

Наряду с внедрением новых экспресс-методов дополнительно повысить эффективность микробиологической диагностики возможно путем внедрения лабораторной информационной системы с удаленным доступом, что позволяет врачу-бактериологу по необходимости получать и передавать клиницистам требуемую для лечения больных информацию, не ограничиваясь рамками рабочего времени.

REFERENCES. * ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar A., Ellis P., Arabi Y., Roberts D., Light B., Parrillo J. et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. *Chest*. 2009; 136 (5): 1237–48.
2. Dellinger R., Levy M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165–228.
3. Rudnov V.A., Bel'skiy D.V., Dekhnich A.V. The RIORITa Study Group. Infections in Russian ICUs: Results of the Nationwide Multicenter Study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 4: 294–303. (in Russian)
4. Thompson D.S. Estimates of the rate of acquisition of bacteraemia and associated excess mortality in a general intensive care unit: a 10 year study. *J. Hosp. Infect.* 2008; 69 (1): 56–61.
5. Tissari P., Zumla A., Tarkka E., Mero S., Savolainen L., Vaara M. et al. Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study. *Lancet*. 2010; 375 (9710): 224–30.
6. Popov D.A., Vostrikova T.Yu. The first experience of using the PCR method in real-time to diagnose bacteremia in the postoperative period of cardiac surgery patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 8: 49–52. (in Russian)
7. Popov D.A., Ovseenko S.T., Vostrikova T.Yu. Rapid method for identifying pathogens bacteremia using the method of gas chromatography-mass spectrometry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 5: 54–8. (in Russian)
8. Wüppenhorst N., Consoir C., Lörch D., Schneider C. Direct identification of bacteria from charcoal-containing blood culture bottles using matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31 (10): 2843–50.
9. Mestas J., Felsenstein S., Bard J.D. Direct identification of bacteria from positive BacT/ALERT blood culture bottles using matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 80 (3): 193–6.
10. Monteiro J., Inoue F.M., Lobo A.P., Sugawara E.K., Boaretti F.M., Tufik S. Fast and reliable bacterial identification direct from positive blood culture using a new TFA sample preparation protocol and the Vitek MS system. *J. Microbiol. Meth.* 2015; 109: 157–9.
11. Kostrzewa M., Sparbier K., Maier T., Schubert S. MALDI-TOF MS: an upcoming tool for rapid detection of antibiotic resistance in microorganisms. *Proteom. Clin. Appl.* 2013; 7 (11–12): 767–78.
12. Machen A., Drake T., Wang Y. Same Day Identification and full panel antimicrobial susceptibility testing of bacteria from Positive blood culture bottles made possible by a combined lysis-filtration method with MALDI-TOF VITEK mass spectrometry and the VITEK2 system. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e87870.

* * *

- *3. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Исследовательская группа РИОРИТа. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 4: 294–303.
- *6. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Первый опыт применения метода ПЦР в режиме реального времени для диагностики бактериемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 8: 49–52.
- *7. Попов Д.А., Овseenko С.Т., Вострикова Т.Ю. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 5: 54–8.

Received. Поступила 28.04.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.94-02:616.12-089]-085.382.015.2:615.246.2

Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Кротенко Н.П., Попов Д.А., Плющ М.Г., Гордеев С.Л., Рогольская Е.А.

НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135

Цель исследования – клиническая и лабораторная оценка безопасности и эффективности совместного использования в едином контуре методик селективной ЛПС-адсорбции с применением картриджей с иммобилизованным на волокнах полимиксином В и процедуры комбинированной плазмифльтрации и адсорбции (CPFA) у больных тяжелым сепсисом после операций на сердце и сосудах. Материал и методы. Обследовано 40 взрослых пациентов с тяжелым сепсисом после кардиохирургических операций. В 1-ю группу вошли 20 пациентов, которым в комплексе интенсивной терапии были выполнены по 2 сочетанные процедуры селективной ЛПС-адсорбции и CPFA в едином контуре. Контрольную группу (2-ю) составили 20 пациентов, которым проводили стандартную комплексную интенсивную терапию сепсиса. Критериями включения были клинические и лабораторные показатели сепсиса (уровень активности эндотоксина ЕАА выше 0,6; прокальцитонин более 2 нг/мл). Результаты. У пациентов 1-й группы мы диагностировали увеличение среднего АД на 12% ($p = 0,001$), индекса оксигенации на 36% ($p = 0,004$), уменьшение лейкоцитоза ($p = 0,01$) и значительное снижение температуры тела ($p = 0,0001$). Также зарегистрировано снижение показателей активности эндотоксина ЕАА на 35% ($p = 0,0003$), уровня прокальцитонина на 55% ($p = 0,005$). В контрольной группе были обнаружены достоверные изменения уровня лейкоцитов, прокальцитонина и температуры. 28-Дневная выживаемость составила 65 и 35% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,11$). Вывод. Совместное использование ЛПС-адсорбции и CPFA в едином экстракорпоральном контуре в составе комплексной интенсивной терапии является безопасным и эффективным методом лечения тяжелого сепсиса.

Ключевые слова: тяжелый сепсис; эндотоксин; селективная ЛПС-адсорбция; селективная гемоперфузия; полимиксином-В (PMX); CPFA; кардиохирургия.

Для цитирования: Анестезиология и реаниматология. 2015; 60 (5): 75-80.

THE NEW CONCEPT OF COMBINED USE OF EXTRACORPOREAL BLOOD CORRECTION IN COMPLEX INTENSIVE THERAPY OF SEVERE SEPSIS IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY

Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Krotenko N.P., Popov D.A., Plyusch M.G., Gordeev S.L., Rogalskaya E.A.

Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow, Russian Federation

Objective: Clinical and laboratory evaluation of the safety and efficacy of combined application of LPS selective adsorption (using cartridges with immobilized polymyxin B on fibers) and plasma filtration and adsorption (CPFA)

in patients with severe sepsis after surgery on the heart and blood vessels. Material and methods: The study involved 40 adult patients with severe sepsis after cardiac surgery. Group 1 included 20 patients who received the combined therapy with LPS-selective adsorption and CPFA in a single circuit. The control group 2 consisted of 20 patients who received the standard complex intensive therapy of sepsis. Inclusion criteria were clinical and laboratory indices of sepsis (EAA endotoxin activity level above 0.6; procalcitonin 2 ng/ml). Results: Patients in Group 1 had an increase in mean arterial pressure by 12% ($p = 0,001$), the oxygenation index of 36% ($p = 0,004$), leukocytosis reduction ($p = 0,01$) and a significant decrease in body temperature ($p = 0,0001$). We also registered declines of EAA endotoxin activity by 35% ($p = 0,0003$) and Procalcitonin by 55% ($p = 0,005$). Patients of the control group had no significant change in the level of white blood cells, procalcitonin, and temperature. 28-day survival rate was 65 and 35% in the 1st and 2nd groups, respectively ($p = 0,11$). Conclusion: Combination of LPS adsorption and CPFA in a single extracorporeal circuit in the complex intensive therapy is a safe and effective treatment of severe sepsis.

Key words: severe sepsis, endotoxin, Selective adsorption of LPS, selective hemoperfusion, polymyxin-B (PMX), CPFA, cardiac surgery.
Citation: *Anesteziologiya i reanimatologiya. 2015; 60 (5): 75-80. (in Russ.)*

Сепсис и тяжелый сепсис являются одной из самых распространенных причин летальности у пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии [1]. Рост случаев сепсиса продолжается в связи с общим старением населения, увеличением тяжести хронических заболеваний, широким использованием химиотерапии и иммуносупрессивных препаратов, более частым применением инвазивных медицинских технологий [2, 3]. Хотя развитие интенсивной терапии обусловило снижение сепсисассоциированной летальности, отмечается рост общего числа пациентов с сепсисом в ОРИТ [4, 5].

Проблема интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у пациентов кардиохирургического профиля остается актуальной. При сравнительно невысокой частоте сепсиса после кардиохирургических операций (0,38–2%) он обуславливает увеличение пребывания пациентов в ОРИТ, высокую летальность, рост стоимости лечения в отличие от остальной хирургической группы пациентов [6].

Эндотоксин грамотрицательных бактерий, являясь триггерной молекулой тяжелого сепсиса, инициирует системный воспалительный ответ с массивным выбросом медиаторов воспаления, активацией факторов системы гемостаза, комплемента. Результатом этого является дисрегуляция иммунной системы и развитие полиорганной недостаточности. Поэтому терапевтическая стратегия при тяжелом сепсисе должна быть направлена, с одной стороны, на элиминацию эндотоксина как причину развития сепсиса, а с другой – на удаление медиаторов воспаления с восстановлением иммунного гомеостаза, замещением функций пораженных органов и систем.

Для решения этой задачи многими исследователями предлагались различные методы молекулярной гемокоррекции в рамках комплексной интенсивной терапии [7]. В настоящем исследовании предложена принципиально новая схема экстракорпоральной терапии сепсиса – сочетание селективной адсорбции эндотоксина и комбинированной плазмофильтрации и адсорбции в едином контуре. Изучая публикации по базе US National Library of Medicine National Institutes of Health мы не нашли сообщений об аналогичном применении этих методов.

Цель исследования – клиническая и лабораторная оценка безопасности и эффективности совместного использования в едином контуре методик селективной ЛПС-адсорбции с применением картриджей с иммобилизованным на волокнах полимиксином В и процедуры комбинированной плазмофильтрации и адсорбции (CPFA) у больных с тяжелым сепсисом после операций на сердце и сосудах.

Материал и методы. В период с 2010 по 2014 г. обследовано 40 пациентов после реконструктивных операций на сердце и сосудах, послеоперационный период которых осложнился развитием тяжелого грамотрицательного сепсиса. Критериями включения в исследование были возраст пациента > 18 лет, клинические признаки тяжелого сепсиса, лабораторные показатели эндотоксемии (уровень активности эндотоксина – EAA > 0,6), уровень прокальцитонина (PCT) > 2 нг/мл. Из исследования были исключены пациенты с продолжающимся кровотечением или высоким риском его развития, несанированным очагом хирургической инфекции, терминальной сердечно-сосудистой недостаточностью (ФВ_{лж} < 25%, АД_{ср} < 60

мм рт. ст., при зависимости от адреналина в дозе > 0,2 мкг/кг/мин, норадrenalина > 0,3 мкг/кг/мин) и тяжестью состояния по шкале APACHE II > 32.

