

*Виссая*  
*Вос* 9.06.16

На правах рукописи

Бажина Екатерина Сергеевна

**Коррекция тканевой перфузии методами  
экстракорпоральной детоксикации в лечении  
абдоминального сепсиса**

Москва – 2016

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

*М*  
*(Бамина Е)*

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского» (ФГБНУ «НИИОР»)

Научный руководитель:

**ХОРОШИЛОВ Сергей Евгеньевич**, доктор медицинских наук, ФГБНУ «НИИОР», ведущий научный сотрудник

Официальные оппоненты:

**ЕРЕМЕНКО Александр Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ФГБУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», отделение кардиореанимации и интенсивной терапии, заведующий отделением

**ПЕТРОВА Марина Владимировна**, доктор медицинских наук, Государственное образовательное учреждение Высшего профессионального образования «Российский Университет дружбы народов», кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_ 2016 года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 001.051.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского», адрес: 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИОР» по адресу: 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 и на сайте [www.niioramn.ru](http://www.niioramn.ru)

Автореферат разослан «24» июня 2016 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**РЕШЕТНЯК Василий Иванович**

### Актуальность исследования

Абдоминальный сепсис (АС) является одной из наиболее сложных проблем современной медицины, которая определяется большим количеством больных и стабильно высокой летальностью, достигающей 60%. Ежегодно в мире сепсис диагностируется более чем у 1,5 млн человек, из них септический шок развивается в 58%, при этом летальность может достигать 100% [Angus D, 2013]. Расходы на лечение АС составляют примерно 40% всех затрат в реанимационных отделениях [Bone R, 1998], а затраты на лечение составляют 16,7 млрд долларов в год [Annane D, 2003].

Термин «сепсис» известен со времен Гиппократов, обозначая процесс заражения организма «продуктами гниения». В X в. н.э. Авиценна описал сепсис как осложнение, вызванное «нагноением ран», а в 1865 г. Н.И. Пирогов добавил подробное описание клиники отдельных форм сепсиса. Было установлено определяющее значение патогенетических факторов повреждения в возникновении раневой инфекции. Новые алгоритмы диагностики и лечения привели к формированию новой концепции сепсиса. Ее создание связано с такими именами, как И.В. Давыдовский (аллергическая теория сепсиса), А.Н. Беркутов, А.П. Колесов (лечение анаэробной инфекции), Е. Фрай, В.Г. Бочоришвили, (полиорганная недостаточность при сепсисе), И.А. Ерюхин и В. Ертель (хирургический эндотоксикоз и цитокиновая концепция сепсиса). С тех пор определение «сепсиса» претерпело значительные изменения и уточнения, в 1992 г. R.Bone предложил критерии диагностики и классификации сепсиса. В 2004 г. создано международное сообщество изучения сепсиса Surviving Sepsis Campaign, которое в пересмотре от 2012 г. уточнило и расширило диагностические критерии сепсиса. Последний пересмотр общества Sepsis III от 2016 года вернул определение сепсиса на позиции сочетания инфекции и полиорганной недостаточности.

Одним из этиологических факторов развития АС является эндотоксинемия - попадание в кровоток фрагментов клеточной стенки разрушенных грамотрицательных бактерий. По химической структуре эндотоксин относится к липополисахаридам (ЛПС). Представление о кишечнике как о «недренированном абсцессе и источнике полиорганной недостаточности» сформулировано Дж. Маршаллом в 1993 и остается актуальным, так как транслокация грамотрицательной бактериальной флоры с фрагментами клеточной стенки при повышении проницаемости энтеро-гематического барьера и неспособность организма локализовать процесс ввиду их постоянного присутствия в кровотоке или лимфатической системе являются ведущими факторами патогенеза абдоминального сепсиса.

Эндотоксин – мощный индуктор локальной воспалительной реакции и системных проявлений инфекции, которые составляют основные клинические проявления сепсиса. Патогенное действие эндотоксинемии реализуется как за счёт прямого повреждающего эффекта, так и опосредованно через клеточные и медиаторные системы. Прямое повреждающее действие эндотоксина на эндотелиальные клетки лежит в основе микроциркуляторных нарушений при АС. Механизмы ухудшения «микродинамики» включают нарушения местной регуляции тонуса прекапилляров и капиллярного наполнения на фоне снижения пластичности эритроцитов. Опосредованное действие эндотоксина оказывает на коагуляцию и иммунную функцию. В норме антикоагулянтная и антитромботическая активность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Под воздействием эндотоксина угнетается антикоагулянтный потенциал сосудистой стенки, что способствует развитию внутрисосудистой коагуляции и формированию тромбов в микрососудах. В результате ишемии развивается циркуляторная и тканевая гипоксия [Мороз В.В., 1994]. Активация

эндотоксином коагуляционного каскада ведёт к продукции брадикинина, увеличивающего проницаемость эндотелия. Экстравазация жидкости и тканевый приводит ведет к набуханию гель-матрикса интерстиция, нарушая диффузию метаболитов и кислорода и усугубляя тканевую гипоперфузию [Голубев А.М. и соавт., 2005] с накоплением продуктов обмена. Развивающиеся при этом расстройства микроциркуляции в условиях общего дефицита кислорода в сочетании с гиперкатаболизмом вызывают дисфункцию внутренних органов. Своевременное воздействие на микроциркуляторное звено может предотвратить развитие полиорганной недостаточности и улучшить прогноз заболевания.

Лечение АС предусматривает хирургическую санацию инфекционного очага и антимикробную терапию [Петрова М.В. 2013], однако интенсивное лечение должно дополняться фармакологическими и методами экстракорпоральной детоксикации с целью коррекции клеточного метаболизма, восстановления тканевой перфузии и снижения степени эндотоксинемии.

Среди экстракорпоральных методов лечения особое место занимает селективная сорбция ЛПС. Её своевременное проведение позволяет прервать каскад медиаторных реакций в самом начале, на этапе присутствия триггера септического каскада, когда процесс еще не принял малообратимый характер [Kellum J. A., 2007]. Тем не менее, элиминация эндотоксина из кровотока при уже запущенном медиаторном каскаде не может привести к полному регрессу системных проявлений инфекционного процесса. В свою очередь вещества средней молекулярной массы, составляющие медиаторный каскад, удаляются фильтрационными методами детоксикации [Хорошилов С. Е. и соавт., 2012], эффективность которых при сепсисе доказана множеством работ отечественных и зарубежных исследователей.

Таким образом, целесообразно сочетание методик экстракорпоральной детоксикации: селективная гемосорбция позволит элиминировать этиологический фактор цепи патологических реакций, тогда как гемодиализация направлена на удаление среднемолекулярных веществ, опосредующих системные проявления инфекционного процесса. К таким веществам относят цитокины, высокое содержание которых может стать причиной развития и прогрессирования полиорганной недостаточности, поэтому удаление цитокинов из циркуляции может рассматриваться как патогенетически обоснованный метод лечения. Своевременное снижение концентрации медиаторов «цитокиновой бури» путем применения продленной гемодиализации (ГДФ) может улучшить состояние больного и предотвратить развитие полиорганной недостаточности [Еременко А.А., 2013].

На всех этапах лечения важно контролировать его эффективность. Непосредственный мониторинг микроциркуляторного русла может помочь в оценке перфузии тканей, что позволит определить продолжительность и сроки применения методов экстракорпорального лечения.

