

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Р. Э. ЯКУБЦЕВИЧ

**ГЕМОКОРРЕКЦИЯ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ
ОЧИЩЕНИЕ КРОВИ В ЭЛИМИНАЦИИ
ТОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ
ПРИ СЕПСИСЕ И КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ,
СВЯЗАННЫХ С ДИСРЕГУЛЯЦИЕЙ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2017

УДК 616.94-099-085.385.246.9:616-098-008.6
ББК 55.149.15
Я49

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 6 от 13 апреля 2017 г.).

Авторы: канд. мед. наук, зав. каф. анестезиологии и реаниматологии УО ГрГМУ,
доц. Р. Э. Якубцевич.

Рецензенты: зав. отд. биохимической фармакологии ГП «Институт биохимии биоло-
гически активных соединений Национальной академии наук Беларуси»,
д-р биол. наук, проф. В. У. Буко;
проф. каф. общей хирургии УО ГрГМУ, д-р мед. наук,
проф. Г. Г. Мармыш.

Якубцевич, Р. Э.

Я49 Гемокоррекция и экстракорпоральное очищение крови
в элиминации токсических метаболитов при сепсисе и критических
состояниях, связанных с дисрегуляцией метаболических процессов :
монография / Р. Э. Якубцевич. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 208 с.
ISBN 978-985-558-840-6.

Настоящая монография является результатом 15-летних научных исследо-
ваний по влиянию разных методов экстракорпорального очищения крови на
многочисленные биохимические параметры, а также исходы заболевания у па-
циентов с сепсисом, полиорганной дисфункцией, хронической болезнью почек и
острой печеночной недостаточностью. Большая часть исследований посвящена
выяснению влияния магнитной обработки крови на течение заболеваний, свя-
занных с нарушением элиминации патологических субстанций из организма
критически больного пациента, влиянию этого вида коррекции гомеостаза на
элиминацию воспалительных медиаторов с помощью методик экстракорпораль-
ного очищения крови, раскрываются новые патогенетические механизмы воз-
действия магнитной обработки крови при сепсисе. Монография будет полезна
врачам анестезиологам-реаниматологам, специалистам по экстракорпоральной
детоксикации, гемодиализу, а также врачам всех смежных специальностей.

УДК 616.94-099-085.385.246.9:616-098-008.6
ББК 55.149.15

ISBN 978-985-558-840-6

© Якубцевич Р. Э., 2017
© ГрГМУ, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ПО ПРОБЛЕМЕ СЕПСИСА И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫМ МЕТОДАМ ГЕМОКОРРЕКЦИИ И ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.....

1.1	Эпидемиология сепсиса	11
1.2	Этиология и патогенез сепсиса.....	13
1.2.1	Эндотелиальная дисфункция при сепсисе.....	18
1.2.2	Роль сывроточного альбумина и индола в патогенезе сепсиса.....	22
1.3	Диагностика и интенсивная терапия.....	24
1.4	Гемокоррекция и экстракорпоральное очищение крови при сепсисе	31
1.4.1	Гемоперфузия через селективные гемосорбенты.....	32
1.4.2	Плазмаферез и плазмафильтрация	35
1.4.3	Продленный вено-венозный гемодиализ и гемо- (диа) фильтрация	36
1.4.4	Экстракорпоральная поддержка печени.....	38
1.4.5	Магнитная обработка крови.....	40
1.5	ССВО и эндогенная интоксикация у пациентов, находящихся на хронической почечно-заместительной терапии	45
1.6	Методы коррекции осложнений хронической почечно-заместительной терапии.....	48
1.7	Выводы по главе 1.....	52

Глава 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ МЕТОДАМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ И ГЕМОКОРРЕКЦИИ.....

2.1	Клиническая характеристика пациентов с сепсисом и методы их интенсивной терапии.....	53
2.2	Клиническая характеристика пациентов с хронической болезнью почек и методы их лечения	56
2.3	Статистический анализ полученных результатов	58

Глава 3		
ДИНАМИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНО В НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ И ГЕМОКОРРЕКЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ	60	
3.1	Вариабельность цитокинов у пациентов с сепсисом в процессе проведения разных методов лечения с использованием экстракорпорального очищении крови..... 63	
3.2	Динамика уровней воспалительных и противовоспалительных цитокинов при проведении разных методов экстракорпоральной детоксикации у пациентов с сепсисом..... 66	
3.3	Выводы по главе 3..... 76	
Глава 4		
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ И ГЕМОКОРРЕКЦИИ НА МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА И ОКСИДА АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ	77	
4.1	Влияние экстракорпоральных методов детоксикации на уровень гомоцистеина, цистеина и глутатиона в крови при сепсисе..... 79	
4.2	Динамика изменения уровней нитратов/нитритов у пациентов с сепсисом на фоне проведения антипротеиназной гемоперфузии и консервативной интенсивной терапии..... 86	
4.3	Выводы по главе 4..... 88	
Глава 5		
ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ИНДОЛА НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ	90	
5.1	Выводы по главе 5..... 96	
Глава 6		
ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ НА УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА И АНТИСТРЕССОРНОЕ ВЛИЯНИЕ МАГНИТНОЙ ОБРАБОТКИ КРОВИ.....	97	
6.1	Динамика кортизола на фоне экстракорпоральной детоксикации при сепсисе и антистрессорные эффекты магнитной обработки крови..... 97	
6.2	Вариабельность уровня кортизола при проведении хронического программного гемодиализа и роль МОК в коррекции выявленных нарушений	103
6.3	Выводы по главе 6..... 107	

Глава 7.....	108
ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТОДИК ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ И ГЕМОКОРРЕКЦИИ НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И КРИТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ С ДИСРЕГУЛЯЦИЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ	108
7.1 Влияние разных видов экстракорпорального очищения крови и гемокоррекции на уровень эритроцитов и гемоглобина при сепсисе	108
7.2 Особенности магнитной обработки крови в коррекции эритропоза и обмена железа при ХБП на додиализном этапе.....	113
7.3 Влияние МОК на морфофункциональные свойства эритроцитов у пациентов с терминальной ХБП, получающих лечение путем программного гемодиализа.....	117
7.4 Выводы по главе 7.....	123
Глава 8.....	124
ДИНАМИКА ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ АЛЬБУМИНА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ	124
8.1 Выводы по главе 8.....	136
Глава 9	
ТРАНСПУЛЬМОНАЛЬНАЯ ТЕРМОДИЛЮЦИЯ И МАГНИТНАЯ ОБРАБОТКА КРОВИ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОДЛЕННЫХ МЕТОДОВ ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СЕПСИСЕ С ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ.....	138
9.1 Изменения системной гемодинамики при проведении продленной вено-венозной гемофильтрации и гемодиафильтрации	138
9.2 Оценка гемодинамики и гидробаланса с помощью транспульмональной термодилуции при проведении продленных методик почечно-заместительной терапии.....	145
9.3 Коррекция гемодинамических нарушений при проведении продленной вено-венозной гемофильтрации и гемодиафильтрации с помощью магнитной обработки крови.....	148
9.4 Выводы по главе 9.....	151

Глава 10	
ВЛИЯНИЕ МАГНИТНОЙ ОБРАБОТКИ КРОВИ НА НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	152
10.1 Влияние магнитной обработки крови на уровень СРБ, альбумина и Ig E при хронической болезни почек.....	152
10.2 Влияние магнитной обработки крови на артериальное давление у пациентов с хронической болезнью почек при проведении процедуры гемодиализа.....	159
10.3 Выводы по главе 10.....	166
Глава 11	
АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И КРИТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ДИСРЕГУЛЯЦИЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОЧИЩЕНИЮ КРОВИ	167
11.1 Анализ выживаемости пациентов с сепсисом при проведении разных методов экстракорпоральной детоксикации	167
11.2 Выживаемость пациентов с сепсисом и полиорганной дисфункцией при проведении низкопоточных методов почечно-заместительной терапии с мониторингом PiCCO и магнитной обработкой крови.....	169
11.3 Анализ выживаемости пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на программном гемодиализе.....	171
11.4 Выводы по главе 11.....	173
Глава 12	175
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТНОЙ ОБРАБОТКИ КРОВИ ПРИ СЕПСИСЕ И КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ДИСРЕГУЛЯЦИЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ	175
12.1 Выводы по главе 12.....	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	182

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АДА	– асимметричный диметиларгинин
ВИВЛ	– вспомогательная искусственная вентиляция легких
ГД	– гемодиализ
ГДФ	– гемодиафильтрация
ГМЖЛ	– гипертрофия миокарда левого желудочка
ГП	– гемоперфузия
ГС	– гемосорбция
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДиАД	– диастолическое артериальное давление
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ	– интерлейкин
ИТ	– интенсивная терапия
ИФА	– иммуноферментный анализ
ЛПС	– липополисахарид
МОК	– магнитная обработка крови
МП	– магнитное поле
ОАР	– отделение анестезиологии и реанимации
ОПП	– острое почечное повреждение
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПВВГДФ	– продленная вено-венозная гемодиафильтрация
ПВВГФ	– продленная вено-венозная гемофильтрация
ПГД	– программный гемодиализ
ПЗТ	– почечно-заместительная терапия
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПФ	– плазмаферез
РСТ	– прокальцитонин
САД	– среднее артериальное давление
САЧ	– сывороточный альбумин человека
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс
СиАД	– систолическое артериальное давление
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМ	– средние молекулы
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПОД	– синдром полиорганной дисфункции
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
СРБ	– С-реактивный белок

ССА	– связывающая способность альбумина
ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
ТЧМТ	– тяжелая черепно-мозговая травма
ФНО	– фактор некроза опухоли
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГД	– хронический гемодиализ
ХПГД	– хронический программный гемодиализ
ЦВД	– центральное венозное давление
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭАГМТ	– экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия
ЭКД	– экстракорпоральная детоксикация
ЭМП	– электромагнитное поле
ЭОК	– экстракорпоральное очищение крови
ЭП, ЭПО	– эритропоэтин
ЭПП	– экстракорпоральная поддержка печени
APACHE	– Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CRRT	– Continuous Renal Replacement Therapy
CVP	– Central Venous Pressure
CVVHDF	– Continuous Veno-Venous Haemodiafiltration
CVVHF	– Continuous Veno-Venous Haemofiltration
ELWI	– Extravascular Lung Water Index
EUPHAS	– Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock
EUPHRAT	– Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Random-
ES	ized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock
GEDI	– Global End Diastolic Index
IL	– Interleukin
MCH	– Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	– Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	– Mean Corpuscular Volume
MEDS	– Mortality in Emergency Department Sepsis
NGAL	– Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
NO	– Nitric Oxide (оксид азота)
PiCCO	– Pulse index Contour Cardiac Output
RAGE	– Receptors for Advanced Glycation End products
SAPS	– Simplified Acute Physiology Score
SOFA	– Sepsis Related Organ Failure Assessment
TNF	– Tumor Necrosis Factor

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины последних десятилетий, летальность от ряда критических состояний продолжает оставаться высокой. К таким состояниям относятся тяжелые инфекционные процессы – перитониты, острые деструктивные панкреатиты, пневмонии тяжелого течения, урологические инфекции, которые приводят к сепсису и требуют от хирургов своевременной хирургической тактики, а от intensivистов – современных знаний и подходов к интенсивной терапии.

В результате лечение пациентов, пребывающих в таких критических состояниях, приводит к высоким материальным затратам, что требует от врача-реаниматолога знания точных показаний и противопоказаний для использования того или иного метода интенсивной терапии. Среди критических состояний существует группа заболеваний, которые связаны с дисрегуляцией метаболических процессов и при которых элиминация токсических продуктов жизнедеятельности макроорганизма, а также микробов нарушена. К таким состояниям можно отнести сепсис с полиорганной дисфункцией, острое почечное повреждение, острую и хроническую печеночную недостаточность, хроническую болезнь почек, требующую проведения почечно-заместительной терапии. В этой связи поиск новых способов коррекции гомеостаза при данной группе критических состояний является актуальным. Одним из направлений в лечении этой когорты пациентов могут служить мероприятия экстракорпорального очищения крови, которые позволяют в той или иной степени элиминировать из организма ряд патологических субстанций.

Учеными в последние годы высказано предположение, что методы экстракорпорального очищения крови могут улучшить клинические исходы у пациентов с тяжелым сепсисом, имеющих острое почечное повреждение или не имеющих его ввиду того, что удаление медиаторов воспаления и бактериальных токсинов из циркуляции уменьшает воспалительные реакции, приводящие к повреждению органов. Однако, несмотря на первоначальный энтузиазм на основе перспективных предварительных исследований, результаты некоторых немногочисленных публикаций не показали устойчивого улучшения выживаемости. Роль экстракорпоральных методов очищения крови в интенсивной терапии сепсиса и критических со-

стяний, связанных с дисрегуляцией метаболических процессов, несмотря на многолетние дискуссии и результаты многочисленных исследований, до сих пор остается неясной. Достаточно давно эта тема обсуждается специалистами интенсивной терапии всего мира. К сожалению, многое в данной дискуссии возникает по той причине, что нам не хватает четкого понимания того, какой метод экстракорпорального очищения крови и гемокоррекции и когда следует использовать, когда риск применения той или иной методики превышает пользу, и когда же следует остановиться при применении какой-либо процедуры детоксикации. Несмотря на многочисленные публикации, все же остается неоднозначным мнение ученых относительно такого метода гемокоррекции, как магнитная обработка крови.

Настоящая монография является результатом 15-летних научных исследований по влиянию разных методов экстракорпорального очищения крови на многочисленные биохимические параметры, а также исходы заболевания у пациентов с сепсисом, полиорганной дисфункцией, хронической болезнью почек и острой печеночной недостаточностью. Большая часть исследований посвящена выяснению влияния магнитной обработки крови на течение заболеваний, связанных с нарушением элиминации патологических субстанций из организма критически больного пациента, влиянию этого вида коррекции гомеостаза на элиминацию воспалительных медиаторов с помощью методик экстракорпорального очищения крови, раскрываются новые патогенетические механизмы воздействия магнитной обработки крови при сепсисе.

Монография будет полезна врачам анестезиологам-реаниматологам, специалистам по экстракорпоральной детоксикации, гемодиализу, а также врачам всех специальностей.

Глава 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ПО ПРОБЛЕМЕ СЕПСИСА И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫМ МЕТОДАМ ГЕМОКОРЕКЦИИ И ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

1.1 Эпидемиология сепсиса

Сепсис – тяжелое заболевание с высокой летальностью, которое характеризуется синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) на инфекцию. Однако в последние годы выявлено, что системный воспалительный ответ наблюдается у многих госпитализированных пациентов без признаков сепсиса или даже без наличия инфекции. Поэтому сепсис стали определять как жизнеугрожающую органную дисфункцию, вызванную дисрегуляцией ответа макроорганизма на инфекцию [255]. Сепсис регистрируется у 25% пациентов отделений интенсивной терапии, а диагностика основана на международных согласованных критериях [82, 108, 190].

Тяжелый сепсис – наиболее распространенная причина смерти среди пациентов в критическом состоянии в некоронарных отделениях интенсивной терапии [187]. По данным L. F. Gentile et al. (2012 г.), летальность от тяжелого сепсиса в разные годы распределялась следующим образом: 2006 г. – 34%, 2007 г. – 24%, 2008 г. – 23%, 2009 г. – 14% [130].

Уменьшение летальности от сепсиса на 5,2% было отмечено в конце 2012 г. и Van A. R. Zanten [296]. Однако японскими исследователями показаны более высокие цифры летальности у 1104 пациентов с сепсисом из 39 отделений интенсивной терапии: госпитальная летальность составила 29,3% у пациентов с тяжелым сепсисом и 40,7% – у пациентов с септическим шоком [125]. A. Castellanos-Ortega et al. (2010 г.) провел анализ летальности у 384 взрослых пациентов с септическим шоком, которые лечились с 2005 по 2008 г. и 96 пациентов в «исторической группе» – с 2004 по 2005 г. Автором отмечено, что летальность была снижена за годы наблюдения с 57,3% до 37,5%. В 2005-2008 гг. также была отмечена более низкая продолжительность пребывания в клинике (36,2 дней против 41,0 дня в 2004-2005 гг.). Схожая динамика имела место и в отделениях интенсивной терапии: 8,4 против 11,0 дней [90].

При сравнении 30-дневной летальности и госпитальной в 65 Шведских клиниках (у 48861 пациента) было выяснено, что преобладал показатель 30-дневной летальности (17%) в сравнении с госпитальной (14%) [266]. Исследование DISPARITY не показало различий в летальности при тяжелом сепсисе между мужчинами и женщинами [203]. 338 септических пациентов были изучены Y. Cui et al. (2014). Из всех поступивших в отделения интенсивной терапии 224 пациента выжили и 114 умерли. Выжившие пациенты имели более низкий индекс коморбидности Charlson, меньше баллов по шкале хронических болезней (Chronic Health Score (CHS), а также по шкалам APACHE II и SOFA, чем у умерших пациентов. Исследование показало, что на госпитальную летальность повлияли возраст, пневмония, гипертоническая болезнь и застойная сердечная недостаточность [102]. При сепсисе с полиорганной недостаточностью систематизацию данных в течение 28 дней лечения провел F. W. Guirgis et al. (2014). Не было замечено дисфункции органов, длящейся более 30 дней. Однако пациенты все же имели наличие дисфункции органов и систем до 1 месяца в виде ОРДС (8-9%), ОПП (7-8%), повреждения печени (3-7%) и центральной нервной системы (2-5%) [138]. D. Gierak, et al. (2011) указали на общую летальность при сепсисе в 58%. Они отметили положительную корреляцию между смертностью пациентов мужского пола и пожилого возраста. Наиболее распространенными источниками инфекции были системы дыхания и патология брюшной полости. В 56% случаев у пациентов были затронуты недостаточность 5 или более систем [131].

Рассматривая эпидемиологию сепсиса у детей, следует обратиться к исследованию J. C. Jaramillo-Bustamante et al. (2012 г.). В нем анализу были подвергнуты 1051 пациент детского возраста, из которых 56% – городские жители, 56% имели возраст менее 2-х лет. 76% детей принадлежали к низким социально-экономическим слоям населения. У 48% педиатрических пациентов имел место септический шок, у 25% – тяжелый сепсис, у 27% – сепсис, 43% детей имели сепсис с СПОН. В 54% случаев причиной сепсиса были катастрофы брюшной полости. Почти в 50% случаев возбудителем являлась Грам «-» флора. 68% детей нуждались в проведении ИВЛ. Летальность среди детей с сепсисом, подвергнутых анализу лечения, составила 18% [159]. S. L. Weiss (2015) при глобальном анализе результатов лечения 6925 педиатрических пациентов устано-

вил, что у 569 из них имел место тяжелый сепсис. Наиболее частыми первичными очагами инфекции были дыхательные пути (40%) и кровь (19%). 67% пациентов были дети с признаками СПОН. Госпитальная летальность пациентов составила 25% и не различалась у детей разного возраста, не различалась и по принадлежности к развитой стране либо стране с ограниченными ресурсами [307]. Еще более огорчают результаты лечения хирургического сепсиса с летальностью более 30% в случае с сепсисом, более 50% – при тяжелом его течении и около 80% – при развитии септического шока [276]. По данным С. Ani et al. (2015), среди грамположительных бактерий летальность пациентов была самой высокой при доминирующей роли метициллин-чувствительного золотистого стафилококка. Наличие *Pseudomonas* ассоциировалось с самой большой летальностью (30,9%) в группе с грамотрицательным сепсисом [59].

В 2004 г. наибольшие расходы на лечение одного пациента с сепсисом, по данным одних центров, составляли 34 000 Евро, по данным других – от 23000 до 29000 Евро [86]. В последние годы, анализируя результаты лечения 43452 пациентов, имеющих сепсис, А. J. Goodwin et al. (2015) указал на финансовые затраты в виде 1,1 млрд долларов США на их лечение [135].

1.2 Этиология и патогенез сепсиса

Основными определяющими факторами, приводящими к развитию сепсиса, являются, безусловно, микроорганизмы [108].

Изучение микробиологического пейзажа у пациентов с сепсисом А. V. Vendemiato (2015 г.) у 1017 пациентов показало, что в 21% случаев (489 проб) имели место положительные посевы, выделенные у 337 пациентов (33,1%). Среди микроорганизмов лидировал коагулазо-негативный стафилококк (15,9%), *E. coli* (13,0%), *Staphylococcus aureus* (11,7%), *Klebsiella pneumoniae* (9,8%), *Enterobacter* (9,5%), *Acinetobacter baumannii* (9,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,7%) и *Candida* (5,1%). Исследование устойчивости к противомикробным препаратам показало, что 51% *Staphylococcus aureus* был метициллин-устойчив (MRSA) [298]. Анализ результатов лечения сепсиса в Польше за 7-летний промежуток времени (2003-2009 гг.) на 4999 пациентах показал, что большинство патогенных микроорганизмов, которые вызвали это состояние, были грамотрицательными (58%). Грамположительные бактерии были выявлены в 34% случаев и в 16% – грибы. Положительная культура

крови обнаружена у 41% пациентов [179]. При анализе результатов лечения сепсиса в Китае с 2001 по 2009 гг. установлено, что положительные результаты посева крови имели место у 10,6% пациентов, а соотношение грам«+» и грам«-» бактерий, которые высевались при сепсисе, составило (47,2 и 44,5%, соответственно). Грибковый сепсис составил 6,4% [94]. При анализе случаев тяжелого сепсиса в США за 10 лет (1999-2008 гг.) C. Ani et al. (2015 г.) установили, что основной причиной тяжелого сепсиса были 51,5% грам «-» бактерий и 45,6% – грам «+», 1,7% – анаэробных и 1,2% – грибов. Наибольшую распространенность среди грамотрицательных организмов получили в 39,9% E. coli и в 17,6% – Pseudomonas, среди стафилококков – 62,2% метициллин-чувствительные золотистые стафилококки и 22,6% – стрептококки [59].

Системный воспалительный ответ при сепсисе достаточно универсален. Он развивается одинаково вне зависимости от этиологического предназначения микроорганизма. Известно, что за патофизиологическое действие грамотрицательных бактерий отвечает эндотоксин или липополисахарид (ЛПС) – основной компонент внешней мембраны клеточной стенки [160]. В конце 19-го века обнаружили компонент внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который был назван эндотоксином, – в противовес токсинам, секретиремым бактериями в культуральную среду во время роста – экзотоксином [83]. В 1930-х годах эндотоксин был выделен и по строению оказался липополисахаридом [224]. ЛПС представляет собой макромолекулу амфифильной природы, состоящую из трёх доменов: липида А, центрального олигосахарида (кóра) и О-специфической полисахаридной цепи (О-ПС). ЛПС не является токсичным, пока его молекула запаяна во внешней мембране бактерии. Однако после высвобождения эндотоксина для клеток иммунной системы становится доступен липид А-токсичный участок молекулы ЛПС, в результате чего и запускается воспалительный ответ. Эндотоксин может высвобождаться и во время гибели (лизиса) клетки. Основу структуры липида А составляет дисахарид, построенный из двух β 1 (1'-6)-связанных остатков D-глюкозамина, фосфорилированных в положения 1 и 4'. Обе аминогруппы и часть гидроксильных групп ацилированы высшими жирными кислотами – 3-гидрокси- и 3-ацил (C12-C16) окситетрадекеновыми кислотами [181]. Гексаацильные молекулы липида А обладают мощным иммуностимулирующим действием [85].

Олигосахарид кора (от *core* – ядро) ЛПС структурно представлен олигосахаридом, связывающим липид А с О-полисахаридом. О-полисахарид является наиболее вариабельным фрагментом ЛПС и представляет собой гомо- или гетерополимер, построенный из повторяющихся олигосахаридных или моносахаридных звеньев [224]. В силу высокой вариабельности О-антиген содержит большое количество эпитопов, экспонированных на поверхности бактериальных клеток и обладающих высоким потенциалом антигенной активности (иммуногенности) [245].

При генерализации воспаления во время сепсиса организм утрачивает способность локализовать инфекцию и контролировать её распространение за пределы первичного очага инфекции. У 30% пациентов с бактериемией и СПОН невозможно определить источник инфекции. В этой ситуации считается, что имеет место транслокация бактерий из кишечника в кровоток. Возрастание проницаемости сосудов и ишемическое повреждение стенки кишечника еще более способствует транслокации [160].