Комплексная интенсивная терапия сепсиса у всех пациентов соответствовала рекомендациям Кампании «Переживем сепсис» (Surviving Sepsis Campaign) [8]. Все пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам 1-й группы ($n = 20$) в комплексе интенсивной терапии сепсиса применялась сочетанная экстракорпоральная терапия в едином контуре: гемоперфузия с использованием картриджей Toraymyxin-PMX-20R (Toray, Япония) и процедуры CPFA (Coupled plasma filtration-adsorption) (Bellco, Италия). 2-ю, контрольную, группу составили 20 пациентов, включенных на основании ретроспективного анализа за период 2010–2011 г., у которых не применялись методы молекулярной гемокоррекции. Настоящее исследование было одобрено этическим комитетом НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

У всех пациентов проводимого исследования послеоперационный период осложнился развитием сердечной недостаточности, что

Таблица 1

Исходные клинико-лабораторные показатели пациентов

Показатель	1-я группа PMX + CPFA	Контрольная группа	<i>p</i>
Количество больных	20	20	NA
Возраст, годы	52 (44,5–62)	57 (51,5–61)	0,56
Пол, М/Ж	14/6	17/3	NS
Масса тела, кг	78 (67–94)	81 (73,7–104)	0,3
Длительность ИК, мин	191 (138–260)	217,5 (164–270)	0,55
Время пережатия аорты, мин	104 (79–172)	117,5 (100–134,5)	0,98
АД _{ср} , мм рт. ст.	73 (64,5–79)	71 (68–76)	0,82
ФВ _{лж} , %	35 (30–45)	31 (29–43)	0,6
ЧСС в 1 мин	94 (88–107)	97,5 (90–102)	0,87
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	127 (73–173)	131 (88–161)	0,6
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	17,8 (16,6–26)	16,1 (14,6–19)	0,06
Наличие незрелых форм нейтрофилов % (левосторонний сдвиг ≥ 10%)	45% (9/20)	55% (11/20)	0,53
Температура тела, °С	38,8 (38,6–39,1)	38,4 (38,15–38,9)	0,06
СРБ, мг/л	13,4 (7,66–22,7)	10,7 (9,9–11)	0,41
РСТ, нг/мл	6,23 (5,48–8,66)	5,11 (3,32–12,1)	0,35
EAA	0,77 (0,65–0,8)	0,66 (0,57–0,74)	0,08
Адреналин, мкг/кг/мин	0,08 (0,05–0,1)	0,07 (0,04–0,09)	0,19
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,2 (0,15–0,3)	0,15 (0,1–0,7)	0,09
Дофамин, мкг/кг/мин	4 (4–5,5)	5 (3,1–5,8)	0,8
P_aO_2/FiO_2	180(167–210)	199 (159–215)	0,52
Использование ВАБК, %	30% (6/20)	35 (7/20)	0,98
Диализзависимое ОПП %	75% (15/20)	70 (14/20)	0,76
APACHE II	26 (20–29)	27 (15,75–31)	0,74
SOFA	12 (12–14)	12,5 (10,75–14)	0,58

Информация для контакта:

Ярустовский Михаил Борисович

Correspondence to:

Yarustovskiy Mikhail; e-mail: mbyar@yandex.ru

потребовало проведения многокомпонентной кардиотонической терапии, в ряде случаев – ВАБКП. Дыхательная недостаточность требовала проведения у всех больных пролонгированной ИВЛ (FiO₂ 0,6–0,9%) с поддержанием РЕЕР 5–10 см вод. ст.

Очагом инфекции в обеих группах в основном была ИВЛ-ассоциированная пневмония. У двоих пациентов 1-й группы источником был перитонит на фоне перфорации толстого кишечника, в двух случаях – острый панкреатит, у одного пациента – медиастинит. В группе контроля причиной развития сепсиса в трех случаях был медиастинит, а у 4 пациентов источник инфекции не выявлен.

У всех пациентов клиника тяжелого сепсиса была диагностирована в среднем на 9-е (7–11) сутки послеоперационного периода. С момента установления диагноза проводилась коррекция антибактериальной терапии в дескалационном режиме и последующей оценкой ее адекватности на основании микробиологического мониторинга. Методы молекулярной гемокоррекции сепсиса у пациентов 1-й группы включались в терапию в течение 24 ч с момента установления диагноза: тяжелого сепсиса.

По основным антропометрическим и клинико-лабораторным параметрам пациенты обеих групп были сопоставимы (табл. 1).

При бактериологическом исследовании грамотрицательная гемокультура была диагностирована у 12 (60%) пациентов 1-й и 14 (70%) 2-й группы, а при проведении бронхоальвеолярного лаважа у 11 (55%) и 12 (60%) больных 1-й и контрольной групп соответственно.

У всех пациентов, вошедших в исследование, было диагностировано острое почечное повреждение. В 15 случаях в 1-й и 14 во 2-й группах по критериям RIFLE соответствовало стадии «Failure», что требовало проведения заместительной почечной терапии – ежедневных процедур ГДФ on-line с применением гемофильтров с мембранами из полисульфона (Fresenius, Германия). Скорость кровотока равнялась 240–270 мл/мин, поток диализата – 300–500 мл/мин. Длительность процедур составляла 5–6 ч. Выбор скорости кровотока, потока диализата, его температуры, концентраций бикарбоната, K⁺, Na⁺, объема ультрафильтрации осуществляли в индивидуальном порядке в соответствии с водно-электролитными и метаболическими нарушениями. В 1-й группе процедуры ГДФ проводили после завершения цикла РМХ + СРФА.

Нами оценивалась 28-дневная выживаемость в обеих группах. Анализ клинико-лабораторных показателей пациентов проводился на следующих этапах: в 1-й группе 1-й этап – до начала и 2-й – через 2 сут после начала цикла РМХ+СРФА. В контрольной группе – 1-й этап – в день постановки диагноза тяжелый сепсис и 2-й этап – через 48 ч.

Методика проведения сочетанной экстракорпоральной терапии

С целью обеспечения сосудистого доступа для проведения экстракорпоральной терапии устанавливался 2-просветный катетер 12–14 Fr (ARROW, США) по методу Селдингера в v. femoralis.

Процедуры ЛПС-адсорбции проводились на аппарате MultiFiltrate (Fresenius, Германия), согласно описанному нами ранее протоколу [9, 10].