В связи с вышеизложенным нами сформулирована

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения абдоминального сепсиса путём комплексного применения экстракорпоральных методов лечения под контролем тканевой перфузии

#### **Задачи исследования**

1. Выявить зависимость тканевой перфузии от концентрации эндотоксина при абдоминальном сепсисе.
2. Оценить гемодинамические эффекты сочетанного применения селективной сорбции липополисахарида и гемодиализации.

3. Изучить влияние сочетанного применения селективной сорбции липополисахарида и гемодиализации на тканевую перфузию при абдоминальном сепсисе.
4. Определить клиническую эффективность эфферентного лечения абдоминального сепсиса.

#### **Научная новизна**

1. Выявлены нарушения тканевой перфузии при абдоминальном сепсисе методом ультразвуковой доплерографии.
2. Проведена оценка тканевой перфузии во время селективной сорбции липополисахарида и гемодиализации.
3. Определено, что при септическом шоке комбинация селективной сорбции липополисахарида и гемодиализации приводит к стабилизации системной гемодинамики и улучшению тканевой перфузии.

#### **Практическая значимость**

1. Уточнены показания для проведения экстракорпорального лечения при абдоминальном сепсисе по состоянию тканевой перфузии.
2. Установлено, что мониторинг тканевой перфузии методом ультразвуковой доплерографии при лечении больных с абдоминальным сепсисом предоставляет объективные критерии эффективности гемодиализации и селективной сорбции липополисахарида.

#### **Научные положения, выносимые на защиту**

1. При абдоминальном сепсисе наблюдаются выраженные нарушения тканевой перфузии.
2. Применение селективной сорбции липополисахарида и гемодиализации позволяет снизить системные проявления инфекции, что благоприятно отражается на системной гемодинамике, вплоть до купирования септического шока в ряде случаев.
3. Сочетанное применение селективной сорбции липополисахарида и гемодиализации улучшает тканевую перфузию.

#### **Практическая реализация результатов работы**

В публикациях по материалам диссертационного исследования представлен анализ состояния больных абдоминальным сепсисом с маркерами инфекционного процесса, уровнем эндотоксина и состоянием микрокровотока, изучена эффективность гемодиализации и селективной сорбции липополисахарида. Предложен метод контроля экстракорпорального лечения на основе изучения тканевой перфузии методом ультразвуковой доплерографии.

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГБУ ГКБ № 68 ДЗМ.

Результаты исследования используются в лекционном материале и при проведении практических занятий в ФГБНУ «НИИОР», МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

#### **Апробация работы и публикации по теме диссертации**

Основные положения, выводы диссертационного исследования и практические рекомендации доложены на VII международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» 2010 г., XIII Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» 2011 г., Ежегодной конференции молодых учёных «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии» 2011 г., XVII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» 2015 г. и

на Ежегодной конференции молодых учёных «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии» 2015 г.

Положения диссертации представлены и обсуждены на заседании Учёного Совета НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского (протокол № 21 от 22 декабря 2015 г). По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 статьи – в журналах из перечня рецензируемых периодических изданий, рекомендованных для публикаций ВАК РФ.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 98 страницах текста и состоит из введения, 3 глав с результатами исследования и обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 116 источников, в том числе 40 – отечественных и 76 – иностранных авторов. Работа иллюстрирована 7 рисунками, 17 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика больных**

В исследование включено 102 больных с тяжёлым АС и септическим шоком, диагностированным согласно клиническим и лабораторным критериям сепсиса (Surviving Sepsis Campaign 2012), критерий исключения – наличие недренированных очагов хирургической инфекции. При диагностике ориентировались на расширенные клинико-лабораторные признаки сепсиса. Септический шок устанавливался при выявлении органной гипоперфузии и артериальной гипотензии, требующей введения инотропных и/или вазопрессорных препаратов.

В таблице 1 представлена характеристика больных по половому и возрастному составу. Треть составили женщины, две трети - мужчины. Средний возраст больных составил  $50 \pm 14.7$  лет (средний возраст мужчин составил  $52.4 \pm 15.19$  лет, женщин –  $49.2 \pm 11.4$  лет). Таким образом, преобладали мужчины преимущественно молодого и зрелого возраста.

Табл. 1. Распределение больных по полу и возрасту.

<b>Пол</b>	<b>Молодой возраст (до 45 лет)</b>	<b>Средний возраст (45-59 лет)</b>	<b>Пожилой возраст (старше 60 лет)</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
<b>Мужской</b>	35	27	8	70	68%
<b>Женский</b>	8	21	3	32	32%

Структура АС по причине его развития проиллюстрирована в табл. 2. У большинства больных, включенных в исследование, АС развивался при онкологических заболеваниях в послеоперационном периоде (35.5%). Септический шок развивался в 34.3%, причем наиболее часто у онкологических больных.

Табл. 2. Распределение больных по причине возникновения АС.

Причина АС	Абдоминальный сепсис		В том числе септический шок	
	Абсолютное количество	Доля больных, %	Абсолютное количество	Доля больных, %
Тяжелый острый панкреатит	24	23.5	5	5
Рак толстой и тонкой кишки	36	35.5	15	14.7
Деструктивный аппендицит	15	14.7	5	5
Кишечная непроходимость	16	15.6	6	6
ЖКБ, жёлчный перитонит	11	10.7	4	4
ВСЕГО:	102	100	35	34.3

Этиологическая структура АС была представлена следующими возбудителями или их сочетанием, обнаруженными в крови больных (представлены в табл. 3). Учитывая соотношение возбудителей, можно говорить о полиэтиологичной структуре АС.

Табл. 3. Распределение больных по этиологической структуре гемокультуры.

Возбудитель	Количество больных, чел.	Доля больных, %
<b>Klebsiella pneumonia</b>	24	23.5
<b>Streptococcus pyogene</b>	24	23.5
<b>Enterobacter cloacae</b>	21	20.5
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	21	20.5
<b>Staphylococcus aureus</b>	19	18.6
<b>Bacteroides vulgatus</b>	18	17.6
<b>Acinetobacter spp.</b>	16	15.6
<b>Enterococcus faecium</b>	11	10.7
<b>Peptostreptococcus anaerobius</b>	8	7.8

Оценка тяжести клинического состояния выполнялась на момент начала лечения с использованием шкалы APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), средний показатель составил  $18.5 \pm 1.38$ .

Для динамической оценки состояния больных применялась шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – шкала оценки органной недостаточности), средний балл на момент включения в исследование составил  $9.4 \pm 1$ .

Согласно цели и задачам исследования было выделено три группы больных.

- 1) В первую группу (n=23) вошли больные, которым проводилась продлённая ГДФ в сочетании с селективной сорбции ЛПС.
- 2) Во второй группе (n=37) больным выполнялась продлённая ГДФ.
- 3) Третью группу (ретроспективного анализа) составили больные (n=42) со стандартным медикаментозным лечением без включения экстракорпоральных методов детоксикации.

Различий между группами по половому и возрастному признакам не было.

По шкале SOFA балльная оценка у всех больных проводилась перед стартом детоксикационной терапии – первая контрольная точка, а также через 24 и 48 ч. В 3 группе динамическая оценка по SOFA выполнялась на момент постановки диагноза АС, а также к исходу 1 и 2 суток лечения.