В иммунном ответе организма на микробные агенты и их токсины ведущая роль, безусловно, принадлежит системе врождённого (неспецифического) иммунитета, направленного на распознавание высококонсервативных антигенных структур. Ответ врождённой иммунной системы необходим не только для уничтожения патогена, но и для запуска специфического адаптивного иммунного ответа с участием Т- и В- лимфоцитов [77]. Паттерн-распознающие рецепторы для липополисахарида относятся к I классу трансмембранных белков и известны как Toll-подобные рецепторы – TLR (toll-like receptors) [216, 246]. Внеклеточный участок TLR-рецептора имеет форму соленоида и содержит богатые лейцином аминокислотные последовательности – LRR (leucine-rich repeat). LRR- домены напрямую вовлечены в распознавание патогенов: лиганд связывается с внутренней поверхностью соленоида в участке лейциновых повторов, формирующих короткие параллельные β -складки [173, 236]. Toll-подобным рецептором, специфичным к ЛПС, у млекопитающих является TLR4 [129, 189]. Данные, полученные при исследовании выживаемости септических пациентов, имеющих мутантные TLR4 рецепторы, показали отсутствие корреляции между потерей активности TLR4 и снижением уровня смертности от тяжелой инфекции [120]. Во время сепсиса благодаря присутствию большого количества патогенов, активирующих

клетки врождённой иммунной системы через разные Toll-подобные рецепторы, порог чувствительности врождённой иммунной системы к бактериальной нагрузке снижается и происходит усиление воспалительного процесса [119]. Таким образом, даже при функциональной дезактивации TLR4 рецепторов, что наблюдается при сепсисе, когда они фактически «ослепляются» гигантским количеством бактериальных эндотоксинов, сепсис будет развиваться благодаря активации TLR9 и выработанным ранее медиаторам воспаления, прежде всего ФНО- α [120, 146].

Если в качестве антигена выступают липополисахариды грамотрицательных бактерий, появляющиеся в кровотоке в высокой концентрации при сепсисе, после связывания с соответствующими рецепторами на мононуклеарных фагоцитах они через множественные внутриклеточные регуляторные белки активируют транскрипционные факторы, например такие как ядерный фактор κB -NF κB , отвечающий за экспрессию большинства провоспалительных цитокинов [211]. NF κB , связываясь с участками ДНК, активирует гены-мишени, что приводит к выработке ранних (первичных) провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β) [97, 194], а также противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов 4 и 10 (ИЛ4, ИЛ10), трансформирующего фактора роста (TGF) [299]. Чрезмерная продукция ФНО- α и ИЛ-1 β стимулирует высвобождение мононуклеарными фагоцитами и иммунокомпетентными клетками вторичных провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, факторов активации тромбоцитов, тромбоксанов, простагландинов, компонентов системы комплемента и оксида азота (NO), являющегося главным медиатором вазодилатации [160]. При попадании в кровоток провоспалительные медиаторы связываются через свои рецепторы с иммунокомпетентными клетками, активируя и усиливая неспецифический иммунный ответ. Противовоспалительные же цитокины здесь выступают в роли антагонистов провоспалительных цитокинов. В результате наступает дисбаланс между воспалительным и противовоспалительным ответами, который клинически совпадает с тяжелым сепсисом и септическим шоком. В результате утрачивается регуляция ответа организма на тяжелую инфекцию и происходит массивное, избыточное выделение клетками провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-1 β [64]. ФНО- α действует синергически с ИЛ-1 β : при совместном их влиянии имеет

место развитие гипотензии или шока [277]. Чрезмерная продукция этих цитокинов весьма опасна за счёт запуска таких патологических процессов, как диффузное капиллярное повреждение, активация процессов коагуляции и снижение фибринолиза, приводящих к развитию ДВС-синдрома, гипоксии тканей и, как следствие, органной дисфункции.

Преимущественно ФНО- α и ИЛ-1 β [309] передают сигнал иммунным клеткам, лейкоцитам и лимфоцитам для привлечения их к месту инфекции, а также активируют эти клетки, стимулируя продукцию ими цитокинов. Таким образом, устанавливается усиленная выработка цитокинов по механизму обратной связи, процесс становится неконтролируемым и в одном месте скапливается чрезмерное количество иммунных клеток [211]. Под действием этих цитокинов происходит изменение морфологии эндотелия сосудов, создаются условия для задержки нейтрофилов в артериолах, капиллярах и венах. После установления достаточно прочной связи между эндотелиальными клетками и фагоцитами осуществляется проникновение последних через эндотелиальную стенку сосудов, которое реализуется взаимодействием LFA-1 и CD31 на эпителиальных клетках в местах плотного соединения клеток. В эндотелиальных клетках при воздействии ФНО- α и ИЛ-1 β запускается синтез и высвобождается индуцибельная NO-синтетаза iNOS, что приводит к увеличению системного уровня оксида азота [64], который вступает в реакцию со свободными кислородными радикалами с образованием пероксинитрита, обладающего цитотоксическим действием по отношению к разным клеткам. NO повышает проницаемость стенок микрососудов, а также выступает в качестве главного медиатора системной вазодилатации и развития артериальной гипотензии, приводящей к шоку. Повреждение эндотелиальных клеток вызывает васкулиты, индуцирует высвобождение новых порций ФНО- α и ИЛ-1 β , что ещё больше усугубляет повреждение эпителия, изменяет локальный баланс вазомоторов, клеточную трофику и гомеостаз. В результате нарушается функция эндотелия в сочетании с работой системы гемостаза, что способствует генерации сосудистого специфического тромбина и выпадению фибрина. В итоге развивается генерализованный септический васкулит и образуются множественные микротромбозы сосудов. При активации цитокинами, прежде всего ФНО- α , или повреждении эндотелия резко увеличивается тромбогенный потенциал сосудов: на цитоплазматических

мембранах эндотелиальных клеток сосуда вырабатываются и экспонируются молекулы адгезии, агрегации тромбоцитов и других форменных элементов крови, а также стимуляторов фибриногенеза. ФНО- α и ИЛ-1 индуцируют выработку тканевого фактора (TF) моноцитами и эндотелиальными клетками. Тканевой фактор является связующим звеном между иммунной системой и коагуляцией. TF взаимодействует с фактором VIIa с превращением фактора IX в фактор IXa и фактора X в фактор Xa. Последний генерирует образование из фактора II (протромбин) фактора IIa (тромбин). Каждая из этих реакций происходит на активированной поверхности клеток. Тромбин способствует образованию фибрина из плазменного фибриногена [263]. В норме процесс коагуляции находится в равновесии с механизмами фибринолиза. При длительном персистировании эндотоксина в крови происходит сдвиг в сторону тромбообразования за счёт избыточного потребления факторов фибринолиза и тромбоцитов, система антикоагуляции истощается и снижение её активности коррелирует с прогрессированием и развитием тяжёлого сепсиса и септического шока [217]. В итоге усиливается тромбоз микрососудов, активизируются процессы некробиоза, ускоряются процессы апоптоза, что ведёт к преждевременной гибели клеток разных органов, повреждению тканей и, как следствие, развитию дисфункции многих органов и полиорганной недостаточности [295]. Последняя определяется как дисфункция органов и систем, при которых организм не способен стабилизировать гомеостаз – наступает фаза декомпенсации, в результате чего сепсис переходит в летальную стадию.

1.2.1 Эндотелиальная дисфункция при сепсисе

Эндотелий является не только незаменимой частью сердечно-сосудистой системы, но и важной составляющей иммунного ответа, так как одним из первых влияет на развитие защитных реакций [249]. В процессах регуляции функций эндотелия участвуют сложные механизмы, которые и определяют нормальную ответную реакцию на тот или иной раздражитель или патологическое вмешательство. В повреждении эндотелия при сепсисе участвует большое число молекул и субстанции, среди которых можно выделить оксид азота и гомоцистеин.

Гомоцистеин (би-(γ -амино- γ -карбоксыпропил) дисульфид) является серосодержащей аминокислотой, которая не входит в струк-

туру белков. Гомоцистеин образуется в процессе метаболизма метионина, который поступает в организм человека с пищей. Метионин является незаменимой аминокислотой, метаболизм которой происходит в каждой клетке организма, что неизбежно ведет к наработке гомоцистеина. Реакции с участием метионина особо важны для организма, так как аминокислота при взаимодействии с АТФ образует S-аденозилметионин, который является донором метильных групп для метилирования ДНК, РНК, белков, креатина и нейромедиаторов во всех клетках [80]. При сепсисе процессы метилирования ингибируются активированными клетками иммунной системы и провоспалительными цитокинами [128]. В дальнейшем при присоединении метильной группы на субстраты образуется S-аденозилгомоцистеин, который с помощью S-аденозил гомоцистеин гидролазы превращается в гомоцистеин. При большом количестве гомоцистеина происходит накопление SAH и ингибирование метилтрансферазных реакций, что является одним из механизмов негативного действия гомоцистеина [215, 325]. В норме в печени человека синтезируется около 6-8 граммов SAH в день [144], большая часть которого нужна для синтеза креатинфосфата, креатинина и фосфатидилхолина [89]. При обмене незаменимой аминокислоты – метионина – происходит ингибирование метилтрансфераз с увеличением количества S-аденозилметионина. При этом процессы трансметилирования (в условиях оксидативного стресса) при сепсисе ингибируются и превращение гомоцистеина в метионин нарушается [272, 275]. В последующем отрицательно влияет на процесс реметилирования и увеличенное количество S-аденозилметионина. Изучение изменений гомеостаза при моделировании сепсиса у экспериментальных животных выявило существенные нарушения в обмене метионина, которые обуславливали накопление токсичных продуктов, таких как гомоцистеин и цистеин. В результате выявлено нарушение реакции трансметилирования при сепсисе [275]. Очевидно также, что в ответ на изменение пролиферативной активности лейкоцитов при сепсисе в эксперименте наблюдается дозозависимый рост концентрации гомоцистеина в среде инкубации, достигая 600% по сравнению с базовой величиной [271, 272]. Этот эффект могут подавлять противовоспалительные препараты – ацетилсалициловая кислота, а также статины [270]. В другом исследовании у пациентов с политравмой, которая осложнялась сепсисом, было выявлено увеличение уровня гомоци-

стеина. Причем у умерших пациентов уровень гомоцистеина был выше, чем у выживших [244].

В литературе гипергомоцистеинемию представляют как фактор риска, который формирует дисфункцию эндотелия сосудов, активацию пролиферации гладкомышечных клеток, а также активацию тромбоцитов и лейкоцитов [147]. Отмечено усиление гиперплазии неоинтимы после повреждения сосуда при высоком уровне гомоцистеина [145]. Некоторые исследователи указывают на то, что гомоцистеин влияет на функцию тканевого активатора плазминогена, стимулирует факторы свертывания (V, X, XII) и агрегацию тромбоцитов, а также ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III и протеин C [260]. На клеточном уровне гомоцистеин оказывает воздействие на активность процессов метилирования ДНК и протеинов, повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, индуцирует оксидативный стресс [32].

Оксидативный стресс при гипергомоцистеинемии возникает в силу подавления ферментов-антиоксидантов (супероксид дисмутазы, глутатион пероксидазы, тиоредоксина). Кроме того, гомоцистеин повышает чувствительность клетки к цитотоксическому действию агентов, способных генерировать свободные радикалы. Одним из механизмов повреждающего действия при гипергомоцистеинемии является активация экспрессии прооксидантных ферментов, в том числе НАДФН-оксидазы [260].

Повышенные концентрации гомоцистеина при отсутствии достаточной антиоксидантной защиты приводят к накоплению активных форм кислорода, следствием чего является дегенерация и фрагментация ДНК, активация поли-(АДФ)-рибоза-полимеразы, истощение энергетических запасов клетки, высвобождение цитохрома C из митохондрий и активация проапоптозного каскада семейства каспаз, и в итоге – апоптоз/некроз клетки [32].

Общая концентрация гомоцистеина в плазме крови состоит из свободного (<1%) и связанного с белками (~80% связано с альбумином) гомоцистеина в форме дисульфидов (цистин, Hcy-Cys и проч.), поэтому элиминация связанного гомоцистеина представляет некоторые трудности [133].

Так как гипергомоцистеинемия – это повреждающий фактор при многих состояниях, активно изучаются возможности ее коррекции. Элиминация гомоцистеина изучалась при проведении про-

граммного гемодиализа у пациентов с хронической болезнью почек. При этом, несмотря на то, что содержание гомоцистеина в крови после сеанса стандартного ГД снижалось на 20-40%, общепризнанной является неэффективность диализной коррекции гипергомоцистеинемии, поскольку за 4-5-часовой сеанс ГД выводится лишь около 100 мкмоль гомоцистеина. Низкий уровень экскреции гомоцистеина при проведении ГД обусловлен главным образом тем, что основная часть (примерно 80%) гомоцистеина плазмы циркулирует в связанном с белками виде [133]. Вероятно, при нарушении транспортных функций протеинов концентрация свободного гомоцистеина будет повышаться.

По данным литературы, уровень гомоцистеина у здоровых людей составляет $6,2 \pm 1,7$ мкмоль/л [323]. Обобщенные данные клинико-лабораторных исследований позволяют говорить о гипергомоцистеинемии при содержании гомоцистеина более 9 мкмоль/л [32, 323].

Одним из важных факторов в развитии повреждения функции сосудов при сепсисе является оксид азота. Оксид азота синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина синтазой оксида азота, которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [91]. NO синтаза включает три изофермента, которые названы в соответствии с тем типом клеток, где они были впервые обнаружены: конститутивные NOS 1 – нейрональная (nNOS) или мозговая (bNOS) и NOS 3 эндотелиальная (eNOS); индуцибельная NOS 2 – (iNOS), или макрофагальная (mNOS) [29]. При сепсисе под воздействием провоспалительных агентов, эндотоксина, TNF- α , IL-1 происходит активация индуцибельной NO синтазы, в результате чего повышается уровень оксида азота. При этом продукция оксида азота может во много раз превышать количество оксида азота, продуцируемого NOS 1 и NOS 3.

Патогенетическая роль оксида азота при сепсисе и септическом шоке связана, во-первых, с повреждением эндотелия и, во-вторых, прямым токсическим эффектом NO или продуктов его метаболизма. В больших концентрациях оксид азота становится провоспалительным и цитотоксическим фактором при взаимодействии с кислородом с образованием пероксинитрита, который вызывает повреждение тканей, индуцирует мутации и повреждение ДНК, а также участвует в реализации окислительного стресса [92].

Механизм осуществляется активированными нейтрофилами, которые прилипают к реперфузированной ткани, генерируют супероксидные анионы и оксид азота, образуют пероксинитрит, сопряженно индуцируя некроз тканей. Следовательно, оксид азота является одним из ключевых звеньев в патофизиологии окислительного стресса [92].

При лечении заболеваний, характеризующихся избытком оксида азота, в комплексную терапию включаются препараты, ингибирующие активность индуцибельной синтазы оксида азота. Применение получили препараты-аналоги L-аргинина, такие как N(омега)-нитро-L-аргинин-метил-эфир (L-NAME), N(дельта)-монометил-1-аргинин (L-NMMA) [240]. Однако отмечается увеличение летальности у пациентов с септическим шоком при использовании неселективных ингибиторов синтазы оксида азота [201].

1.2.2 Роль сывороточного альбумина и индола в патогенезе сепсиса

Сывороточный альбумин человека выполняет фундаментальную роль в транспорте эндогенных веществ, метаболитов, лекарственных веществ [14, 76], являясь одним из главных переносчиков токсинов. Альбумин – хорошо растворимый, стабильный, глобулярный белок. В медицине понятие альбумин относят только к одному виду белков – сывороточному альбумину человека (САЧ). Уникальные свойства САЧ обусловлены строением его молекулы, в состав которой входят все 20 аминокислот, которые составляют единственную молекулярную цепочку из 585 аминокислотных остатков с молекулярной массой 66400 Д. Молекула САЧ может изменять свою третичную и четвертичную структуру. Благодаря этому, меняется и активность центров связывания и функциональная активность [14].

САЧ в организме выполняет следующие функции: поддержание онкотического давления плазмы, связывание низкомолекулярных веществ, свободных радикалов, пластическая регуляция гемостаза [239]. В последнее время наряду с основной функцией – поддержания онкотического давления – важное значение придается транспорту веществ САЧ. Молекула альбумина может фиксировать на себе разные вещества. Вещества связываются с альбумином ковалентно-необратимо и обратимо. Углеводы, альдегиды, окись азота взаимодействуют с альбумином необратимо [14]. При обратимой

связи вещества связываются с так называемыми центрами связывания. Главными центрами считаются I и II [14]. Таким образом, САЧ участвует в поддержании гомеостаза организма. Широкая специфичность комплексообразования позволяет считать, что альбумин депонирует в крови различные соединения, замедляя и дозируя их поступление в ткани. Токсины, связанные с сывороточным альбумином человека, значительно снижают свою активность. Это особенно важно при таких состояниях, как полиорганная недостаточность, циркуляторный шок, когда функции печени и почек ослаблены [79].

В результате массивного воздействия токсических экзо- и эндогенных продуктов при сепсисе изменяется функция органов детоксикации и транспортных систем организма. Наблюдается нарушение функциональных возможностей основного транспортного белка человека – альбумина [230].

Под влиянием эндо- и экзотоксикоза при сепсисе значительно изменяется связывающая способность сывороточного альбумина человека, доступность его связывающих центров низкомолекулярным лигандам [156]. Патологическое изменение САЧ при сепсисе, загруженность его токсинами, возможно, обуславливают недостаток выведения этих метаболитов, накапливающихся при тяжелом системном воспалительном процессе. Было выявлено, что при развитии сепсиса и септического шока у пациентов с лейкопенией снижается связывающая функция сывороточного альбумина до 33% [156]. Некоторые исследователи используют в своих работах разного рода адсорберы на основе очищенного человеческого альбумина, так как последний имеет достаточно хорошую способность иммобилизовать эндотоксины и цитокины из крови [287].

В условиях ССВО при сепсисе взаимодействие макроорганизма с условно-патогенными микроорганизмами изменяется. Наряду с этим каждый отдельный микроорганизм является уникальной «биохимической лабораторией», воздействие продуктов метаболизма в условиях скомпроментированности пациента имеют огромное значение в поддержании и прогрессировании воспалительных реакций [35]. В литературе обсуждается концепция «небактериального клинического сепсиса», когда этиологический бактериальный фактор определить не удастся. Ученые высказывают предположение, что не циркулирующая в крови живых бактерий определяет риск развития, тяжесть проявления и исход септического

процесса. Более того, было показано, что при тяжелом исходном состоянии летальность выше среди пациентов с отрицательной гемокультурой, чем в сопоставимой группе пациентов с доказанной бактериемией [206]. С помощью высокоточных исследований подтверждено постоянное присутствие в крови здоровых доноров по крайней мере 50 разных молекул в концентрации от 0,1 до 1000 нг/мл. Эти молекулы (оксикислоты, разветвленные, ненасыщенные, циклопропановые жирные кислоты и др.) никогда не синтезируются клетками человека и по происхождению принадлежат к его эндогенной микрофлоре [73]. В многочисленном списке молекул, продуцируемых бактериями, выделяется индол, который обычно утилизируется в печени. Избыток индола в крови при сепсисе наблюдается из-за увеличения соотношения микроорганизмов индол-продуцентов к непродуцентам, а также дисфункции кишечной стенки и детоксикационных способностей печени [35].

1.3 Диагностика и интенсивная терапия

Консенсус по пересмотру подходов к диагностике и лечению сепсиса 2013 г. включал 68 международных экспертов, представляющих 30 международных организаций. Авторы оценивали рекомендации по степени доказательности от высокой (A) до очень низкой (D) и определили силу рекомендаций как сильную (1) и слабую (2) [108]. Некоторые рекомендации были недостаточно информативны (UG). Базовые направления включали: раннее начало интенсивной терапии (первые 6 часов) (1C), посев крови до лечения антибиотиками (1C). Незамедлительное подтверждение источника инфекции имело UG критерий. Использование антибиотиков в течение 1 ч после начала септического шока (1B) и тяжелого сепсиса без септического шока (1C) являлось, бесспорно, важным. Инфузионная терапия кристаллоидами имела степень доказательности 1B, причем инфузионная программа при гипоперфузии и гиповолемии должна достигать дозы не менее 30 мл/кг кристаллоидов (1C). Нордреналин был выбран как стартовый вазопрессор для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст. (1B), причем дофамин для этой цели не был рекомендован (2C). Консенсус также рекомендовал избегать применения гидрокортизона, если инфузионная и вазопрессорная терапия способна восстановить гемодинамику (2C). Предложено применение низкого дыхательного объема (1A) при ОРДС, минимизировать применение седации (1B) и нервно-мышечных

блокаторов (1С), поддерживать оптимальный уровень глюкозы в крови (1А), применять непрерывную вено-венозную гемофильтрацию либо интермиттирующий гемодиализ (2В), проводить профилактику тромбоза глубоких вен (1b) и прочее [108]. Результаты многочисленных исследований показали, что каждый час задержки начала введения адекватных антибиотиков приводит к повышению летальности пациентов на 7% [108].

Традиционные критерии тяжелого сепсиса могут быть недооценены у возрастных пациентов. Физиологические изменения органов и систем, свойственные старению, могут исказить ранние признаки сепсиса, в то время как раннее начало лечения, безусловно, улучшает результативность интенсивной терапии. Важно учитывать, что у пожилых людей не всегда проявляется типичный синдром системного воспалительного ответа [294].

Общепризнанной является оценка тяжести состояния пациентов по шкалам: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II и Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA), которые включают в расчеты общепринятые клинические и лабораторные данные. Предложенные шкалы позволяют объективно оценивать эффективность проводимого лечения, характеризовать пациентов клинических исследований или эпидемиологического анализа, а также определять в динамике изменение тяжести состояния каждого пациента [28].

Прогнозирование течения и исходов сепсиса оценивается по шкале MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) [278]. Для пациентов с тяжелым сепсисом, которые были госпитализированы в отделения интенсивной терапии, шкала MEDS превосходит APACHE II, SOFA, SAPSII и SAPSIII в прогностическом плане [278]. MEDS ≥ 11 баллов может указывать на более высокий уровень смертности [192].

Для диагностики воспалительной реакции у пациентов с сепсисом уже не одно десятилетие используют определение С-реактивного белка в плазме. Являясь не всегда полноценным маркером, он дает полноценную информацию о степени тяжести состояния пациента и прогноза исхода сепсиса [282].

При граммотрицательном сепсисе возможно и определение эндотоксина бактерий (липополисахарида) в сыворотке крови с помощью высокоспецифичного LAL-теста. Тест демонстрирует внут-

рисосудистую коагуляцию у американского мечехвоста (*Limulus polyphemus*) в присутствии бактерий. При этом агент, ответственный за свертывание, – апироген (бактериальный эндотоксин) – энзиматически вызывает помутнение и гелеобразование. Эндотоксин представляет собой полимер, биологическая активность которого во многом зависит от его липидного компонента (липид А) и концентрации одного из белков сыворотки, т.н. липополисахарид-связывающего белка. Только в виде комплекса с этим белком эндотоксин способен взаимодействовать со специфическим рецептором макрофагов. Это взаимодействие сопровождается активацией макрофагов и синтезом провоспалительных цитокинов [134]. Исследования указывают на важную прогностическую роль определения уровня эндотоксина в сыворотке крови пациентов до начала антибактериальной терапии. Эти исследования выявили прямую корреляционную зависимость между уровнем эндотоксина, тяжестью полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходом у пациентов с генерализованными инфекциями [220].

Прокальцитонин (PCT) впервые описан как сепсис-ассоциированный белок в 1993 г., концентрация его увеличивается в крови на фоне тяжелой инфекции [124]. По данным последних публикаций, прокальцитонин все же является полезным маркером для диагностики ССВО и сепсиса в сравнении с уровнем лейкоцитов и СРБ. Оптимальное значение прокальцитонина для диагностики инфекционного ССВО – 4,7 нг/мл [111]. В работе S.Y. Guo (2015 г.) на 262 диагностических эпизодах были показаны значительно более высокие значения PCT при инфекциях, вызванных грам «-» бактериями (26,7 нг/мл), чем при инфекциях, вызванных грам «+» бактериями (0,84 нг/мл) или *Candida* [139]. Кроме того, концентрация PCT быстро снижается под воздействием антибиотиков, в этой связи К. Fuji et al. (2014 г.) предлагают проводить мониторинг PCT для принятия решения об эффективности того или иного антибиотика, необходимости его замены и т.п. [124]. При сравнении диагностической значимости PCT и СРБ Х. Huang et al. (2014 г.) пришли к заключению, что большая надежность в диагностике сепсиса все же принадлежит PCT-тесту [153]. J. H. Park et al. (2014 г.) в течение трех лет проводили анализ диагностической значимости СРБ и прокальцитонина у 493 пациентов. Исследование показало, что несмотря на более высокую стоимость исследования уровня прокальцитонина, он не превосходит СРБ в качестве марке-

ра сепсиса [237]. В противоположность предыдущему исследователю, W. Nargis et al. (2014 г.) также у большого числа пациентов из 73 отделений интенсивной терапии показали, что прокальцитонин оказывается более точным маркером в сравнении с СРБ при рассмотрении точности в идентификации и оценке тяжести сепсиса [226]. Показано также, что прокальцитонин может быть предиктором контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства [183].