Процедура СРФА выполнялась на аппарате LYNDА (Bellco, Италия). Контур для СРФА включает мембранный плазмофильтр (0,5 м²), гемофильтр (1,4 м²), адсорбирующий картридж MEDIASORB, содержащий стироловую смолу макропористой структуры (50 000 м²/картридж). Для подготовки контура использовалось 4000 мл гепаринизированного физиологического раствора.

«Основным» экстракорпоральным контуром, подключающимся к пациенту, был контур селективной ЛПС-адсорбции. «Артериальная» (заборная) магистраль контура СРФА подключалась в контур ЛПС-адсорбции после насоса крови и до РМХ колонки, а «венозная» (возвратная) линия – после картриджа к порту венозной ловушки «основного» контура (см. рисунок).

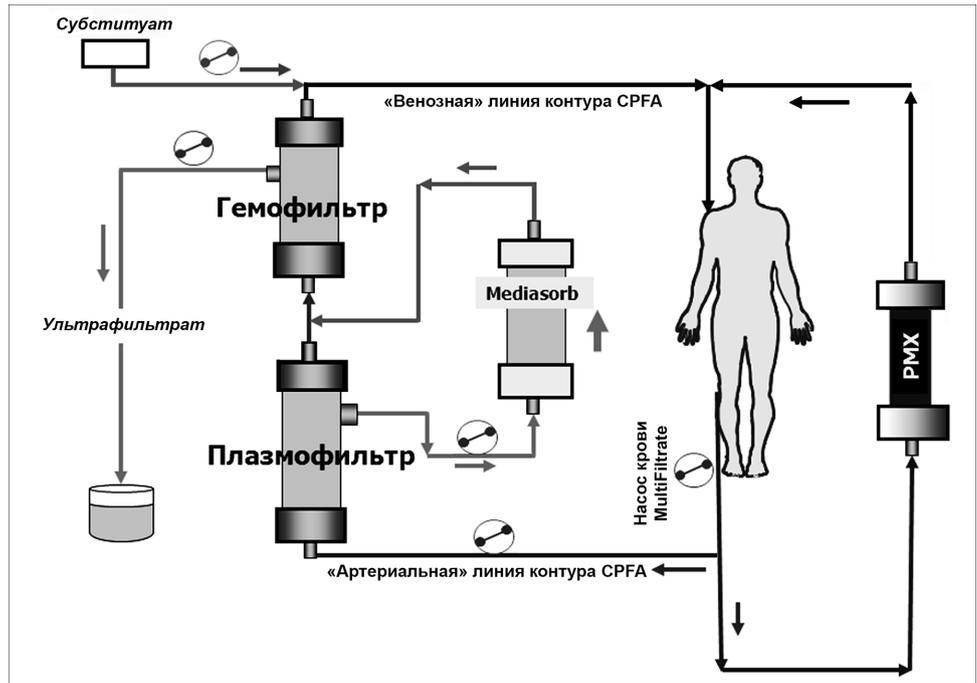


Схема совместной процедуры ЛПС-адсорбции и процедуры СРФА в едином контуре.

Согласно протоколу исследования, каждому больному проводились по 2 сочетанные процедуры (8–10 ч). Скорость кровотока на MultiFiltrate устанавливалась в пределах 240–280 мл/мин, а на аппарате LYNDА – 140–180 мл/мин, скорость плазмотока – 20–30 мл/мин, поток субституата в режиме постдилюции – 2500–4000 мл/ч. Спустя 3 ч от начала процедуры отсоединяли контур гемоперфузии. Далее продолжалась изолированно процедура СРФА (5–7 ч): скорость кровотока увеличивалась до 200–250 мл/мин и подача субституата до 3000–6000 мл/ч, скорость потока плазмы не превышала 30–35 мл/мин, для оптимального прохождения процессов адсорбции на колонке Mediasorb. По достижении целевого объема (до 0,18–0,23 мл/кг) обработки плазмы процедура СРФА завершалась.

Антикоагуляция проводилась гепарином с целью поддержания АСТ в пределах 180–200 с и/или АЧТВ 60–80 с. Учитывая возможные потери гепарина на высокопроницаемом фильтре и сорбционных колонках, мы выбрали протокол проведения раздельной гепаринизации каждого контура. При этом в контуре гемоперфузии необходимая доза гепарина была 10–20 ЕД/кг/ч, в контуре СРФА – 10–15 ЕД/кг/ч. Перед началом сочетанной экстракорпоральной про-

Таблица 2

Гемодинамические и респираторные показатели у пациентов

Показатель	Группа	1-й этап	2-й этап	p – между 1-м и 2-м этапами	p – по 2-му этапу между 1-й и 2-й группами
АД _{ср} , мм рт. ст.	1-я	73(64,5–79)	82 (77,5–86)	0,001	0,004
	2-я	71(68–76)	73 (70–77,7)	0,55	
ЧСС в 1 минуту	1-я	94(88–107)	87 (80–95)	0,06	0,21
	2-я	97,5(90–102)	92(88–95)	0,22	
Адреналин, мкг/кг/мин	1-я	0,08(0,05–0,1)	0,06 (0,045–0,08)	0,07	0,24
	2-я	0,07(0,04–0,09)	0,075 (0,05–0,1)	0,32	
Дофамин, мкг/кг/мин	1-я	4 (4–5,5)	5 (2,5–6)	0,8	0,64
	2-я	5(3,1–5,8)	4,3 (3–5,8)	0,79	
Норадреналин, мкг/кг/мин	1-я	0,2(0,15–0,3)	0,1 (0,05–0,15)	0,024	0,025
	2-я	0,15 (0,1–0,7)	0,25 (0,16–0,3)	0,08	
p _a O ₂ /FiO ₂	1-я	180(167–210)	246 (198–289)	0,004	0,036
	2-я	199(159–215)	192 (160–242)	0,87	