**Стандартное лечение АС** включало хирургическую санацию очага инфекции, антибактериальную терапию (проводилась согласно принципам эмпирической антибактериальной терапии при тяжелых инфекциях различной локализации с дальнейшей коррекцией согласно данным микробиологических исследований), применение инфузионных сред (кристаллоидные и коллоидные растворы); парентеральное и/или энтеральное питание сбалансированными смесями через назоинтестинальный зонд, профилактику тромбоэмболических осложнений и стресс-язв желудочно-кишечного тракта, иммунозаместительную терапию, обезболивание, при необходимости ИВЛ.

**Показанием для проведения селективной сорбции ЛПС** служила эндотоксинемия. Концентрация эндотоксина в крови более 2 ед/мл (определялась ЛАЛ-тестом) являлась показанием к проведению селективной сорбции ЛПС.

**Показанием для проведения ГДФ** являлась почечная недостаточность, а также «внепочечные» показания – с целью снижения концентрации медиаторов воспаления.

В симпатомиметической поддержке нуждались больные с септическим шоком – 35 больных (8 человек в 1 группе, 14 во 2 группе и 13 человек в 3 группе соответственно). Применялся дофамин, норадреналин или их комбинация под контролем среднего артериального давления, ЧСС и центрального венозного давления.

У 36 больных был диагностирован ОРДС непрямого генеза, потребовавший проведения ИВЛ (8 в 1 группе, 12 в 2 группе, 13 в 3 группе). При подборе параметров вентиляции учитывались значения необходимого положительного давления в конце выдоха, статического комплайенса легких.

У всех больных, включённых в исследование, развивалась гастроинтестинальная недостаточность. Основным проявлением ее были парез желудка и кишечника, перитонеальная экссудация, эрозивно-язвенные повреждения слизистой ЖКТ, рецидивирующие кровотечения. Для коррекции гастроинтестинальной недостаточности применяли блокаторы «протонной помпы», спазмолитики, ферменты. В лечении АС в послеоперационном периоде придерживались раннего зондового питания для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, регенерации энтероцитов и нормализации всасывательной функции ЖКТ.

### **Методы исследования**

Всем больным проводилась комплексная оценка состояния с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Для полуколичественного обнаружения прокальцитонина применялся иммунохроматографический экспресс-тест BRAMS PCT-Q фирмы В·R·А·Н·М·S Aktiengesellschaft (Германия), длительность исследования составляла 30 мин. Для количественного анализа на прокальцитонин применялись наборы Procalcitonin Human ELISA Kit производства RayBiotech на интегрированной лабораторной системе ARCHITECT ci8200 (Abbott, США) для иммунохимических и биохимических исследований.



Для определения концентрации эндотоксина проводился количественный анализ (ЛАЛ-тест) в основе которого лежит реакция взаимодействия эндотоксина и лизата амёбоцитов крови краба рода *Limulus*. В ходе реакции эндотоксин вызывает помутнение лизата и образование геля. Концентрация эндотоксина измерялась иммунотурбидиметрическим методом в единицах эндотоксина на 1 мл.

Клинический анализ крови проводился на гематологическом анализаторе импедансного метода измерения по Культеру ADVIA 60 (Siemens, Германия) с реагентным картриджем TimePac, а также анализатором 5DIFF «ADVIA-2120i» с модулем окраски мазков (Siemens, Германия), метод детекции – двухмерное лазерное светорассеяние.

КЩС, газовый состав крови, электролиты, глюкоза и гематокрит в цельной крови определялись на портативном автоматическом анализаторе ABL 80 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания) методом потенциометрии и амперометрии.

Для изучения биохимических показателей проводились спектрофотометрические, турбодиметрические и потенциометрические тесты на автоматическом биохимическом анализаторе выборочного действия ADVIA 1200 (Siemens, Германия).

Для определения показателей свёртывающей системы крови выполнялся клоттинговый тест на нефелометрическом коагулометре Sysmex CA-50 (Sysmex Corporation, Япония).

Видовая идентификация микроорганизмов (турбидиметрия) и определение их антибиотикочувствительности (колориметрия) проводилась на бактериологическом анализаторе Vitek 2 (bioMérieux, Франция) и автоматизированном фотометре BBL Crystal AutoReader (Becton Dickinson, США).

Для бактериологического исследования проводили заборы биологических сред (кровь, мокрота, моча, отделяемое из полостей). Для исследования крови применяли питательные среды во флаконах «Bactec® Plus™ Anaerobic/F Medium», «Bactec® Plus™ Aerobic/F Medium», «Bactec™ Mucosis-IC/F» («Becton Dickinson», США) с последующей инкубацией флаконов в автоматической системе для культивирования микроорганизмов «Bactec 9120» («Becton Dickinson», США). Рост возбудителя определялся по изменению физико-химических свойств культуральной среды с последующей верификацией возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам на специальных дисках. Забор крови для микробиологического исследования производили по правилам асептики из периферических вен до начала антибактериальной терапии и в ходе лечения при необходимости смены антибиотикотерапии. Предварительные результаты исследования получали через 48-72 ч.

Для определения источника инфекции применялись методы визуализации, как прикроватные – рентгенография, ультразвуковое исследование мягких тканей, органов брюшной полости, плевральных полостей, так и более сложные – компьютерная томография, селективная ангиография.

### **Изучение тканевой перфузии**

Оценка тканевой перфузии выполнялась методом ультразвуковой флоуметрии, основанной на эффекте Допплера с использованием волн 660 Нм, так как данная длина волны позволяет определять линейную и объемную скорости в зоне микроциркуляторного кровотока. Исследование микроциркуляции проводилось на отечественном доплерографе ультразвуковом компьютеризированном для исследования кровотока ММ-Д-К (Минимакс-доплер-К), ООО СП «Минимакс», г.

Санкт-Петербург (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00810 от 18 сентября 2007 г.) с определением показателей микроциркуляции на ногтевом валике среднего пальца кисти. Нормальные значения взяты из работ Рахимовой Э.Н (2005 г, n=101), Ю.В Кухаренко (2009 г, n=112). Изменения средних значений параметров микроциркуляции (измеренных методом лазерной доплеровской флоуметрии) стенки тонкой кишки прямо коррелируют ( $r=0.649$ ;  $p<0.05$ ) с изменениями средних значений перфузии кожи [Косовских А.А., 2013]. Таким образом, применение данной технологии позволяет своевременно выявить нарушения микроциркуляции и вазомоторной функции эндотелия и проводить мониторинг у больных с системными и регионарными нарушениями кровообращения и в скрининговом режиме оценить состояние реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия.

Ультразвуковая доплерография проводилась больным 1 и 2 группы. Точками контроля были выбраны следующие: перед началом детоксикации, через 6 и через 12 ч с записью доплерограмм. Выбирались 3-4 комплекса без артефактов, затем проводилась обработка полученных результатов. Качественная оценка доплерограммы проводилась по её форме, соотношению элементов кривой, распределению частот в спектре, направлению кровотока, звуковым характеристикам доплеровского сигнала, т.е. визуальной и акустической картине полученного сигнала.

Производилась сравнительная оценка значений скоростных и объёмных показателей, полученных в процессе лечения. Анализ доплерограмм включал качественную и количественную оценку кривой скорости кровотока.