Недавние клинические исследования нового биомаркера пресепсина показали, что он является ранним и наиболее эффективным на сегодняшний день маркером сепсиса [279]. Пресепсин – это белок, являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14. Последний является белком, который существует в связанной с мембраной (mCD14) и в растворимой (sCD14) формах. За трансдукцию эндотоксинового сигнала внутрь клеток ответственен рецептор mCD14. Выход его в кровоток связан с инфекцией и с некоторыми другими патологическими состояниями. При активации бактериального фагоцитоза sCD14 и mCD14 расщепляются лизосомальными протеиназами с образованием фрагмента, исходно названного sCD14-subtype, а позднее переименованного в пресепсин [279, 286]. Пресепсин повышается в связи с инфекцией и специфически продуцируется при сепсисе, вызванном грамотрицательными и грамположительными бактериями, грибами. При вирусных инфекциях пресепсин не продуцируется [175, 247]. В проспективном исследовании В. Liu et al. (2013 г.) у 859 пациентов с ССВО, которые лечились в отделениях интенсивной терапии, показано, что пресепсин – высоко специфичен, эффективен и действительно пригоден для ранней диагностики сепсиса [195]. Однако в недавних исследованиях А. Kotera et al. (2014 г.) и Т. Nagata et al. (2015 г.) отмечено повышение пресепсина у пациентов, получающих гемодиализ, и значения этого показателя были примерно такими же, как и у пациентов с тяжелым сепсисом. У пациентов, не получавших гемодиализ, исходно повышенный уровень пресепсина (как СКФ) снизился. Таким образом, оценка уровня пресепсина у пациентов с хроническим заболеванием почек требует дальнейшего изучения [176].

Известно, что бактериальные инфекции вызывают активацию моноцитов с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов.

N. Bhardwaj et al. (2015 г.) показали, что косвенными признаками развития сепсиса может быть депрессия моноцитов в периферической крови, что указывает на иммунопаралич у такой категории пациентов [78].

Ранним маркером диагностики сепсиса может быть и уровень IL-6 в сыворотке крови. На это указывает публикация S. Lin et al. (2015 г.). В исследовании был определен уровень IL-6 и прокальцитонина при поступлении, в момент гипертермии и через 24 и 48 ч после ее начала. Установлено, что уровень IL-6 увеличился гораздо раньше увеличения уровня прокальцитонина [193]. На это же указывают и F. Neunhoeffler et al. (2015). Авторы сравнивали диагностическую значимость IL-6, прокальцитонина и СРБ при хирургическом сепсисе у детей и показали, что IL-6 повышался максимально рано, т.е. был наиболее чувствительным в развитии сепсиса. IL-6 и СРБ показали себя наиболее надежными маркерами для диагностики ССВО и сепсиса в послеоперационном периоде у детей [229].

Мета-анализ, проведенный с 1998 по 2014 гг. и включавший 548 новорожденных, доказал важную роль IL-8 для ранней диагностики неонатального сепсиса [324].

Определение маркера IL-17 может быть ранним признаком развития тяжелого панкреатита [103].

Изучение IL-27 позволило сделать вывод, что он может быть плохим диагностическим биомаркером при сепсисе у взрослых, однако надежным маркером при сепсисе у детей. Сочетание IL-27 и прокальцитонина поможет разумно оценить риск развития сепсиса, не связанного с заболеванием легких [123].

Обсуждается в литературе и диагностическая значимость субстанции Р, представляющей собой пептид из семейства тахикининов, участвующих в воспалительной реакции. При анализе связи между уровнем субстанции Р и исходами тяжелых септических пациентов L. Lorente et al. (2015 г.) выяснили, что сывороточные уровни субстанции Р были связаны с их повышенной смертностью [202].

X. Wang et al. (2015 г.) в мета-анализе, включающем 8 исследований и 1986 пациентов, показали, что нейтрофильный CD64 (nCD64) также является ранним маркером диагностики сепсиса у критических пациентов [305].

S. Angeletti et al. (2015 г.) изучили уровни маркера сепсиса про-адренomedулина (MP-proADM) в комбинации с прокальцито-

нином. Авторы и МР пришли к заключению о целесообразности использования прокальцитонина – proADM совместно для увеличения вероятности ранней диагностики бактериальных инфекций и оценке эффективности антибактериальной терапии по сравнению с прокальцитонином, используемым изолированно [58].

М. Hue et al. (2015 г.) показали важное значение в диагностике сепсиса и тканевого фактора (TF). Он играет ключевую роль в регуляции проницаемости эндотелия и его дисфункции, на чем основано развитие сепсиса и острого повреждения легких. Их данные показали, что тканевой фактор является ценным диагностическим биомаркером для диагностики сепсис-индуцированного ОРДС. Кроме того, тканевой фактор был значимым прогностическим маркером для оценки летальности пациентов при тяжелом сепсисе и сепсис-индуцированном ОРДС [312].

В литературе существуют исследования по изучению еще одного маркера сепсиса – Receptors for Advanced Glycation End products (RAGE) – рецептора усиленного гликирования конечных продуктов, который является рецептором распознавания продуктов, участвующих в патогенезе воспаления. Н. Matsumoto et al. (2015 г.) установили, что сывороточный уровень sRAGE увеличивается с прогрессированием ДВС и тяжести сепсиса. Авторы предположили, что циркулирующий RAGE вызывает чрезмерную воспалительную реакцию, проявляющуюся в повреждении эндотелия и коагулопатии, его измерение может быть показательным в качестве биомаркера сепсиса [212].

Обсуждается и роль Васпина (Vaspin (visceral adipose tissue-derived serpin) (висцеральный жировой серпин), – гормона, недавно выявленные противовоспалительные свойства которого были описаны. М.СV. Motal et al. (2015 г.) продемонстрировали слабую положительную корреляцию между Васпином и концентрацией СРБ и указали на необходимость дальнейшего изучения этого маркера [222].

D.W. Jekarl et al. (2015) обследовали 127 пациентов с ССВО и 97 – с сепсисом. Определяли следующие биомаркеры сепсиса: прокальцитонин, СРБ; СОЭ; уровень лейкоцитов, нейтрофилов, в т.ч. молодых форм, IL 1-β, IL-2, IL-4, IL5, IL-6, IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL17, IL22, ФНО и интерферона-γ (IFN). Выявлено, что уровень прокальцитонина, IL-6 и СРБ могут реально помочь в диагностике

сепсиса. Остальные исследуемые маркеры не показали никакой реальной связи с установлением диагноза сепсис [161].

В последние годы появился интерес к новому маркеру раннего почечного повреждения, возникающему при сепсисе или полиорганной дисфункции – NGAL. NGAL (Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin) (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой) – это гликопротеин, принадлежащий суперсемейству липокалинов и представляющих собой группу транспортных белков, способных связывать и транспортировать малые липофильные вещества. NGAL – индикатор активности повреждения почек в настоящий момент. У здорового человека NGAL в крови не определяется либо имеется в небольших концентрациях в разных тканях или органах с активированными эпителиальными клетками. Увеличение NGAL происходит в 2-х случаях: 1) в ответ на воспаление в эпителиальных клетках, которые постоянно подвергаются воздействию микроорганизмов; 2) в ответ на клеточный оксидативный стресс [264].

При ишемическом повреждении почек уже через 2-6 часов экспрессия NGAL в клетках канальцевого эпителия многократно увеличивается, возрастает его концентрация в крови и экскреция с мочой [219], на 24-48 ч опережая повышение концентрации креатинина [141, 143], при этом его концентрация увеличивается пропорционально тяжести и длительности почечного повреждения [81, 141]. В ряде клинических работ в группе пациентов с ОПП была показана значимость NGAL как индикатора необходимости начала почечно-заместительной терапии или повышения риска летальности [75, 100, 101, 142]. В этой группе «тяжелых» пациентов с установленным ОПП и показаниями для почечно-заместительной терапии уровень NGAL в плазме выше 360 нг/мл являлся независимым предиктором 14-дневной летальности [182]. Главное преимущество NGAL – повышение его уровня в моче и крови уже через 2 часа после события, с достижением пика через 4 часа и сохранением этого уровня в течение 48 часов [196]. Установлено, что высокая концентрация NGAL в плазме является предиктором летальности при тяжелом сепсисе и септическом шоке [302].

Для обобщения результатов исследований по прогностической способности NGAL в развитии ОПП проведен мета-анализ 19 независимых исследований (в 8 странах), включавших 2538 пациентов

[140]. В итоге результаты всех 19 исследований были обобщены в следующие пункты:

- 1) уровни NGAL являются диагностическими и прогностическими по отношению к ОПП;
- 2) уровни NGAL в плазме, в сыворотке и в моче имеют сходное диагностическое и прогностическое значение;
- 3) пограничные уровни NGAL, позволяющие с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать ОПП, установленные в разных исследованиях и у пациентов с ОПП разных этиологий, находятся в диапазоне 100-270 нг/мл;
- 4) наиболее высокий пограничный уровень NGAL для взрослых – 170 нг/мл;
- 5) наиболее высокий пограничный уровень NGAL для детей – 100-135 нг/мл;
- 6) для рутинного измерения NGAL с целью диагностики и прогнозирования ОПП рекомендуется пограничный уровень NGAL, составляющий 150 нг/мл.

1.4 Гемокоррекция и экстракорпоральное очищение крови при сепсисе

Клиницистами в последние годы было высказано предположение, что экстракорпоральное очищение крови (ЭОК) может улучшить клинические исходы у пациентов с тяжелым сепсисом, имеющих или не имеющих острое почечное повреждение ввиду того, что удаление медиаторов воспаления и бактериальных токсинов из циркуляции уменьшает воспалительные реакции, которые приводят к повреждению органов [281]. Однако, несмотря на первоначальный энтузиазм на основе перспективных предварительных исследований, результаты некоторых немногочисленных публикаций не показали устойчивого улучшения выживаемости [207]. Роль экстракорпоральных методов очищения крови (ЭОК) в интенсивной терапии сепсиса, несмотря на многолетние дискуссии и результаты многочисленных исследований, до сих пор остается неясной. Достаточно давно эта тема обсуждается специалистами интенсивной терапии всего мира [233]. К сожалению, многое в данной дискуссии возникает потому, что нам не хватает четкого понимания того, какой метод ЭОК и когда следует использовать, когда риск применения ЭОК превышает пользу и когда же следует остановиться при применении той или иной методики. Между тем даже при отсут-

ствии этих знаний методики ЭОК все же остаются востребованными у многих intensivистов как многообещающие методы лечения, хотя и с плохо доказанной эффективностью [239, 280]. Недавнее исследование показало значительное увеличение выживаемости экспериментальных животных, подверженных экстракорпоральному очищению крови при перитоните. А исследуемые маркеры сепсиса (ФНО, IL-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10) в этой группе животных через 72 часа оказались значительно ниже, чем в группе, где не использовались данные методики. Это далеко не единственное исследование экспериментального характера по рассматриваемой проблеме. Но представленные результаты обнадеживают и являются значимыми предпосылками для серьезных клинических исследований [239]. Методы экстракорпорального очищения крови, используемые в интенсивной терапии сепсиса, достаточно многочисленны и их невозможно рассматривать все вместе, так как каждая из методик имеет свое специфическое воздействие на организм.

1.4.1 Гемоперфузия через селективные гемосорбенты

Использование угольных гемосорбентов на сегодняшний день ограничено в интенсивной терапии ввиду отсутствия селективности в экстракции токсинов и ядов, а публикации последних лет указывают на эффективность угольных гемосорбентов лишь при отравлении карбамазепином [155], противоэпилептическим препаратом фенитоином [61, 180], амитриптилином [72], при передозировке метотрексатом [228], а также при интоксикации левоти록сином [177]. Если говорить об эффективности угольной гемоперфузии для экстракции ЛПС и избыточной концентрации цитокинов у пациентов с онкологическими заболеваниями, имеющих сепсис и септический шок, выявлено значительное (в 3 раза) снижение в крови высоких концентрации ЛПС, а также некоторых свободных цитокинов (IL-6, -8, -12, TNF- α) [17].

В 2003 г. были опубликованы результаты одного из самых крупных исследований, посвященных гемоперфузии через полимиксин-В, в котором участвовали 314 пациентов с тяжелым сепсисом. Основанием для проведения гемоперфузии через сорбент с полимиксином-В служила бактериологически подтвержденная инфекция или повышенная концентрация эндотоксина в крови наряду с недостаточностью одного органа. Эндотоксины являются основными компонентами внешней мембраны большинства грамотрица-

тельных бактерий, и одной из основных целей при воспалительных заболеваниях. Присутствие эндотоксина в крови может вызвать септический шок в случае выраженного иммунного ответа. Представители группы гемоперфузии получили 2 сеанса за 24 часа. Уровень 28-дневной смертности в этой группе достигал 32%, тогда как в группе пациентов, получавших традиционную терапию, данный показатель составил 67% ($p < 0,01$) [225]. На территории Италии было проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование EUPHAS (Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock). Оно показало, что селективная гемосорбция через полимиксин-содержащий сорбент, способный связывать эндотоксин, значительно улучшает гемодинамику и снижает тяжесть органной дисфункции, а также 28-дневную летальность в группе пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком при абдоминальной грамотрицательной инфекции на 21% в сравнении с пациентами, в комплекс интенсивной терапии которых не был включен сорбент, содержащий Polymyxin-B [62]. Хотя выводы, сделанные на основании результатов этого исследования, согласуются с данными предшествующих исследований, исследование EUPHAS характеризовалось некоторыми существенными ограничениями, такими как низкий коэффициент прироста выборки (всего 64 пациента). Это могло послужить причиной переоценки истинной выраженности клинического эффекта. Поэтому последовавшее исследование EUPHRATES (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock – оценка применения гемоперфузии с полимиксином-В рамках рандомизированного контролируемого исследования в популяции взрослых пациентов с эндотоксемией и септическим шоком) – было многоцентровым (50 отделений реанимации), слепым, плацебо-контролируемым. Оно сравнивало степень элиминации эндотоксина при септическом шоке при экстракорпоральной гемоперфузии через адсорбционную колонку с полимиксином-В. Главное отличие от исследования EUPHAS состояло в том, что исследование EUPHRATES было направлено на измерение активности эндотоксина, которая измерялась в режиме реального времени. На основании анализа данных более чем у 650 взрослых пациентов старше 18 лет исследователи делают предварительные выводы о значительном сокращении 28-дневной летальности пациентов, подвергнутых гемоперфузии. Окончательные вы-

воды будут опубликованы в 2017 г. [174]. Ныне текущее исследование EUPHAS 2 нацелено на проверку воспроизводимости данных, представленных в научной литературе, на оценку выбранной популяции пациентов, а также на идентификацию субпопуляций пациентов, для которых форма лечения в виде гемоперфузии через гемосорбент с полимиксином-В может оказаться наиболее эффективной. Исследование включает 306 пациентов (41,8% с абдоминальным, и 58,2% – с «неабдоминальным» сепсисом) из 31 клинического центра. Результаты исследования будут опубликованы в 2017 г., однако уже известно, что 28-дневная летальность пациентов с абдоминальным сепсисом составила около 35%, что значительно ниже в сравнении с группой пациентов без использования гемосорбента ($p < 0,001$). Пациенты с «неабдоминальным» сепсисом были неоднородны, лишь немногие из них имели высокий уровень активности эндотоксина, что не позволило достоверно контролировать органную дисфункцию. Их 28-дневная летальность составила 49%, а при оценке клинических симптомов до и после лечения существенной разницы не замечено. Таким образом, результаты исследования EUPHAS были подтверждены относительно пациентов с абдоминальным тяжелым сепсисом. Однако для включения этого метода лечения в группу пациентов с «неабдоминальным» сепсисом необходимы дальнейшие исследования [63]. Кроме того, эффективность гемоперфузии через полимиксин-В была показана при тяжелом сепсисе, развившемся после трансплантации печени [265]. Показано, что сочетанное удаление цитокинов из крови с инактивацией липополисахарида полимиксином вызывает сильное подавление воспалительных эффектов в крови, что приводит к ликвидации эндотоксикоза у пациентов с сепсисом и печеночной недостаточностью [148]. В настоящее время активное и успешное применение сорбентов на основе полимиксина В имеет место в Швейцарии, Австрии, Испании, Саудовской Аравии и Индии, а также в США, Канаде и Франции. Российское исследование продемонстрировало эффективность адсорбции эндотоксина (сорбентом «Toxamuxin PMX» (Toxay, Japan) при тяжелом сепсисе у пациентов после операций на открытом сердце и показало снижение 28-дневной летальности пациентов на 23% [317]. Пилотное российское исследование комбинированного применения LPS-адсорбции (Toxamuxin, Japan) и плазмафильтрации показали увеличение 28-дневной выживаемости у пациентов с тяжелым сепсисом на 30%

[316]. Около 10 лет ведутся разработки отечественного биоспецифического гемосорбента "Liposorb", основным компонентом которого является полиакриламидный гель, на котором фиксирован аффинный лиганд – антибиотик полимиксин. При анализе лечения 40 пациентов с абдоминальным сепсисом, у которых измеряли уровень эндотоксина (липополисахарида) турбидиметрически, показана положительная динамика газового состава крови, клинических и биохимических анализов крови. Авторы сделали заключение, что адсорбция с помощью биоспецифического полимиксина эффективно удаляет грамотрицательный эндотоксин и приводит к стабилизации гемодинамики у пациентов с грамотрицательным сепсисом [300]. На эффективность +антипротеиназного отечественного гемосорбента «Овосорб» (новое название «Протеазосорб») указывалось в нашем более раннем исследовании, где были показаны эффекты элиминации провоспалительных цитокинов при сепсисе после применения «Овосорба» в сравнении с угольными гемосорбентами [313].

1.4.2 Плазмаферез и плазмафильтрация

Методики плазмафереза и/или плазмафильтрации для лечения септических пациентов не завоевали такой широкой популярности, как гемосорбция. Пилотное российское исследование комбинированного применения LPS-адсорбции (Toгамухин, Japan) и плазмафильтрации показало увеличение 28-дневной выживаемости у пациентов с тяжелым сепсисом на 30% [316]. При анализе 25 пациентов с тяжелыми острыми деструктивными панкреатитами удалось повысить 28-дневную выживаемость такого рода пациентов с 53,8 до 91,7% [150]. А в недавнем исследовании показана позитивная роль плазмафереза в уменьшении летальности в энзиматической фазе тяжелого панкреатита [170], а также при панкреатите, индуцированном гипертриглицеридемией [118]. Результаты комплексного анализа лечения 147 пациентов с острыми деструктивными панкреатитами, проходивших лечение с 2006 по 2012 г., которым в комплекс терапии включали мембранный плазмаферез, демонстрировали уменьшение болевого синдрома, снижения активности амилазы, мочевины на 53% и креатинина на 62%, а также снижение скорости некротических гнойных осложнений в основной группе до 15,4% в сравнении с группой контроля (32,8%), и летальности (14,1% в группе с использованием плазмафереза и 27,6% – в кон-

трольной группе) [320]. Повышение выживаемости у пациентов с рефрактерным септическим шоком на фоне проведения плазмафереза демонстрируют и отдельные исследовательские группы [105]. В проспективном рандомизированном исследовании 182 пациентов с острой печеночной недостаточностью показано увеличение общей выживаемости до 58,7% при проведении в комплексной интенсивной терапии плазмафереза против 47,8% контрольной группы [184]. А эффективность плазмафереза при сепсисе, осложненном острым респираторным дистресс-синдромом, была показана и в аналитическом обзоре X. Xu и соавторов [311]. Крайне скудные данные и по применению методики при сепсисе у детей. Так, одно из исследований (Long E.J. et al., 2013 г.) было остановлено досрочно из-за плохого подбора равнозначных групп пациентов, так как пациенты в группе плазмофильтрации имели более высокую степень тяжести заболевания изначально. В результате, 10 (40%) детей умерли в группе плазмофильтрации и 4 (17%) – в контрольной группе. Тем не менее, 28-дневная выживаемость в группе с плазмаферезом и в контрольной группе достоверно не различалась после корректировки по тяжести заболевания на момент рандомизации [200].

1.4.3 Продленный вено-венозный гемодиализ и гемо- (диа) фильтрация

Острое повреждение почек при сепсисе ни у кого не вызывает сомнений, а потому в последнее время термин «сепсис-ассоциированное острое почечное повреждение» вошел в обиход специалистов интенсивной терапии [57]. Наиболее обсуждаемыми видами ЭОК в лечении сепсиса в ассоциации с острым почечным повреждением или без такового в литературе последнего десятилетия стали методы почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Причем абсолютно ясно, что традиционный интермиттирующий гемодиализ как метод, способный извлекать низкомолекулярные пептиды, даже проведенный на high-flux мембранах, будет неэффективен. Об этом говорят публикации J. F. Winchester et al. (2004 г.) [310]. В результате популярность завоевали методики выведения воспалительных медиаторов – продленная вено-венозная гемофильтрация (continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF) и продленная вено-венозная гемодиофильтрация (continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF). Claudio Ronco (2000 г.) в рандомизированном

исследовании (n=425) привел зависимость смертности пациентов от объема замещения при проведении продленной гемодиализации. В результате выяснилось, что выжили 41% пациентов, объем замещения у которых составил 20 мл/час на кг. При объеме замещения 35 мл/час на кг выживаемость составила 57%, при объеме 45 мл/час на кг – 58% [262]. При септическом шоке в 2005 г. эту методику изучал P. Rogiers, который показал значимый эффект при включении его в терапию [261]. В конце 90-х гг. в мире завоевали популярность методы продленной почечно-заместительной терапии (CRRT – continuous renal replacement therapy) (гемофильтрации/гемодиализации), основанные на том, что процедура растягивается по времени на 12-36 часов и выполняется на низкой скорости кровотока и потока диализирующего раствора. В 2002 г. J. A. Kellum et al. провели мета-анализ сравнительной эффективности интермиттирующего гемодиализа и CRRT, включавшего 1400 пациентов, обследованных в 13 разных медицинских центрах в период с 1977 по 1998 гг., в котором не получено никакой разницы между применением интермиттирующего гемодиализа и CRRT [166]. Однако после тщательного сопоставления результатов этого мета-анализа было сделано заключение, что именно в результате проведения CRRT снижается летальность пациентов. Проспективное исследование (1995-2004 гг.) французских ученых В. Page, А. Vieillard-Baron et al. (2005) показало высокую эффективность продленной вено-венозной ГДФ в лечении сепсис-ассоциированной полиорганной дисфункции. При этом авторы отметили летальность пациентов, которым проводили CVVHDF, в 53%, что было значительно ниже предсказанной летальности по SAPS (79%) [232]. В публикациях последних лет сообщается, что CVVHF может быть эффективна и для элиминации IL-17 и IL-6 у пациентов с тяжелым острым панкреатитом, что проявляется снижением интенсивности системной воспалительной реакции и уменьшением осложнений [103]. У 67 пациентов с тяжелым острым деструктивным панкреатитом, пролеченных с 2009 по 2012 гг. с помощью продленной гемофильтрации и гемосорбции на ионообменных смолах, удалось снизить трехсуточную летальность с 69,5 до 49,5% [204]. У 31 пациента отделений интенсивной терапии, также имеющих острый деструктивный панкреатит и явления гиперлипидемии, использовали продленную вено-венозную гемофильтрацию в дозе 30 мл/кг в

час, было отмечено снижение летальности пациентов с 37,5 до 13,3% [304].

Благотворное влияние CVVH при дисфункции кишечного барьера при деструктивных панкреатитах связано с улучшением цитокинового статуса в результате удаления избыточных факторов – провоспалительных цитокинов (n=66) [322]. Спустя десяток лет исследование С. Ronco с дозой субституата было дублировано, у 212 пациентов с сепсисом и острым почечным повреждением при использовании CVVHDF применили стандартную дозу субституата (40 мл/кг/ч) и высокую его дозу (80 мл/кг/ч). Установлено, что применение высоких доз значительно снижало уровни интерлейкина-6, IL-8, IL-1b, и IL-10, однако не улучшало результаты выживаемости таких пациентов, несмотря на его значительное влияние на элиминацию воспалительных цитокинов [238].