Таблица 3

Показатели течения инфекционно-септического процесса и клинического состояния у пациентов

Показатель	Группа	1-й этап	2-й этап	<i>p</i> – между 1-м и 2-м этапами	<i>p</i> – по 2-му этапу между 1-й и 2-й группами
Активность эндотоксина (ЕАА)	1-я	0,77 (0,67–0,82)	0,5 (0,49–0,65)	0,0003	0,035
	2-я	0,66 (0,57–0,74)	0,64 (0,59–0,75)	0,88	
СРБ, мг/л	1-я	13,4 (7,66–22,7)	7 (2,6–13,9)	0,15	0,66
	2-я	10,7(9,9–11)	8,5 (4,5–11)	0,54	
PCT, нг/мл	1-я	6,23 (5,48–8,66)	2,83 (0,75–4,72)	0,005	0,43
	2-я	5,11 (3,32–12,1)	2,8 (1,7–5,83)	0,03	
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	1-я	17,8(16,6–26)	14,6 (10,45–18,25)	0,01	0,77
	2-я	16,1 (14,6–19)	14,2 (11,8–15)	0,02	
Температура, °С	1-я	38,8 (38,6–39,1)	37 (36,8–37,5)	0,0001	0,14
	2-я	38,4 (38,15–38,9)	37,4 (37–38,2)	0,008	
SOFA, баллы	1-я	12 (12–14)	10 (9–12)	0,005	0,62
	2-я	12,5(10,75–14)	11,5 (8–14)	0,4	
	2-я	6(4–6)	6 (5–6)	0,76	

цедуры измерялся исходный уровень антитромбина III. При значениях ниже 70% проводилась корригирующая терапия препаратом рекомбинантного антитромбина III (500–1000 ЕД) и трансфузия свежезамороженной плазмы.

Статистический анализ проводился по 20-й версии пакета SPSS (IBM, США). Данные представлены медианой и межквартильными отклонениями (P^{25} – P^{75}). Для сравнения групп использован *U*-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты исследования и их обсуждение. В процессе исследования 20 больным было проведено 40 сочетанных в едином контуре экстракорпоральных процедур (по 8–10 ч). Ни в одном случае не отмечено тромбирования экстракорпорального контура, кровотечения, развития пирогенных или аллергических реакций.

У пациентов обследованной группы наблюдались достоверные изменения респираторных и гемодинамических показателей в отличие от пациентов контрольной группы. Рост АД_{ср} на 12% сопровождался значимым снижением доз вазопрессоров (доза норадреналина была уменьшена в 2 раза). Улучшение оксигенирующей функции легких подтверждалось повышением индекса оксигенации на 36%. По длительности применения инотропной поддержки и ИВЛ между группами достоверных различий не было (табл. 2).

Положительная динамика показателей ЕАА, PCT, цитокинов, лейкоцитов, температуры тела, изменения тяжести органного повреждения по шкале SOFA свидетельствует об эффективности проводимой экстракорпоральной терапии (табл. 3). Показатель ЕАА снизился на 35% ($p = 0,0003$) и наблюдалось статистически значимое уменьшение показателя PCT на 55% ($p = 0,005$), а также тенденция к снижению уровня СРБ ($p = 0,15$). Наряду с этими изменениями подтверждением уменьшения интенсивности системного воспалительного фона послужили снижение уровней провоспалительных цитокинов, однако только динамика TNF α оказалась статистически достоверной – с 10,47 (7,67–16,05) до 4,43 (2,87–6,36) пг/мл ($p = 0,045$). Достоверных снижений уровней остальных цитокинов нами отмечено не было: IL-1 β с 22,11 (17,7–38,2) до 10,65 (1,7–24,4) пг/мл ($p = 0,11$), IL-6 с 14,75 (8,25–29,37) до 11,5 (4,71–16,1) пг/мл ($p = 0,25$); IL-10 с 31,5 (14–81,25) до 24,8 (13,5–53,9) пг/мл ($p = 0,9$).

На фоне стандартной интенсивной терапии сепсиса у пациентов контрольной группы уровень PCT достоверно снизился на 44% ($p = 0,03$), тогда как изменения ЕАА оказались статистически недостоверными ($p = 0,88$) (см. табл. 3).

Из 15 пациентов 1-й группы с диализозависимой ОПП после проведения цикла PMX + CPFA у 4 наблюдалось улучшение почечной функции, не требовавшей проведения заместительной почечной терапии. Аналогичная динамика функции почек отме-

чалось и у пациентов контрольной группы (4 из 14 пациентов). Остальным пациентам была продолжена ежедневная ГДФ on-line до восстановления функции почек.

Анализ 28-дневной выживаемости не показал значимой разницы между группами: хотя в 1-й группе она составила 65% (13/20), а среди пациентов контрольной – только 35% (7/20) ($p = 0,11$). Основными причинами смерти пациентов 1-й группы были прогрессирование синдрома низкого сердечного выброса, некорригируемые нарушения ритма, отек мозга в составе нарастания явлений ПОН на фоне тяжелого сепсиса.