Количественная оценка кровотока основывалась на измеряемых параметрах доплерограммы (амплитуда, частота, распределение частот, импульсные вариации). Оценивали регистрируемые прибором скоростные показатели кровотока:

$V_{as}$  – максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости, (норма:  $0.724 \pm 0.012$  см/с)

$V_{am}$  – средняя скорость по кривой средней скорости, (норма:  $0.435 \pm 0.012$  см/с)

$V_{akd}$  – конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости; показатели объёмного кровотока (норма:  $0.405 \pm 0.025$  см/с)

$Q_{am}$  – средняя скорость объёмного кровотока по кривой средней скорости (мл/сек/см<sup>3</sup>) (норма:  $0.02 \pm 0.002$  мл/мин)

RI – индекс периферического сопротивления, или индекс Пурсело, отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения. Измеряется в условных единицах и рассчитывается по формуле

$RI = (V_s - V_d) / V_s$ , где  $V_s$  – максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости (огibaющей) в см/с,  $V_d$  – конечная диастолическая скорость по кривой максимальной скорости в см/с. (норма:  $0.735 \pm 0.05$ )

Оценивались количественные показатели микрокровотока, производилась сравнительная оценка значений скоростных и объёмных показателей, а также расчетных индексов периферического сопротивления, зарегистрированных до и во время лечения, на основе полученных данных оценивались изменения тканевой перфузии.

## Характеристика экстракорпоральной детоксикации

Продлённая ГДФ выполнялась на аппарате Multifiltrate (Fresenius) в режиме CVVHDF – Continuous Venovenous Hemodiafiltration. Субституат и диализирующий раствор имели идентичный состав официального приготовления в двухкомпонентной упаковке.

Табл. 4. Состав раствора для ГДФ после смешивания электролитного и бикарбонатного концентратов

Содержание компонентов в ммоль/л	
<b>Na</b>	140.0
<b>K</b>	4.0
<b>Ca</b>	1.85
<b>Mg</b>	1.0
<b>Cl</b>	112.7
<b>Glu</b>	5.0
<b>HCO<sub>3</sub></b>	37.0

Использовались сверхпроницаемые диализаторы Ultraflux EMiC<sub>2</sub> на основе полисульфоновой мембраны площадью 1.8 м<sup>2</sup> с объёмом заполнения 130 мл и расчётным коэффициентом просеивания по миоглобину 0.8. Во избежание риска рециркуляции в доступе максимальный кровоток не превышал 220 мл/мин, составляя не менее 200 мл/мин. Расход диализирующего раствора был аппаратно лимитирован и составлял во всех случаях 4800 мл/ч. Предельное отношение потоков кровь–субституат было ограничено требованиями безопасности постдилюционного замещения и составляло 4:1. Меньшее соотношение чревато гемолизом и преждевременным тромбозом экстракорпорального контура и поэтому не применялось, в то время как относительное снижение скорости замещения уменьшает эффективность конвекционного массопереноса. Скорость ультрафильтрации подбиралась индивидуально в процессе лечения в зависимости от тяжести состояния и потребностей больного.

Селективная гемосорбция осуществлялась на гемопроцессоре Hospal BSM-21sc. Скорость гемоперфузии через сорбционную колонку Alteco LPS Adsorber была равна 100 мл/мин.

Одновременное проведение ГДФ и сорбции ЛПС реализовано путём совмещения экстракорпоральных контуров. В качестве точек сопряжения использовано соединение за насосным сегментом, а также воздушная ловушка крови между насосным сегментом Multifiltrate и диализатором, что позволило избежать аварийной остановки гемоперфузии при срабатывании тревог высокого уровня в режиме CVVHDF (Рис. 1).

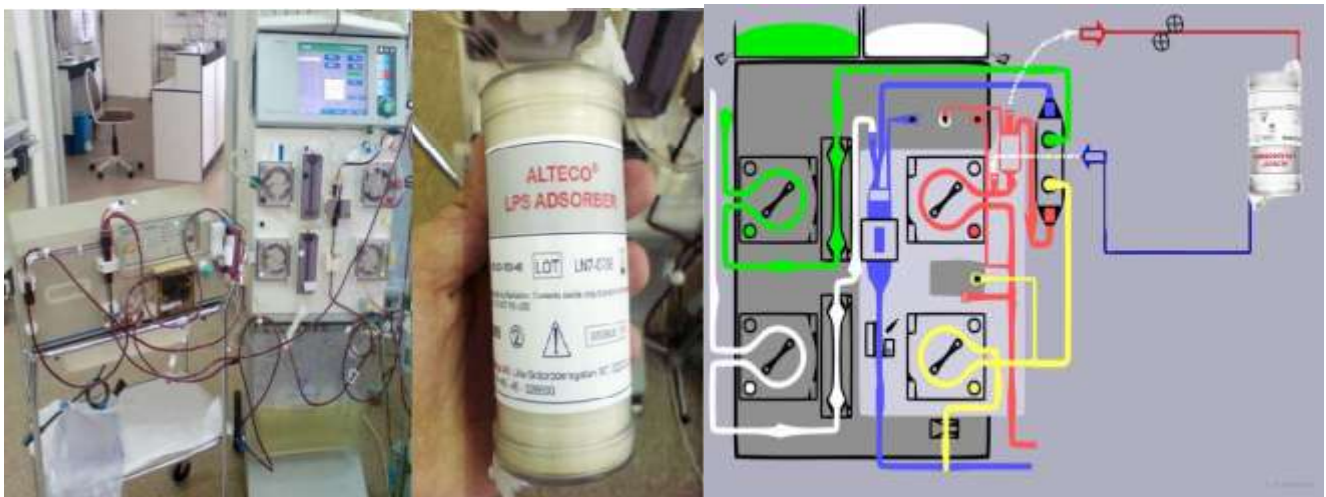


Рис. 1. Фотография и схема экстракорпорального контура при сочетанном проведении гемосорбции и ГДФ

Средняя продолжительность гемосорбции была равна  $3.57 \pm 1.18$  ч и не превышала 6 ч. Длительность ГДФ варьировала в зависимости от клинической необходимости и в среднем составила  $10.79 \pm 0.8$  ч.

Во избежание геморрагических осложнений и тромбообразования в экстракорпоральном контуре антикоагуляция достигалась продлённой инфузией гепарина в дозе 500-2000 ЕД в ч под контролем АЧТВ с достижением целевых значений 60-90 с. Исследование АЧТВ выполняли каждые 4 ч или через 2 ч после изменения скорости введения гепарина.

### Статистическая обработка результатов исследований

Учитывая небольшую численность больных в группах, сравнение средних значений показателей между группами и в динамике проводилось как параметрическими (представлены в виде «среднее  $\pm$  стандартное отклонение») так и непараметрическими методами (представлены как медиана и интерквартильный размах (25-ый и 75-ый процентиля). Учитывая небольшое число наблюдений в группах, для проверки статистических гипотез использовали параметрический Т-критерий для связанных выборок и непараметрические критерии (Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни). Для оценки качественных различий между выборками использовали точный критерий Фишера. При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового значения было принято значение  $p$  менее 0.05. Статистическая обработка материала произведена с использованием программного обеспечения SPSS, версия 22.0 (SPSS Inc.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Анализ исходных данных

Во всех группах исходно отмечались нарушения КЩС, которые носили схожий характер – отмечался ацидоз с дефицитом буферных оснований и повышением уровня лактата, что характерно для АС (Табл. 5).

