей с иммобилизованным полимиксином В и процедуры CPFA - Coupled Plasmofiltration and adsorption (Bellco).

Таким образом, разработка протокола проведения, оценка безопасности и эффективности сочетанной экстракорпоральной терапии является актуальной проблемой современной анестезиологии и реаниматологии.

Цель исследования

Научно обосновать показания к применению, оценить безопасность и проанализировать эффективность сочетанной экстракорпоральной терапии в составе комплексного лечения тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций.

Задачи исследования

1. Изучить влияние сочетанной экстракорпоральной терапии на показатели гемодинамики и оксигенирующей функции легких у кардиохирургических пациентов с тяжелым сепсисом.

2. Изучить влияние сочетанной экстракорпоральной терапии на

клинико-лабораторные показатели течения инфекционного процесса.

3.Определить возможность элиминации эндотоксина при проведении сочетанной экстракорпоральной терапии в составе комплексного лечения грамотрицательного сепсиса у больных после кардиохирургических операций.

4.Изучить динамику показателей иммунного гомеостаза у пациентов с тяжелым сепсисом в ответ на применение сочетанной экстракорпоральной терапии.

5.Провести сравнительный анализ 28-дневной выживаемости в группах больных, где в лечении сепсиса применялись сочетанные методы экстракорпоральной гемокоррекции, и где эти методы не входили в состав терапии.

6.Разработать показания и протоколы проведения сочетанной экстракорпоральной терапии с использованием в «едином» контуре комбинации процедур: PMX+EMiC2 и PMX+CPFA.

Научная новизна и практическая значимость работы

1.Впервые в клинической практике РФ изучена возможность сочетанного применения разнонаправленных методов молекулярной гемокоррекции в едином экстракорпоральном контуре в рамках комплексной терапии тяжелого сепсиса, что позволило оказать комплексное воздействие на патогенетические механизмы прогрессирования синдрома системного воспаления за счет элиминации эндотоксина и снижения пиковых концентраций медиаторов воспаления. Разработаны протоколы проведения и показания к применению сочетанной экстракорпоральной терапии в рамках единого контура, обоснована её эффективность у больных с тяжелым сепсисом после кардиохирургических вмешательств. 2.Установлено, что сочетанная экстракорпоральная терапия в виде комбинации процедур, проводимых в условиях «единого» контура, PMX+EMiC2 и PMX+CPFA может

способствовать улучшению показателей гемодинамики, оксигенирующей функции легких, восстановлению иммунного гомеостаза в послеоперационном периоде, нормализации течения инфекционно-септического процесса, снижению летальности.

Положения диссертации, выносимые на защиту

- Проведение сочетанной экстракорпоральной терапии в виде комбинации методик PMX+ EMIC2 и PMX+CPFA в составе комплексного лечения тяжелого сепсиса является безопасным у кардиохирургических больных, с изначально скомпрометированной сердечно-сосудистой системой, что подтверждается отсутствием отрицательного влияния на параметры гемодинамики и оксигенирующей функции легких в процессе проведения экстракорпоральных процедур.

- Сочетанная экстракорпоральная терапия в составе комплексного лечения тяжелого сепсиса у кардиохирургических больных приводит к снижению концентрации и уровня активности эндотоксина в крови.

- Сочетанная экстракорпоральная терапия в составе комплексного лечения тяжелого сепсиса способствует восстановлению иммунного гомеостаза, нормализации течения инфекционно-септического процесса.

- Включение сочетанной экстракорпоральной терапии в виде комбинации методик PMX+ EMIC2 и PMX+CPFA в состав комплексного лечения тяжелого сепсиса у кардиохирургических больных позволяет увеличить 28-дневную выживаемость и улучшает результаты лечения в послеоперационном периоде.

Реализация результатов работы

Результаты проведенного исследования находят применение в практике Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ и могут быть использованы в работе других

кардиохирургических центрах страны.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: 2 материала докладов, 7 статей, в том числе 4 работы в зарубежной печати.

Апробация работы

Результаты исследования одобрены 3 июня 2015 года на объединенной конференции отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии с дневным стационаром нефрологического профиля, отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослых, лабораторий гематологии и биохимии отдела клинической лабораторной диагностики, лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 188 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. В диссертации представлены 20 таблиц, 7 рисунков. Список литературы представлен 419 источниками (12 отечественных и 407 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В основу работы положен клинический анализ комплексной интенсивной терапии 85 пациентов с тяжелым сепсисом, развившемся после операций на сердце и сосудах в период с января 2009 по декабрь 2014 гг. У всех исследуемых больных послеоперационный период осложнился развитием сердечно-сосудистой недостаточности, что

требовало использования многокомпонентной инотропной и вазопрессорной терапии для поддержания гемодинамики и органной перфузии, электрокардиостимуляции, в ряде случаев внутриаортальной баллонной контрпульсации, пролонгированной ИВЛ.