В данном исследовании применялась принципиально новая комбинация экстракорпоральных методик (PMX+CPFA) у пациентов после кардиохирургических операций. И в первую очередь нами оценивалась безопасность этого сочетания и респираторных показателей. Схожие результаты описываются и в других публикациях, где изолированно использовали селективную адсорбцию эндотоксина с применением картриджей Toxamuxin-PMX-20R [11, 12] и комбинированную плазмофильтрацию и адсорбцию [13, 14]. Улучшение индекса оксигенации (на 36%) у пациентов 1-й группы можно объяснить уменьшением интенсивности инфилтративно-воспалительного процесса легочной ткани на фоне прямых и опосредованных эффектов проводимой экстракорпоральной терапии за счет снижения интенсивности повреждения легочного эпителия, проницаемости сосудов, местной активации нейтрофилов, внутрилегочного шунтирования крови. В основе механизма этих эффектов лежит снижение уровня эндотоксинемии после гемоперфузии, а также уровня медиаторов, ответственных за легочное повреждение [15–18]. При проведении CPFA, помимо элиминации большого спектра медиаторов воспаления и цитокинов, на улучшение респираторных показателей влияло уменьшение количества интерстициальной жидкости в легочной ткани [19, 20].

Выявленное нами снижение (на 35%) уровня активности эндотоксина после цикла экстракорпоральной процедуры перекликалось с данными метаанализа 17 исследований, показавших снижение эндотоксинемии до 33–80% [21]. Сопоставляя с результатами исследования MEDIC [22], можно судить о 50–100-кратном снижении концентрации ЛПС по степени уменьшения ЕАА у наших пациентов.

В данном исследовании мы наблюдали более значимое снижение уровня прокальцитонина в 1-й группе в отличие от контрольной (55% против 44%). О подобных результатах (50–90%) сообщается как при проведении селективной ЛПС-адсорбции [23], так и CPFA [24]. Учитывая молекулярную массу молекулы PCT (13 kDa), его элиминация через высокопроницаемую мембрану гемофильтра контура CPFA была ожидаема. В то же время тенденция снижения уровня PCT через 12 ч после окончания процедуры позволяет судить о благоприятном влиянии сочетанных экстракорпоральных процедур на патогенетическую составляющую инфекционного процесса.

Элиминация ЛПС из кровотока при уже запущенном каскаде системного воспаления не может привести к регрессу патологического процесса, поскольку присутствующие уже в крови медиаторы продолжают его поддерживать. В нашем исследовании в результате применения комбинации селективной ЛПС-адсорбции и процедуры CPFA статистически значимо снизилась концентрация TNF α , а по другим цитокинам (IL-1 β , IL-6, IL-10) динамика была недостоверной. Это позволяет говорить о тенденции восстановления иммунного баланса на фоне проведения сочетанной экстракорпоральной гемокоррекции сепсиса. Во многих работах продемонстрировано значительное снижение концентрации цитокинов как после селективной адсорбции эндотоксина [15, 23, 25], так и после CPFA [13, 14, 24]. При проведении селективной ЛПС-адсорбции некоторые авторы объясня-

ют этот факт элиминацией эндотоксина [26], другие же придерживаются мнения прямого удаления из циркуляции цитокинов и факторов роста, подтверждая это обнаружением их в элюате с волокон РМХ после процедуры [27]. Ни и соавт. [20], сравнивая процедуры высокообъемной гемофильтрации и СРФА, отметили более стойкое снижение концентрации медиаторов воспаления, в частности TNF α (в группе с ГФ уровни цитокинов вернулись к исходным уже через 10 ч после окончания экстракорпорального лечения). В работе Мао и соавт. [19] показана способность СРФА эффективно элиминировать медиаторы воспаления и одновременно оказывать иммуномодулирующее воздействие на организм (снижение TNF α сопровождалось ростом рецепторантагониста IL-1Ra).

Положительное влияние сочетанной экстракорпоральной терапии на восстановление почечной функции, отмечавшееся нами, можно объяснить сложным многофакторным влиянием входящих в его состав процедур на микроциркуляцию, эндотелиальную функцию, органную перфузию, процессы апоптоза в почках [17].

При оценке изменения степени тяжести сепсисиндуцированной полиорганной дисфункции на фоне сочетанной экстракорпоральной терапии у пациентов 1-й группы в отличие от 2-й выявлена положительная динамика по шкале SOFA ($p = 0,005$). О аналогичных результатах сообщается при оценке селективной ЛПС-адсорбции [16, 23, 28] и процедуры СРФА [20]. В Европейском многоцентровом исследовании EUPHAS на фоне проведения селективной ЛПС-адсорбции с использованием колонок Тогаутмун уровень органной дисфункции статистически значимо снизился на 3,4 балла по SOFA [12]. Тогда как в ретроспективной части исследования EUPHAS 2, статистически значительного снижения тяжести состояния по шкале SOFA удалось добиться только у больных с абдоминальным сепсисом, а у остальных пациентов, включая кардиохирургических, количество баллов по SOFA оставалось неизменным [29].

В единственном завершеном рандомизированном исследовании по изучению СРФА не показано значительного роста выживаемости пациентов с тяжелым сепсисом (COMPACT), что было во многом связано с организационными проблемами и нарушениями в протоколе исследования [30]. Тем не менее по результатам этого исследования и в последующих работах был выдвинут тезис об определяющем влиянии объема обрабатываемой плазмы за процедуру на выживаемость пациентов с тяжелым сепсисом. Улучшение результатов лечения с использованием методики СРФА достигалось при увеличении более 0,2 л/кг/сут объема обрабатываемой плазмы [14].

В результате настоящего исследования было выявлено положительное влияние на показатель 28-дневной выживаемости, однако сравнение этого показателя в обеих группах не показало достоверной разницы. В метаанализе Cruz и соавт. [21] показали, что гемоперфузия с использованием картриджей с иммобилизованным полимиксином В у больных с сепсисом позволяет снизить риск смертности [29].