Табл. 5. Исходные показатели КЩС

Параметры	Значения показателя в группах		
	1– я (n=23) (ГДФ+ЛПС)	2 – я (n=37) (ГДФ)	3 – я (n=42)
Лактат, ммоль/л	1.7 (1.43; 1.97)	1.8 (1.46; 2.1)	1.6 (1.42; 1.91)
pH	7.26 (7.19; 7.31)	7.24 (7.18; 7.3)	7.33 (7.25; 7.37)
BE, ммоль/л	-5.7 (-6.9; -4.7)	-5.7 (-6.8; -4.5)	-4.4 (-5.1; -2.9)

В качестве маркеров системного проявления инфекции регистрировался уровень лейкоцитов и прокальцитонин. Исходно у всех больных отмечался лейкоцитоз, повышенный уровень прокальцитонина и эндотоксина в крови. Достоверных различий между группами не было.

Табл. 6. Исходные значения маркеров воспаления

Параметры	Значения показателя в группах		
	1– я (n=23) (ГДФ+ЛПС)	2 – я (n=37) (ГДФ)	3 – я (n=42)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	17.2 (17.0; 19.2)	17.9 (17.0; 19.2)	16.9 (16.0; 19.1)
Нейтрофилы палочкоядерные	12.0 (10; 13)	12.2 (10;14)	11.5 (10;13)
Прокальцитонин, нг/мл	26 (21; 31)	22 (19.0;29)	20.2 (19.0;27.2)
Эндотоксин крови, ед/мл	5.9 (4.1; 6.2)	5.8 (3.9;6.1)	4.74 (3.8;6.1)

Средний балл по SOFA в первой контрольной точке составил 9.42 (9.0; 10.0) в 1 группе, 9.5 (9.1; 10.0) во 2 группе, 9.3 (9.0; 10.0) в 3 группе, статистических различий между группами не выявлено. Основной вклад в формирование баллов по шкале SOFA вносили нарушения со стороны почечной функции (Табл.7).

Табл. 7. Исходный уровень мочевины и креатинина

Параметры	Значения показателя в группах		
	1– я (n=23) (ГДФ+ЛПС)	2 – я (n=37) (ГДФ)	3 – я (n=42)
Креатинин, мкмоль/л	220 (170; 258)	217 (168; 240)	198 (157;240)
Мочевина, ммоль/л	12 (8; 17)	11 (7; 15,3)	11(8;14)
Суточный диурез, мл	1998(1800; 2200)	2004(1850; 2200)	2244(1870; 2300)

Диурез у больных обеих групп исходно был сохранен и составлял 1998(1800; 2200) мл в первой группе и 2004(1850; 2200)мл во второй группе, 2244(1870; 2300) мл в

третьей группе.

Количественные показатели тканевой перфузии до начала лечения в 1 и 2 группах представлены в таблице 8.

Табл. 8. Исходные значения показателей микрокровотока

Показатель тканевой перфузии	Значения показателя в группах	
	1-я (n=23) (ГДФ+ЛПС)	2-я (n=37) (ГДФ)
Vas, см/с	0.79 (0.37; 1.07)	0.82 (0.28; 1.2)
Vam, см/с	0.18 (0.12; 0.24)	0.17 (0.10; 0.24)
Vakd, см/с	0.20 (0.10; 0.27)	0.24 (0.16; 0.29)
Qam, мл/мин	0.01 (0.008; 0.012)	0.01 (0.006; 0.013)
RI, усл. ед.	1.01 (0.87; 1.07)	1.06 (0.95; 1.13)

Различий между группами по исходным показателям тканевой перфузии не отмечалось. У всех больных выявлено значимое снижение показателей микрокровотока: значения Vam составили 40%, а Qam – 30% от среднего значения данных параметров у здоровых людей.

Таким образом, у больных АС имеются выраженные нарушения тканевой перфузии в виде преимущественного снижения линейной скорости кровотока, снижения объемной скорости кровотока а также некоторого повышения периферического сосудистого сопротивления.

Всем больным проводили постоянный неинвазивный мониторинг гемодинамики.

Табл. 9. Исходные значения параметров системной гемодинамики

Параметры	Значения показателя в группах		
	1-я (n=23) (ГДФ+ЛПС)	2-я (n=37) (ГДФ)	3-я (n=42)
Среднее АД, мм рт. ст.	71 (70; 78)	71 (70; 77)	71 (70; 78)
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	110 (108; 126)	111 (100; 125)	100 (91; 119)
Применение вазопрессоров, чел.	8 (34%)	14 (37.8%)	13 (31%)
ЦВД, см вод. ст.	9.6 (4; 12)	9.8 (4; 13)	9.1 (3; 13)

Исходно у всех больных отмечалась тахикардия, показатели АДср и ЦВД находились в пределах нормальных значений. Показатели макрогемодинамики между группами не различались (Табл. 9). Следует отметить, что стабильные значения АДср у больных без развития септического шока во всех группах удавалось поддерживать благодаря инфузионной терапии. Тахикардия трактовалась как проявления интоксикации, которая вызывает компенсаторное напряжение работы сердечно-сосудистой системы.

Были установлены корреляционные связи между исходными показателями тканевой перфузии и уровнем эндотоксинемии: обнаружена слабая отрицательная

корреляция между  $Q_{am}$  и уровнем эндотоксинемии ( $r=-0.311$ ), а также между  $V_{am}$  и уровнем эндотоксинемии ( $r=-0.282$ ). Корреляции показателя  $RI$  с уровнем эндотоксинемии выявлено не было.

Таким образом, у больных АС отмечается достоверное снижение показателей тканевой перфузии, при этом показатели линейной и объёмной скорости кровотока тем ниже, чем более выражена степень эндотоксинемии.

Установлена отрицательная корреляционная связи между повышением уровня прокальцитонина крови и линейной скоростью кровотока ( $r= -0.51$ ), а также объёмной скоростью кровотока ( $r= -0.49$ ).

Не обнаружено связи между исходной степенью снижения параметров микроциркуляции и системной гемодинамикой. Это можно объяснить тем, что нарушение тканевой перфузии, которые являются неотъемлемым компонентом АС, зачастую опережают реакцию системной гемодинамики. Разобщение между макро- и микроциркуляцией определяет перспективы восстановления адекватной тканевой перфузии. Таким образом, нарушения микроциркуляции, являясь одним из ведущих механизмов циркуляторной гипоксии при сепсисе, зачастую опережают дестабилизацию системной гемодинамики. В связи с этим необходимо на всех этапах лечения тщательно контролировать перфузию тканей как критерий эффективности проводимого лечения.

Обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь между исходным снижением тканевой перфузии за счет снижения линейной скорости кровотока и тяжести состояния больных, оцененной по шкале АРАСНЕ II ( $r= -0.297$ ). Данное наблюдение позволяет сделать вывод, что, несмотря на ограниченную ценность прогностических шкал для индивидуального прогноза заболевания, тяжесть состояния, выраженная в баллах, соответствует степени расстройств микроциркуляции.

### Анализ результатов, полученных в процессе лечения с применением методов экстракорпоральной детоксикации.

В процессе лечения всем больным, которым применялись экстракорпоральные методы лечения (1 и 2 группа,  $n=60$ ) проводили постоянный неинвазивный мониторинг гемодинамики. Регистрировались показатели: срАД, ЧСС, ЦВД. Точками контроля были выбраны: начало лечения, 6 и 12 ч (Табл.10).