1.4.4 Экстракорпоральная поддержка печени

Одной из новейших методик экстракорпорального очищения крови стала методика экстракорпоральной поддержки печени (ЭПП), которая, собственно, совмещает несколько способов ЭКД – плазмаадсорбцию и гемодильтрацию. Ее применение при изолированном сепсисе как таковом не встречается, однако включение ЭПП в комплексную интенсивную терапию сепсиса с явлениями СПОН имеет логическое обоснование. Среди методик наибольшее распространение получили MARS и Prometheus-терапия. Об эффективности MARS-терапии в комбинации с продленной веновенозной гемодильтрацией в элиминации билирубина указывали Chawla L.S. et al. (2005) [93]. Проспективное клиническое исследование экстракорпоральной поддержки печени с помощью Prometheus было оценено на 10 пациентах с гепаторенальным синдромом K. Rifai et al. (2005 г.). Авторами показано отсутствие осложнений от проведенных процедур, а также снижение уремических показателей, билирубина и коррекции кислотно-основного состояния крови [258]. Бельгийским исследователем P. Evenepoel В 2005 г. у 9 пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью исследованы детоксицирующие свойства системы Prometheus. Авторы отметили также значительное уменьшение уровней мочевины, креатинина, билирубина, однако указали на то, что после проведения процедуры имеет место незначительное снижение альбумина [116]. V. Stadlbauer et al. (2006 г.) оценивали

эффективность MARS и Prometheus на 8 пациентах с острой печеночной недостаточностью. Исследование имело перекрестный дизайн и все пациенты были рандомизированы. В общей сложности пациентам проведены 34 процедуры, в результате которых выяснилось, что ни одна из методик не смогла уменьшить аномально высокий уровень цитокинов в плазме (IL-6, IL-8, IL-10, TNF) до нормальных значений. Однако преимущество элиминации IL-6 (в сравнении с IL-10) в том, что она была возможна при использовании технологии MARS, а IL-10 – при применении Prometheus [287]. R. M. Subramanian и J. A. Kellum (2007 г.) отметили некоторое увеличение концентрации воспалительных цитокинов у пациентов с острой печеночной недостаточностью после проведения альбуминового диализа (MARS) [289]. K. Rifai и M. P. Manns (2006 г.) в пилотном исследовании оценки эффективности экстракорпоральной поддержки печени у 11 пациентов показали, что при использовании системы Prometheus имело место более высокое выведение билирубина, аммиака и мочевины из крови в сравнении с технологией MARS [257]. На эффективную элиминацию билирубина и аммиака у 12 пациентов с острой печеночной недостаточностью при использовании Prometheus указали A. Santoro, S. Faenza et al. (2006 г.). На фоне применения этой технологии 30-дневная выживаемость пациентов достигла 41,6% [268]. В исследовании C. Pfansig установлено, что при проведении экстракорпоральной поддержки печени имела место более эффективная элиминация IL-6 в сравнении с TNF- α [241].

Таким образом, успешно начатое несколько лет и даже десятилетий назад использование методов экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии сепсиса в настоящее время активно укоренилось во многих ведущих центрах мира. Совершенно очевидно, что с позиции доказательной медицины, не все методы экстракорпорального очищения крови до конца изучены применительно к той или иной нозологии сепсиса, отсутствуют критерии начала и прекращения использования методик, а также не сформированы единые подходы специалистов интенсивной терапии, занимающихся лечением сепсиса, в назначении того или иного метода. Однако не вызывает сомнения, что проведение экстракорпорального очищения крови при сепсисе, с позиции доказательной медицины – эффективное направление в лечении септических пациентов самого разного профиля и степени тяжести.

1.4.5 Магнитная обработка крови

Влияние магнитных полей на организм человека – научно доказанное явление, но механизмы реализации эффектов МП недостаточно изучены. Терапевтическое действие оказывает постоянное, импульсное и переменное МП [95, 205, 251].

Действие переменного МП носит неспецифический характер и связано с изменением активности регуляторных систем организма [6]. Предполагается механизм действия прямого и опосредованного влияния МП [114]. Прямое влияние МП может проявляться: изменением ориентации молекул и макромолекул в МП [13], химической поляризацией электронов и ядер с последующим изменением кинетики химических, биохимических реакций [297], а также колебанием и вращением макромолекул, их комплексов в переменных МП, следствием чего могут стать резонансные явления или разогрев субстрата при большой интенсивности [321]. Опосредованное влияние МП связано с изменением свойств воды и водных растворов в организме. Под действием МП электроны молекул воды корректируют свое движение, создавая МП противоположного направления, в тысячу раз меньше приложенного. При воздействии МП могут происходить изменения клатратных структур воды в виде метастабильных плоских пяти- или шестиугольников из молекул воды, образование и распад которых сопровождается изменениями проницаемости мембран [21, 33]. Таким образом, именно водная квазикристаллическая метастабильная фаза является акцептором воздействия МП. Изменения свойств воды должны сказываться на структуре, функции белков и мембран, для которых вода является внешней средой, определяющей их структурную организацию, функциональную динамику: так изменяются оптические свойства белков, растворимость в воде веществ, их адсорбция, проявляются поверхностно-активные свойства фосфолипидов [208, 209].

Слабые МП способны влиять на концентрацию регуляторных молекул и ионов, выполняющих роль внутриклеточных сигналов [2, 56], а также на продукцию свободнорадикальных форм кислорода [283]. Результаты экспериментальных исследований показали, что одной из мишеней действия МП могут быть Ca^{2+} -зависимые пути внутриклеточной регуляции, посредством которой осуществляется передача в клетку сигналов разной природы. Малые изменения концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме могут

вызывать достаточно сильные функциональные изменения в клетке. При воздействии энергии МП происходит структурирование воды с образованием молекулярных комплексов вокруг ионов Ca^{2+} , которые создают дефицит свободных, активных Ca^{2+} во внеклеточной жидкости, заставляя Ca^{2+} покидать клетки. Биофизики рассматривают свободные Ca^{2+} как своеобразные «магниторецепторы», участвующие в порождении общего «магнитного чувства» организма через трансформацию внешней магнитной энергии в нервные импульсы [13, 65].

В организме большинство реакций идет по свободно-радикальному типу, в этом случае влияние МП можно объяснить образованием промежуточных комплексов (свободных радикалов) на этапах химических реакций. Радикалы обладают парамагнетизмом, имея несколько спиновых состояний (синглетно-триплетный переход). МП в зависимости от спинового состояния радикальной пары способно облегчать или затруднять переход между спиновыми состояниями [7, 168, 301].

Полагают, что объектом непосредственного воздействия МП на клетку является цитоплазматическая мембрана [66, 235], структура и функция которой меняются под влиянием МП [7]. Мембрана клетки – электрически активная её часть, преобразующая химическую энергию в электрическую в виде эквивалентных распределенных электрических цепей, в которых коллективные возбуждения вызывают электрохимические эффекты за счет перераспределения зарядов по цепи [157]. В эксперименте доказано, что МП повышает проницаемость клеточных мембран, что можно связать с подвижностью их рецепторов [7, 9]. Даже после непродолжительного воздействия МП количество рецепторов на мембранах изменяется в результате "слущивания" с поверхности клетки надмембранных участков клеточных рецепторов [122, 127].

В основе действия МП как физического фактора лежит изменение структуры, а функция изменяется опосредованно, как производная от взаимодействия ядерных и цитоплазматических структур. Так, куриные эмбрионы, подвергнутые воздействию МП, в условиях аноксии показали более высокую выживаемость, чем в группе контроля [109]. Возможно, объяснение этому – синтез стресс-протеинов под влиянием МП, что является универсальной защит-

ной реакцией, когда воздействие нелетального стресса может защитить организм от смертельного воздействия [40, 218, 221].

Действие МП в большинстве случаев зависит не только от его параметров, условий воздействия, но также от исходного состояния клеток и организма в целом: МП одинаковых параметров не оказывало влияния на клетки здоровых доноров, но значительно изменяло метаболизм "больных", поврежденных клеток, нормализуя измененный параметр. Так, МП оказывало более выраженное влияние на лимфоциты у пожилых людей чем у молодых и нормализовало общее количество лейкоцитов после облучения животных ионизирующим излучением, не вызывая сдвигов в показателях крови у необлученных [7, 84, 137]. Эта дифференцированность воздействия предполагает в некоторой степени информационный характер влияния МП, то есть МП оказывает синхронизирующее влияние и поддерживает адаптационный потенциал организма: в условиях патологии слабые ЭМП становятся фактором, который может оказывать стабилизирующее (антистрессорное) действие или выступать как сенсibilизатор патологического процесса.

В последние годы наиболее перспективным направлением магнитотерапии в медицине является методика прямого воздействия магнитного поля на кровь, так называемая экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия (ЭАГМТ) или магнитная обработка крови (МОК). Методика выполнения МОК заключается в воздействии низкочастотным импульсным магнитным полем с частотой 40-160 Гц на поток крови пациента вне организма [12, 23, 34, 44, 162].

Точка приложения в виде крови выбрана не случайно. Наиболее чувствительными элементами крови к воздействию МП являются мембраны эритроцитов, состоящие из фосфолипидов, высвобождение которых под воздействием неупорядоченных МП в неблагоприятных ситуациях приводит к повышению риска тромботических осложнений. В то же время эффективной контрмерой для предупреждения и восстановления нарушенных механизмов гемостаза может стать упорядоченное, регулируемое, системное электромагнитное воздействие [3, 162]. Влияние МП на мембраны препятствует сладжированию эритроцитов, с чем и связан антиагрегантный эффект магнитотерапии [33]. Изменение агрегации эритроцитов, уменьшение числа малых и больших эритроцитарных агрегатов возможно в связи с влиянием МП на плотность электриче-

ского заряда на поверхности клетки и толщину двойного электрического слоя [4, 290]. Доказаны эффекты угнетения адгезивной и агрегационной функций тромбоцитов: у пациентов с исходно незначительными изменениями агрегатограммы после курса магнито-терапии произошла полная её нормализация, а у пациентов с выраженными нарушениями тромбоцитарный гемостаз имел тенденцию к нормализации [20, 31].

Доказано позитивное влияние низкочастотных МП в лечении пациентов с АГ [20, 31]. Снижение вязкости и гемостатического потенциала под воздействием МП улучшает гемореологию и микроциркуляцию [285]. Уменьшается степень артерио-венозного шунтирования, восстанавливается питание тканей, нормализуется диффузия кислорода [96]. Отмечалось повышение парциального напряжения кислорода в артериальной крови и уровня оксигемоглобина у экспериментальных животных, причем конфигурация молекулы гемоглобина переходила из менее активной Т-формы в более активную S-форму. При дыхании кислородом омагничивание сопровождалось связыванием дополнительного O_2 , приводя к ускорению выведения CO_2 [40]. Экспериментальные работы, демонстрирующие удлинение времени переносимости смертельной гипоксии, улучшение транспорта O_2 тканям и снижение потребностей в нем после воздействия МП на организм предопределили использование МП в клинике [40, 109].

При лечении экзо- и эндотоксикозов непосредственная обработка крови переменным МП ведет к усилению детоксикационного потенциала основных методов экстракорпоральной детоксикации [12, 26, 55] вследствие ускорения элиминации из организма экзо- и эндотоксинов. Так, сочетанное использование МОК и гемосорбции влияет на ускорение элиминации из организма фенотиазинов, бензодиазепинов, а также ускоряет темп их выведения с мочой в 1,2-1,8 раза, почти вдвое повышается элиминация токсинов СМ массы [12]. Омагничивание крови в течение 30-60 минут снижает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов на 18-59% при исходном повышении на 40-80%. Это сопровождается улучшением гемодинамики – среднего АД, ударного и минутного объема кровообращения, особенно при последующих сеансах ГС [12, 26].

Влияние низкочастотного ЭМП на тканевом уровне четко прослеживается на примере кроветворной ткани. Доказан гемопоэтический эффект в отношении как эритропоэза, так и лимфопоэза.

«Эритропоэтиноподобный» эффект МОК применяется в терапии анемичных пациентов разной этиологии, в т.ч. при ХБП на додиализном этапе [27, 33, 44]. Доказан иммуномодулирующий эффект гемомагнитотерапии: увеличение количества общих Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов, снижение В-лимфоцитов до нормы, без изменения функциональной активности Т-лимфоцитов [4, 44, 50].

При экспериментальной эндотоксемии воздействие МП ослабляло лихорадку, уменьшало на 20% прирост порога болевой чувствительности и нормализовало уровень диеновых конъюгатов и каталазы [51]. МОК позволяет достичь меньшей травматизации форменных элементов крови при ее перфузии по экстракорпоральному контуру, улучшает деформируемость эритроцитов, повышает их резистентность к повреждающим воздействиям [12, 22, 26]. Это особо важно при уменьшении срока жизни эритроцитов в условиях эндотоксемии.

Применение ЭАГМТ в комбинации со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) дало следующие результаты. При дополнительном назначении ЭАГМТ пациентам с острым ИМ происходит снижение уровней цитокинов МСР-1 и IL-6, что подтверждает выраженное противовоспалительное действие данной методики [11, 41].

Результаты наших более ранних исследований показали, что комбинация МОК и гемоперфузии через «Овосорб» в комплексной интенсивной терапии улучшает кислородтранспортную функцию крови, повышая парциальное напряжение и концентрацию кислорода в крови, увеличивая потребление и доставку кислорода. Использование экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии нивелирует гипоксические эффекты, вызванные комплексной интенсивной терапией в комбинации с гемоперфузией через «Овосорб». Интенсивная терапия с включением экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии и гемоперфузии через «Овосорб» приводит к уменьшению уровня фибриногена и протромбинового индекса в крови и улучшает реологические свойства крови. Включение экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексную схему лечения приводит к снижению клеточного уровня апоптоза и повышению детоксикоционных эффектов гемоперфузии через «Овосорб» в результате уменьшения лейкоцитарного индекса интоксикации. Исходя из результатов исследования, были получены также Евразий-

ские патенты по способу лечения синдрома острого легочного повреждения при сепсисе [44, 47].

Комбинированная ЭАГМТ – высокоэффективное средство лечения пациентов с травматическими поражениями головного мозга. Применение комбинированной ЭАГМТ в комплексе с фармакометаболической коррекцией обменных нарушений в мозге при ТЧМТ значительно увеличивает эффективность нейропротективных и антибактериальных препаратов, что снижает риск инфекционных осложнений как у оперированных, так и у пациентов, получавших только консервативное лечение. Сопоставление результатов лечения пациентов, которые получали базисную ИТ, и пострадавших, которым дополнительно к базисной ИТ применялась комбинированная ЭАГМТ по разработанной технологии, показало, что у последних отмечается снижение летальности на 5,8%, возрастание удельного веса благоприятных исходов и выраженное улучшение показателя полного восстановления в отдаленном периоде по шкале Рэнкина на 33,2%, умеренная инвалидизация меньше на 15,6%, глубокая инвалидизация меньше на 2,78% [48, 52].

1.5 ССВО и эндогенная интоксикация у пациентов, находящихся на хронической почечно-заместительной терапии

Широкое внедрение ГД в повседневную практику позволило продлить жизнь ранее обреченным пациентам. Однако с ростом продолжительности жизни пациентов на ПГД, при прогрессировании метаболических нарушений появились проблемы, обусловленные нарушениями углеводного, липидного, белкового, кальций-фосфорного обменов, гематологическими нарушениями. [67, 198, 231].

Многие ученые и клиницисты считают, что тХБП характеризуется типовым патологическим процессом – хроническим вариантом развития системного воспаления вне зависимости от причины, приведшей к ее возникновению [16, 18, 42, 53]. Его причины достаточно разнообразны: влияние самой процедуры ГД (контакт крови с инородной поверхностью, гепаринизация и др.), наличие исходного длительно текущего заболевания (инфекционный, аутоиммунный процесс и пр.), вторичные изменения, ассоциированные с почечной недостаточностью (артериальная гипертензия, дислипидемия, анемия, интоксикация продуктами почечной экскреции, метаболический ацидоз и др.). Основные проявления синдрома систем-

ного воспалительного ответа при этом – гиперцитокинемия, острофазный ответ, появление в системном кровотоке продуктов активации лейкоцитов и системы комплемента [18, 53]. В свою очередь ССВО катализирует патологические изменения в системе гемостаза, микроциркуляции, усиливает эндогенную интоксикацию, системные мембранные микроповреждения клеток жизненно важных органов и дополнительно провоцирует дистресс-реакцию нейроэндокринной системы [15, 17]. Факторами системного повреждения при ССВО выступают контакт крови с инородной поверхностью, генерализация типовых микробных антигенов, продуктов тканевого распада, иммунных комплексов и другие изменения гомеостаза, запускающие программу воспалительного ответа [17]. Одним из очевидных факторов в этом ряду, по мнению авторов, является сам гемодиализ, провоцирующий, вопреки массивной антикоагуляционной терапии, микротромбообразование в виде хронического ДВС-синдрома. В широком смысле ДВС наряду с цитокинемией, острофазным ответом, активацией системы комплемента и калликреинкининовой системы, системной активацией тучных клеток, эндотелиоцитов и внутрисосудистых лейкоцитов можно отнести к суперфеномену – ССВО. Все его звенья взаимосвязаны, и сверхпороговая активация любого из них приводит к запуску всех этапов воспалительного ответа с развитием сепсиса. С этих позиций при тХБП выявлены изменения: гиперцитокинемия (чаще всего за счет TNF α и IL-8), усиление экспрессии их рецепторов, острофазный ответ (в виде превышения нормальных уровней СРБ), внутрисосудистая активация гранулоцитов, в отдельных случаях – проявления ДВС (увеличение D-димера), деструкция мышечной ткани (миоглобин более 60 нг/мл), включая ткань миокарда, дистресс-реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (в виде повышения уровня кортизола) [16, 17, 42].

Поскольку группа интерлейкинов является первичными медиаторами в каскаде воспалительной реакции, следует указать, что при многофакторном анализе, включавшем данные содержания IL-6 и СРБ, показано, что главную роль среди предикторов летального исхода, по одним данным, играет IL-6 [234], а по другим – СРБ, т.е. уровень СРБ является фактором, значимо влияющим на выживаемость [71, 164].

Важнейший показатель, отражающий и нутритивный статус пациента, и степень воспалительной реакции, – плазменное содер-

жание альбумина. Приводятся убедительные доказательства увеличения риска смерти у пациентов с гипоальбуминемией [242, 252]. Поскольку уровень альбумина отражает активность системного воспаления, прослеживается выраженная отрицательная корреляция альбуминемии с концентрацией IL-6 и СРБ [227, 234]. Последний, как маркер воспаления, является более специфичным параметром, влияющим на конечный результат, т.к. концентрация альбумина, отражая степень выраженности ССВО, зависит и от поступления белка с пищей.

Фибриноген следует рассматривать как белок острой фазы воспаления, играющий ведущую роль в тромбообразовании. Последующее развитие сосудистых осложнений, вплоть до фатальных, повышает риск летального исхода у пациентов на ПГД [328].

Острые и хронические инфекции связаны с неблагоприятным прогнозом для пациентов с тХБП. Большую часть летальных инфекционных осложнений составляют сепсис и поражения бронхолегочной системы. Септицемия у пациентов на ПГД часто связана с наличием центрального венозного катетера, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми осложнениями, гипоальбуминемией, пожилым возрастом, как отягощающими друг друга факторами [19]. К концу первого года после случая сепсиса риск летального исхода пациентов повышается в 5 раз, а через 5 лет – более чем в 2 раза. При этом в течение 5 лет отмечается почти двукратное увеличение риска развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [293].

Наряду с хорошо изученным маркером уремии креатинином большая роль отводится и другим гуанидиновым соединениям. Пролиферативные эффекты гуанидинов провоцируют развитие атеросклероза, а подавление продукции свободных радикалов кислорода – развитие инфекционных осложнений [132]. Асимметричный диметиларгинин – эндогенный ингибитор синтеза NO – повышается в крови при гиперхолестеринемии, резистентности к инсулину, гипертензии, иммунной дисфункции [171, 328]. Превышение АДМА более 1,75 мкмоль/л увеличивает в 6-7 раз риск развития сердечно-сосудистых осложнений [273]. Концентрация АДМА в сыворотке у пациентов с уремией повышена вследствие связи АДМА с белками плазмы [171, 254, 273]. Аккумуляция при уремии эндогенных ингибиторов NO-синтазы представляет фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [172, 254].

Повышен у пациентов с ХБП в 2-4 раза уровень гомоцистеина – не-зависимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, который не только индуцирует развитие атеросклероза, но и провоцирует тромботические осложнения [149, 328].

Так называемые «средние молекулы» (СМ) при превышении физиологической концентрации способны оказывать токсические эффекты: повышение уровня паратгормона, что нарушает минерализацию скелета, эритропоэз, функцию сердца и печени, снижает иммунитет [10, 24]. Выявлено воздействие повышенного уровня СМ и на развитие полинейропатии [117].

Изложенное выше свидетельствует о наличии множества факторов, способствующих формированию синдрома системного воспалительного ответа, уменьшающего выживаемость пациентов на ПГД. Своевременная коррекция предикторов летального исхода позволит улучшить прогноз пациентов с тХБП.

1.6 Методы коррекции осложнений хронической почечно-заместительной терапии

Не вызывает сомнений, что любое экстракорпоральное вмешательство в организм не может не иметь осложнений. Одним из таких осложнений является патологическая вариабельность артериального давления во время проведения сессии гемодиализа. На достаточно большом числе клинических случаев установлено, что риск летального исхода пациентов был минимальным при додиализном систолическом АД 170-179 мм рт. ст. и значительно повышался по мере снижения систолического АД (СиАД) менее 110 мм рт. ст. При анализе влияние постдиализного СиАД продемонстрировано увеличение риска смерти в области как низкого, так и высокого его уровня (менее 120 мм рт. ст. и более 180 мм рт. ст.). Доказано, что повышение преддиализного и постдиализного диастолического АД (ДиАД) более 90 мм рт. ст. связано с увеличением летальности от сердечно-сосудистых осложнений [318]. Продемонстрировано увеличение относительного риска смерти на 86% у пациентов с преддиализным СиАД менее 109 мм рт. ст. Уровень ДиАД на выживаемость не влиял [248]. При анализе влияния АД на долгосрочную выживаемость установлено, что значения СиАД только выше 160 мм рт. ст. приводят к увеличению риска летального исхода в 2,2 раза, в то время как низкий уровень АД не влиял на отдаленную выживаемость [213]. Отрицательное влияние артери-

альной гипертензии подтверждено и у 876 пациентов, у половины из которых диализный стаж был не менее 14 лет. При повышении среднего АД перед сеансом ГД на 1 мм рт. ст. риск смерти увеличился на 3,9%, а уровень АД был наиболее значимым из всех предикторов летального исхода [185].

Неблагоприятный для долгосрочного прогноза фактор при тХБП – гипертрофия миокарда левого желудочка [74, 199]. ГМЖЛ диагностируется у большинства пациентов еще на старте лечения ПГД. Если первоначально ГМЖЛ – это проявление компенсаторной нагрузки на миокард, направленное на адаптацию к действию повышенной пред- и постнагрузки, то позднее развивается патологический процесс с гибелью миоцитов, миокардиофиброзом, нарушением проводимости, снижением плотности капилляров. ГМЛЖ и ишемия миокарда – факторы нарушения ритма сердца, что часто является причиной летального исхода [126, 165]. Ишемия миокарда приводит к утечке составляющих актино-миозинового комплекса. Мембранные повреждения клеток жизненно важных органов с последующим ростом уровней миоглобина и тропонина I соотносят с СВР [15, 16, 18]. Повышение концентрации тропонинов связано с ростом риска смерти у пациентов на ПГД [274].

Наличие анемии у пациентов с тХБП также повышает их летальность [188, 191, 243]. При снижении гематокрита до 30-33% летальный риск от сердечно-сосудистых и от инфекционных осложнений увеличивался на 25 и 26%, соответственно. При дальнейшем уменьшении гематокрита менее 30% риск смерти от этих причин возрастает на 57 и 92% [99].

Вышеприведенные и многие другие осложнения могут развиваться вследствие того, что избирательный перенос веществ по градиенту концентрации через полупроницаемую мембрану во время сеанса ГД не позволяет элиминировать достаточный спектр веществ, которые хронически накапливаются в организме, приводя к всевозможным осложнениям. В этой связи была внедрена методика, основанная на конвекционном массопереносе через высокопроницаемую мембрану больших объемов ультрафильтрата и растворенных в нем средне- и низкомолекулярных веществ путем гемофильтрации [36, 152]. Позднее была предложена ее модификация – гемодиофильтрация on-line, которая позволила готовить субституат из диализирующего раствора в ходе самой процедуры [36, 88]. Большие объемы обмена субституата в результате процессов кон-

векции позволили добиться элиминации токсинов гораздо большей молекулярной массы.

При применении конвекционных технологий наблюдается большая гемодинамическая стабильность даже у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском: в ответ на ультрафильтрацию периферическое сопротивление адекватно увеличивается для поддержания АД, в отличие от ГД, при котором оно снижается, т.е. при ГДФ уменьшается частота эпизодов интрадиализной гипотензии [36]. А при использовании high-flux мембран снижается частота как немедленного ответа на контакт крови с чужеродным материалом, так и хронических реакций воспаления, ведущих к накоплению и отложению в тканях β_2 -микроглобулина, формированию ассоциированного с диализом амилоидоза [36, 38]. При проведении ГДФ в качестве метода ПЗТ отмечается положительная динамика и в лечении анемии, что связано с увеличением дозы диализа и большой элиминацией средних и крупных молекул, которые являются ингибиторами эритропоэза, увеличивая чувствительность к эритропоэтину [39, 197]. А возможная меньшая микробиологическая и пирогенная контаминация диализата ведет к меньшей продукции цитокинов, которые могут играть роль в развитии и прогрессировании анемии при тХБП. При этом ГД high-flux является предпочтительным видом ПЗТ в США, Азии, а высокообъемная ГДФ – терапия выбора в Европе [186].