Тяжелый грамотрицательный сепсис был диагностирован в среднем на 9 (7-11) сутки послеоперационного периода. Очагом инфекции в большинстве случаев явилась подтвержденная клинически и рентгенологически ИВЛ-ассоциированная пневмония (78% всех исследуемых пациентов). Медиастинит наблюдался у 8 пациентов, острый панкреатит – у 8 пациентов, перитонит в результате перфорации толстой кишки – у 2 пациентов.

Комплексная интенсивная терапия сепсиса у всех пациентов соответствовала рекомендациям «Surviving Sepsis Campaign 2008-2012». Критериями включения в исследование были: возраст > 18 лет, клинические признаки тяжелого сепсиса (SIRS+очаг инфекции + полиорганная недостаточность), уровень прокальцитонина ≥ 2 нг/мл, лабораторные показатели значимой эндотоксемии - уровень активности эндотоксина выше 0,6 или титра по LAL-тесту выше 0,72. Из исследования были исключены пациенты с продолжающимся кровотечением или высоким риском его развития, с несанированным очагом хирургической инфекции, терминальной сердечно-сосудистой недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии: ФВлж $< 25\%$, АДср < 60 мм рт.ст., при условии зависимости от адреналина в дозе $> 0,3$ мкг/кг/мин, норадреналина $> 0,5$ мкг/кг/мин и с тяжестью состояния по шкале APACHE II ≥ 33 баллов.

Пациенты были разделены на 3 группы. Первую составили 30 пациентов, которым проводили сочетание процедур PMX+EMiC2 в условиях «единого» экстракорпорального контура. Во вторую группу вошли 20 пациентов, экстракорпоральная терапия которых включала

сочетание в условиях «единого» контура процедур PMX+CPFA. В третью, контрольную, были включены 35 пациентов, набранных на основании ретроспективного анализа. Операции, выполненные пациентам, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Выполненные операции в группах исследования

Оперативное пособие	Количество пациентов		
	pmx+emic2	pmx+cpfa	Контроль
Реваскуляризация миокарда	3	-	2
Одноклапанное протезирование	2	1	3
Протезирование клапанов	5	4	7
Реконструктивные операции на клапанах сердца	3	2	4
Протезирование+пластика клапанов	6	2	4
Репротезирование клапанов	-	2	-
Коррекция клапанной и коронарной патологии	5	6	13
Реваскуляризация миокарда + операция «Лабиринт»	-	-	2
Реваскуляризация миокарда + геометрическая реконструкция левого желудочка	2	-	1
Операция Бентала де Боно	4	-	-
Пластика ДМЖП, пластика трикуспидального клапана	-	1	-
Миозектомия	-	2	-

Сочетанная экстракорпоральная терапия сепсиса у пациентов первой (PMX+EMiC2) и второй (PMX+CPFA) групп начиналась в течение 24-часов с момента установления диагноза «сепсис» и проводилась ежедневно в течение 2-х суток. По основным антропометрическим и клиническим параметрам пациенты исследуемых и контрольной групп были сопоставимы (табл. 2 ,3).

Таблица 2

**Исходные клиническо-лабораторные показатели
пациентов первой и контрольной групп**

Показатели	PMX+EMiC2	Контрольная группа	p
Количество больных	30	35	NA
Возраст, лет	57 (39-62)	55 (51-61)	0,67
Пол, М/Ж	19/11	17/18	NS
Масса тела, кг	81,5 (77-100)	78 (67-92)	0,12
Длительность ИК, мин.	183 (153-270)	212 (156-270)	0,67
Время пережатия аорты, мин.	101 (76-123)	112 (85-149)	0,22
АД ср., мм. рт. ст.	62,5 (56-65)	64 (55-70,25)	0,26
ЧСС, уд.\ мин.	99 (91-111)	102(88-109)	0,86
Адреналин, мкг/кг/мин	0,075 (0,06-0,1)	0,09 (0,05-0,11)	0,72
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,23 (0,15-0,29)	0,24 (0,14-0,28)	0,27
Дофамин, мкг/кг/мин	5 (5-7)	6 (5-8)	0,88
РаО ₂ /FiO ₂	230 (154-286)	224 (183-258)	0,72
Использование ВАБК %	26% (n=8)	31% (n=11)	0,78
Тромбоциты, 1х10 ⁹ /л	128 (80-156)	118 (73-151)	0,76
Лейкоциты, 1х10 ⁹ /л	16,2 (11,35-19,1)	16,5 (14,3-19,5)	0,35
Частота обнаружения незрелых форм лейкоцитов (левосторонний сдвиг ≥10%)	53% (16/30)	57% (20/35)	0,63
Температура тела, °C	38,8 (38,3-39,3)	38,5 (38,2-38,9)	0,08
CRP мг/л	13,8 (7,7-18,5)	12,8(9,9-17,1)	0,82
PCT, нг/мл	8,29 (5,05-19,91)	8,67 (4,97-15,32)	0,98
ЕАА	0,73 (0,66-0,8)	0,74 (0,66-0,84)	0,72
Диализ-зависимое ОПП	76% (n=23)	74% (n=26)	0,9
APACHE II	27 (26-31)	28 (26-32)	0,89
SOFA	12,5 (11-13,75)	13(12-14)	0,23
Гемокультура +,%	14/30 (46%)	25/35 (71%)	NS
БАЛ +, %	17/30 (56%)	21/35 (60%)	NS