Табл. 10. Гемодинамические эффекты экстракорпоральных методов лечения

Параметры	Значения показателя в группах на этапах исследования					
	1- я (ГДФ+ЛПС) (n=23)			2- я (ГДФ) (n=37)		
	Исходно	6 ч	12 ч	Исходно	6 ч	12ч
Среднее АД, мм рт.ст.	71 (70; 78)	71(70; 79)	72 (70; 80)	71 (70; 77)	71(70; 79)	71 (70;79)
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	110(108; 126)	90(84;100) *	83(78;100)*	111(100;125)	100(98;119)	92(83;99)*
Вазопрессоры	8 чел. (34%)	3 чел. (13%) <sup>+</sup>	3 чел. (13%) <sup>+</sup>	14 чел. (37.8%)	13 чел. (35.1%)	9 чел. (24.3%)
ЦВД, см вод. ст.	9.6 (4; 12)	9.2 (4; 12)	9.2 (4; 11)	9.8 (4; 13)	9.1 (4; 12)	9.2 (4; 12)

\*Достоверность различий в сравнении с исходными значениями ( $p<0.05$ ).

<sup>+</sup>Достоверность различий в сравнении с исходными значениями (односторонний критерий, угловое преобразование Фишера)

По данным табл. 10 значимые изменения отмечаются в обеих группах. При одинаковых значениях ЧСС в исходе отмечено снижение тахикардии, однако в 1 группе значимые изменения наблюдались раньше, чем во 2 группе. Снижение ЧСС на 18% уже через 6 ч от начала лечения регистрировалось в 1 группе, а через 12 ч – на 24% от исходных значений. Во 2 группе отмечено менее значительное снижение ЧСС (на 18%) и более отсроченное по времени (через 12 ч от начала лечения).

Статистически значимых изменений ЦВД и срАД у больных, не получавших адреномиметической поддержки, в процессе лечения не отмечалось.

Наиболее существенным подтверждением детоксикационного воздействия со стороны системной гемодинамики в обеих группах у больных без септического шока служило достоверное уменьшение тахикардии. Снижение тахикардии оказывает благоприятное влияние на системную гемодинамику, улучшая кровенаполнение сосудов, а также снижая нагрузку на сердце.

В то же время при септическом шоке, требующим вазопрессорной поддержки, отмечена другая картина: у всех больных в ходе лечения удалось снизить дозы вазопрессоров (через 6 ч в 1 группе, и через 12 ч во 2 группе), или прекратить введение вазопрессоров (5 из 8 в 1 группе и 5 из 14 во 2 группе). Данный эффект можно объяснить удалением из системного кровотока веществ с вазоплегической активностью: в 1 группе преимущественно за счет элиминации ЛПС, а в случае изолированного применения ГДФ, где подобный эффект отсрочен, вероятнее всего, за счет элиминации медиаторов цитокинового каскада.

Таким образом, наиболее существенное влияние на системную гемодинамику в исследуемых группах отмечено при септическом шоке – у 62% больных в 1 группе, и у 35% больных во 2 группе удалось стабилизировать артериальное давление в течение 12 ч, что позволило отказаться от вазопрессорной поддержки. Также в обеих группах у больных с менее выраженным эффектом удалось снизить дозы вазопрессоров, однако с учетом того, что применялись разные препараты в индивидуально подобранных дозировках, можно отметить лишь общую тенденцию.

В процессе лечения всем больным, получавшим экстракорпоральные методы лечения, оценивали тканевую перфузию с помощью высокочастотного ультразвукового Допплера датчика 25 МГц. Точками контроля, как и в случае мониторинга системной гемодинамики, выбраны: начало процедуры, 6 и 12 ч от начала лечения.

Спектрограммы анализировали по качественным и количественным характеристикам.

В ходе проведения экстракорпорального лечения в 1 группе линейные показатели скоростей кровотока постепенно увеличивались, а через 12 ч достигали нормальных значений. Как видно из таблицы 11, во время селективной сорбции ЛПС происходило увеличение  $Q_{am}$  и  $V_{am}$  на фоне некоторого снижения  $RI$ , что говорит о значимом улучшении тканевой перфузии. Основной рост линейной объемной скорости кровотока наблюдался через 6 ч от начала лечения, в то время как периферическое сопротивление снижалось постепенно и более равномерно. Вероятнее всего, значимый рост скоростных показателей кровотока связан с удалением эндотоксина, в то время как эффект ГДФ направлен на элиминацию медиаторов воспаления, что закрепляет полученный результат и способствует восстановлению сосудистого тонуса.



Табл. 11. Изменение показателей тканевой перфузии в результате сочетания ГДФ и селективной сорбции ЛПС.

Показатель МЦ	Значения показателей на этапах исследования		
	Исходно	Через 6 ч	Через 12 ч
<b>Vas, см/с</b>	0.79 (0.37; 1.07)	1.08 (0.98; 1.27)	1.11 (1.0; 1.3)*
<b>Vam, см/с</b>	0.18 (0.12;0.24)	0.36 (0.28; 0.42)*	0.46 (0.32;0.57)*
<b>Vakd, см/с</b>	0.20 (0.10; 0.27)	0.28 (0.20; 0.41)*	0.4 (0.32;0.52)*
<b>Qam, мл/мин</b>	0.01 (0.008;0.012)	0.020 (0.013;0.027)*	0.022 (0.015;0.035)*
<b>RI, усл. ед.</b>	1.01 (0.87;1.07)	0.84 (0.74;0.96)	0.68 (0.54;0.89)*

\*Достоверность различий в сравнении с исходными значениями (p<0.05).

У больных 2 группы зафиксирован схожий положительный эффект: показатели линейных и объемных скоростей кровотока выросли, а периферическое сопротивление снизилось, однако эффект был менее значимый – через 12 ч сохранялись признаки нарушения тканевой перфузии. Показатель периферического сопротивления RI, наоборот, значительно снизился по сравнению с исходным значением уже через 6 ч, и эта тенденция сохранялась до конца лечения.

Отметим, что улучшение тканевой перфузии протекало медленнее, чем в 1 группе – увеличение показателей микрокровотока происходило плавно, постепенно достигая максимума к окончанию операции ГДФ (Табл. 12).

