

На правах рукописи

Попок Захар Васильевич

**Селективная сорбция эндотоксина в
комплексной интенсивной терапии сепсиса у
больных после кардиохирургических операций**

14.01.20 – «анестезиология и реаниматология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2010

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ярустовский М.Б.

Официальные оппоненты:

Гельфанд Борис Романович - член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского Государственного Медицинского Университета

Хорошилов Сергей Евгеньевич - доктор медицинских наук, начальник отделения гемодиализа и трансплантации органов Главного Военного Клинического Госпиталя им.Н.Н.Бурденко

Ведущая организация: Российский Научный центр хирургии РАМН

Защита диссертации состоится «11» марта 2011 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д.001.015.01. при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН по адресу: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «18» февраля 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы:

Лечение сепсиса является одной из наиболее важных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и обусловленной ею стабильно высокой летальности. Ежегодно в мире регистрируется около 3 миллионов случаев сепсиса, а летальность от септического шока даже в развитых странах достигает 90%. Затраты на лечение сепсиса и его осложнений только в США составляет 16,7 миллиардов долларов в год (Angus D.C. et al. 2001, Martin G.S. et al. 2003). В патогенезе сепсиса играет важнейшую роль эндотоксин – липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Образующиеся при лизисе бактериальных клеток липополисахариды, содержащие А-липид, активируют макрофаги, лимфоциты, тромбоциты и другие иммунокомпетентные клетки с генерированием про- и противовоспалительных медиаторов (Гельфанд Б.Р. 2004, Попов Д. А. 2005).

При сепсисе или синдроме системной воспалительной реакции гомеостатическое равновесие меняется, и можно наблюдать глубокие нарушения продукции разных медиаторов. Подобная дисрегуляция циркулирующих медиаторов при сепсисе в итоге ответственна за повреждение клеток и тканей организма (Гельфанд Б.Р. 2004).

В комплексной терапии сепсиса в последние годы все чаще стали применяться экстракорпоральные методы очищения крови, среди которых особое место заняли сорбционные технологии, в частности LPS-адсорбция (Cruz D.N. 2007, Хорошилов С.Е. 2009). Данный метод обладает способностью удалять из крови циркулирующий эндотоксин, предотвращая развитие каскада воспалительных реакций. Использование LPS-адсорбции в комплексной интенсивной терапии

сепсиса позволяет предотвратить прогрессирование активации иммунной системы на самом раннем этапе его развития и восстановить иммунное равновесие (Shoji H. 2007). Использование селективной LPS-адсорбции является и этиологическим, и патогенетическим методом лечения, что оправдывает необходимость его применения в комплексной интенсивной терапии сепсиса и септического шока.

Необходимо определить безопасность и эффективность, а также показания к применению этого метода селективной LPS-адсорбции у больных с сепсисом после операций на сердце. Решению этих важных задач было посвящено проведенное диссертационное исследование на базе НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Цель исследования:

Оценить безопасность и эффективность селективной LPS-адсорбции с использованием Alteco-LPS адсорбера и картриджа с иммобилизованным Полимиксином В, а также разработать показания к применению этих методик при комплексной интенсивной терапии сепсиса, вызванного грам-негативными возбудителями у больных после кардиохирургических операций.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую и гемодинамическую безопасность применения двух методов LPS-адсорбции у больных после операций на сердце и сосудах.
2. Изучить влияние селективной гемоперфузии на динамику концентрации, активности эндотоксина и про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) при проведении сорбционных методов экстракорпоральной терапии у больных с сепсисом, вызванным грамнегативными возбудителями.

3. Исследовать влияние сорбционных методов на динамику клинико-лабораторных показателей инфекционного процесса.
4. Разработать показания для проведения селективной LPS-адсорбции при комплексной интенсивной терапии сепсиса, вызванного грам-негативными возбудителями у кардиохирургических больных.
5. На основании полученных в процессе исследования данных провести анализ 28-дневной выживаемости у больных с применением консервативной терапии и селективной LPS-адсорбции и у пациентов без использования сорбционных методов лечения сепсиса в послеоперационном периоде.

Научная новизна работы:

В работе впервые изучены экстракорпоральные методы элиминации эндотоксина с применением процедур селективной ЛПС-адсорбции у кардиохирургических больных с сепсисом, что позволило улучшить результаты лечения и снизить летальность в послеоперационном периоде. Впервые в стране оценена клинико-лабораторная безопасность и эффективность процедур селективной ЛПС-адсорбции на основании изучения их влияния на показатели гемодинамики, газообмена, концентрацию и активность эндотоксина, динамику концентрации медиаторов воспаления, прокальцитонина у кардиохирургических больных с сепсисом в послеоперационном периоде. Впервые в нашей стране аргументированы и обоснованы показания и выработаны критерии для начала проведения процедур селективной ЛПС-адсорбции в кардиохирургической практике.