Процедуры селективной ЛПС-адсорбции проводились с использованием аппарата MultiFiltrate (Fresenius), гемодильтрации с использованием сверхвысокопроницаемого фильтра EMiC2 - аппарата для гемодиализа 4008H (Fresenius), процедура комбинированной плазмофльтрации и адсорбции проводилась на аппарате LYNDIA (Bellco) с использованием набора для CPFA.

**Исходные клиническо-лабораторные показатели
пациентов второй и контрольной групп**

Показатели	PMX+CPFA	Контрольная группа	p
Количество больных	20	35	NA
Возраст, лет	58 (39-62)	55 (51-61)	0,7
Пол, М/Ж	14/6	17/18	NS
Масса тела, кг	78 (63-95)	78 (67-92)	0,08
Длительность ИК, мин.	192 (137-280)	212 (156-270)	0,14
Время пережатия аорты, мин.	108 (79-172)	112 (90-149)	0,33
АД ср., мм. рт. ст.	61 (58-68)	64 (55-70,25)	0,14
ЧСС, уд.\ мин.	92 (86-109)	102(88-109)	0,57
Адреналин, мкг/кг/мин	0,1 (0,07-0,1)	0,09 (0,05-0,11)	0,69
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,22 (0,12-0,25)	0,24 (0,14-0,28)	0,92
Дофамин, мкг/кг/мин	5 (4-8)	6 (5-8)	0,12
PaO ₂ /FiO ₂	206 (166-225)	224 (183-258)	0,89
Использование ВАБК %	30% (n=6)	31% (n=11)	0,98
Тромбоциты, 1x10 ⁹ /л	84 (46-166)	118 (73-151)	0,75
Лейкоциты, 1x10 ⁹ /л	18,6(16,9-27,25)	16,5 (14,3-19,5)	0,97
Частота обнаружения незрелых форм нейтрофилов % (левосторонний сдвиг ≥10%)	45% (9/20)	57% (20/35)	0,54
Температура тела, °С	38,7 (37,9-39,3)	38,5 (38,2-38,9)	0,51
CRP мг/л	8,9 (6,4-23,4)	12,8(9,9-17,1)	0,18
PCT, нг/мл	6,23 (5,33-9,42)	8,67 (4,97-15,32)	0,26
ЕАА	0,77 (0,67-0,82)	0,74 (0,66-0,84)	0,06
Диализ-зависимое ОПП %	75% (n=15)	74% (n=26)	0,8
APACHE II	25 (19-32)	28 (26-32)	0,73
SOFA	13 (12-14)	13(11-14)	0,95
Гемокультура +,%	12/20 (60%)	25/35 (71%)	NS
БАЛ +, %	11/20 (55%)	21/35 (60%)	NS

**Методика проведения совместных процедур ЛПС-адсорбции и
гемодиализации с использованием фильтров EMiC2 в едином
контуре у пациентов первой группы**

Каждому больному проводилось по две сочетанные процедуры (не менее 8 часов). Спустя три часа после начала контур ЛПС-адсорбции отключался, и продолжалась процедура гемодиализа с EMiC2. «Основным» экстракорпоральным контуром, подключающимся к

пациенту, являлся гемодильтрационный контур. «Артериальная» (заборная) магистраль гемоперфузионного контура подключалась в контур ГДФ на участке после насоса крови и до фильтра ЕМіС2, а «венозная» (возвратная) линия – к порту венозной ловушки «основного» контура.

Скорость кровотока в контуре для ГДФ поддерживалась в пределах 200-280 мл/мин, поток диализата - 500мл/мин, объем подачи субституата в режиме постдилюции – 40-110 мл/мин. Программирование концентрации калия, натрия, бикарбоната, температуры диализата и замещающего раствора, скорости ультрафильтрации осуществлялось с учетом электролитных, кислотно-щелочных нарушений, волемического статуса, гемодинамики, температуры тела пациента. Скорость кровотока в контуре для гемоперфузии поддерживалась в пределах 100-110 мл/мин. После отключения контура ЛПС-адсорбции процедура ГДФ с использованием ЕМіС2 продолжалась ещё 300-360 мин, для достижения необходимой «дозы диализа» для пациентов. После завершения ЛПС-адсорбции, возврата крови из контура для гемоперфузии, процедура гемодильтрации проводилась со скоростью кровотока 200-280 мл/мин.