Однако при ГДФ on-line могут увеличиться потери общего белка и альбумина, что является следствием использования high-flux мембран и большой площади диализатора, значительных объемов ультрафильтрации одновременно с высоким трансмембранным давлением, возможной адсорбцией белка на мембране, что требует постоянного контроля белкового обмена с коррекцией питательного статуса пациента [8].

Еще один способ элиминации патологически накопившихся продуктов при длительно текущем ХБП – плазмаферез (ПФ). Важным механизмом его действия является быстрое уменьшение содержания в крови: антител к базальной мембране клубочков, миелиновой оболочке, иммунных комплексов, криоглобулинов, легких цепей иммуноглобулинов при миеломе, факторов тромбообразования, атерогенных липопротеидов и т.д. [19]. Патогенетическими предпосылками применения ПФ является факт того, что удаление указанных выше веществ создает условия для обратного развития

патологического процесса, вызванного их накоплением. ПФ обладает способностью удалять высокомолекулярные белки, участвующие в воспалительных процессах: интактный комплемент С3, С4, активированные продукты комплемента, фибриноген, цитокины и др., а при возмещении плазмой позволяет восполнить недостающие компоненты [19, 68, 315].

Как упоминалось выше, существенный вклад в кардиоваскулярную смертность пациентов с тХБП вносит анемия [5]. Подтверждена связь более высокой смертности с наиболее тяжелой анемией, а ассоциация последней с изученными конечными точками становится более тесной по мере утяжеления анемии [292]. Ее коррекция эритропоэз-стимулирующими препаратами при соблюдении рекомендованных целевых значений уровня гемоглобина существенно снижает заболеваемость, смертность пациентов на ПЗТ, уменьшает и практически устраняет потребность в гемотрансфузиях, улучшает качество жизни [113, 191, 292].

Однако терапия эритропоэтинами (ЭП) может приводить к развитию гипертензии, повышению вязкости крови, агрегации и адгезии тромбоцитов. Механизмы развития и прогрессирования АГ при лечении ЭП связывают с развитием эндотелиальной дисфункции: после инъекции ЭП уменьшается эндотелийзависимая вазодилатация, это приводит к росту общего периферического сопротивления и развитию АГ [60]. По мнению некоторых авторов, введение стимуляторов эритропоэза с коротким периодом полувыведения способствует циклическим колебаниям уровня гемоглобина. Высказано опасение, что увеличение интервалов между введениями ЭП короткого действия может привести к нецитолиту (деструкции молодых эритроцитов) [256] за счет резкого повышения сывороточных уровней ЭП с последующим их быстрым снижением [121].

Среди других нежелательных эффектов ЭПО могут иметь место головная боль, артралгии, головокружение, гриппоподобные симптомы, астения, тошнота, рвота и диарея [19]. Кроме того, низкий уровень железа и трансферрина плазмы, а также анемия, относительно резистентная к ЭПО-терапии, являются наиболее показательными признаками хронического системного воспаления при ХБП, что заставляет значительно повышать дозы дорогостоящего препарата [19]. Кроме того, лечение большими дозами внутривенного железа в таких случаях ошибочно. Перегрузка железом может быть токсичной, особенно в пожилом и старческом возрасте, у

астенизированных пациентов, а также при инфекционных осложнениях.

1.7 Выводы по главе 1

1. Сепсис является заболеванием с высокой вероятностью летального исхода, несмотря на прогресс медицины последних лет.
2. Синдром эндогенной интоксикации при ХБП является фактором, создающим предпосылки к уменьшению продолжительности жизни.
3. Методы экстракорпорального очищения крови нашли широкое распространение в мире при лечении сепсиса и синдрома эндогенной интоксикации, однако до конца не изучены эффекты конкретного метода ЭОК и его влияние на исход лечения.
4. Использование магнитной обработки крови в медицине имеет место, однако остается недостаточно изученным относительно влияния на гомеостаз пациентов с сепсисом и эндогенной интоксикацией.

Глава 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ МЕТОДАМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ И ГЕМОКОРРЕКЦИИ

Исследование проводилось в группе из 394 пациентов, из которых 279 составляли пациенты с сепсисом разной этиологии и 115 – пациенты с хронической болезнью почек 4-5 стадии. Включение пациентов с ХБП проводилось ввиду имеющегося у них хронического синдрома эндогенной интоксикации, обусловленного уремической интоксикацией, а также с целью уточнения некоторых механизмов воздействия методик гемокоррекции и ЭОК на основании полученных результатов у септических пациентов.

2.1 Клиническая характеристика пациентов с сепсисом и методы их интенсивной терапии

Все пациенты с сепсисом, включенные в исследование, были отобраны для участия по критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Наличие диагноза сепсис разной степени тяжести (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок или сепсис с полиорганной недостаточностью) и любой этиологии (абдоминальный, панкреатогенный, урологический и др.) согласно критериям общества специалистов по сепсису разных лет [82, 108, 190].

2. Возраст от 17 до 85 лет.

Критерии исключения:

1. Беременность.
2. Острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, коронарная ангиопластика или шунтирование в течение последних 3 месяцев до исследования.
3. Наличие у пациента злокачественного образования в момент включения в исследование.
4. Наличие ВИЧ-инфекции или хронического активного вирусного гепатита В или С с повышением трансаминаз.
5. Туберкулез легких или внутренних органов.
6. Эпилепсия с клонико-тоническими судорогами.
7. Неконтролируемая артериальная гипертензия, определяемая как 2 значения диастолического давления более 110 мм рт. ст. или 2

значения систолического артериального давления более 180 мм рт. ст.

8. Хронический алкоголизм и наркомания.

9. Цирроз печени в стадии декомпенсации.

10. Хроническая болезнь почек 3-5 стадии.

Причины развития сепсиса были разными и представлены на рисунке 2.1.

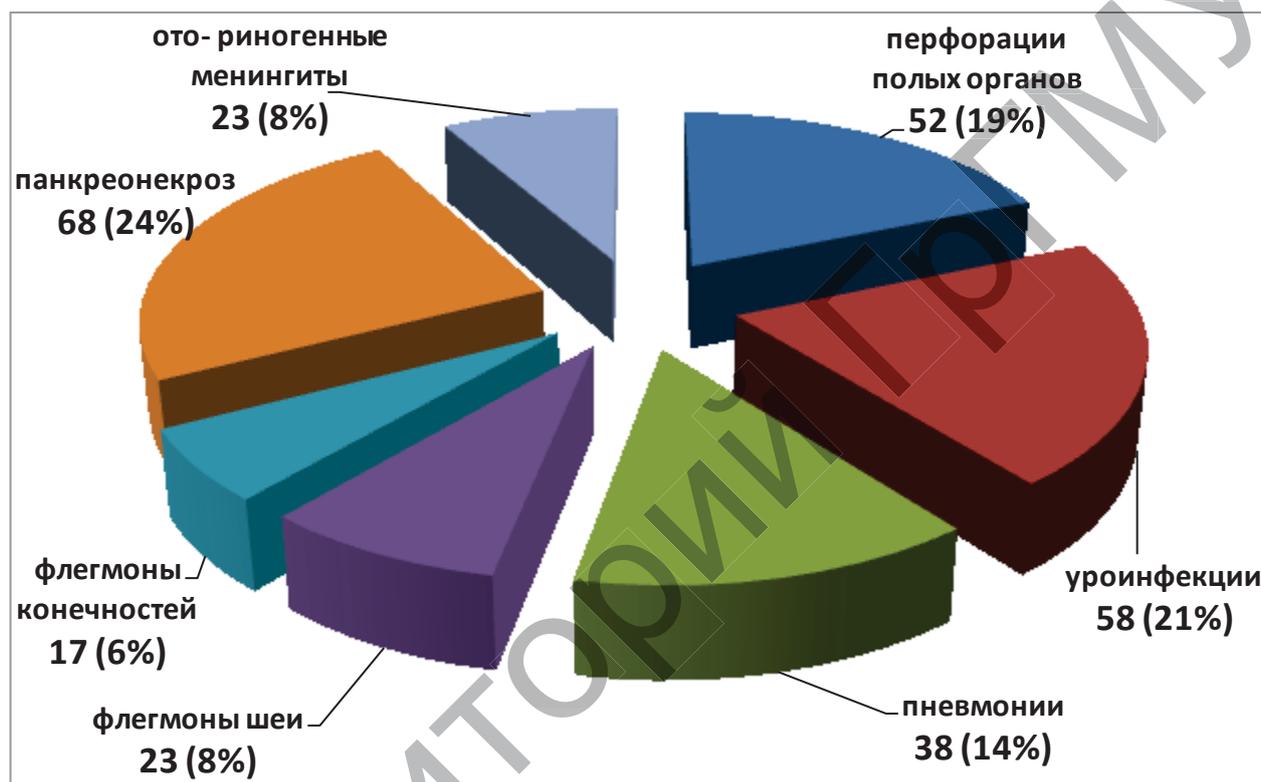


Рисунок 2.1. – Причины, приведшие к развитию сепсиса

Основными причинами, приведшими к возникновению сепсиса, явились панкреонекроз (68 пациентов, 24%), урологические инфекции в виде апостематозных пиелонефритов, абсцессов и карбункулов почки (58 пациентов, 21%), перфорации полых органов, приведшие к возникновению перитонитов (52 пациента, 19%), пневмонии с тяжелым течением (38 пациентов, 14%), ото- и риногенные менингиты (23 пациента, 8%), флегмоны шеи (23 пациента, 8%) и флегмоны конечностей (17 пациентов, 6%).

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, по гендерному составу, возрасту, тяжести течения сепсиса представлена в таблице 2.1. Как видно из таблицы, среди пациентов мужчины и женщины были представлены примерно в одина-

ковом соотношении с незначительным преобладанием мужчин трудоспособного возраста.

Таблица 2.1. – Клиническая характеристика пациентов с сепсисом, включенных в исследование

Показатель	Результат
Гендерный состав пациентов	Мужчин – 157 (56,3%) Женщин – 122 (43,7%)
Средний возраст пациентов, лет, M±SD	47,8±3,7
APACHE II при поступлении, баллы	15,8±2,3
SOFA при поступлении, баллы	4,7±0,6
Число пациентов, имевших СПОД	96 (34,4%)
Число пациентов, потребовавших ВИВЛ	118 (43,1%)
Число пациентов, потребовавших вазопрессорной/инотропной поддержки	92 (33,0%)
Число пациентов, имевших ОПП (RIFLE F)	102 (36,6%)

Чуть более 1/3 пациентов имели синдром полиоранной дисфункции и с целью поддержания гемодинамики требовали инотропной или вазопрессорной поддержки. 43,1% пациентов нуждались во вспомогательной вентиляции легких, а у 36,6 пациентов имело место острое почечное повреждение, оцениваемое нами по шкале RIFLE в стадии F.

При поступлении тяжесть состояния всех пациентов с сепсисом оценивали по шкалам APACHE II и SOFA. Всем пациентам с клиническими проявлениями сепсиса, отвечавшим критериям включения в исследование и не имевшим противопоказаний к участию (критерии исключения), проводилась рандомизация с применением программы-генератора случайных чисел по группам [253]. Первоначально проводили рандомизацию для формирования 4 групп: группа без ЭОК, группа с применением плазмафереза, группа с использованием антипротеиназной гемоперфузии, группа с применением гемокарбоперфузии. Ввиду необходимости использования у ряда пациентов методик ПЗТ при развитии ОПП и СПОН, согласно протоколам лечения, принятым в РБ, пациенты данной категории попадали в группу без рандомизации. Включение либо не-включение магнитной обработки крови к одной из методик ЭОК проводилось после повторной рандомизации.

Интенсивная медикаментозная терапия пациентов с сепсисом

Всем пациентам проводилась комплексная медикаментозная интенсивная терапия согласно протоколам, принятым в РБ. Лечение включало хирургическую санацию очага инфекции и вторичных гнойно-септических осложнений (при необходимости); использование антибиотиков разных групп по эмпирическому принципу (в первые трое суток) с последующим назначением схем антибиотикотерапии согласно результатам микробиологической чувствительности (контроль адекватности антибиотикотерапии и решение о смене антибиотиков принимали на основании данных общего анализа крови, лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина); инфузионную терапию растворами кристаллоидов; инотропную и вазопрессорную поддержку (при необходимости) с помощью норадреналина, адреналина, дофамина, добутамина; антикоагулянтную терапию с применением нефракционированных или низкомолекулярных гепаринов; профилактику стресс-язвы ЖКТ с помощью H₂-блокаторов; парентеральное питание с применением растворов жиров, белков и углеводов изолированно либо в совместно выпускаемой форме; энтеральное питание через зонд либо с помощью сиппинговых смесей, а также натуральной пищи; искусственную вентиляцию легких (при необходимости) и респираторный уход. При необходимости синхронизации с аппаратом ИВЛ использовались разные схемы и комбинации препаратов на основе пропофола, фентанила, тиопентала, миорелаксантов; инотропная и вазопрессорная поддержка (при необходимости) с помощью норадреналина, адреналина, дофамина, добутамина; в случае развития критической анемии прибегали к гемотрансфузии; при развитии коагулопатии по результатам коагулограммы или тромбоэластографии использовали трансфузию свежезамороженной плазмы, криопреципитата, тромбоконцентрата, концентрата протромбинового комплекса, антитромбина III, витамина К, транексамовой кислоты.

2.2 Клиническая характеристика пациентов с хронической болезнью почек и методы их лечения

Все пациенты с ХБП, включенные в исследование, были отобраны для участия по критериям включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие диагноза хронической болезни почек 4 и 5 стадии.

2. Возраст от 17 до 85 лет.

Критерии исключения:

1. Неконтролируемая артериальная гипертензия, определяемая как 2 значения диастолического давления более 120 мм рт. ст. или как 2 значения систолического артериального давления более 200 мм рт. ст., зафиксированные в междиализный период.

2. Коронарная ангиопластика или шунтирование в течение последних 6 месяцев до исследования.

3. Наличие онкопатологии, декомпенсированного цирроза печени, ВИЧ-инфекции, хронического алкоголизма и наркомании.

4. Тяжелое течение вирусного гепатита В и С, проведение противо-вирусной терапии.

5. Декомпенсированные осложнения сердечно-сосудистой и дыхательной патологии.

6. Туберкулез легких или внутренних органов.

7. Эпилепсия с клонико-тоническими судорогами.

Клиническая характеристика пациентов с ХБП, включенных в исследование, представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2. – Клиническая характеристика пациентов с ХБП, включенных в исследование

Показатель	Результат
Гендерный состав пациентов	Мужчины – 63 (54,8%) Женщины – 52 (45,2%)
Средний возраст пациентов, лет, M±SD	51,8±7,3
Число пациентов с ХБП 4 стадии	30
Число пациентов с ХБП 5 стадии	85
Сосудистый доступ для гемодиализа	Артериовенозная фистула у 85 пациентов (100%)
Стаж ХИГД, лет	3,89±1,8

Из таблицы видно, что значимого различия в гендерном составе пациентов не было, однако число мужчин в исследовании несколько превышало количество женщин. Среди пациентов с ХБП пациенты 4-й стадии составили 30 человек, 5-й стадии, которым проводился хронический программный гемодиализ – 85 человек. Средний стаж пребывания на гемодиализе у последних составил 3,89±1,8 лет.

С целью исключения вероятности возникновения систематической ошибки, связанной с отбором и распределением пациентов по группам сравнения, проведена простая рандомизация с применением программы-генератора случайных чисел. Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили пациенты, получавшие наряду с традиционным лечением (ХПГД) курсы МОК по 5-6 процедур с периодичностью 1 курс в 5-6 месяцев. Вторую (контрольную) группу составили пациенты, которым проводилось лишь консервативное лечение (либо диализотерапия) без использования МОК.

Медикаментозная терапия пациентов с ХБП

Лечение пациентов с ХБП 4 стадии было симптоматическим и включало проведение антигипертензивной и противоязвенной терапии, а также подготовку к проведению почечно-заместительной терапии путем наложения артерио-венозной фистулы.

Комплексная интенсивная терапия у пациентов с ХБП 5 стадии проводилась в соответствии с общепринятыми протоколами ведения пациентов с тХБП: 1) сеансы ХПГД общей длительностью 12-13,5 ч в неделю, с антикоагулянтной поддержкой нефракционированным или низкомолекулярным гепарином (надропарин, дальтепарин, эноксапарин); 2) терапия анемии эритропоэз-стимулирующими препаратами (ЭПО-терапия) и препаратами железа (коррекция дефицита железа); 3) гипотензивная терапия; 4) витаминотерапия; 5) фосфат-биндеры (кальций-содержащие – карбонат кальция); 6) симптоматическая терапия интрадиализных осложнений: нарушений сердечного ритма, артериальной гипо- и гипертензии, мышечных судорог, тошноты и рвоты, противоязвенное лечение.

2.3 Статистический анализ полученных результатов

Статистическую обработку полученного материала, оценку параметров распределения, а также их графическое представление проводили с помощью лицензионной программы «Statistica 6.0» (Statsoft Inc, US). При анализе клинико-лабораторных данных дополнительно использовали ROC-анализ.

Статистические параметры нормально распределенных признаков обозначали средними значениями (M) и стандартным отклонением (SD). Медианами (Me) и интерквартильным размахом (зна-

чения 25-го и 75-го процентилей) выражали величины, распределение которых не являлось нормальным. Медианой (Me), верхней и нижней квартилями представлены величины, не имеющие приближенно нормального распределения. Для принятия решения о виде распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Уровень значимости принят 5%. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. При сравнении зависимых групп с ненормальным распределением значений использовался непараметрический метод – критерий Вилкоксона. При одновременном анализе более двух групп признаков во избежание проблемы множественного сравнения применяли поправку Бонферрони [37].

При анализе отдельных клинических и лабораторных данных применяли корреляционный анализ. Корреляция представляет собой меру зависимости переменных. Она позволяет измерить степень их взаимосвязи и статистической значимости. Коэффициент корреляции Пирсона (R) представляет собой меру линейной зависимости двух переменных. На этапе корреляционного анализа проводилось исключение из модели дублирующих признаков, для которых коэффициенты парной корреляции близки к единице по абсолютной величине. Прежде чем делать заключение о наличии корреляционной связи, убеждались в репрезентативности (представительности) коэффициентов корреляции. Полученные значения сравнивали с критической величиной при заданном уровне значимости ($p=0,05$). О степени взаимосвязи судили по величине коэффициентов корреляции. Слабые корреляционные связи ($R<0,4$) не принимали во внимание. Сильные корреляционные связи ($R>0,6$) свидетельствовали о наличии зависимости линейного типа, небольшие величины коэффициента ($0,4<R<0,6$) – о наличии более сложных зависимостей нелинейного типа. Знак коэффициента корреляции указывает на прямую («+») или обратную («-») взаимосвязь. Значение $-1,00$ означает, что переменные имеют строгую отрицательную корреляцию. Значение $+1,00$ свидетельствует о том, что переменные имеют строгую положительную корреляцию. Значение, равное 0, означает отсутствие корреляции [1, 37].

Глава 3

ДИНАМИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ И ГЕМОКОРРЕКЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ

Цитокиновый профиль исследован у 57 пролеченных пациентов с сепсисом разной этиологии. Исследуемые параметры изучали в 5 этапов – до проведения процедур ЭКД, после 1 сеанса, после 2-го, после 3-го сеансов и в конце лечения. Контрольной группой послужили 10 здоровых доноров.

Методы экстракорпорального очищения крови, используемые при изучении динамики цитокинов:

Методика проведения плазмафереза/плазмафильтрации у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения процедуры пунктировали и катетеризировали две вены: центральную и периферическую. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось нами с соблюдением правил асептики и антисептики. Плазмаферез проводили с помощью аппарата ASTEC 204 (Фрезениус, Германия). Гепаринизация контура составляла 25000 ЕД. Объем удаляемой плазмы – 2500 ± 150 мл. Плазмафильтрацию проводили с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия) через капиллярный плазмодиффузор Plasmaflux (Фрезениус, Германия). Замещение эксфузируемого объема плазмы проводилось коллоидно-кристаллоидными растворами, препаратами альбумина и свежзамороженной плазмой в соответствии с плазмоэксфузией. Среднее количество процедур составило от 2 до 5.

Методика проведения антипротеиназной биоспецифической гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения ГП через «Овосорб» пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового

насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Овосорб» (РБ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения составило от 3 до 9.

Методика проведения гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Симплекс-Ф» (РФ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения составило от 3 до 7.

Методика проведения магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом. Воздействие МП на кровь осуществлялось с помощью аппарата "НемоSPOK" (ОДО «Магномед», Беларусь) (рисунок 3.1) Аппарат имеет разрешение на промышленный выпуск и клиническое применение на территории РБ. В исследовании метод маскирования вмешательства в отношении пациентов и медицинского персонала не применялся, то есть рандомизированное исследование носило открытый характер.

Все манипуляции с проведением процедур МОК осуществлялись с соблюдением правил асептики и антисептики. Для осуществления процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения одной из процедур экстракорпорального очищения крови: гемосорбции, плазмафереза, гемодиализа, гемо- (диа-) фильтрации. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока

по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 минут и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса – 5-6 процедур.



Рисунок 3.1. – Аппарат "НемоSPOK" (Беларусь)

Методика проведения гемодиализа

Пациентам с сепсисом проводили high-flux диализ на аппаратах «искусственная почка» Fresenius 4008B и Fresenius 5008 «Фрезениус, Германия». В качестве сосудистого доступа были использованы нативная артерио-венозная фистула или сосудистый протез GoreTex[®]. При проведении low-flux гемодиализа применялись полисульфоновые мембраны F6-F8 («Фребор», Германия). Для проведения high-flux гемодиализа применяли мембраны FX50 («Фрезениус», Германия). Скорость кровотока составила 260-300 мл/мин, скорость потока диализирующего раствора – 500 мл/мин, продолжительность сеанса ГД – 240-270 мин., антикоагулянтная поддержка проводилась с помощью нефракционированного гепарина по 5-7,5 тысяч ЕД или низкомолекулярного гепарина.

Для изучения характера лечебного действия на пациентов методов экстракорпоральной гемокоррекции либо интенсивной терапии без применения ЭОК кровь забиралась путем однократной пункции из подкожных вен предплечья пластиковым шприцем. Этапы забора крови в группах соответствовали этапам исследования, описанным в каждой главе.

Уровни цитокинов (TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) исследовали методом ИФА на анализаторе «Dialab ELx 800[®]» (Austria) реактивами фирмы «DRG[®]» (USA).

3.1 Вариабельность цитокинов у пациентов с сепсисом в процессе проведения разных методов лечения с использованием экстракорпорального очищения крови

Изучение сепсиса в эксперименте и клинике выявило высокий выброс цитокинов в кровь, причем как воспалительных, так и противовоспалительных [163, 319, 303]. Однако до сих пор не доказано, является ли выброс цитокинов при сепсисе результатом повышенной их продукции или снижением их естественной элиминации. Спустя совсем короткий промежуток времени после активации цитокины попадают в циркуляцию и их действие проявляется на системном уровне. Их гиперпродукция может привести к развитию септического шока [104]. Причем основными индукторами вышеуказанных изменений являются провоспалительные цитокины (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, хемокинов и других) [291]. Несостоятельность механизмов естественной детоксикации и выведение провоспалительных цитокинов в условиях гипоксии не позволяет надеяться на вероятность благоприятного исхода только за счет восстановления кровообращения, вентиляции, стимуляции функции печени и почек и антибиотикотерапии. В этой связи применение методов экстракорпорального очищения крови при лечении тяжелого сепсиса может уменьшить уровень воспалительных медиаторов, в том числе цитокинов, что, вероятнее всего, будет способствовать снижению летальности септических пациентов.

В результате исследования динамики цитокинов на фоне проведения таких процедур экстракорпорального очищения крови, как антипротеиназная гемоперфузия, гемокарбоперфузия, плазмаферез, high-flux диализ, замечены значительные изменения в элиминации цитокинов. Динамика изменения данных представлена в таблице 3.1.

Достоверное увеличение фактора некроза опухоли (TNF) в сравнении с донорами отмечено у пациентов в начале лечения ($61,2 \pm 3,7$ пг/мл, $p < 0,05$). Известно, что главными индукторами синтеза этого цитокина считаются бактериальный липополисахарид и другие компоненты микробов. TNF выполняет важнейшие функции запуска воспаления: активирует эндотелий, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию за счет индукции экспрессии на эндотелиальных клетках адгезионных молекул, активирует адгезию нейтрофилов, индукцию других цитокинов, стимулирует катаболизм, вызывает лихорадку и синтез острофазовых белков [303].