Практическая значимость:

Установлено, что включение в комплекс интенсивной терапии больных с сепсисом процедур селективной ЛПС-адсорбции приводит к снижению концентрации и активности эндотоксина в крови, позволяет

нормализовать иммунный гомеостаз при сепсисе у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде. Использование специальных лабораторных тестов (LAL-test, ЕАА) позволяет четко определить показания к проведению процедур селективной ЛПС-адсорбции, объективно оценить элиминацию эндотоксина из крови и эффективность проводимой терапии. Повышение концентрации в крови эндотоксина, активности эндотоксина и прокальцитонина, при наличии синдрома системного воспалительного ответа являются показанием для проведения процедур селективной ЛПС-адсорбции. Включение в комплекс интенсивной терапии больных с сепсисом процедур селективной ЛПС-адсорбции, позволяет улучшить результаты лечения и снизить летальность в послеоперационном периоде.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Включение в комплекс интенсивной терапии больных с сепсисом после кардиохирургических операций, процедур селективной ЛПС-адсорбции, является клинически безопасным.
2. Применение процедур селективной ЛПС-адсорбции у больных с сепсисом после кардиохирургических операций приводит к снижению концентрации и активности эндотоксина, а также к нормализации иммунного гомеостаза.
3. Использование специальных методов определения концентрации и активности эндотоксина позволяет оценить эффективность проводимой терапии и динамику инфекционного процесса.
4. Повышение концентрации и активности эндотоксина, прокальцитонина при наличии критериев сепсиса и грамм «-» гемокультура являются показаниями к проведению процедур селективной ЛПС-адсорбции.

5. Использование процедур ЛПС-адсорбции у больных с сепсисом после кардиохирургических операций, позволяет улучшить результаты лечения и снизить летальность в послеоперационном периоде.

Апробация работы:

Результаты и выводы проведенного исследования прошли обсуждение и получили одобрение на объединенной научной конференции отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии, отделения реанимации и интенсивной терапии, лабораторий гематологии и биохимии отдела клинической лабораторной диагностики, лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Результаты исследований по теме диссертации также представлены автором в виде устных и стендовых докладов на 7 отечественных и 3 международных съездах и конференциях.

Публикации:

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 10 тезисов (из них 2 в зарубежной печати), 7 статей и глава в руководстве.

Структура и объем диссертации:

Диссертация написана на русском языке, на 121 страницах машинописи, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиография включает 126 источников, в том числе 12 работ отечественных и 114 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 26 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования:

В период с 2007 по 2009 гг в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН было обследовано 49 больных после кардиохирургических операций,

послеоперационный период у которых осложнился развитием тяжелого сепсиса, обусловленного грамотрицательными возбудителями инфекции. Больные были разделены на группы: I составили 11 пациентов, которым в комплексную интенсивную терапию сепсиса помимо стандартного медикаментозного лечения были включены процедуры Alteco LPS-адсорбции, II – 22 пациента, которым совместно с традиционной консервативной терапией осуществлялась гемоперфузия с использованием колонок Toraymuhin PMX-F, а III – 16 больных, которые были включены в контрольную группу на основании ретроспективного анализа эффективности только стандартных консервативных методов лечения.

Комплексная интенсивная терапия сепсиса у всех пациентов проводилась в соответствии с рекомендациями РАСХИ (Сепсис в начале XXI века. (практ. руководство под ред. В.С. Савельева и Б.Р. Гельфанда) М.: «Литтерра» 2006 г. с.175) и включала в себя гемодинамическую и респираторную поддержку (ИВЛ), антибактериальную, гормональную и иммунокорректирующую терапии, профилактику тромбоемболий, защиту желудочно-кишечного тракта, адекватную нутритивную поддержку. Выбор антибактериальной терапии основывался на результатах мониторинга чувствительности микроорганизмов к используемым антибактериальным препаратам.

В комплексную интенсивную терапию больных исследуемых групп были включены процедуры селективной ЛПС адсорбции с применением либо Alteco-адсорбера (Alteco, Швеция) (I группа), либо картриджей Toraymuhin – PMX-F (Toray, Япония) (II группа).

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст > 18 лет.
2. Наличие тяжелого сепсиса: SIRS при наличии очага инфекции и недостаточности более 2 органов и систем.