Методика проведения совместных процедур ЛПС-адсорбции и комбинированной плазмофильтрации-адсорбции в едином контуре у пациентов второй группы.

Каждому больному проводилось по две процедуры, длительностью не менее 8-10 часов каждая. После первых трех часов процедуры контур ЛПС-адсорбции отключался, и процедура продолжалась в виде комбинированной плазмофильтрации-адсорбции. «Основным» экстракорпоральным контуром, подключающимся к пациенту, являлся контур селективной ЛПС-адсорбции. «Артериальная» (заборная) магистраль контура CPFA подключалась в контур ЛПС-адсорбции на участке после насоса крови и до сорбирующей колонки, а «венозная» (возвратная) линия – к порту венозной ловушки «основного» контура.

Скорость кровотока в контуре для гемоперфузии поддерживалась в пределах 200-250 мл/мин. Скорость кровотока в контуре для CPFA поддерживалась в пределах 130-180 мл/мин, скорость плазмотока – 20-35 мл/мин, поток субституата в режиме постдилюции – 2500-4000мл/час. Выбор концентрации калия в растворе субституата (Duosol (B Braun Avitum AG) с 4ммоль/л калия или с 2 ммоль/л калия), температуры субституата, скорости ультрафильтрации осуществлялось с учетом электролитного состава крови, волемического статуса, гемодинамики, температуры тела пациента. После отключения контура ЛПС-адсорбции (через 180 мин.) процедура CPFA продолжалась ещё 6-7 часов, для достижения целевого объема обработки плазмы (0,2л/кг и более) с увеличением скорости кровотока до 200-250 мл/мин и субституата до 4000-6000 мл/час, скорости потока плазмы -30-35 мл/мин. По достижении целевого объема обработки плазмы процедура CPFA завершалась.

Постоянная антикоагуляция при проведении сочетанной экстракорпоральной терапии проводилась с использованием нефракционированного гепарина из расчета для каждого экстракорпорального контура – 10-20 ед/кг/час в контуре гемоперфузии и 10-15 ед/кг/час – гемодиафильтрации и CPFA , для достижения целевых значений АЧТВ – 60-80 сек. и АСТ – 180-200 сек.

В процессе лечения в I и II группах анализировались лабораторные показатели, клиническое состояние пациентов на следующих этапах: 1-й этап - до начала сочетанной экстракорпоральной терапии, 2-й этап - через двое суток после начала курса сочетанной экстракорпоральной терапии. В контрольной группе: 1 этап - в день, когда был установлен диагноз сепсис, 2-й этап – через 48 часов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета SPSS for Windows Version 20.0 (IBM Corp.). Для проверки гипотезы о нормальности распределения выборочной совокупности применялся

критерий Колмогорова-Смирнова, для сравнения несвязанных выборок (группа исследования vs группа контроля) – критерий Манна-Уитни, для связанных выборок (группа исследования до и после терапевтической процедуры) – критерий Вилкоксона. Анализ качественных данных проводился с использованием таблиц сопряженности и точного теста Фишера. Данные представлены медианами и интерквартильным размахом – Me (P25; P75). Критический уровень значимости установлен в 0.05 [Ланг, Сесик., 2011].

Результаты исследования

У пациентов первой и второй групп на фоне сочетанной экстракорпоральной терапии отмечалось улучшение показателей легочной оксигенации, гемодинамики, со статистически значимым увеличением индекса оксигенации, среднего артериального давления (АДср.). При этом одновременно отмечалось статистически значимое снижение вазопрессорной и кардиотонической поддержки норадреналином и адреналином в I группе пациентов и норадреналином во II группе больных. У пациентов контрольной группы, на фоне стандартной интенсивной терапии изменения показателей индекса оксигенации, АДср. оказались статистически незначимыми, при этом потребность в кардиотонических и вазопрессорных препаратах сохранялась на прежнем уровне. В результате сочетанной экстракорпоральной терапии ЧСС у пациентов статистически значимо не изменялась, в отличие от контрольной группы, где урежение частоты сердечных сокращений носило статистически значимый характер (табл. 5,6).

При сравнении результатов лечения на II этапе исследования между группами сочетанной экстракорпоральной терапии (PMX+EMiC и PMX+CPFA), и контрольной группой выявлены статистически значимые различия в уровне АДср, индексе оксигенации, дозах вазопрессорной поддержки норадреналином.