Таблица 3.1. – Динамика изменений провоспалительных цитокинов в крови пациентов с сепсисом на фоне проведения процедур экстракорпорального очищения крови ($M \pm m$) ($n=57$)

Показатель	TNF- α , пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл
Доноры ($n=10$)	61,2 \pm 3,7	23,1 \pm 4,2	69,3 \pm 12,7
До проведения ЭОК	375,1 \pm 103,9*	461,9 \pm 147,4*	75,0 \pm 37,4
После 1-й процедуры ЭОК	269,9 \pm 91,6*	456,3 \pm 117,7*	97,6 \pm 26,1
После 2-й процедуры ЭОК	181,0 \pm 81,1* ⁺	243,0 \pm 48,9* ⁺	60,5 \pm 27,3
После 3-й процедуры ЭОК	76,0 \pm 29,0 ⁺	160,0 \pm 90,1* ⁺	58,3 \pm 24,8
В конце лечения	89,0 \pm 32,4 ⁺	52,3 \pm 12,6* ⁺	52,2 \pm 25,1

Примечания –

1 – * – $p < 0,05$ – достоверность изменений в сравнении с донорами;

2 – + – $p < 0,05$ – достоверность изменений в сравнении с этапом «До ЭОК»

Тенденция к снижению данного цитокина имела место уже после первого сеанса ЭОК (269,9 \pm 91,6 пг/мл, $p > 0,05$), и достоверное снижение – после проведения 2-й процедуры (181,0 \pm 81,1 пг/мл, $p < 0,05$). Это, безусловно, уменьшило индукцию синтеза других провоспалительных цитокинов, обладающих синергидным с TNF действием.

Достоверно более низкая концентрация данного показателя в сравнении с исходным этапом лечения сохранялась после 3-й процедуры (76,0 \pm 29,0 пг/мл), $p < 0,05$ и в конце лечения (89,0 \pm 32,4 пг/мл, $p < 0,05$). Достоверное снижение IL-6 с 461,9 \pm 147,4 пг/мл также имело место уже после двух процедур ЭОК (243,0 \pm 48,9 пг/мл, $p < 0,05$), имея схожую динамику с TNF. IL-6 регулирует иммунный ответ и гемопоэз, а также процессы созревания антителопродуцирующих клеток и продукцию иммуноглобулинов. Кроме того, достоверное уменьшение IL-6 после 3-й процедуры до 160,0 \pm 90,1 пг/мл ($p < 0,05$) и в конце лечения – до 52,3 \pm 12,6 пг/мл ($p < 0,05$) – также указывало на стабильно эффективную элиминацию цитокина в процессе ЭОК. Учитывая влияние IL-6 на синтез многих острофазовых белков (фибриногена, гаптоглобина, СРБ и других), в результате выведения его из кровотока может снижаться и процесс воспаления в целом. Повышения IL-8 в крови пациентов на всех этапах исследования не происходило, возможно, по причине того, что его основными продуцентами являются моноциты, уровень которых при сепсисе заметно снижен. Отсутствие

роста ИЛ-8 могло быть обусловлено и его быстрой элиминацией через естественные органы детоксикации благодаря низкой молекулярной массе (8 кДа). Достоверно значимых изменений уровня этого цитокина в процессе проведения мероприятий ЭОК не зафиксировано.

Динамика изменений противовоспалительных цитокинов отображена в таблице 3.2. Недостаточная продукция центрального регуляторного цитокина ИЛ-2 может формировать комбинированный структурно-функциональный Т-лимфоцитарно-моноцитарный иммунодефицит. У обследованных нами пациентов уровень данного цитокина был достоверно выше в сравнении с донорами на всех этапах исследования, достигая максимальной цифры на этапе «до проведения ЭОК» ($2,51 \pm 0,61$ пг/мл, $p < 0,05$).

Таблица 3.2. – Динамика изменений противовоспалительных цитокинов в крови пациентов с сепсисом на фоне проведения процедур экстракорпорального очищения крови ($M \pm m$) (n=57)

Показатель	ИЛ-2, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Доноры (n=10)	$0,42 \pm 0,14$	$4,8 \pm 2,7$	$81,3 \pm 22,1$
До проведения ЭОК	$2,51 \pm 0,61^*$	$16,0 \pm 7,08^*$	$16,2 \pm 6,8^*$
После 1-й процедуры ЭОК	$1,43 \pm 0,39^{*,+}$	$20,2 \pm 11,29^*$	$32,9 \pm 18,9^*$
После 2-й процедуры ЭОК	$3,78 \pm 1,21^*$	$36,33 \pm 21,46^*$	$34,3 \pm 16,2^*$
После 3-й процедуры ЭОК	$2,60 \pm 1,66^*$	$38,1 \pm 17,9^*$	$37,1 \pm 12,4^{*,+}$
В конце лечения	$5,07 \pm 2,09^*$	$50,08 \pm 22,3^{*,+}$	$40,5 \pm 21,5$

Примечания –

1 – * – $p < 0,05$ – достоверность изменений в сравнении с донорами;

2 – + – $p < 0,05$ – достоверность изменений в сравнении с этапом «До ЭОК»

Это могло объясняться и ИЛ-2 заместительной терапией с помощью препарата Ронколейкин, вводимого для иммунокоррекции большому числу пациентов. В конце лечения уровень ИЛ-2 заметно увеличился в сравнении с аналогичным показателем у доноров и исходным этапом, достигнув цифры $5,07 \pm 2,09$ пг/мл ($p < 0,05$). Результатом Т-хелперной продукцией является и другой цитокин – ИЛ-4, основной функцией которого является контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов. ИЛ-4 блокирует спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF, а также супероксидных радикалов.

Являясь исходно повышенным в 4 раза в сравнении с аналогичным показателем у доноров ($16,0 \pm 7,08$ пг/мл, $p < 0,05$), его уровень в процессе лечения с включением ЭОК имел тенденцию к повышению с каждым этапом и достиг достоверной разницы в сравнении с исходным этапом ($50,08 \pm 22,3$ пг/мл, $p < 0,05$). Уровень IL-10 в крови до лечения в сравнении таковым у доноров был значительно снижен ($16,2 \pm 6,8$ пг/мл, $p < 0,05$). Тенденция к увеличению IL-10 имела место уже после 1-й ($32,9 \pm 18,9$ пг/мл, $p > 0,05$) и 2-й процедур ЭОК ($34,3 \pm 16,2$ пг/мл, $p > 0,05$). Несмотря на прогрессивное повышение этого показателя в процессе лечения, даже на последнем этапе его концентрация была в 2 раза ниже, чем у доноров ($40,5 \pm 21,5$ пг/мл).

3.2 Динамика уровней воспалительных и противовоспалительных цитокинов при проведении разных методов экстракорпоральной детоксикации у пациентов с сепсисом

Ввиду полученных позитивных результатов, изложенных в предыдущем разделе главы, нам представилось важным изучить динамику уровня воспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сепсисом, у которых были применены разным методикам экстракорпорального очищения крови. Вариабельность цитокинового статуса изучена у 67 пациентов, разделенных нами на следующие группы:

Группа 1 – 12 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением high-flux диализа).

Группа 2 – 10 пациентов (применен стандартный протокол лечения с включением плазмафереза).

Группа 3 – 17 пациентов (использован стандартный протокол лечения с гемоперфузией через гемосорбент «Овосорб»).

Группа 4 – 14 пациентов (лечение проводилось по стандартной методике с применением гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб» с МОК).

Группа 5 – 14 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф»).

Динамика изменения уровней воспалительных цитокинов TNF и IL-6 в группах представлена в таблицах 3.3 и 3.4.

При использовании high-flux диализа (группа 1) при исходно высоком уровне TNF ($441,9$ ($312,0$; $496,5$) мкмоль/л) как после первого сеанса ($448,3$ ($406,0$; $425,0$), так и после второго ($456,9$ ($409,6$;

504,1) мкмоль/л) сеанса ЭОК достоверного отличия от исходного этапа (до ЭОК) не было. Также отсутствовала и какая-либо динамика в сравнении с этапом «до ЭОК» после лечения (474,1 (452,7; 495,6) мкмоль/л, $p=0,06789$). Таким образом становится понятно, что элиминация провоспалительных цитокинов на фоне high-flux диализа не происходила либо происходила, однако это не повлияло на общую концентрацию TNF в крови. Использование плазмафереза показало несколько лучшую картину в выведении фактора некроза опухоли. Так, при исходном уровне его 424,0 (392,1; 511,6) мкмоль/л достоверное снижение показателя имело место лишь в конце лечения (219,2 (141,3; 203,4) мкмоль/л, $p=0,0464$). Промежуточные этапы исследования в данной группе не указывали на достоверное уменьшение TNF.

Таблица 3.3. – Динамика изменения уровня TNF- α у пациентов с сепсисом при проведении разных методов ЭОК (Ме (25; 75 процентиля) мкмоль/л)

Этапы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
До ЭОК	441,9 (312,0; 496,5)	424,0 (392,1; 511,6)	479,8 (395,0; 612,3)	530,8 (450,0; 622,0)	489,4 (285,0; 662,5)
<i>P</i>				0,324207**	
После 1-го ЭОК	448,3 (406,0; 425,0)	368,0 (267,3; 650,0)	248,4 (149,6; 369,1)	201,0 (120,0; 140,8)	483,5 (340,8; 614,0)
<i>P</i>	0,345232*	0,236724*	0,005847*	0,007686* 0,348465**	0,656642*
После 2-го ЭОК	456,9 (409,6; 504,1)	361,6 (211,7; 500,0)	235,6 (180,0; 315,0)	164,3 (106,0; 181,4)	433,6 (402,1; 475,0)
<i>P</i>	0,144128*	0,310495*	0,005062*	0,007824* 0,025749**	0,066317*
После всех ЭОК	474,1 (452,7; 495,6)	219,2 (141,3; 203,4)	164,3 (129,6; 196,2)	63,4 (57,0; 78,3)	293,2 (288,1; 329,0)
<i>P</i>	0,06789*	0,0464*	0,007686*	0,006814* 0,000703**	0,005062*

Примечания –

1 – * – уровень *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 – ** – уровень *p* по отношению к аналогичному этапу лечения группы 3 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

В группе, где в лечение включена гемокарбоперфузия (группа 5), вариабельность TNF была схожей со 2-й группой – достоверное снижение показателя с 489,4 (285,0; 662,5 мкмоль/л) до ЭОК до 293,2 (288,1; 329,0) мкмоль/л ($p=0,005062$) наблюдалось только после всех процедур гемокарбоперфузии. Промежуточные этапы изучения также не имели достоверной разницы в сравнении с исходным этапом.

Наиболее яркие изменения отмечены в группах 3 и 4, где в лечение была включена антипротеиназная гемоперфузия. В группе 3 достоверное уменьшение изучаемого показателя с 479,8 (395,0; 612,3) до 248,4 (149,6; 369,1) мкмоль/л, $p=0,005847$ наблюдалось уже после первой гемосорбции, а также после второй (235,6 (180,0; 315,0) мкмоль/л, $p=0,005062$). После всех процедур уровень TNF достиг 164,3 (129,6; 196,2) мкмоль/л, $p=0,007686$. В группе, где в лечение был включен «Овосорб» в комбинации с МОК, также имели место достоверные изменения уже после первой процедуры. Так, TNF достоверно уменьшился с 530,8 (450,0; 622,0) до 201,0 (120,0; 140,8) мкмоль/л ($p=0,007686$) после первых сеансов и до 164,3 (106,0; 181,4) мкмоль/л – после вторых сеансов ГС и МОК. При этом между группами 3 и 4 имелись достоверные различия. Достоверно более низкий уровень TNF отмечен у пациентов, которым в лечение включили МОК, в сравнении с 3 группой, где гемосорбция была использована без МОК ($p=0,025749$). После всех процедур ЭОК в 4 группе TNF достоверно уменьшился в сравнении с исходным этапом до 63,4 (57,0; 78,3) мкмоль/л, $p=0,006814$, а различия между группами 3 и 4 также были достоверными в пользу более низкого уровня фактора некроза опухоли группы 4 ($p=0,000703$).

Динамика вариабельности IL-6 у пациентов с сепсисом при использовании разных видов ЭОК представлена в таблице 3.4.

Установлено, что в группе 1 уровень IL-6 на протяжении всех этапов исследования не имел достоверного уменьшения в сравнении с исходным этапом, как и уровень TNF, что указывало на отсутствие должной элиминации данного метаболита с помощью high-flux мембраны диализа. При использовании гемокарбоперфузии в группе 5 при исходном уровне IL-6 589,5 (566,6; 644,1) мкмоль/л его концентрация уменьшилась достоверно в сравнении с исходным этапом лишь после всех сеансов гемосорбций (344,3 (321,7; 395,8) мкмоль/л, $p=0,011719$).

Таблица 3.4.– Динамика изменения уровня IL-6 у пациентов с сепсисом при проведении разных методов ЭОК (Ме (25; 75 процентиля) мкмоль/л)

Этапы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
До ЭОК	434,9 (325,6; 544,3)	401,5 (416,1; 428,0)	504,8 (355,0; 629,6)	626,1 (492,1; 611,0)	589,5 (566,6; 644,1)
<i>P</i>				0,885234**	
После 1-го ЭОК	490,5 (396,1; 584,9)	293,6 (210,0; 392,1)	413,4 (355,0; 502,2)	219,9 (165,5; 263,4)	557,3 (530,0; 602,0)
<i>P</i>	0,465209*	0,043115*	0,029975*	0,011719* 0,005385**	0,236724*
После 2-го ЭОК	351,1 (250,0; 452,1)	294,8 (192,3; 372,1)	280,6 (212,5; 315,5)	212,7 (165,4; 217,0)	524,2 (463,0; 593,2)
<i>P</i>	0,468313*	0,041268*	0,011719*	0,007686* 0,2290502**	0,062980*
После всех ЭОК	558,5 (250,7; 866,3)	262,9 (230,0; 311,3)	186,0 (136,3; 224,5)	83,7 (65,1; 95,0)	344,3 (321,7; 395,8)
<i>P</i>	0,715001*	0,032231*	0,016732*	0,006235* 0,001182**	0,011719*

Примечания –

1 – * – уровень *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 – ** – уровень *p* по отношению к аналогичному этапу лечения группы 3 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

Еще более позитивными результатами можно назвать изменения в группе 2, где в лечение был включен плазмаферез. В этой группе IL-6 уменьшился с 401,5 (416,1; 428,0) мкмоль/л до 293,6 (210,0; 392,1) мкмоль/л, и эти изменения были достоверными ($p=0,043115$). Продолжая уменьшаться и после 2-го сеанса (294,8 (192,3; 372,1) мкмоль/л, $p=0,041268$), максимальное снижение интерлейкина в группе относительно исходного этапа все же было зафиксировано после всех сеансов плазмафереза (262,9 (230,0; 311,3) мкмоль/л), что имело достоверный характер ($p=0,032231$). В группе 3 достоверное уменьшение изучаемого интерлейкина с 504,8 (355,0; 629,6) мкмоль/л на исходном этапе имело место уже после первого сеанса (413,4 (355,0; 502,2) мкмоль/л, $p=0,029975$). Дальнейшее уменьшение IL-6 происходило и после 2-й антипротеиназной гемо-

сорбции (280,6 (212,5; 315,5) мкмоль/л, $p=0,011719$), а максимальное уменьшение отмечено после всех процедур (186,0 (136,3; 224,5) мкмоль/л) и носило достоверный характер в сравнении с исходным этапом ($p=0,016732$).

Наилучшие результаты элиминации IL-6 отмечены в группе 4, где использовалась комбинация антипротеиназной гемоперфузии и МОК. В этой группе достоверное снижение цитокина с 626,1 (492,1; 611,0) мкмоль/л до 219,9 (165,5; 263,4) было отмечено уже после 1-го комплекса сеансов гемокоррекции ($p=0,011719$). При сравнении концентрации IL-6 на данном этапе в группе 3 получено достоверное различие в пользу более низкого значения цитокина в группе 4 ($p=0,005385$). Продолжая уменьшаться и после второго сеанса (212,7 (165,4; 217,0) мкмоль/л, $p=0,007686$), изучаемый параметр достиг своего максимально низкого значения после всех сеансов ЭОК (83,7 (65,1; 95,0) мкмоль/л, $p=0,006235$), а также достоверно более низкого значения в сравнении с группой 3 ($p=0,001182$).

Таким образом, представленные результаты демонстрируют, что среди всех методов ЭОК максимальной эффективностью по элиминации воспалительных цитокинов имеет антипротеиназная гемоперфузия, при использовании которой происходит значимое уменьшение концентрации исследуемых медиаторов воспаления. Возможным механизмом действия гемосорбента может быть связывание не только протеиназ, но и при аномально высоких концентрациях – цитокинов, адсорбции последних овомукоидом через поры, имеющиеся в полиакриламидном геле. Использование МОК приводит к усилению процессов элиминации воспалительных цитокинов с помощью гемосорбции, в результате чего фиксируются максимально низкие показатели TNF и IL-6 в процессе проведения очищения крови на этапах исследования.

С целью исследования динамики противовоспалительных цитокинов нами изучена вариабельность IL-2 IL-4 и IL-10 в вышеуказанных группах пациентов (рис. 3.2, 3.3, 3.4).

При изучении динамики цитокинов в группе 1, где использовали high-flux диализ, при исходном уровне IL-2 3,06 (1,96; 4,15) U/ml, после первой процедуры имела место тенденция к снижению до 1,74 (1,22; 2,26) U/ml ($p=0,067890$) (рисунок 3.2).

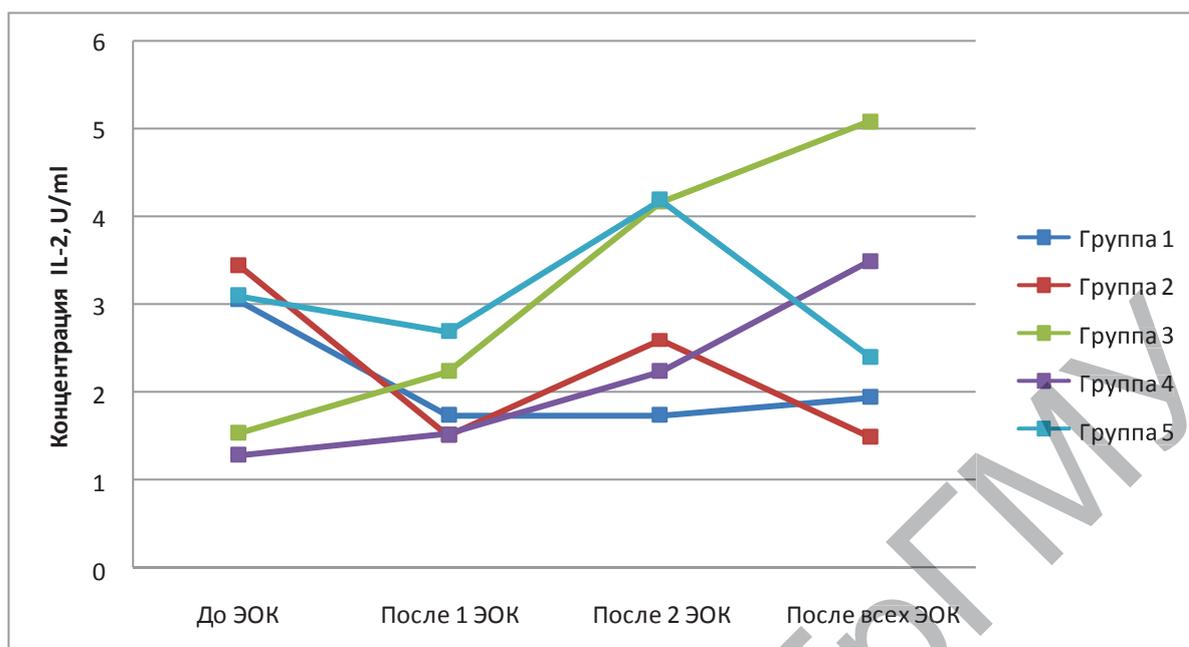


Рисунок 3.2. – Динамика вариабельности IL-2 в процессе проведения разных мероприятий экстракорпорального очищения крови у пациентов с сепсисом

После 2-й процедуры концентрация IL-2 оставалась 1,74 (1,09; 2,4) U/ml ($p=0,144128$), а после всех процедур – 1,95 (1,66; 2,25) U/ml ($p=0,128146$). Проведен анализ динамики IL-4, – активатора Т-хелперной продукции, – его основной функцией является контроль пролиферации, дифференцировки и функции В-лимфоцитов, т.е. антительного ответа. Известно, что IL-4 блокирует и спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов, а также супероксидных радикалов. В этой группе пациентов вариабельность IL-4 отличалась от таковой у пациентов других групп, что продемонстрировано на рисунке 3.4. При исходном уровне цитокина 14,4 (6,7; 22,0) pg/ml уже после первой процедуры диализа имела место тенденция к повышению цитокина до 34,5 (5,4; 63,5) pg/ml, $p=0,465209$, а после второго сеанса – 15,9 (5,2; 26,5) pg/ml, $p=0,715001$. После проведения всех процедур high-flux диализа уровень IL-4 имел тенденцию к повышению и составил 54,9 (3,7; 106,0) pg/ml, $p=0,465209$. Уровень IL-10 также не имел достоверных изменений в этой группе и при исходном уровне 18,5 (14,5; 22,5) pg/ml после первой процедуры он составил 16,7 (12,3; 21,0) pg/ml, $p=0,71501$. После второй и после всех, соответственно, – 15,5 (5,2; 25,9) pg/ml, $p=0,68432$ и 16,4 (7,7; 25,1) pg/ml, $p=0,72310$.

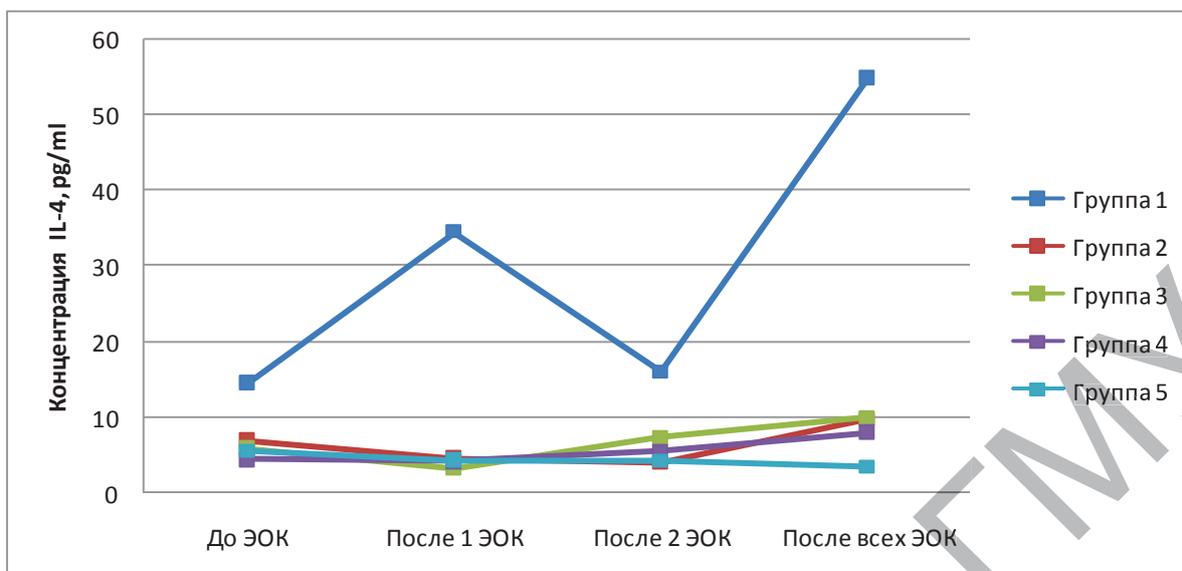


Рисунок 3.3. – Динамика варибельности ИЛ-4 в процессе проведения разных мероприятий экстракорпорального очищения крови у пациентов с сепсисом

Анализируя динамику изменения противовоспалительных цитокинов в группе, где использовали плазмаферез, выявлена достоверная динамика в снижении ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 в процессе лечения. Так, при исходном уровне ИЛ-2 3,46 (2,1; 5,8) U/ml после первой процедуры имело место достоверное уменьшение уровня цитокина – до 1,51 (1,1; 2,2) U/ml ($p=0,017961$). После второй процедуры концентрация ИЛ-2 имела тенденцию к увеличению относительно исходного этапа и составила 2,6 (1,2; 2,7) U/ml ($p=0,172956$). После всех процедур также наблюдалось уменьшение уровня цитокина до 1,49 (1,0; 2,2) U/ml ($p=0,027709$). Известно, что ИЛ-2 является иммунорегуляторным цитокином и его недостаточная продукция может формировать комбинированный структурно-функциональный Т- лимфоцитарно-моноцитарный иммунодефицит. При исходном уровне интерлейкина-4 6,85 (6,0; 8,0) pg/ml уже после первой процедуры плазмафереза имело место достоверное снижение цитокина – до 4,48 (3,7; 5,8) pg/ml, $p=0,043115$, а после второго сеанса – 3,86 (2,2; 5,0) pg/ml, $p=0,023865$. После проведения всех процедур плазмообмена уровень ИЛ-4 снова имел тенденцию к повышению и составил 9,67 (2,1; 5,1) pg/ml, $p=0,345448$. Концентрация ИЛ-10 на протяжении всех этапов уменьшалась относительно начального периода исследования и при исходном уровне 21,7 (17,9; 27,3) pg/ml после первой процедуры он составил 12,2 (10,2; 14,2) pg/ml,

$p=0,042523$. После второй и после всех, соответственно, – 10,0 (7,1; 11,0) pg/ml, $p=0,027993$ и 12,7 (9,2; 16,3) pg/ml, $p=0,027709$.