3. Подтвержденная или предполагаемая грамотрицательная этиология процесса по данным бактериологических исследований. 4. Уровень активности эндотоксина (ЕАА) выше 0,6 Ед или титр по LAL тесту выше 0,72 Ед/мл. 5. Прокальцитонин более 2 нг/мл.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Несанированный очаг инфекции. 2. Продолжающееся кровотечение. 3. Гиперчувствительность к полимиксину В. 4. Тяжесть состояния по шкале APACHE II выше 32 баллов. 5. ФВ ЛЖ < 30% или сердечный индекс < 2,0 л/мин/м²; АДср < 65mm.Hg при условии зависимости от больших доз катехоламинов. 6. Наличие инкурабельной патологии.

Титры эндотоксина в крови устанавливался с помощью LAL – теста методом каскадной ферментативной реакции – гель-тромб тест, (Cambrex, USA). Диагностика ЕАА (Endotoxin Activity Assay, Spectral Diagnostics, Канада) осуществлялась с помощью применения метода люминольной хемиллюминисценции, что позволяет объективно оценить изменения концентрации эндотоксина в крови пациента.

Таблица 1. *Демографические и клинические показатели в исследуемых группах*

Показатели	I группа	II группа	III группа
Количество больных	11	22	16
Пол, м/ж	6/5	11/11	7/9
Масса тела, кг	100 (78 – 107)	77 (58 – 118)	70 (60 – 82)
Возраст, лет	57 (36 – 70)	54 (33 – 78)	62,5 (31 – 75)
APACHE II, баллы	27 (25 – 33)	27 (22,5 – 32)	27 (26 – 29)
SOFA, баллы	14 (10 – 15)	13,5 (10 – 15)	12,5 (12 – 14)
Длительность ИК, мин	196 (122 – 302)	220 (160 – 292)	208 (141 – 278,5)

Среди больных, включенных в группы, не было отмечено различий по возрасту и массе тела, а также тяжести состояния и длительности искусственного кровообращения (табл. 1).

Очагом инфекции во всех случаях явилась, подтвержденная рентгенологически, двусторонняя нижнедолевая пневмония.

Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, гипертермия ($> 38^{\circ}\text{C}$) наблюдалась у пациентов всех групп (табл. 2).

Таблица 2. Лабораторные показатели до проведения LPS-адсорбции

Показатели	I группа	II группа	III группа
Температура тела, $^{\circ}\text{C}$	38,1 (37,1 – 38,6)	38,2 (37,7 – 38,6)	38,1 (37,4 – 38,8)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	16,9 (11,5 – 19,5)	10,7 (9 – 15,4)	17,9 (11,7 – 25,9)
Гемокультура, %	36,4 (5)	77,3 (17)	81,3 (13)
БАЛ, %	90,9 (11)	73,7 (16)	75 (12)
РСТ, нг/мл	7,1 (0,81 – 101)	9,25 (1,23 – 69,2)	11,2 (2,3 – 23,1)

В группе, где использовалась Altesco – адсорбция, положительная гемокультура была диагностирована у 36,4% пациентов (*Klebsiella pneumoniae*), а при проведении бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) в 90,9% случаев в диагностических титрах высевались *Klebsiella pneumoniae* или *Pseudomonas aeruginosa*. При бактериологическом исследовании у пациентов группы Toramuxin PMX положительная гемокультура была обнаружена в 77,3% случаев (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*), а при проведении БАЛ у 73,7% пациентов этой группы в диагностических титрах высевалась грамотрицательная микрофлора аналогичного спектра. При бактериологическом исследовании у пациентов контрольной группы положительная гемокультура была обнаружена в 81,3% случаев (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii*), а при проведении БАЛ у 75% пациентов этой

группы в диагностических титрах высеивалась грамотрицательная микрофлора аналогичного спектра (табл. 2).

Оценка степени тяжести состояния исследуемых пациентов по интегральной шкале APACHE II соответствовала 27 баллам, а степень органной недостаточности, связанной с сепсисом, по шкале SOFA достигала - 14 баллов и была обусловлена развитием синдрома полиорганной недостаточности (табл. 1). Количество нарушенных функций органов и систем составляло более трех, что и объясняет тяжесть состояния пациентов (табл. 3).

Таблица 3. Структура синдрома ПОН у больных в группах

Органная недостаточность	Количество случаев в группах, %		
	I группа	II группа	III группа
Острая сердечная недостаточность	100	100	100
Острая дыхательная недостаточность	100	100	100
Острая почечная недостаточность	73	54,5	56
Острая печеночная недостаточность	18	23	12,5
Коагулопатии	100	100	100

Развитие полиорганной недостаточности и сепсиса диагностировано в среднем на 8-е сутки после операции (от 3 до 11 суток), основной причиной которой явился синдром низкого сердечного выброса (ФВ ЛЖ 15-28%) в постперфузионном периоде. Для поддержания гемодинамики требовалось использование кардиотонической поддержки двумя и более симпатомиметическими препаратами, а в ряде случаев применялась внутриаортальная баллонная контрапульсация.