Таблица 5

Изменение гемодинамических и респираторных показателей на фоне интенсивной терапии у больных первой и контрольной групп

Показатели	PMX+EMIC2			Контрольная группа			p*
	I этап	II этап	p	I этап	II этап	p	
АД _{ср} , мм рт.ст.	62,5 (56-65)	81 (74.2-92)	0,01	64 (55-70,25)	68 (58,5-72,5)	0,19	0,02
ЧСС, уд в мин	99 (91-111)	92,5 (79-99)	0,08	102 (88-109)	94 (80-101)	0.04	-
Адреналин, мкг/кг/мин	0,075 (0,06-0,1)	0,062 (0,05-0,1)	0,01	0,09 (0,05-0,11)	0,1 (0,05-0,12)	0.91	0,01
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,23 (0,1-0,29)	0,09 (0,05-0,15)	0,01	0,24 (0,14-0,28)	0,22 (0,16-0,25)	0,35	0,01
Дофамин, мкг/кг/мин	5(5-7)	3(2-6)	0,09	6(5-8)	5(3-6)	0,53	-
PaO ₂ /FiO ₂	230 (154-286)	286 (224-337)	0,01	224 (183-258)	235 (195-255)	0,31	0,03

*межгрупповое сравнение результатов лечения на II этапе

Таблица 6

Изменение гемодинамических и респираторных показателей на фоне интенсивной терапии у больных второй и контрольной групп

Показатели	PMX+CPFA			Контрольная группа			p*
	I этап	II этап	p	I этап	II этап	p	
АД _{ср} , мм рт.ст.	61 (58-68)	76 (70-85,7)	0,01	64 (55-70,25)	68 (58,5-72,5)	0,19	0,03
ЧСС, уд в мин	92 (86-109)	88 (82-98,5)	0,19	102 (88-109)	94 (80-101)	0.04	-
Адреналин, мкг/кг/мин	0,1 (0,07-0,1)	0,045 (0,03-0,075)	0,35	0,09 (0,05-0,11)	0,1 (0,05-0,12)	0.91	-
Норадреналин мкг/кг/мин	0,21 (0,15-0,26)	0,14 (0,09-0,17)	0,01	0,24 (0,14-0,28)	0,22 (0,16-0,25)	0,35	0,01
Дофамин мкг/кг/мин	5(4-8)	4(2-5,5)	0,16	6(5-8)	5(3-6)	0,53	-
PaO ₂ /FiO ₂	206 (166-225)	266 (199-294)	0,01	224 (183-258)	235 (195-255)	0,31	0,04

*межгрупповое сравнение результатов лечения на II этапе

Положительное воздействие интенсивной терапии на течение

инфекционного процесса подтвердилось статистически значимым снижением уровней лейкоцитоза и температуры тела в обеих группах.

У всех пациентов, вошедших в исследование, наблюдалось статистически значимое снижение концентрации прокальцитонина в крови, однако степень его снижения в группах PMX+EMiC2 и PMX+CPFA была статистически выше, по сравнению с контрольной группой. В результате проведения сочетанной экстракорпоральной терапии – отмечено статистически значимое снижение эндотоксинемии – как уровня активности эндотоксина, так и его концентрации. В контрольной группе уровень активности эндотоксина на фоне консервативной интенсивной терапии оставался без статистически значимых изменений (табл. 7,8).

Таблица 7

Изменение параметров течения инфекционного процесса на фоне интенсивной терапии у больных первой и контрольной групп

<i>Показатели</i>	PMX+EMiC2			Контрольная группа			<i>p*</i>
	I этап	II этап	p	I этап	II этап	p	
Лейкоциты, 1х10 ⁹ /л	16,2 (11,3-19,1)	13,2 (8,4–16,9)	0,04	16,5 (14,3-19,5)	12,9 (8,85-14,75)	0,04	-
Температура тела, °C	38,8 (38,3-39,3)	37,2 (36,8– 37,5)	0,01	38,5 (38,2-38,9)	37,8 (37,15-38,4)	0,02	-
PCT, нг/мл	8,29 (5,05-19,9)	3,83 (2,08-8,78)	0,01	8,67 (4,9-15,32)	5,8 (2,18-12,87)	0,03	0,03
EAA	0,73 (0,66-0,8)	0,59 (0,52-0,62)	0,03	0,74 (0,66-0,84)	0,69 (0,6-0,79)	0,34	0,04
LAL – тест, ЕД/мл	1,44 (0,72–1,44)	0,72 (0,36-0,72)	0,01	-	-	-	-
SOFA	13 (12-14)	10 (9-12)	0,03	13 (12-14)	12 (8-14)	0,04	0,47

**межгрупповое сравнение результатов лечения на II этапе*

При сравнении уровней активности эндотоксина на II этапе исследования выявлены статистически значимые различия между группами сочетанной экстракорпоральной терапии и группой контроля. У

пациентов первой группы нами была отмечена значимая динамика по концентрациям цитокинов IL-1 β и IL-6, во второй группе только изменение концентрации TNF- α оказалось статистически значимо. Эти данные могут свидетельствовать об уменьшении интенсивности воспалительного процесса (Табл. 9).