Анализируя вариабельность иммунорегуляторного ИЛ-2 у пациентов группы 5, в которой использовалась гемокарбоперфузия, при исходном уровне 3,1 (2,1; 3,1) U/ml как после первой, так и после второй гемосорбции его концентрация не менялась и составила, соответственно, 2,7 (1,9; 3,6) U/ml ($p=0,208414$) и 4,2 (3,1; 5,1) U/ml ($p=0,138012$). Достоверного различия не наблюдалось и на последнем этапе исследования (2,4 (1,6; 2,8) U/ml, $p=0,224917$). Отсутствие достоверных изменений в этой же группе было отмечено и в концентрации ИЛ-4. Так, при исходном параметре в 5,4 (4,8; 6,1) pg/ml, после первой гемосорбции концентрация ИЛ-4 составила 4,2 (3,2; 4,9) pg/ml ($p=0,017961$), после второй – 4,0 (3,2; 4,3) pg/ml ($p=0,042523$). Схожий уровень отмечен после всех процедур гемокарбоперфузии (3,3 (2,2; 3,9) pg/ml) и не имел достоверных различий в сравнении с исходным этапом исследования в группе ($p=0,027993$).

В этой же группе пациентов был подвергнут анализу еще один противовоспалительный цитокин – интерлейкин 10 (рисунок 3.4).

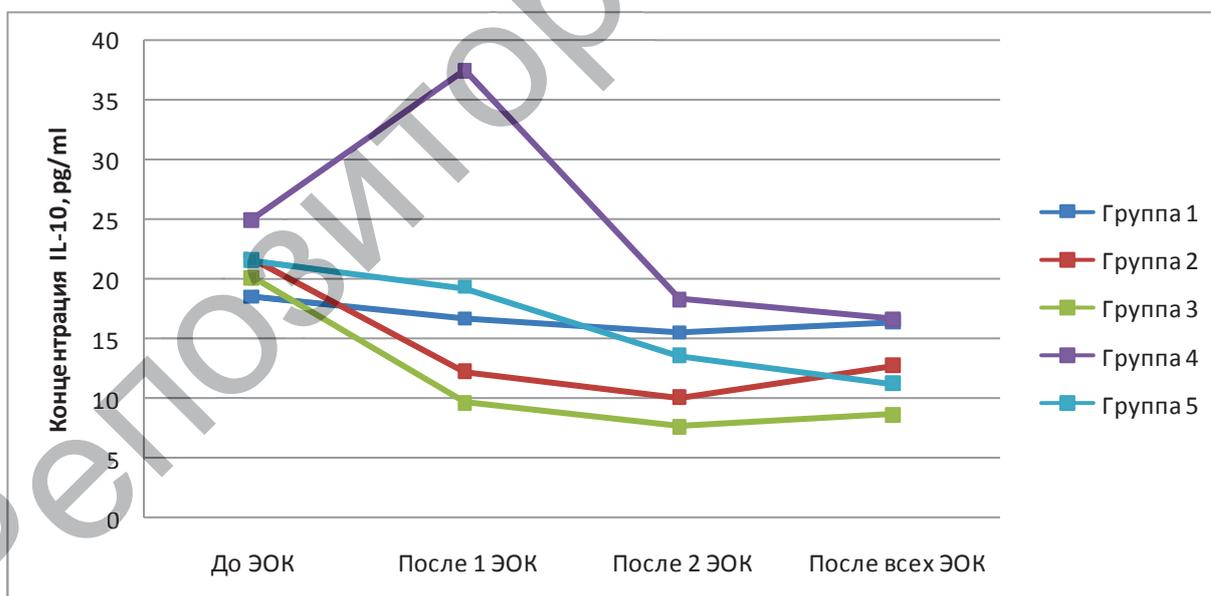


Рисунок 3.4. – Динамика вариабельности ИЛ-10 в процессе проведения разных мероприятий экстракорпорального очищения крови у пациентов с сепсисом

ИЛ-10 подавляет синтез цитокинов Т-клетками, снижает активность макрофагов, уменьшает продукцию воспалительных цитокинов. Его действие противоположно действию основных цито-

кинов. Он снижает образование интерферонов, фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и ИЛ-1. Стимулирует этот цитокин синтез IgE. ИЛ-10 участвует в гуморальном компоненте иммунного ответа, отвечая за аллергическую настроенность организма. Как на начальном этапе исследования (21,6 (9,1; 21,0) pg/ml), так и после первого (19,3 (12,6; 16,1) pg/ml, $p=0,916512$) и второго сеансов ГС (13,6 (12,0; 14,3) pg/ml, $p=0,500185$) достоверного уменьшения уровня цитокина не происходило. На последнем этапе после проведения всех процедур концентрация все же имела тенденцию к снижению в сравнении с исходным этапом (11,2 (9,0; 13,5) pg/ml), однако эти изменения не носили достоверный характер ($p=0,465209$).

У пациентов группы 4, в лечение которых была включена антипротеиназная гемоперфузия, исходная концентрация ИЛ-2 была 1,54 (1,1; 2,0) U/ml. И уже после первого сеанса намечалась тенденция к повышению уровня цитокина до 2,25 (1,8; 2,6) U/ml ($p=0,123486$). На всех последующих этапах, в сравнении с исходным, фиксировалась достоверно более высокая концентрация метаболита. Так, после второго сеанса гемосорбции уровень составил 4,17 (3,4; 5,1) U/ml, $p=0,017961$, а после третьего – возрос до 5,09 (2,7; 7,0) U/ml ($p=0,018052$).

ИЛ-4 у пациентов этой группы при исходной концентрации 5,8 (3,9; 8,0) pg/ml достоверно снизился после первого сеанса – до 3,19 (2,8; 3,8) pg/ml, $p=0,017291$. Однако после второй и после всех процедур он не только вернулся в исходную позицию, но имел тенденцию к увеличению до 7,16 (6,1; 8,4) pg/ml, $p=0,233954$) и до 9,8 (8,9; 11,3) pg/ml, $p=0,062980$), соответственно.

Интерлейкин 10 до лечения в этой группе пациентов имел концентрацию 20,27 (10,5; 30,6) pg/ml. Проведение антипротеиназной гемоперфузии привело к достоверному снижению данного показателя на всех последующих этапах, что, вероятнее всего, связано с активным «захватом» данного цитокина сорбентом. После первого сеанса его концентрация снизилась до 9,64 (8,0; 12,1) pg/ml, $p=0,009345$, после второго – уже до 7,59 (6,3; 9,1) pg/ml, $p=0,017291$, а после всех сеансов имела уровень 8,66 (7,2; 12,2) pg/ml ($p=0,016352$).

Анализируя динамику вариабельности противовоспалительных цитокинов в группе, где была использована антипротеиназная гемоперфузия в комбинации с магнитной обработкой крови, выявлено, что исходный уровень ИЛ-2 в группе 5 был 1,28 (1,0; 1,7) U/ml.

Эта цифра не имела достоверного отличия от результатов, полученных на аналогичном этапе 4 группы ($p=0,30749$). Проведение первого и второго сеансов ГС+МОК привело к росту IL-2 до 1,52 (1,2;2,0) U/ml ($p=0,721277$) и до 2,24 (1,4; 3,2) U/ml ($p=0,514670$), соответственно. Причем, если после второго сеанса в группе 4 отмечен достоверный рост уровня цитокина, то в группе 5 этого роста не было (Mann – Whitney U-Test, $p=0,011332$). После проведения всех сеансов очищения крови в данной группе концентрация IL-2 повысилась до 3,51 (1,5; 2,2) U/ml, $p=0,038153$. Так же как и на предыдущем этапе, в этот период уровень его был достоверно ниже показателей на аналогичном этапе 4-й группы (Mann – Whitney U-Test, $p=0,011370$).

Концентрация интерлейкина 4 между группами 5 и 4 не отличалась на начальном этапе исследования и составила 4,43 (3,2; 6,2) pg/ml (Mann – Whitney U-Test, $p=0,533964$). Незначительная тенденция к снижению цитокина наблюдалась после первого сеанса (4,05 (3,1; 5,2) pg/ml, $p=0,575063$), а также к незначительному росту – после вторых сеансов ГС и МОК (5,38 (3,2; 6,8) pg/ml, $p=0,918813$). Достоверное увеличение IL-4 до 7,91 (4,5; 9,1) pg/ml ($p=0,313939$) происходило после всех процедур ЭОК и было меньше аналогичного этапа группы 4 (Mann – Whitney U-Test, $p=0,045437$), где использовалась лишь гемоперфузия через «Овосорб».

Концентрация IL-10 на исходном этапе в группе 5 составила 24,97 (19,9; 31,4) pg/ml и не имела различий с таковой на аналогичным этапе группы 4 (Mann – Whitney U-Test, $p=0,171461$). Проведение 1 гемоперфузии в комбинации с МОК привело к значимому возрастанию концентрации цитокина – до 37,55 (16,7; 23,7) pg/ml $p=0,038153$. На таком же этапе группы 4, напротив, отмечено снижение IL-10 (Mann – Whitney U-Test, $p=0,000583$). Однако столь высокий уровень цитокина удерживался недолго и уже после 2 сеансов не отличался от исходного уровня (18,36 (15,3; 23,4) pg/ml, $p=0,213525$). В сравнении с аналогичным этапом группы 4 концентрация исследуемого цитокина все же оставалась значимо выше (Mann – Whitney U-Test, $p=0,006233$). Подобный уровень отмечен после всех процедур и составил 16,64 (10,2; 19,1) pg/ml ($p=0,066317$). Разница между таким же этапом группы 4 также носила достоверный характер (Mann – Whitney U-Test, $p=0,005796$).

Динамика изменения уровня противовоспалительных цитокинов продемонстрировала, что на фоне воздействия переменного магнитного поля отсутствовал рост IL-2, наблюдаемый при изолированном использовании гемосорбции через «Овосорб», а также увеличивалась концентрация IL-10 на этапах изучения, что способствовало подавлению синтеза воспалительных цитокинов, активности макрофагов и снижению образования интерферонов.

3.3 Выводы по главе 3

1. Методы экстракорпорального очищения крови в комплексе интенсивной терапии сепсиса позволяют элиминировать из крови избыток воспалительных медиаторов, высокие концентрации которых прогностически неблагоприятны. В то же время снижения уровня противовоспалительных медиаторов в крови пациентов на фоне проведения ЭОК не происходит, а, напротив, имеет место увеличение их концентрации.
2. Из всех методов ЭОК антипротеиназная гемоперфузия приводит к наиболее эффективному снижению избытка уровня воспалительных цитокинов в крови. Это, вероятно, связано с тем, что противовоспалительные цитокины имеют большую молекулярную массу, чем провоспалительные, поэтому не сорбируются на сорбентах и не секретируются выделительными органами.
3. Использование МОК приводит к усилению процессов элиминации воспалительных цитокинов с помощью гемосорбции, в результате чего фиксируются максимально низкие показатели TNF α и IL-6 в процессе проведения очищения крови на этапах исследования.
4. Включение в комплекс экстракорпоральной детоксикации магнитной обработки крови вело к увеличению концентрации противовоспалительного IL-10, что способствовало подавлению синтеза воспалительных цитокинов, активности макрофагов и снижению образования интерферонов.

Глава 4

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ И ГЕМОКОРРЕКЦИИ НА МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА И ОКСИДА АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Нами изучена динамика некоторых аминокислот в следующих группах пациентов:

Группа 1 – 28 пациентов (использован стандартный протокол лечения без применения экстракорпоральных методов детоксикации).

Группа 2 – 10 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением плазмафереза).

Группа 3 – 49 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемоперфузии через гемосорбент «Ово-сорб»).

Группа 4 – 37 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемоперфузии через гемосорбент «Ово-сорб» с МОК).

Группа 5 – 15 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф»).

Методы экстракорпорального очищения крови, используемые при изучении динамики в концентрации гомоцистеина, цистеина, глутатиона, нитратов и нитритов:

Методика проведения плазмафереза/плазмафльтрации у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения процедуры пунктировали и катетеризировали две вены: центральную и периферическую. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось нами с соблюдением правил асептики и антисептики. Плазмаферез проводили с помощью аппарата ASTEC 204 (Фрезениус, Германия). Гепаринизация контура составляла 25000 ЕД. Объем удаляемой плазмы – 2500 ± 150 мл. Плазмафльтрацию проводили с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия) через капиллярный плазмофильтр Plasmaflux (Фрезениус, Германия). Замещение эксфузируемого объема плазмы проводилось коллоидно-кристаллоидными растворами, препаратами альбумина и свежезамороженной плазмой в соответствии с плазмоэксфузией. Среднее количество процедур составило от 2 до 5.

Методика проведения антипротеиназной биоспецифической гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения ГП через «Овосорб» пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Овосорб» (РБ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 9.

Методика проведения гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Симплекс-Ф» (РФ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 7.

Методика проведения магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом. Воздействие МП на кровь осуществлялось с помощью аппарата "НемоSPOK" (ОДО «Магномед», Беларусь). Все манипуляции с проведением процедур МОК проводились с соблюдением правил асептики и антисептики. Для осуществления процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась си-

стема экстракорпорального контура во время проведения одной из процедур экстракорпорального очищения крови: гемосорбции, плазмафереза, гемодиализа. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 минут и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса – 5-6 процедур.

Для изучения характера лечебного действия на пациентов методов экстракорпоральной гемокоррекции либо интенсивной терапии без применения ЭОК кровь забиралась путем однократной пункции из подкожных вен предплечья пластиковым шприцем. Этапы забора крови в группах соответствовали этапам исследования, указанным в каждой главе.

Измерение уровней гомоцистеина, цистеина и глутатиона осуществляли в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппарате «Agilent 1100» (Германия) с флуоресцентной детекцией с использованием высокореагентного восстановителя Tris-(2-carboxyethyl) phosphin с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-дiazол-4-сульфонатом аммония (SBD-F, ammonium 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate) фирмы «Fluca» (Германия). В качестве внутреннего стандарта использовали N-ацетилцистеин.

Измерение нитратов/нитритов определяли с помощью реактива Грисса [136].

Клиническая оценка состояния пациентов. Клиническую оценку состояния пациентов проводили интегрально с помощью комплекса параметров, выражающихся в баллах по шкалам: APACHE II и SOFA.

4.1 Влияние экстракорпоральных методов детоксикации на уровень гомоцистеина, цистеина и глутатиона в крови при сепсисе

В патогенезе развития сепсиса происходят процессы, основанные на изменении метаболизма метионина и процессов трансметилирования [308]. При этом одним из образующихся цитотоксичных метаболитов является гомоцистеин [98]. Накопление по-

следного в организме происходит вследствие дисбаланса между уровнем его наработки (S-аденозилметионин (SAM)-зависимые реакции) и элиминации (реакции реметилирования или транссульфурирования с выведением продуктов почками). В процессе транссульфурирования происходит наработка цистеина. Избыточное накопления гомоцистеина и цистеина в организме приводит через цитотоксичность этих продуктов к нарушению функционирования клетки, а в последующем – тканей и систем организма [87, 115, 154]. При повышенном выбросе в кровоток гомоцистеин поражает интиму артерий, вызывая серьезные повреждения эндотелия, тромбоз артерий и существенно влияет на результаты лечения.

С целью установления сравнительной нормы для применяемой методики было проведено исследование уровня гомоцистеина в группе 28 здоровых доноров станции переливания крови. Уровень общего гомоцистеина у них составил 5,3 (4,4; 6,1) мкмоль/л, цистеина – 270 (224; 296) мкмоль/л, цистеин-глицина – 23,7±4,9 мкмоль/л, глутатиона – 2,4±1,0 мкмоль/л, нитратов/нитритов – 27,0 (25,6; 29,0) ммоль/л.

Динамика изменения уровня гомоцистеина у пациентов с сепсисом представлена в таблице 4.1.

При поступлении в отделение реанимации во всех исследуемых группах пациентов с сепсисом отмечалось статистически значимое повышение содержания гомоцистеина в плазме крови по сравнению со здоровыми донорами станции переливания крови ($p < 0,001$).

В группе без использования ЭКД уровень гомоцистеина остается практически неизменным как до, так и после лечения: 11,0 (8,7; 12,5) мкмоль/л против 10,9 (7,3; 18,8) мкмоль/л, соответственно ($p = 0,780$).

В группе, где к стандартному протоколу лечения был добавлен плазмаферез, отмечается тенденция к росту уровня гомоцистеина с 12,2 (7,1; 20,0) мкмоль/л при поступлении до 14,1 (10,0; 17,0) мкмоль/л через 1 час после первой процедуры и до 16,3 (11,0; 20,0) мкмоль/л через 24 часа после начальной процедуры. Уровень аминокислоты после курса лечения составил 17,3 (12,24) мкмоль/л ($p > 0,05$). Различия на всех этапах оказались недостоверными.

Таблица 4.1. – Динамика изменения уровня гомоцистеина у пациентов с сепсисом (Ме (25; 75 процентиля) мкмоль/л)

Этапы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
До лечения	11,0 (8,7; 12,5)	12,2 (7,1; 20,0)	9,7 (6,7; 14,1)	9,5 (6,1; 14,2)	9,4 (6,7; 13,2)
<i>P</i>		0,500**	0,700**	0,400**	0,700**
После 1-й процедуры		14,1 (10,0; 7,0)	9,4 (6,6; 12,1)	9,9 (7,0; 15,0)	9,2 (7,0; 12,8)
<i>P</i>		0,700*	0,300*	0,700*	0,500*
Через сутки лечения		16,3 (11,0; 20,0)	7,2 (5,17; 12,3)	8,4 (6,3; 12,7)	9,7 (7,1; 15,8)
<i>P</i>		0,900*	0,600*	0,600*	0,400*
После 3-й процедуры			8,1 (5,2; 10,1)	7,8 (5,0; 14,6)	9,8 (8,2; 14,8)
<i>P</i>			0,220*	0,100*	0,450*
После курса лечения	10,9 (7,3; 18,8)	17,3 (12,0; 24,0)	5,6 (4,3; 9,5)	5,6 (4,3; 7,2)	10,2 (7,3; 15,3)
<i>P</i>	0,780*	0,100*	0,050* 0,008**	0,050* 0,040**	0,900* 0,800**

Примечания –

1 – * – уровень *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 – ** – уровень *p* по отношению к аналогичному этапу лечения группы 1 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

При включении к стандартному протоколу лечения гемоперфузии через «Овосорб» (группа 3) у пациентов через 24 часа после проведения первой гемосорбции отмечается тенденция к снижению уровня гомоцистеина с 9,4 мкмоль/л до 7,2 мкмоль/л ($p=0,600$). После третьей процедуры наблюдался рост гомоцистеина до 8,1 мкмоль/л ($p=0,220$). В группе, где антипротеиназную гемоперфузию комбинировали с МОК, схожая тенденция также была отмечена. После завершения курса лечения в группах 3 и 4 при сравнении с исходным этапом отмечается достоверное снижение гомоцистеина – до 5,6 мкмоль/л, что, практически, не отличалось от содержания гомоцистеина у здоровых доноров. Выявлено статистически значимое различие концентрации гомоцистеина между группой без применения ЭОК (10,9 мкмоль/л) и группой с использованием ГС через «Овосорб» (5,6 мкмоль/л), а также между группой без использования ЭКД (10,9 мкмоль/л) и группой с ГС и МОК

(5,6 мкмоль/л) после курса лечения ($p < 0,05$). В группе пациентов, где имело место включение в комплекс лечения гемокарбоперфузии, статистически достоверного изменения концентрации гомоцистеина не происходило ($p > 0,05$). При сравнения уровня гомоцистеина после курса лечения в группе 5 (10,2 мкмоль/л) и группе 1 (10,9 мкмоль/л) статистически достоверных различий не выявлено ($p = 0,800$).

Одним из цитотоксичных метаболитов, образующихся при сепсисе, является цистеин, содержание которого постепенно увеличивается в процессе развития заболевания [244].

Результаты вариабельности уровней исследуемой аминокислоты представлены в таблице 4.2. Следует отметить, что при сравнительном анализе уровня цистеина у пациентов всех групп до лечения со здоровыми донорами (270 (224; 296) мкмоль/л) достоверно значимого увеличения концентрации аминокислоты не зафиксировано ($p > 0,05$).

Следует констатировать, что консервативная терапия без использования методик ЭОК привела к некоторому увеличению уровня цистеина в плазме крови у пациентов с 292 (222; 371) до 389 (309; 561) мкмоль/л, однако эта тенденция не имела статистической значимости ($p = 0,10$).

В группе 2, где применялся ПФ, отмечена тенденция к увеличению цистеина с 296 (201; 470) мкмоль/л до 383 (305; 462) мкмоль/л через 1 час после проведения первого плазмафереза ($p = 0,09$), а спустя сутки после первого сеанса содержание аминокислоты увеличилось до еще большего значения и достигло цифры 483 (236; 624) мкмоль/л ($p = 0,07$).

В 3-й (ГС) и 4-й (ГС и МОК) группах после первой процедуры наметилась тенденция к увеличению уровня цистеина, однако спустя 24 ч показатели цистеина уменьшились. Его статистически значимое увеличение произошло после проведения третьей антипротейназной гемоперфузии как без МОК (с 317 до 451 мкмоль/л ($p = 0,02$), так и в комбинации с ней (с 295 до 461 мкмоль/л ($p = 0,01$)). После проведения всего комплекса лечения цистеин полностью нормализовался как в 3-й (276 мкмоль/л), так и в 4-й группах (282 мкмоль/л). На последнем этапе исследования статистически достоверное различие в уровне цистеина имело место между группой 1 (389 мкмоль/л) и группой 3 (276 мкмоль/л) ($p = 0,02$), а также группами 2 и 4 (282 мкмоль/л) ($p = 0,04$).

Таблица 4.2. – Динамика изменения уровня цистеина у пациентов с сепсисом (Ме (25; 75 перцентили) мкмоль/л)

Этапы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
До лечения	292 (222; 371)	296 (201; 470)	287 (161; 425)	307 (159; 446)	290 (180;387)
<i>P</i>		0,50**	0,90**	0,60**	0,90**
После 1-й процедуры		383 (305; 462)	299 (191; 376)	318 (170;376)	337 (267;448)
<i>P</i>		0,09*	0,50*	0,90*	0,50*
Через сутки лечения		483 (236; 624)	269 (200; 425)	274 (197; 400)	302 (189; 412)
<i>P</i>		0,07*	0,70*	0,70*	0,30*
После 3-й Процедуры			451 (271; 531)	461 (280; 515)	
<i>P</i>			0,02*	0,01*	
После курса лечения	389 (309; 561)	309 (215; 378)	276 (181; 299)	282 (176;311)	310 (205;370)
<i>P</i>	0,1*	0,71* 0,05**	0,04* 0,02**	0,03* 0,04**	0,42* 0,05**

Примечания –

1 – * – уровень *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 – ** – уровень *p* по отношению к аналогичному этапу лечения группы 1 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

В группе с гемокарбоперфузией после первой процедуры цистеин возрос с 290 мкмоль/л до 337 мкмоль/л ($p=0,50$). При завершении терапии было отмечено статистически значимое различие между уровнем цистеина в сравнении с группой 1 ($p=0,05$).

Анализируя итоги указанных изменений, следует заметить, что метаболизм как гомоцистеина, так и цистеина тесно взаимосвязан. Как после первой, так и после третьей антипротеиназной сорбции изолированно либо с МОК была намечена тенденция к росту обеих аминокислот – гомоцистеина и цистеина. Это может быть объяснено влиянием на клеточный метаболизм данных аминокислот ишемии и реперфузии органов и тканей. Таким образом, рост

концентрации гомоцистеина и цистеина можно объяснить значимым улучшением кровотока в органах и тканях, у которых накануне отмечалась гипоперфузия. Это, в свою очередь, могло бы свидетельствовать о стабилизации гемодинамики с улучшением микроциркуляции на фоне гемоперфузии через используемый антипротеиназный гемосорбент. Четко отмечено также снижение уровней как цистеина, так и гомоцистеина к концу лечения, что может говорить о восстановлении активности ферментов транссульфурирования.