Дыхательная недостаточность, сопровождающаяся ухудшением газового состава крови, требовала проведения у всех больных пролонгированной искусственной вентиляции легких с FiO₂ более 0,6 и РЕЕР более 5 см. вод.ст.

У 8 пациентов первой группы наблюдалось острое почечное повреждение (ОПП), которое у двух из них по критериям

классификации RIFLE (Bellomo R et al. 2004) соответствовало стадии Injury – дисфункция, а у 6 - Failure (недостаточность), что явилось одним из показаний для проведения этим пациентам ежедневного бикарбонатного гемодиализа (ГД) или гемодиафильтрации (ГДФ) в режиме «on-line». Во второй группе у 12 пациентов было диагностировано ОПП, причем во всех случаях в стадии Failure (недостаточность), что потребовало продолжительной ЗПТ либо в режиме продолженной ежедневной интермиттирующей ГДФ (on-line).

У пациентов всех групп наблюдалась коагулопатия, выражающаяся тромбоцитопенией, гипокоагуляцией, наличием в крови маркеров ДВС-синдрома (РКФМ, D-димеров) и кровоточивостью.

С целью более ранней диагностики и динамического наблюдения за течением инфекционного процесса существенную роль играет мониторинг биохимического маркера воспалительного процесса - прокальцитонина плазмы (PCT В.Р.А.Н.М.С., Germany), значение которого было повышено у больных всех групп (табл. 2).

В процессе исследования отмечена повышенная концентрация провоспалительных цитокинов (Bender MedSystems GmbH, Austria) у больных I и II группы до LPS-адсорбции, в частности IL-1 β , IL-6, TNF- α , и снижение концентрации IL-10 (табл. 5).

Отражением микробной нагрузки явились высокие титры эндотоксина в крови при постановке LAL – теста (метод каскадной ферментативной реакции – гель-тромб тест, Cambrex, USA), и нового для биохимической диагностики метода, оценивающего уровень активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay - EAA).

В настоящем исследовании среди пациентов первой группы значения LAL – теста перед началом процедуры составили 1,44 Ед/мл (0,72 – 1,44), также как и во второй - 1,44 Ед/мл (0,72 – 1,44); уровень

активности эндотоксина - в первой группе соответствовал 0,77 Ед (0,74 – 0,79), а во второй 0,7 Ед (0,6 – 0,79) (табл. 5).

Проведение исследования

Исследование проведено проспективно в два этапа:

Этап I. Оценка состояния и определение клинико-лабораторных показателей у пациентов I и II групп **до начала** проведения процедур селективной ЛПС– адсорбции.

Этап II. Оценка состояния и мониторинг клинико-лабораторных показателей у пациентов I и II групп **через сутки после** проведения процедур селективной ЛПС– адсорбции.

Клиническое состояние больных III группы оценивалось с момента получения положительных микробиологических данных (гемокультура, БАЛ), что соответствовало I этапу исследования, и затем спустя 3 суток консервативной терапии (II этап исследования).

У всех больных I и II групп, включенных в исследование, уровень активности эндотоксина составлял 0,6 Ед и более. Титр по LAL тесту 0,72 Ед/мл и выше, а показатель РСТ превышал 2 нг/мл (табл. 5).

Статистическая обработка данных производилась в операционной системе Windows XP (Microsoft Corp, США) при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Для выявления статистически значимых различий при сравнении групп данных использован метод Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ приняты статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе исследования было проведено 22 процедуры Alteco LPS-адсорбции 11 пациентам I группы по 2 сеанса каждому, длительность которых не превышала 120 минут. Для проведения

процедур использовался аппарат Multifiltrate (Fresenius, Германия) или BSM (Hospal, Франция). Скорость перфузии составляла 100 мл/мин., антикоагуляция осуществлялась гепарином в дозе 10-20 Ед/кг/ч под контролем активированного времени свертывания (180-240 с.) Для обеспечения адекватного сосудистого доступа при проведении селективной ЛПС- адсорбции всем больным производили пункцию и катетеризацию одной из центральных вен по методу Сельдингера двухпросветными катетерами. Одному пациенту с ОПП проводилась комбинированная процедура высокообъемной ГДФ в режиме on-line и LPS – адсорбции, продолжительностью 240 минут.