Таблица 8

Изменение параметров течения инфекционного процесса на фоне интенсивной терапии у больных второй и контрольной групп

Показатели	PMX+CPFA			Контрольная группа			p*
	I этап	II этап	p	I этап	II этап	p	
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	18,6 (16,9–7,25)	14,6 (10,45– 6,2)	0,03	16,5 (14,3-19,5)	12,9 (8.85-14.75)	0,04	-
Температура тела, °C	38,7 (37,9-39,3)	37 (36,8 – 37,5)	0,02	38,5 (38,2-38,9)	37,8 (37.15-38.4)	0.02	-
PCT, нг/мл	6,23 (5,33-9,42)	1,85 (0,74-4,7)	0,01	8,67 (4,9-15,32)	5,8 (2,18-12,87)	0.03	0,02
EAA	0,77 (0,67-0,82)	0,53 (0,47-0,66)	0,01	0,74 (0,66-0,84)	0,69 (0,6-0,79)	0,34	0,04
LAL – тест, ЕД/мл	1,44 (0,72–1,44)	1,44 (0,72–1,44)	0,02	-	-	-	-
SOFA	13 (12-14)	9 (8-12)	0,04	13 (12-14)	12 (8-14)	0,04	0,42

*межгрупповое сравнение результатов лечения на II этапе

Таблица 9

Изменение концентрации медиаторов воспаления на фоне сочетанной экстракорпоральной терапии

Группа	Этапы	Медиаторы воспаления, пг/мл				
		IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-10	IL-8
pmx + emic2	I	39,6 (22,4-320)	12,7 (5,3-34,5)	5,6 (2,5-14)	31 (12,2-46)	6,2 (4,5-7,6)
	II	24,2 (17-124)	7,04 (5,2-17,8)	7,4 (2,8-30,4)	36 (22,5-76)	9,7 (6-10,2)
	p	0.04	0.01	0,18	0,21	0,075
pmx + cpfa	I	22,11 (17,7-38,2)	14,75 (8,25-29,37)	10,47 (7,67-16,05)	31,5 (14-81,25)	6,2 (4,5-7,6)
	II	10,65 (1,7-24,4)	11,5 (4,71-16,1)	4,43 (2,87-6,36)	24,8 (13,5-53,9)	6,6 (3,9-9,3)
	p	0,11	0,25	0,04	0,91	0,42

На фоне сочетанной экстракорпоральной терапии было диагностировано улучшение функции почек в первой группе (PMX+EMiC2) - из 23 пациентов с ОПП в стадии «Failure» по RIFLE, 4 перестали нуждаться в заместительной почечной терапии, тринадцать диализ-зависимых пациентов были переведены в режим проведения ГДФ on-line ежедневно., во второй группе (PMX+CPFA) - у 4-х из 8 пациентов с ОПП в стадии «Failure» отпала необходимость в проведении заместительной почечной терапии, четверо диализ-зависимых пациентов были переведены в режим проведения ГДФ on-line - ежедневно. У всех выживших пациентов произошло улучшение почечной функции, и на момент выписки из НЦССХ проведение им заместительной почечной терапии не требовалось. В контрольной группе из 24 пациентов с ОПП в стадии «Failure» по RIFLE в результате проведения стандартной интенсивной терапии у 4-х произошло улучшение почечной функции, не требовавшей проведения заместительной почечной терапии, пятеро диализ-зависимых пациентов были переведены в режим проведения ГДФ on-line - 3-4 раза в неделю, остальные требовали проведения ЗПТ в ежедневном режиме. Двое из выживших пациентов, по причине стойкой утраты почечной функции, после выписки из стационара получали программный гемодиализ.

После курса сочетанной экстракорпоральной терапии статистически значимо снизилась степень сепсис-индуцированного полиорганного повреждения, определяемая по шкале SOFA у пациентов групп PMX+EMiC2 и PMX+CPFA. В контрольной группе изменение количества баллов по шкале SOFA не были статистически значимы.

Анализ 28-дневной выживаемости среди исследуемых пациентов показал её статистически значимое увеличение в группе, где в составе комплексного лечения была применена сочетанная экстракорпоральная терапия сепсиса в виде комбинации методик PMX+EMiC2, по сравнению с

группой контроля. В I группе 28-дневная выживаемость составила 67% ($p=0.03$). Положительное влияние сочетанной экстракорпоральной терапии на 28-дневную выживаемость было выявлено и среди пациентов II группы (PMX+CPFA), она составила 65%, однако при сравнении данного показателя с группой контроля (37%), не было определено статистически значимых различий – $p=0.08$, что обусловлено малым объемом выборки.