Большое количество исследований, посвященных использованию изолированных процедур ЛПС-адсорбции и СРФА в составе комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса, продемонстрировали позитивное влияние на гемодинамические и респираторные показатели, на клинико-лабораторные параметры течения инфекционного процесса, реакции системного воспаления, полиорганную недостаточность. Ранее нами была описана сочетанная экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса в виде комбинации селективной ЛПС-адсорбции и гемодиализа с использованием сверхвысокопроницаемых мембран [31]. Эффективность предложенной в данном исследовании концепции этиопатогенетической экстракорпоральной терапии грамотрицательного сепсиса подтверждается результатами, полученными у кардиохирургических пациентов, отличающихся исходной тяжестью состояния и более тяжелым течением септических осложнений. Лечебный эффект этих методик обеспечивается за счет одновременного воздействия на целевую молекулу эндотоксина и широкий спектр медиаторов воспаления и цитокинов.

REFERENCES. * ЛИТЕРАТУРА

1. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1303–10.

2. Lindenauer P.K., Lagu T., Shieh M.S., Pekow P.S., Rothberg M.B. Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003–2009. *J.A.M.A.* 2012; 307: 1405–13.
3. Iwashyna T.J., Cooke C.R., Wunsch H., Kahn J.M. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60: 1070–7.
4. Zimmerman J.E., Kramer A.A., Knaus W.A. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit. Care.* 2013; 17: R81.
5. Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *J.A.M.A.* 2014; 311 (13): 1308–16.
6. Oliveira D.C., Silva R.F., Moura S.S., Silva D.J., Egitto E.S., Martins S.K. et al. Sepsis in the Postoperative Period of Cardiac Surgery: Problem Description. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 94 (3): 332–6.
7. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J.A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209–20.
8. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637.
9. Yaroustovskiy M.B., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Popov D.A. et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif.* 2009; 28 (3): 227–33. (in Russian)
10. Yaroustovskiy M.B., Abramyan M.V., Krotchenko N.P., Popov D.A., Plyushch M.G., Popok Z.V. Endotoxin adsorption using polymyxin B immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery. *Int. J. Artif. Organs.* 2014; 37 (4): 299–307. (in Russian)
11. Murakami M., Miyauchi Y., Nishida M., Okada H., Hamano K. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for septic shock after cardiac surgery. *Circ. J.* 2009; 73: 658–61.
12. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2009; 301: 2445–52.
13. Formica M., Olivieri C., Livigni S., Cesano G., Vallero A., Maio M. et al. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 703–8.
14. Berlot G., Agbedjro A., Tomasini A., Bianco F., Gerini U., Viviani M. et al. Effects of the volume of processed plasma on the outcome, arterial pressure and blood procalcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treated with coupled plasma filtration and adsorption. *Blood Purif.* 2014; 37 (2): 146–51.
15. Kushi H., Miki T., Okamoto K., Nakahara J., Saito T., Tanjoh K. Early haemoperfusion with an immobilized Polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care.* 2005; 9: R653–61.
16. Mitaka C., Tsuchida N., Kawada K., Nakajima Y., Imai T., Sasaki S. A longer duration of polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion improves pulmonary oxygenation in patients with septic shock. *Shock.* 2009; 32 (5): 478–83.
17. Lucisano G., Capria M., Matera G., Presta P., Comi N., Talarico R. et al. Coupled plasma filtration adsorption for the treatment of a patient with acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury: a case report. *NDT Plus.* 2011; 4: 285–8.
18. Abe S., Azuma A., Mukae H., Ogura T., Taniguchi H., Bando M. et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern. Med.* 2012; 51 (12): 1487–91.
19. Mao H.J., Yu S., Yu X.B., Zhang B., Zhang L., Xu X.R. et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Int. J. Artif. Organs.* 2009; 32 (1): 31–8.
20. Hu D., Sun S., Zhu B., Mei Z., Wang L., Zhu S., Zhao W. Effects of coupled plasma filtration adsorption on septic patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Ren. Fail.* 2012; 34 (7): 834–9.
21. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care.* 2007; 11 (2): R47.
22. Marshall J.C., Foster D., Vincent J.L., Cook D.J., Cohen J., Dellinger R.P. et al. MEDIC study: Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J. Infect. Dis.* 2004; 190 (3): 527–34.
23. Zagli G., Bonizzoli M., Spina R., Cianchi G., Pasquini A., Anichini V. et al. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anestesiol.* 2010; 76 (6): 405–12.
24. Turani F., Falco M., Barchetta R., Candidi F., Marinelli A., Di Corato C. Different effect of CVVHDF and coupled plasma filtration and adsorption on IL-6 and procalcitonin in sepsis. *Crit. Care.* 2011; 15 (Suppl. 1): P117. doi: 10.1186/cc9537.
25. Kojima M., Sato N., Yaegashi Y., Suzuki Y., Suzuki K., Nakae H. et al. Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): Evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10 (1): 12–8.
26. Esteban E., Ferrer R., Alsina L., Artigas A. Immunomodulation in

- Sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediat. Inflamm.* 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/507539>.
27. Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho T., Aoe K., Ogata Y., Katayama H. et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine.* 2013; 61: 84–9.
 28. Novelli G., Ferretti G., Poli L., Pretagostini R., Ruberto F., Perrella S.M. et al. Clinical results of treatment of postsurgical endotoxin-mediated sepsis with polymyxin-B direct hemoperfusion. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (4): 1021–4.
 29. Cruz D.N. Polymyxin B hemoperfusion: matching the cure to the disease. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (5): 1309–10.
 30. Livigni S., Bertolini G., Rossi C., Ferrari F., Giardino M., Pozzato M. et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: A multicenter randomised controlled clinical trial. *Br. Med. J. Open.* 2014; 4 (1): e003536. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003536/
 31. Yaroustovskiy M.B., Abramyan M.V., Krotchenko N.P., Popov D.A., Plyushch M.G., Rogal'skaya E. et al. Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Blood Purif.* 2014; 37 (1): 39–46. (in Russian)
- * * *
- *9. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попов З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А. и др. 2009; 28 (3): 227–33.
 - *10. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротченко Н.П., Попов В.А., Плющ М.Г., Попов З.В. 2014; 37 (4): 299–307.
 - *31. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротченко Н.П., Попов В.А., Плющ М.Г., Рогальская Е. и др. 2014; 37 (1): 39–46.

Received. Поступила 25.05.15

ОБЗОРЫ

© РЫБКА М.М., ЛОБАЧЕВА Г.В., 2015

УДК 615.221.036.8

Рыбка М.М., Лобачева Г.В.

ЛЕВОСИМЕНДАН. ПЕРВЫЕ 10 ЛЕТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБНУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева

Рассмотрены основные механизмы действия левосимендана. Отдельное внимание уделено кардио- и органопротективным свойствам препарата. Приведены данные литературы об эффективности применения левосимендана в различных областях медицины и эксперименте. Особо выделена проблема терапии сердечной недостаточности и синдрома низкого сердечного выброса в кардиологии и кардиохирургии.

Ключевые слова: левосимендан; органопротекция; сердечная недостаточность; синдром низкого сердечного выброса.

Для цитирования: *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (5): 80-84.

LEVOSIMENDAN - THE FIRST 10 YEARS IN CLINICAL PRACTICE

Rybka M.M., Lobacheva G.V.

Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow, Russian Federation

The article deals with a survey of the main pharmacological effects of levosimendane. Special attention is paid to cardiac and organ protective properties of the medication. The article reviews literature data on the efficacy of levosimendane in various fields of medicine and in the experiment and highlights the problem of heart failure and low cardiac output syndrome treatment in cardiology and cardiac surgery.

Key words: levosimendane, organ protection, heart failure, low cardiac output syndrome.

Citation: *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015; 60 (5): 80-84. (in Russ.)

Левосимендан – это препарат, который относится к группе кардиотонических средств негликозидной природы, синтезированный компанией Orion Corporation и представленный для регистрации США в 1998 г. Однако после требования FDA о проведении дополнительных клинических испытаний в 1999 г. заявка отозвана, и левосимендан вошел в клиническую практику в 2000 г. вначале в Швеции, а к настоящему времени препарат одобрен медицинскими административными органами 55 государств. В 2014 г. в США инициирована 3-я фаза клинических испытаний левосимендана.

В России препарат применяется в клинической практике с 2004 г. Первое знакомство с ним состоялось чуть ранее – в 2002 г. во время проведения исследования RUSLAN.

Левосимендан имеет период полувыведения около 1 ч, однако в организме образуются 2 активных метаболита, так называемые OR-1855 и OR-1896, которые могут оказывать фармакологическое действие, аналогичное левосимендану, в течение 7–9 сут после окончания 24-часовой инфузии препарата.

Левосимендан – вещество, обладающее как минимум тремя важными действиями на сердечно-сосудистую систему: инотропным, вазодилатирующим и кардиопротекторным [1]. Первый реализуется через повышение чувствительности миофиламентов кардиомиоцита к ионам кальция. Левосимендан повышает аффинность тропонина С к ионам кальция и стабилизирует тропонин С-кальциевый комплекс. Это приводит к увеличению контрактильности миокарда и росту сократимости сердца без нарушения диастолического расслабления. Прирост сократи-

тельной способности не сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде, т. е., образно говоря, левосимендан повышает коэффициент полезного действия кардиомиоцита. Эта способность коренным образом отличает сенситизаторы кальция от катехоламинов и ингибиторов фосфодиэстеразы, поскольку их инотропный эффект связан с увеличенной потребностью миокарда в кислороде. Вероятно, определенный вклад в положительный инотропный эффект левосимендана вносит способность его и некоторых его метаболитов ингибировать фосфодиэстеразу III. Тем не менее в основе лежит сенситизация кальция, что подтверждается значительно большей эффективностью левосимендана по сравнению с милриноном при экспериментальной ишемии миокарда [2].

Вазодилатирующий эффект левосимендана и его активного метаболита OR-1896 связан с открыванием АТФ-чувствительных калиевых каналов на мембране гладких миоцитов сосудистой стенки. Возникающая при этом гиперполяризация мембраны приводит к расслаблению миоцита и вазодилатации. Воздействию подвержены сосуды артериального края системной микроциркуляции, в том числе миокарда, капилляры малого круга и венозного звена портальной системы [3, 4]. Снижение общего периферического и легочного сосудистого сопротивления, депонирование крови в венах воротной системы уменьшают пред- и постнагрузку на сердце.

Снижение нагрузки объемом и сопротивлением вкупе с улучшением коронарной циркуляции частично обеспечивают кардиопротекторный эффект левосимендана. Основным же механизмом кардиопротекции является влияние левосимендана на АТФ-чувствительные калиевые каналы митохондрий кардиомиоцитов. С помощью митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов регулируется баланс потребности клетки в макроэргических молекулах (АТФ) и активности ферментов

Информация для контакта:

Рыбка Михаил Михайлович

Correspondence to:

Rybka Mikhail; e-mail: rykamikh@mail.ru