22 пациентам II группы было проведено 44 процедуры гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В, по 2 процедуры каждому, длительность которых также составила 120 минут. Семи больным с ОПП потребовалось сочетание высокообъемной ГДФ в режиме on-line и Тогаумухин РМХ-гемоперфузии.

Проведение процедур в обеих группах начинали в среднем на 8-е сутки после оперативного вмешательства (от 3 до 11 суток) при появлении у пациентов признаков системного воспалительного ответа и лабораторно подтвержденной грамтрицательной инфекции.

Показаниями к применению процедур селективной LPS-адсорбции явились развитие тяжелого сепсиса, вызванного грамнегативными возбудителями и лабораторно подтвержденная эндотоксемия с помощью LAL – теста и анализа активности эндотоксина (ЕАА), а также РСТ. Так, уровень активности эндотоксина в обеих группах больных до начала процедур селективной LPS-адсорбции составлял выше 0,6 Ед, концентрация эндотоксина более 0,72 Ед/мл, а значения прокальцитонина превышали 2 нг/мл (табл. 5), что в совокупности с

положительными бактериологическими исследованиями крови и мокроты составили показания для применения процедур LPS-адсорбции.

Оценивая эффективность сорбционных методик, нами было обращено внимание на следующие параметры. Так, в результате проведения Alteco LPS-адсорбции в целом было отмечено достоверное ($p=0,009$) улучшение показателей гемодинамики на фоне неизменной дозы кардиотонической поддержки. Аналогичная тенденция изменений гемодинамики отмечалась и при использовании картриджей Toraymuhin (табл. 4).

В процессе проведения процедур LPS-адсорбции было выявлено увеличение индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) (табл. 4), что позволяет судить об улучшении оксигенирующей функции легких. Таким образом, можно говорить о безопасности применения обеих процедур LPS-адсорбции у кардиохирургических больных.

Таблица 4. Гемодинамические и респираторные показатели во время проведения процедур селективной ЛПС– адсорбции

показатели	I группа			II группа		
	Этап I	Этап II	<i>p</i>	Этап I	Этап II	<i>p</i>
АДср, mm. Hg	81 (68 – 89)	95,5 (85 – 105)	0,009	79,5 (60,5 – 84)	91 (84 – 98)	0,005
ЧСС	105 (83 – 108)	100 (78 – 107)	0,4	92 (86,5 – 109)	92,5 (82,5 – 103)	0,4
Адреналин µg/kg/min.	0,1 (0,06 – 0,18)	0,08 (0,06 – 0,11)	0,6	0,045 (0,03 – 0,075)	0,045 (0,03 – 0,07)	0,7
PaO_2/FiO_2	268 (140 – 328)	273 (204 – 369)	0,44	226 (194 – 254)	238,5 (176 – 327,5)	0,3

Оценивая эффективность селективной гемоперфузии в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса, следует обратить внимание на положительную динамику уровня активности и титра эндотоксина (ЕАА, LAL – тест), концентрации РСТ, а также медиаторов воспаления (IL-1, IL-6, TNF-а) в обеих группах исследуемых больных. В процессе исследования было выявлено снижение ЕАА после второй

процедуры в первой группе на 14,3% (0,66 Ед (0,61 – 0,77)), а во второй на 21,6% (0,545 Ед (0,44 – 0,73)). Наблюдалось также уменьшение значений уровня РСТ в крови: среди пациентов I группы - на 69,2% (2,19 (1,2 – 15) нг/мл), а II – на 29,9% (6,52 (0,925 – 24,22) нг/мл) (табл. 5).

Таблица 5. Динамика значений *уровня активности эндотоксина (ЕАА), концентрации эндотоксина (LAL-test), РСТ и цитокинов до и после проведения процедур селективной ЛПС- адсорбции*

показатели	I группа			II группа		
	Этап I	Этап II	<i>p</i>	Этап I	Этап II	<i>p</i>
ЕАА, Ед	0,8 (0,7 – 0,8)	0,66 (0,61 – 0,77)	0,46	0,7 (0,6 – 0,79)	0,55 (0,44 – 0,73)	0,01
LAL – test, Ед/мл	1,44 (0,36 – 1,44)	0,72 (0,03 – 1,44)	0,13	1,44 (0,72 – 1,44)	0,72 (0,36 – 1,44)	0,14
РСТ, нг/мл	7,1 (0,81 – 101)	2,19 (1,2 – 15,0)	0,3	9,25 (1,23 – 69,2)	6,52 (0,93 – 24,2)	0,35
IL-1, пг/мл	27,28 (12,87 – 31,0)	30,57 (15,1 – 40,5)	0,51	37,42 (13,47 – 75,5)	14,62 (6,96 – 18,3)	0,25
IL-6, пг/мл	16,87 (4,5 – 27,44)	26,49 (17,14 – 47,6)	0,17	20,16 (8,91 – 48,8)	17,04 (4,9 – 56,75)	0,82
IL10, пг/мл	12,32 (1,74 – 19,3)	3,82 (1,9 – 14,73)	0,83	6,58 (3,0 – 23,58)	9,65 (2,95 – 13,6)	0,87
TNF-α, пг/мл	31,66 (6,2 – 72,58)	24,76 (6,0 – 51,42)	0,46	27,81 (23,45 – 57,6)	23,89 (12,1 – 56,8)	0,48