Таким образом, результаты исследования доказывают безопасность и эффективность сочетанной экстракорпоральной терапии в виде комбинаций процедур - PMX+EMiC2 и PMX+CPFA у больных с тяжелым грамотрицательным сепсисом после операций на сердце и сосудах. Сочетанная экстракорпоральная терапия позволяет значительно улучшить результаты интенсивной терапии тяжелого сепсиса.

ВЫВОДЫ

1. Включение в комплексную интенсивную терапию тяжелого сепсиса у больных после кардиохирургических операций сочетанных методик экстракорпоральной гемокоррекции не приводит к ухудшению параметров гемодинамики и респираторной функции легких (увеличение АДср. в группе PMX+ EMiC2 на 30%, снижение поддержки норадреналином на 60%, увеличение индекса оксигенации на 24%, увеличение АДср. в группе PMX+CPFA на 24%, снижение поддержки норадреналином на 33%, увеличение индекса оксигенации на 29%) и является безопасным у данной категории пациентов.
2. Применение сочетанных экстракорпоральных методов молекулярной гемокоррекции позволяет оптимизировать результаты интенсивной терапии тяжелого сепсиса, восстановить параметры гомеостаза и существенно улучшить клинико-лабораторные показатели, определяющие тяжесть течения инфекционного процесса, о чем можно судить по статистически значимому снижению уровня лейкоцитоза (в группе PMX+

EMiC2 на 18%, в группе PMX+CPFA на 21%), температуры тела (в группе PMX+ EMiC2 с 38,8 до 37,2 0C, в группе PMX+CPFA с 38,7 до 37), степени тяжести сепсис-ассоциированного органного повреждения (в группе PMX+ EMiC2 на 3 балла по шкале SOFA, в группе PMX+CPFA на 4).

3. Доказано положительное влияние сочетанной экстракорпоральной терапии на показатели микробной нагрузки — эндотоксемию и уровень прокальцитонина, что выражалось в статистически значимом снижении концентрации эндотоксина (на 50% в первой группе, на 75% - во второй), уровня его активности (на 19% - в группе PMX+ EMiC2, на 31% - в группе PMX+CPFA), снижении концентрации прокальцитонина (на 53 % - в первой группе, на 70% - во второй).

4. Включение сочетанных экстракорпоральных методик в комплексную интенсивную терапию тяжелого сепсиса способствует восстановлению иммунного гомеостаза, о чем свидетельствует статистически значимое снижение концентрации медиаторов воспаления (IL-1 β - на 39%, IL-6 - на 44,6%) при проведении селективной ЛПС-адсорбции с применением картриджей с иммобилизованным Полимиксином В и гемодиализации с использованием фильтров EMiC2, а также TNF- α - на 57% при проведении селективной адсорбции эндотоксина и CPFA.

5. Сравнительный анализ 28-дневной выживаемости в группах больных: консервативного лечения и - с включением в интенсивную терапию сочетанных методов экстракорпоральной гемокоррекции показал статистически значимое снижение летальности практически вдвое в послеоперационном периоде у пациентов с тяжелым сепсисом, у которых применялась сочетанная экстракорпоральная терапия.

6. Показаниями к применению сочетанных экстракорпоральных методик экстракорпоральной гемокоррекции при интенсивной терапии тяжелого сепсиса является концентрация прокальцитонина более 2 пг/мл,

уровня активности эндотоксина более 0,6, установленный диагноз - тяжелый сепсис.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с тяжелым сепсисом после операций на сердце и сосудах рекомендуется включение в состав комплексного лечения сочетанной экстракорпоральной терапии, как безопасного метода лечения, который способствует улучшению результатов интенсивной терапии.
2. Оценка эффективности сочетанной экстракорпоральной терапии осуществляется по динамике клинико–лабораторных параметров – увеличения АДср, индекса оксигенации, снижения вазопрессорной поддержки, изменения маркеров микробной нагрузки – уровня активности эндотоксина, его концентрации, концентрации прокальцитонина.
3. При проведении сочетанной экстракорпоральной терапии в виде комбинации методик PMX+EMiC2 в условиях «единого контура», первым к пациенту подключается контур гемодиафильтрации, к нему на участке между насосом крови и гемофильтром присоединяется «артериальная» магистраль контура ЛПС-адсорбции. Кровь из гемоперфузионного контура возвращалась в венозную ловушку первого контура. Скорость кровотока в контуре гемодиафильтрации поддерживается в пределах 200-280мл/мин, в контуре гемоперфузии – 100-110 мл/мин, в зависимости от диаметра катетера, степени рециркуляции крови на нем, волемического статуса пациента. Спустя 180 мин. от начала сочетанной экстракорпоральной терапии, контур гемоперфузии отключается, и процедура гемодиафильтрации продолжается ещё 300-360 мин, для достижения необходимой «дозы диализа».
4. При проведении сочетанной экстракорпоральной терапии в виде комбинации методик PMX+CPFA в условиях «единого контура», первым к пациенту подключается контур селективной ЛПС-адсорбции, к нему на