Табл. 12. Изменение показателей тканевой перфузии в результате ГДФ во 2 группе

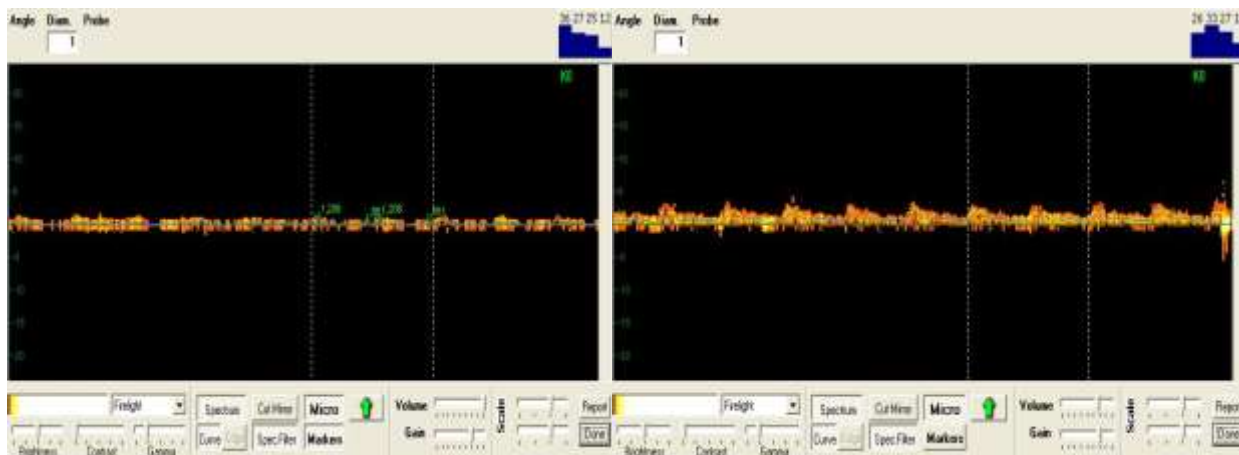
Показатель МЦ	Значения показателей на этапах исследования		
	Исходно	Через 6 ч	Через 12 ч
<b>Vas, см/с</b>	0.82 (0.28; 1.2)	0.91 (0.44; 1.05)	1.07 (0.78; 1.26)*
<b>Vam, см/с</b>	0.17 (0.10; 0.24)	0.22 (0.13; 0.26)	0.42 (0.39;0.52)*
<b>Vakd, см/с</b>	0.24 (0.16;0.29)	0.31 (0.19;0.39)*	0.4 (0.35;0.51)*
<b>Qam, мл/мин</b>	0.01 (0.006;0.013)	0.014 (0.007;0.019)	0.02 (0.013;0.026)*
<b>RI, усл. ед.</b>	1.06 (0.95;1.13)	0.85 (0.75;0.94)	0.56 (0.49;0.81)*

\*Достоверность различий в сравнении с исходными значениями (p<0.05)

Отсроченные эффекты гемодиализации, вероятнее всего, связаны с тем, что удаление медиаторов воспаления происходит постепенно, и позитивное влияние на микроциркуляцию может быть отсрочено по времени.

При качественном анализе спектрограмм отмечался схожий эффект в обеих группах. В процессе детоксикации происходила нормализация спектральной картины периферического кровотока. Преобладающий в начале лечения венозный компонент (светлая часть спектра) постепенно заменялся артериальным. Изменение спектральной картины происходило вследствие исчезновения патологического артериоло-веноулярного

шунтирования к окончанию лечения, что объясняет увеличение показателей линейных скоростей кровотока и рост объёмной скорости кровотока, а также уменьшение индекса периферического сопротивления. Появление систолических пиков говорит о появлении пульсации в результате увеличения ударного объёма, что способствует улучшению циркуляции по микрососудам (Рис. 2).



а) спектрограмма больного с АС перед проведением экстракорпорального лечения

б) спектрограмма после завершения селективной сорбции ЛПС в сочетании с ГДФ

Рисунок 2. Типичная доплерографическая кривая при АС

Таким образом, как при применении изолированной ГДФ, так и при сочетании методик, отмечается статистически значимое улучшение тканевой перфузии, однако в 1 группе результат отмечается быстрее и оказывается более выраженным, чем во 2 группе.

Изменение уровня эндотоксинемии, определяемое в процессе лечения, представлено в таблице 13.

Табл. 13. Изменение значения ЛАЛ-теста в результате детоксикации

**Значения ЛАЛ-теста в группах на этапах исследования, ед/мл**

1 – я (ГДФ+ЛПС)			2 – я (ГДФ)		
Исходно	6 часов	12 часов	Исходно	6 часов	12 часов
5.9(4.1;6.2)	2.3(1.0;3.2)*	1.2(0.5;1.6)*	5.8 (3.9;6.1)	4.7(3.8;5.9)	2.7 (1.2;3.1)*

\*Достоверность различий в сравнении с исходными значениями ( $p < 0.05$ )

В обеих группах отмечается снижение уровня эндотоксина. В 1 группе через 6 ч снижение данного параметра составило 61% от исходных значений, а через 12 ч достигло 80%. Максимальная степень снижения эндотоксинемии отмечается через 6 ч, и в последующие 6 ч также наблюдается тенденция к снижению, так как ГДФ способствует удалению средних молекул, а значит и фрагментов ЛПС, попадающих в среднемoleкулярный спектр.

Во 2 группе с учетом неселективности методики в отношении эндотоксина, отмечено снижение эндотоксина через 6 ч на 21%, а через 12 ч – на 52%, причём данные

изменения происходят более плавно и равномерно, чем при селективной гемосорбции.

Нарушения КЩС носили схожий характер для больных обеих групп – отмечался ацидоз с дефицитом буферных оснований, что характерно для АС. В обеих группах наступала нормализация КЩС (табл. 14).

Табл. 14 Динамика показателей КЩС

Показатель	Значения показателя в группах на этапах исследования					
	1– я (n=23) (ГДФ+ЛПС)			2– я (n=37) (ГДФ)		
	исходно	6 часов	12 часов	исходно	6 часов	12 часов
Лактат	1.7 (1.43; 1.97)	1.44 (1.36; 1.81)	0.54 (0.32; 0.88)*	1.6 (1.42; 1.91)	1.4 (1.3; 1.8)	0.6 (0.3; 0.9)*
pH	7.26 (7.19; 7.31)	7.42 (7.38; 7.46)*	7.4 (7.38; 7.42)*	7.33 (7.25; 7.37)	7.32 (7.23; 7.39)	7.39 (7.37; 7.42)*
BE	-5.7 (-6.9; -4.7)	-3.3 (-3.9; -1.6)*	1 (0.6; 1.4)*	-4.4 (-5.1; -2.9)	-2.4 (-3.2; -1.8)*	1.16 (0.9; 2.1)*

\*Достоверность различий в сравнении с исходными значениями (p<0.05)

Данная картина косвенно свидетельствует об улучшении тканевого обмена в результате проводимого лечения (Табл. 14).

Табл. 15. Динамика маркеров воспаления

Показатель	Значения показателя в группах на этапах исследования					
	1– я (n=23) (ГДФ+ЛПС)			2– я (n=37) (ГДФ)		
	Исходно	6 часов	12 часов	Исходно	6 часов	12 часов
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л	17.2(17; 19.2)	16.3(14; 17)	12(10; 14)*	17.9(17; 19.2)	15.9(14; 17)	12.8 (10; 14)*
Прокальцитонин, нг/мл	26(21; 31)	21.6(19; 25)	5.2(3; 9)*	22 (19; 29)	22(18; 25)	4.2(3; 8)*

\*Достоверность различий в сравнении с исходными значениями (p<0.05)

В обеих группах зафиксировано снижение лейкоцитов крови и прокальцитонина, степень снижения в контрольных точках (6 ч, 12 ч от момента начала детоксикации) без статистически значимых отличий между группами (Табл. 15).

Средний балл по шкале SOFA, оцениваемый в динамике перед эфферентным лечением и через 24 ч, снижался в обеих группах, преимущественно за счет улучшения почечной функции: в 1 группе средний балл по шкале SOFA снизился с 9.42 (9.0; 10.0) до 9.08 (8.7; 9.6), во 2 группе - с 9.5 (9.1; 10.0) до 9.16 (8.9; 9.8). Достоверных отличий в динамике этого показателя между группами не выявлено.