Благоприятное влияние процедур LPS-адсорбции на течение инфекционного процесса подтверждается также динамикой уровня лейкоцитоза и снижением температуры тела (табл. 6). Через сутки после окончания 2-ой процедуры Altaco LPS-адсорбции температура тела в среднем снижалась до 37,75 (37,4 – 38,2)⁰С при той же антибактериальной терапии. Подобная динамика была отмечена при проведении гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В: температура тела снижалась до 37,05 (36,6 – 37,5)⁰С. В целом улучшалась картина периферической крови: в первой группе уровень лейкоцитоза снизился до 11,4 x 10⁹ (10 – 13,3). При использовании гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В – у больных второй группы до 9,2 x 10⁹ (7,05 – 12,55). Относительно динамики этих

показателей в контрольной группе в течение 3 суток интенсивной терапии температура тела не изменялась и составила 38 (36,6 – 39), а уровень лейкоцитов снижался незначительно (табл. 6).

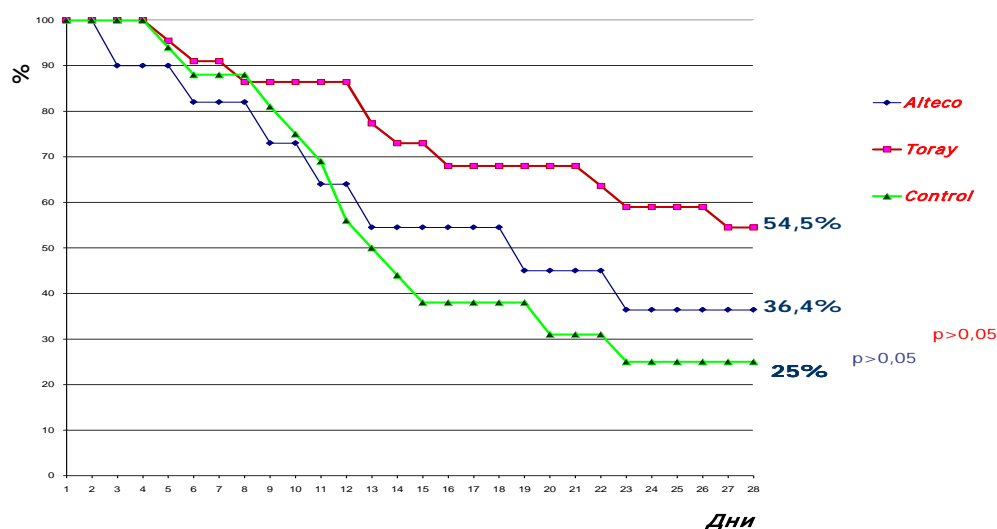
Таблица 6. Лабораторные показатели после проведения LPS-адсорбции

Показатели	I группа			II группа			III группа		
	I этап	II этап	p	I этап	II этап	p	I этап	II этап	p
Температура тела, °С	38,1 (37,1 – 38,6)	37,75 (37,4 – 38,2)	0,4	38,2 (37,7 – 38,6)	37,05 (36,6 – 37,5)	0,0001	38,1 (37,4 – 38,8)	38 (36,6 – 39)	0,42
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	16,9 (11,5 – 19,5)	11,4 (10 – 13,3)	0,06	10,7 (9 – 15,4)	9,2 (7,05 – 12,55)	0,2	17,9 (11,7 – 25,9)	14,1 (10,1 – 16,5)	0,17

Анализ результатов, проведенного исследования показал увеличение 28-дневной выживаемости у пациентов с тяжелым сепсисом, вызванным грамотрицательными микроорганизмами. Так, этот показатель у пациентов с тяжелым сепсисом, у которых в комплексную интенсивную терапию была включена селективная гемоперфузия, с использованием Altoco – адсорбера составил 36,4%, а у больных, которые получали терапию с применением картриджей PMX, этот показатель достигал 54,5%. Среди пациентов контрольной группы 28-дневная выживаемость составила лишь 25% (рис. 1).