участке между сорбентом и насосом крови присоединялась «артериальная» магистраль контура CPFA. По «венозной» магистрали контура CPFA кровь возвращается в венозную ловушку первого контура. Скорости кровотока в контуре для гемоперфузии поддерживаются в пределах 200-250 мл/мин, в контуре CPFA - в пределах 130-180 мл/мин. Через 180 мин. после начала сочетанной терапии контур ЛПС-адсорбции отключается, процедура CPFA продолжается ещё 6-7 часов, для достижения целевого объема обработки плазмы с увеличением скорости кровотока до 200-250 мл/мин.

5. Для эффективного проведения процедуры CPFA объем обрабатываемой плазмы должен быть более 0,2л/кг.
6. Постоянную антикоагуляцию при проведении сочетанной экстракорпоральной терапии в условиях «единого контура» при комбинации методик PMX+ EMIC2 и PMX+CPFA возможно проводить с использованием нефракционированного гепарина из расчета для каждого экстракорпорального контура – 10-20 ед/кг/час в контуре гемоперфузии и 10-15 ед/кг/час – гемодиафильтрации и CPFA , для достижения целевых значений АЧТВ – 60-80 сек. и АСТ – 180-200 сек.
7. Противопоказаниями для проведения сочетанной экстракорпоральной терапии являются продолжающееся кровотечение, терминальная сердечно-сосудистая недостаточность, рефрактерная к медикаментозной терапии: ФВлж<25%, АДср < 60 мм рт.ст., при условии зависимости от адреналина в дозе > 0,3 мкг/кг/мин, норадреналина > 0,5 мкг/кг/мин и тяжесть состояния по шкале APACHE II более 33 баллов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. М. Б. Ярустовский, М. В. Абрамян, Д. А. Попов, М. Г. Плющ, Н. П. Кротенко / Экстракорпоральная этиопатогенетическая гемокоррекция сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце / «Эфферентная терапия» - 2013. - №1.- С. 112-113.

2. М. Б. Ярустовский, М. В. Абрамян, Н. П. Кротенко, Д. А. Попов, М. Г. Плющ / «Современные сорбционные методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении тяжелого сепсиса у кардиохирургических больных» / «Эфферентная терапия» - 2013.-№1.- С. 111-112.
3. М. Б. Ярустовский, Н. Н. Самсонова, Е. А. Рогальская, Л. Г. Климович, М. Г. Плющ, М. В. Абрамян, Н. П. Кротенко, А. А. Ниязатов/ «Экспресс-диагностика уровня эндотоксемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных» / «Анестезиология и реаниматология». – 2013. - № 3,- С.25-29
4. М. Б. Ярустовский, Н. П. Кротенко, М. В. Абрамян, М. Г. Плющ, Д. А. Попов, Е. А. Рогальская, С. Л. Гордеев / «Этиопатогенетическая экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций» / «Анестезиология и реаниматология». – 2013 - № 5,- С.34-41
5. М. Б. Ярустовский, М. В. Абрамян, Н. П. Кротенко, М. Г. Плющ, Д. А. Попов, С. Л. Гордеев, Е. И. Назарова / «Опыт применения селективной адсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом после открытых операций на сердце» / «Анестезиология и реаниматология» - 2014. № 3 - С.39-46.
6. М. Yaroustovsky, M. Plyushch, D. Popov, N. Samsonova, M. Abramyan, Z. Popok, N. Krotenko / « Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery» / «*Journal of Inflammation*».- 2013. №10: 8 doi:10.1186/1476-9255-10-8.
7. М. Yaroustovsky, M. Abramyan, N. Krotenko, M. Plyushch, D. Popov, Z. Popok / «Endotoxin adsorption using polymyxin B immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery» / «*International Journal of Artificial Organs*».- 2014.№37(4), 299-307
8. М. Yaroustovsky, M. Abramyan, N. Krotenko, M. Plyushch, D. Popov, E. Rogalskaya, H. Nazarova / «Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery» / «*Blood Purifications*» -2014.-№37(1):39-46
9. М. Yaroustovsky, M. Abramyan, N. Krotenko, M. Plyushch, D. Popov, E. Rogalskaya / «A Pilot Study of Selective Lipopolysaccharide Adsorption and Coupled Plasma Filtration and Adsorption in Adult Patients with Severe Sepsis» / «*Blood Purifications*» - 2015- №5;39(1-3):210-217