Отмечены корреляционные связи между степенью снижения уровня эндотоксинемии по отношению к исходному и линейной скорости кровотока (r=0.8), подобная связь наблюдается между уровнем эндотоксинемии и объемной скоростью кровотока (r=0.58). Таким образом, при снижении уровня эндотоксина крови при АС показатели тканевой перфузии улучшаются (Рис. 3).

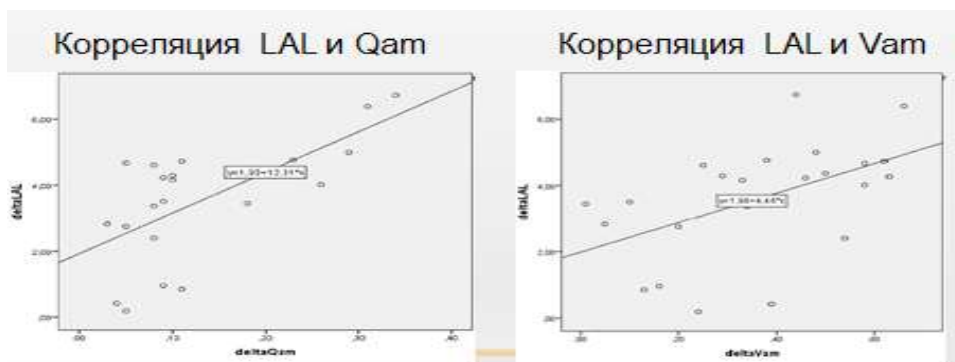


Рис. 3. Зависимость между уровнем эндотоксина и скоростными показателями кровотока

Анализируя применяемые методы детоксикации, можно отметить большее влияние сочетанного применения методов детоксикации. При этом стоит отметить, что при проведении ГДФ, чем более продолжительная процедура, тем больше повышаются скоростные показатели микрокровотока. Таким образом, анализ тканевой перфузии может служить методом контроля эффективности проводимого лечения – длительность проведения процедуры можно регулировать, ориентируясь на показатели микрокровотока.

Со стороны системной гемодинамики отмечены слабая корреляционная связь между снижением ЧСС и снижением ЛПС в крови ( $r=0.416$ ), что говорит о кардиотоксическом действии эндотоксина.

В 1 и 2 группах у больных без развития септического шока показатели тканевой перфузии в результате детоксикации улучшаются, а показатели сРАД и ЦВД достоверно не меняются, что свидетельствует об отсутствии корреляции между данными показателями. Отмечена слабая отрицательная корреляционная связь между изменением ЧСС и  $V_{am}$  ( $r=-0.31$ ), а также между ЧСС и  $Q_{am}$  ( $r=-0.29$ ).

Таким образом, достоверной связи между изменением центральной гемодинамикой и тканевой перфузии не установлено.

При проведении гемодиализации и селективной сорбции ЛПС улучшаются показатели перфузии тканей, что позволяет улучшить транспорт кислорода и снизить проявления тканевой гипоксии, а также снизить нагрузку на миокард путем уменьшения тахикардии.

### Клинические исходы

Наибольшая выживаемость была достигнута в 1 группе и составила 60.8% (14 случаев из 23 больных), что достоверно отличается от 3 группы, где не применялись методы экстракорпорального лечения. Во 2 группе выживаемость оказалась равной 51.3% (19 случаев из 37 больных). В 3 группе выживаемость составила 33,3% (14 из 42 больных), что объясняется прогрессированием сепсис-индуцированной ПОН.

Таким образом, сочетанное применение ГДФ и селективной сорбции ЛПС обосновано с патогенетической позиции и дает наилучшие результаты в лечении АС

### ВЫВОДЫ

1. При абдоминальном сепсисе доказано снижение показателей тканевой перфузии в зависимости от концентрации эндотоксина - показатели линейной и объёмной скорости кровотока тем ниже, чем более выражена эндотоксинемия.

2. Гемодиализация и селективная сорбция липополисахарида оказывают позитивное влияние на гемодинамику, наиболее существенно проявляющуюся в виде снижения тахикардии. Сочетанное применение гемодиализации и селективной сорбции липополисахарида позволяет стабилизировать системную гемодинамику со снижением потребности в адреномиметической поддержке вплоть до полного ее прекращения.
3. Сочетанное проведение гемодиализации и селективной сорбции липополисахарида при абдоминальном сепсисе приводит к улучшению тканевой перфузии в виде повышения объемной скорости кровотока и линейной скорости кровотока, что коррелирует со снижением уровня эндотоксина в крови ( $r=0.8$  и  $r=0.58$ , соответственно).
4. Проведение гемодиализации и селективной сорбции липополисахарида приводит к снижению тяжести состояния больных с абдоминальным сепсисом в течение первых суток лечения – снижение баллов по шкале SOFA в 1 группе средний балл по шкале SOFA снизился с 9.42 (9.0; 10.0) до 9.08 (8.7; 9.6)
5. При оценке клинических исходов получены наилучшие результаты при сочетанном лечении с применением гемодиализации и селективной сорбции липополисахарида – 14-дневная выживаемость составила 60.8% (14 из 23 больных)

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При абдоминальном сепсисе показано проведение экстракорпоральных методов детоксикации: гемодиализации и селективной сорбции липополисахарида.
2. Оценка тканевой перфузии методом ультразвуковой доплеровской флоуметрии позволяет контролировать эффективность экстракорпорального лечения у больных с абдоминальным сепсисом.
3. Сочетанное применение гемодиализации и селективной сорбции липополисахарида улучшает клиническое течение абдоминального сепсиса, и эффект наблюдается уже в течение 24 ч от начала экстракорпорального лечения.

### **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Хорошилов С. Е., Никулин А. В., Тарасова Е. С. Гемодинамические эффекты селективной гемосорбции при септическом шоке // *Общая реаниматология*. - 2012. – Том 8 № 5/2. – С. 75.
2. Хорошилов С. Е., Никулин А. В., Тарасова Е. С. Восстановление транспортных свойств альбумина в результате альбуминового диализа у больных с острой печёночной недостаточностью // *Общая реаниматология*. - 2012. – Том 8 № 5/2. – С. 76.
3. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Тарасова Е.С. Влияние сорбции эндотоксина на центральную гемодинамику при септическом шоке // *Сборник материалов VII международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии»*. – 2010. – Москва.
4. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Влияние селективной гемосорбции на тканевую перфузию при абдоминальном сепсисе // *Сборник материалов XVII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»*, 19-20 ноября 2015 г., Москва. – С. 16.

5. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Сравнение различных гемофильтров с различной проницаемостью в лечении абдоминального сепсиса // Сборник материалов XVII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях», 19-20 ноября 2015 г., Москва. – С. 90.
6. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса // Общая реаниматология. - 2015. – Т. 11. № 5. – С. 45-66.
7. Хорошилов С. Е., Никулин А. В., Бажина Е. С. Влияние экстракорпоральной детоксикации на тканевую перфузию при септическом шоке // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Том 60. – № 5. – С. 65-67.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

BE – base excess, избыток оснований  
АД – артериальное давление  
АС – абдоминальный сепсис  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ГД – гемодиализ  
ГДФ – гемодиафильтрация  
ГФ – гемофильтрация  
КЩС – кислотно-щелочное состояние  
ЛАЛ – лимулус амёбоцитный лизатный тест  
ЛПС – липополисахарид  
ПОН – полиорганная недостаточность  
ЧД – частота дыхания  
ЧСС – частота сердечных сокращений