Отсутствие статистической значимости по данному критерию между сравниваемыми группами связано, очевидно, с малой выборкой пациентов, вошедших в исследование. Однако наметившиеся положительные тенденции позволяют считать целесообразным включение селективных ЛПС сорбентов в комплексную интенсивную терапию тяжелого сепсиса.

Рисунок 1. 28-дневная выживаемость у больных с тяжелым сепсисом, вошедших в исследование.



Вместе с тем, трудно вычлнить непосредственное влияние селективной сорбции на течение септического процесса, поскольку эти процедуры входят в комплекс интенсивной терапии, который включает обычно и другие методы лечения. Однако полученные данные в исследовании отражают позитивное влияние селективной гемоперфузии на уровень активности и концентрации эндотоксина в крови, прокальцитонина, медиаторов воспаления, индекс оксигенации и АДср, а также 28-дневную выживаемость.

Таким образом, результаты исследования показали, что применение процедур селективной LPS-адсорбции дает возможность улучшить результаты лечения тяжелого сепсиса у больных после кардиохирургических операций, а также снизить летальность.

Выводы:

1. Проведение селективной LPS-адсорбции у больных с сепсисом после кардиохирургических операций не приводит к ухудшению показателей системы кровообращения, является гемодинамически

безопасным методом экстракорпоральной гемокоррекции и не сопровождается ухудшением клинического состояния больных.

2. В процессе проведения процедур селективной LPS-адсорбции установлено их существенное влияние на снижение концентрации эндотоксина в крови, о чем свидетельствует уменьшение его титра по LAL-тесту (на 50% в обеих группах) и активности ЕАА (на 18-21%).

3. Включение процедур селективной LPS-адсорбции в комплексную интенсивную терапию сепсиса оказывает позитивное влияние на показатели иммунного гомеостаза, в частности уменьшает концентрации провоспалительных цитокинов (на 14-61%) на фоне повышения противовоспалительного медиатора IL-10 (на 32%).

4. При сравнении динамики уровня РСТ среди пациентов, включенных в исследование, отмечено снижение его концентрации (на 30-69%) в исследуемых группах, тогда как в контрольной группе больных подобной тенденции не наблюдалось.

5. Анализ полученных результатов показал увеличение 28-дневной выживаемости у пациентов с тяжелым сепсисом в сравнении с контрольной группой: выживаемость в контрольной группе составила лишь 25%, тогда как в группе, где применялся Alteco LPS– адсорбер - 36,4%, а в группе с использованием РМХ - 54,5%, что свидетельствует об эффективности включения методов селективной LPS-адсорбции в комплексную интенсивную терапию сепсиса у больных после кардиохирургических операций.

6. Показаниями для начала проведения процедур селективной LPS-адсорбции являются повышение концентрации в крови эндотоксина (более 0,72 Ед/мл), активности эндотоксина (более 0,6 Ед) и прокальцитонина (более 2 нг/мл) при наличии синдрома системного воспалительного ответа.

Практические рекомендации:

1. В комплекс интенсивной терапии больных с тяжелым сепсисом, оперированных на сердце и сосудах, рекомендуется включение процедур селективной ЛПС-адсорбции, как безопасного и эффективного метода лечения, позволяющего улучшить его результаты и снизить летальность в послеоперационном периоде.
2. При повышении концентрации в крови эндотоксина (более 0,72 Ед/мл), активности эндотоксина (более 0,6 Ед) и прокальцитонина (более 2 пг/мл) при наличии синдрома системного воспалительного ответа пациентам показано проведение процедур селективной ЛПС-адсорбции.
3. С целью обеспечения контроля за динамикой инфекционного процесса, а также оценки эффективности проводимой терапии, помимо стандартных клинико-лабораторных показателей, рекомендуется использовать специальные лабораторные тесты, позволяющие объективно оценить элиминацию эндотоксина из крови (LAL-test, ЕАА).
4. Скорость кровотока через сорбент для эффективной элиминации эндотоксина должна составлять 80-120 мл/мин, а длительность процедуры должна быть не менее 120 минут.
5. У больных с ОПП возможно и целесообразно сочетанное применение процедуры высокообъемной гемодиафильтрации и селективной ЛПС-адсорбции. В данном случае допускается увеличение скорости кровотока до 150 мл/мин и длительность комбинированной процедуры до 240 минут. Процедура проводится в режиме предилюции со скоростью замещающего раствора 100-150 мл/мин и скоростью диализирующего раствора 500 мл/мин.

Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации:

1. Ярустовский М. Б. Первый опыт применения селективных сорбентов в комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Назарова Е. И., Ступченко О.С., Попов Д. А., Плющ М. Г., Самсонова Н. Н. // «Анестезиология и реаниматология» - 2008 г. № 6 - С.49-55
2. Попок З. В. Применение LPS-adsorber (ALTECO) в комплексной терапии инфекционно-септических осложнений. / Попок З. В. // Сборник материалов V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». 2008 г. - С. 347-348
3. Ярустовский М. Б. Селективная ЛПС-адсорбция в комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после кардиохирургических операций. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Назарова Е. И., Попов Д. А., Ступченко О.С., Плющ М. Г. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2009 г. - т.10, №3 - С.143
4. Yaroustovsky M. Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay. / Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, Nazarova E, Stupchenko O, Popov D, Plushch M, Samsonova N. // Blood Purif 2009; 14: 28 (3) p.227–233
5. Ярустовский М. Б. Эффективность применения селективной гемоперфузии с иммобилизированным Полимиксином В в комплексном лечении инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Назарова Е. И., Ступченко О.С., Попов Д. А., Плющ М. Г. // «Вестник Анестезиологии и реаниматологии» - 2009 г. № 6 – С.27-34

6. Ярустовский М. Б. Селективная гемоперфузия при грамтрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций: проспективное рандомизированное исследование. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Назарова Е. И., Ступченко О.С., Попов Д. А., Плющ М. Г. // «Анестезиология и реаниматология» - 2010 г. №5 – С.60-65
7. Ярустовский М. Б. Селективная гемоперфузия в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока у кардиохирургических больных. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Назарова Е. И., Ступченко О.С., Попов Д. А., Плющ М. Г. // Сборник материалов VIII Научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии» - 2010 г. - С.119
8. Ярустовский М. Б. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина (ЕАА) при комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после операций на сердце и сосудах. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Плющ М. Г., Назарова Е. И., Ступченко О.С., Самсонова Н. Н. // Бюллетень НЦ ССХ им. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010 г. - т.11 - №3 - С.146
9. Ярустовский М. Б. Селективная гемоперфузия в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока у кардиохирургических больных. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Назарова Е. И., Попов Д. А., Ступченко О.С., Плющ М. Г. // Бюллетень НЦ ССХ им. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010г. - т.11 - №3 С.139
10. Самсонова Н. Н. Современные аспекты в лабораторной диагностике сепсиса у кардиохирургических больных. / Самсонова Н. Н., Плющ М. Г., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Фокина Н.С., Ярустовский

М. Б., Попок З.В., Абрамян М. В. // Бюллетень НЦ ССХ им. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010 г. - т.11 - №3 - С.149

11. Ярустовский М.Б. Селективная LPS-сорбция в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. / Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Попов Д. А., Ступченко О.С., Плющ М. Г., Мамазакирова Б.С. // Сборник материалов VII международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» 2010 г. - С.100

12. Ярустовский М.Б. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина (ЕАА) при комплексной интенсивной терапии сепсиса и септического шока после операций на сердце и сосудах. / Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Плющ М. Г., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Самсонова Н.Н. // Сборник материалов VII международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» 2010 г. - С.100

13. Попок З.В. Селективная ЛПС-адсорбция в комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после кардиохирургических операций. / Попок З.В. // ННиТ информационный сборник «Сердечно-сосудистая хирургия» 2010 г. в печати.

14. Ярустовский М. Б. Селективная гемоперфузия при грамотрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Назарова Е. И., Ступченко О.С., Попов Д. А., Плющ М. Г. // Бюллетень НЦ ССХ им. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010г. - т.11 - №5 С.43 - 53.

15. Yaroustovsky M. Selective hemoperfusion in complex intensive care for severe sepsis and septic shock in patients after cardiac surgery. /

Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, Popov D, Plushch M, Nazarova E, Stupchenko O. // Intensive Care Medicine 2010 № 36 (Suppl 2), p.191

16. Yaroustovsky M. Prognostic value of endotoxin activity assay (EAA) in complex intensive care for severe sepsis and septic shock in patients after cardiac surgery. / Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, Plushch M, Nazarova E, Stupchenko O. // Intensive Care Medicine 2010 № 36 (Suppl 2), p.312

17. Плющ М.Г. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных с сепсисом после операций на сердце и сосудах. / Плющ М.Г., Самсонова Н.Н., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Ярустовский М.Б. // «Инфекция в хирургии» - 2010 г. (в печати)

18. Ярустовский М.Б. Современные методы экстракорпоральной терапии в комплексном лечении сепсиса. / Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В. // Инфекции в хирургии (в печати 2010). Глава в руководстве под ред. Руднова В.А.