Хорошо известно, что при сепсисе нарушаются также механизмы антиоксидантной защиты. В этой связи важно иметь сведения о наиболее важной и изученной молекуле антиоксидантной защиты – глутатионе. Глутатион – молекула, состоящая из комбинация трех блоков аминокислот – цистеина, глицина и глутамина. Наличие серосодержащих групп (SH) в составе молекулы и определяет его важнейший механизм – связывания продуктов свободно-радикального окисления. Динамика вариабельности уровней глутатиона в организме пациентов с сепсисом под воздействием различных методов интенсивной терапии представлена в таблице 4.3. Сравнительный анализ уровней глутатиона во всех группах по отношению к здоровым донорам показал достоверное увеличение его концентрации – с 1-й по 5-ю группы ($p < 0,05$).

У пациентов, которым мероприятия ЭОК не проводились, изменения уровней глутатиона не зафиксировано: 4,4 мкмоль/л при поступлении против 4,6 мкмоль/л после курса лечения ($p = 0,10$).

В группе 2 имела место тенденция к снижению его уровня после первого сеанса ПФ, однако оно носило транзиторный характер, так как на последующих этапах концентрация молекулы вновь вернулась к исходным значениям. Использование антипротеиназной гемоперфузии в группе 3 изолированно либо в комбинации с МОК в группе 4 определило тенденцию к снижению глутатиона после первой процедуры с 4,2 мкмоль/л до 2,9 мкмоль/л ($p = 0,5$) и с 3,6 мкмоль/л до 3,2 мкмоль/л ($p = 0,46$), соответственно. Спустя сутки интенсивного лечения наблюдалась динамика в сторону увеличения глутатиона (группа 3 – 3,4 мкмоль/л; группа 4 – 3,6 мкмоль/л) ($p = 0,7$ в обеих группах). При завершении лечения в этих группах уровень глутатиона имел тенденцию к снижению в группе 3 – до 3,6 мкмоль/л ($p = 0,05$) и в группе 4 – до 3,3 мкмоль/л ($p = 0,04$) в сравнении с исходным этапом исследования.

Таблица 4.3. – Динамика изменения уровня глутатиона у пациентов с сепсисом (Ме (25; 75 перцентили) мкмоль/л)

Этапы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
До лечения	4,4 (2,7; 10,0)	3,9 (2,2; 5,0)	4,2 (2,8; 5,6)	3,6 (2,3; 5,0)	4,3 (2,4; 5,7)
<i>P</i>		0,50**	0,90**	0,60**	0,80**
После 1-й процедуры		3,2 (2,31; 4,8)	2,9 (2,17; 4,6)	3,2 (2,4; 4,6)	4,0 (2,7; 5,8)
<i>P</i>		0,70*	0,50*	0,46*	0,67*
Через сутки лечения		3,4 (2,3; 5,2)	3,4 (2,2; 5)	3,6 (2,4; 4,7)	3,9 (2,5; 5,6)
<i>P</i>		0,90*	0,70*	0,70*	0,90*
После 3-й Процедуры			2,9 (2,0; 3,5)	3,1 (2,4; 4,6)	
<i>P</i>			0,02*	0,07*	
После курса лечения	4,6 (3,3; 8,0)	3,4 (2,5; 5,7)	3,6 (2,6; 5,3)	3,3 (2,6; 5,9)	3,8 (2,5; 5,7)
<i>P</i>	0,10*	0,07*	0,05* 0,05**	0,04* 0,04**	0,06* 0,05**

Примечания –

1 – * – уровень *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 – ** – уровень *p* по отношению к аналогичному этапу лечения группы 1 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

Уменьшение концентрации глутатиона после проведения гемоперфузии может быть объяснено его избыточным потреблением для обеспечения компенсаторных реакций по нормализации окислительных процессов после ликвидации нарушенных механизмов микроциркуляции, которые возникли на фоне улучшения перфузии органов и тканей под воздействием гемосорбции. Дальнейшая нормализация содержания глутатиона в группах 3 и 4 могла быть обусловлена снижением концентрации его предшественника – аминокислоты цистеина.

Пациенты группы 5 статистически значимых изменений глутатиона не имели. Характерен и тот факт, что после проведенного лечения в группах концентрация глутатиона была достоверно выше у пациентов, где методы ЭОК использованы не были в сравнении с группами, где они применялись.

4.2 Динамика изменения уровней нитратов/нитритов у пациентов с сепсисом на фоне проведения антипротеиназной гемоперфузии и консервативной интенсивной терапии

Хорошо известно, что важным фактором повреждения эндотелия при сепсисе является оксид азота. Его уровень увеличивается в десятки раз в ответ на агрессивный выброс в кровоток эндотоксина, провоспалительных интерлейкинов, оксидантов, эйкозаноидов и других медиаторов воспаления [70, 250].

Вырабатываясь в высоких концентрациях, оксид азота (NO) приводит к повреждению эндотелия. NO и его метаболиты обладают прооксидантными свойствами [326]. NO и его производные могут вызывать перекисное окисление фосфолипидов и окисление тиольных групп белков митохондриальной мембраны, приводя к высвобождению апоптогенных факторов в цитозоль. При этом ингибируются дыхательные ферменты митохондрий, происходит фрагментация ДНК, нитрование белков и биогенных моноаминов, а также активируется ПОЛ. В литературе указывается также, что большие концентрации оксида азота – одна из причин развития септического шока [306, 326]. Оксид азота является также одним из ингибиторов фермента транссульфурирования CBS в метаболизме гомоцистеина. Поэтому определение уровня нитратов/нитритов в крови, являющихся стабильными конечными продуктами метаболизма оксида азота, может отражать истинную картину метаболизма данного вещества у пациентов с сепсисом (рисунок 4.1).

Из представленных данных следует, что у пациентов группы 1 отмечается достоверное повышение уровня нитратов/нитритов при поступлении в отделение интенсивной терапии в сравнение со здоровыми донорами ($p=0,03$).

При проведении консервативной терапии без методов ЭОК их содержание статистически значимо не изменилось на этапах исследования и если в момент поступления концентрация составила 40 (37; 42) ммоль/л, то на вторые сутки и после окончания терапии. Соответственно, 37 (32; 40) ммоль/л ($p=0,2$) и 36 (29; 39) ммоль/л ($p=0,1$).

В другой группе, где пациентов лечили с включением антипротеиназной гемоперфузии, уже после первой процедуры произошло статистически значимое уменьшение концентрации нитратов/нитритов с 47 (43; 79) ммоль/л до 44 (33; 48) ммоль/л ($p=0,05$).

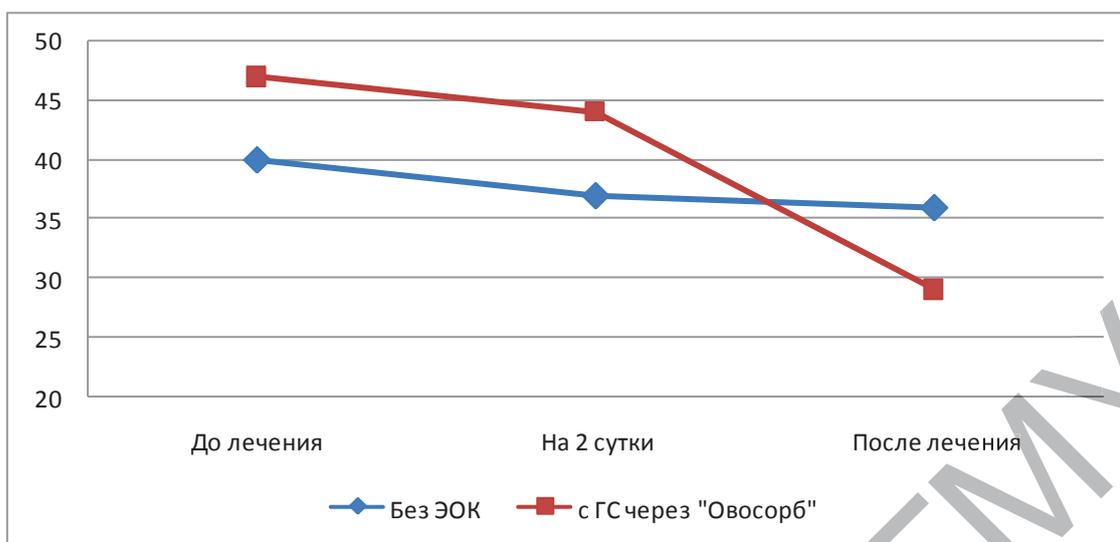


Рисунок 4.1. – Динамика изменения концентрации нитратов/нитритов на фоне проведения интенсивной терапии у пациентов с сепсисом

После проведения всех сеансов уровень исследуемых продуктов уменьшился до 29 (21;35) ммоль /л ($p=0,02$). Кроме того, выявлено статистически значимое различие в исследуемых показателях между группами в конце лечения: без использования ЭОК уровень нитратов/нитритов составил 36 ммоль/л, в группе с использованием ГС через «Овосорб» – 29 ммоль/л ($p=0,04$). Таким образом, результаты доказывают стабилизирующее влияние антипротеиназной гемоперфузии на обмен нитратов/нитритов у пациентов с сепсисом, что может указывать на значимое снижение эндотоксикоза и, как результат, уменьшение выработки NO.

На основании приведенных выше результатов нами проведен корреляционный анализ зависимости уровней гомоцистеина и нитратов/нитритов при поступлении пациентов в стационар относительно общеизвестной шкалы тяжести пациентов отделений интенсивной терапии (APACHE II) и шкалы тяжести при сепсисе SOFA (таблица 4.4).

Результаты демонстрируют статистически достоверную положительную корреляционную связь между уровнем гомоцистеина и шкалами APACHE II ($R=0,54$ ($p=0,020$)) и SOFA ($R=0,51$ ($p=0,001$)), соответственно. То есть высокое число баллов по шкалам APACHE II и SOFA ассоциируется с высоким уровнем гомоцистеина в крови.

При анализе нитратов/нитритов статистически достоверная положительная корреляционная связь получена лишь со шкалой SOFA ($R=0,75$ ($p=0,030$)).

Таблица 4.4. – Корреляция уровней гомоцистеина, нитратов/нитритов относительно шкал оценки тяжести состояния APACHE II и SOFA

Сравниваемые параметры	Коэффициент Spearman, R	P
APACHE II и уровень гомоцистеина	0,54	0,020
SOFA и уровень гомоцистеина	0,51	0,001
APACHE II и уровень нитратов/нитритов	0,80	0,200
SOFA и уровень нитратов/нитритов	0,75	0,030

Таким образом, концентрация гомоцистеина и цистеина в плазме крови пациентов с сепсисом при их поступлении повышена. В процессе интенсивной терапии без использования методов ЭОК уровень гомоцистеина и цистеина в плазме крови не снижается. Применение гемоперфузии через антипротеиназный гемосорбент «Овосорб» изолированно либо в комбинации с МОК позволяет нормализовать обмен гомоцистеина и цистеина, снизив его концентрацию в плазме крови до нормы.

У пациентов с сепсисом уровень конечных продуктов NO – нитратов/нитритов – повышен. Применение консервативной терапии не приводит к уменьшению этих показателей. Использование антипротеиназной гемоперфузии позволяет снизить содержание нитратов/нитритов в плазме у пациентов с сепсисом до их уровня у здоровых доноров.

Получена положительная корреляционная связь уровня гомоцистеина со шкалами оценки тяжести APACHE II и SOFA. Уровень нитратов/нитритов коррелирует лишь со шкалой SOFA.

4.3 Выводы по главе 4

1. Уровень гомоцистеина и цистеина в плазме крови пациентов с сепсисом повышен. Изолированное использование интенсивной медикаментозной терапии без ЭОК, а также применение плазмафереза и гемокарбоперфузии не ведет к уменьшению уровней гомоцистеина и цистеина в крови.
2. Использование антипротеиназной гемоперфузии приводит к нормализации уровней гомоцистеина и цистеина в крови пациентов с сепсисом.

3. Уровень гомоцистеина коррелирует с оценкой тяжести по шкалам APACHE II и SOFA.
4. Концентрация конечных продуктов оксида азота – нитратов/нитритов – у пациентов с сепсисом повышена. Использование консервативной медикаментозной терапии не снижает концентрацию нитратов/нитритов в процессе лечения.
5. Использование антипротеиназной гемоперфузии нормализует уровень нитратов/нитритов крови пациентов с сепсисом.
6. Уровень нитратов/нитритов коррелирует с оценкой тяжести по шкале SOFA.

Глава 5

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ИНДОЛА НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

В условиях сепсиса, в результате патологического выброса чрезмерно большого количества провоспалительных медиаторов, безусловно, страдает микроциркуляция, в том числе в области тонкой и толстой кишки [284]. Это в той или иной степени приводит к развитию синдрома кишечной транслокации [288]. Данные процессы ведут к циркуляции токсических продуктов в крови разной степени токсичности и молекулярной массы кишечного происхождения. В многочисленном списке молекул, продуцируемых бактериями, выделяется индол, который обычно утилизируется в печени. Избыток индола в крови при сепсисе наблюдается из-за увеличения соотношения микроорганизмов индол-продуцентов к непродуцентам, а также на фоне дисфункции кишечной стенки и нарушения детоксикационных способностей печени [35].

Методы экстракорпорального очищения крови, используемые при изучении динамики индола:

Методика проведения антипротеиназной биоспецифической гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения ГП через «Овосорб» пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Овосорб» (РБ), после чего возвращалась в предварительно катетеризованную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 9.

Методика проведения гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф» у пациентов с сепсисом. Перед нача-

лом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Симплекс-Ф» (РФ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 7.

Методика проведения магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом. Воздействие МП на кровь осуществлялось с помощью аппарата "НемоSPOK" (ОДО «Магномед», Беларусь). Все манипуляции с проведением процедур МОК велись с соблюдением правил асептики и антисептики. Для осуществления процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения одной из процедур экстракорпорального очищения крови: гемосорбции, плазмафереза. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 минут и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса – 5-6 процедур.

Для изучения характера лечебного действия на пациентов методов экстракорпоральной гемокоррекции либо интенсивной терапии без применения ЭОК кровь забиралась путем однократной пункции из подкожных вен предплечья пластиковым шприцем. Этапы забора крови в группах соответствовали этапам исследования, изложенным в каждой главе.

Измерение концентрации индола. Концентрация индола измерялась нами в плазме крови методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC – high-performance

liquid chromatography) с градиентным элюированием и детектированием по природной флуоресценции. К образцу добавляли 1М раствор хлорной кислоты в соотношении 1:1 для осаждения белков, смесь центрифугировали 15 мин., супернатант немедленно отсасывали и нейтрализовали 5 М NaOH до pH 3. Полученные хлорнокислые экстракты хранили не более 7 суток при 18°C.

Разделение осуществляли на колонке «Диасорб 130 C16T». Подвижная фаза А: вода; подвижная фаза В: ацетонитрил/вода 6/4. Скорость потока 0,4 мл/мин, температура колонки – 30°C. Объем ввода проб – 40 мкл. Начальные условия: 17% В. Градиент: 10 мин. – 24% В, 39 мин. – 100% В. Детектирование индола осуществляли по флуоресценции при длине волны возбуждения 280 нм, испускания – 340 нм. Одновременно с ним для градуировки использовался водный раствор стандартов, содержащий 1 мкМ индола, который подвергался такой же обработке, что и пробы. Определение проводили на хроматографической системе Agilent 1100, содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер, спектрофотометрический детектор и детектор флуоресценции. Регистрация хроматограмм и их количественная обработка по методу внешнего стандарта осуществлялась с помощью Agilent ChemStation A10.01.

Клиническая оценка состояния пациентов. Клиническую оценку состояния пациентов проводили интегрально с помощью комплекса параметров, выражающийся в баллах, по шкалам: APACHE II и SOFA.

Прежде чем выявить динамику вариабельности индола в крови у пациентов с сепсисом на фоне разных видов интенсивной терапии, ввиду отсутствия в литературе на момент начала проведения исследований нормальных показателей у данной категории пациентов, нам представилось необходимым изучить его уровень у здоровых доноров станции переливания крови. Было установлено, что концентрация индола в плазме 28 здоровых доноров составила 3,9 (2,8; 5,0) мкмоль/л.

При анализе уровня вариабельности индола у пациентов, которым проводилась интенсивная терапия без включения мероприятий ЭОК, выяснено, что исходная цифра данного параметра при поступлении у пациентов оказалась выше в сравнении с группой здоровых доноров и составила 6,1 (5,1; 12,0) мкмоль/л (у доноров – 3,9 мкмоль/л) ($p=0,04$). Это позволяет предположить, что при сепсисе

самой разной этиологии в результате эндотоксемии и нарушенной микроциркуляции имеет место и нарушение барьерной функции стенки кишечника, что предполагает в той или иной степени выраженную транслокацию кишечной флоры. Несмотря на проводимое консервативное лечение после его окончания концентрация индола не уменьшилась и составила 5,9 (4,0; 13,1) мкмоль/л ($p=0,78$).

При проведении гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф» установлено, что уровень индола статистически достоверно повышается непосредственно после первой процедуры гемосорбции с 9,0 (5,6; 11,8) до 11,7 (8,8; 14,2) мкмоль/л ($p=0,05$) (рисунок 5.1). Спустя сутки проведенной интенсивной терапии имела место незначительная тенденция к уменьшению концентрации индола в плазме крови – до 10,8 (4,7; 14,3) мкмоль/л ($p=0,72$). После проведенного лечения, включавшего несколько сеансов гемокарбоперфузии в комплексе с консервативной терапии, отмечено статистически достоверное увеличение концентрации исследуемого параметра – до 13,0 (10,0; 14,0) мкмоль/л в сравнении с начальным этапом исследования ($p=0,04$).

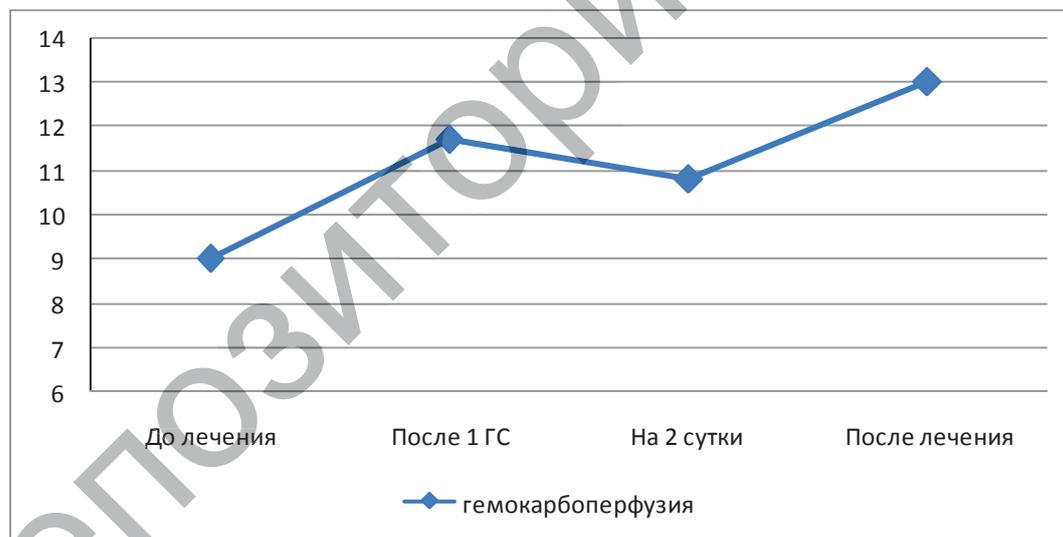


Рисунок 5.1. – Динамика изменения уровня индола в крови на фоне проведения гемокарбоперфузии у пациентов с сепсисом

Таким образом, отсутствие снижения уровня индола, а также его достоверное увеличение на этапах исследования позволяет сделать заключение о том, что угольный гемосорбент не способен адсорбировать и элиминировать из крови рассматриваемый токсический метаболит – индол.

Кроме того, нам представилось важным проследить вариативность концентрации индола у пациентов, которым в лечение были включены антипротеиназная сорбция и МОК (таблица 5.1).

Установлено, что на исходных этапах (до лечения) в обеих исследуемых группах пациентов уровень индола оказался статистически повышенным – 7,8 (5,9; 27,0) мкмоль/л в группе 3 и 19,1 (9,1; 30,6) мкмоль/л – в группе 4 в сравнении со здоровыми донорами – 3,9 (2,8; 5,0) мкмоль/л ($p < 0,05$). Причем различия между группой 3 и группой, в которой ЭОК не применялась, также носили статистически значимый характер. Так, концентрация индола в группе 3 составила 7,8 (5,9; 27,0) мкмоль/л, в группе без ЭОК – 6,1 (5,1; 12,0) мкмоль/л ($p < 0,05$). При проведении гемоперфузии через биоспецифический гемосорбент «Овосорб» происходит достоверное уменьшение концентрации индола в крови уже после первого сеанса – с 7,8 (5,9; 27,0) до 6,3 (4,3; 8,2) мкмоль/л. Спустя сутки интенсивной терапии отмечается небольшой подъем его уровня – до 6,7 (5,1; 11,0) мкмоль/л ($p = 0,054$ относительно исходного этапа).

Таблица 5.1. – Динамика изменения уровня индола на фоне проведения антипротеиназной гемоперфузии и магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом

Группа пациентов	Этапы исследования	Концентрация индола в плазме крови, Ме (25;75), мкмоль/л	<i>P</i>
Группа 3 (ГС через «Овосорб»)	До лечения	7,8 (5,9; 27,0)	
	После 1-й процедуры	6,3(4,3; 8,2)	0,050*
	Через сутки лечения	6,7 (5,1; 11,0)	0,054*
	После 3-й процедуры	6,0 (3,8; 9,1)	0,008*
	После курса лечения	3,7(2,3; 7,1)	0,0001*
Группа 4 (ГС через «Овосорб» с МОК)	До лечения	19,1 (9,1; 30,6)	0,030*
	После 1-й процедуры	9,5 (5,1; 13,6)	0,002*
	Через сутки лечения	11,1 (6,8;15,3)	0,043*
	После 3-й процедуры	6,6 (4,7; 7,6)	0,002*; 0,900**
	После курса лечения	2,7 (2,2; 3,6)	0,0002*; 0,030**

Примечания –

1 – * – уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 – ** – уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом p – различие достоверно

После третьей процедуры отмечалось прогрессирование снижения концентрации индола в крови до 6,0 (3,8; 9,1) мкмоль/л ($p=0,008$). Проведенный курс сеансов антипротеиназных гемоперфузий привел к тому, что после курса проведенных гемосорбций уровень индола достиг максимально низких значений в группе за период исследований и составил 3,7 (2,3; 7,1) мкмоль/л ($p=0,0001$).

При анализе динамики уровня индола на фоне проведения ГП в комбинации с магнитной обработкой крови получены данные, свидетельствующие об усилении элиминации индола с помощью гемосорбции через «Овосорб» на фоне омагничивания крови. В этой группе пациентов были зафиксированы достаточно высокие исходные значения индола (19,1 (9,1; 30,6) мкмоль/л), что достоверно выше, чем в группе с ГС, но без МОК (7,8 (5,9; 27,0) мкмоль/л) ($p=0,030$). В процессе гемоперфузии в группе 4 отмечается статистически значимое снижение уровня индола после ГП с МОК: после первой процедуры – до 9,5 (5,1; 13,6) мкмоль/л ($p=0,002$), а после третьей – до 6,6 (4,7; 7,6) мкмоль/л ($p=0,002$). При завершении всех процедур ГС с МОК зафиксирована максимально низкая цифра в этой группе за период наблюдения, которая составила 2,7 (2,2; 3,6) мкмоль/л ($p=0,0002$). При этом уровень индола в группе 4 был достоверно ниже в сравнении с группой 3 ($p=0,030$).

Нами проведен корреляционный анализ зависимости концентрации индола у пациентов с сепсисом относительно шкалы тяжести пациентов АРАСНЕ I до и после лечения. В результате установлена корреляционная связь (таблица 5.2).

Таблица 5.2. – Корреляция концентраций индола у пациентов с сепсисом относительно шкалы АРАСНЕ II на этапах лечения

Сравниваемые параметры	Коэффициент Spearman, R	<i>p</i>
АРАСНЕ II и уровень индола до лечения	0,58	0,05
АРАСНЕ II и концентрация индола после лечения	0,75	0,01

Положительная корреляционная взаимосвязь тяжести состояния (по шкале АРАСНЕ II) и динамики концентрации индола имела место при поступлении пациентов до лечения ($R=0,58$, $p=0,05$). После проведенной интенсивной терапии выявлена сильная корреляционная связь ($R=0,75$, $p=0,01$) тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II и содержанию индола в плазме крови пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о повышении концентрации индола в крови пациентов с сепсисом, что возможно при активизации индол-продуцирующей микрофлоры кишечника и увеличении транслокации микробных метаболитов в кровоток. Гемокарбоперфузия с применением угольного гемосорбента «Симплекс-Ф» не приводит к снижению уровня индола в крови. Использование биоспецифической антипротеиназной гемосорбции через сорбент «Овосорб» позволяет за короткое время удалить накопившиеся в крови токсины и индол, а также стабилизировать состояние пациентов и снизить показатель летальности на 10%. Включение магнитной обработки крови в комплексное лечение наряду с гемосорбцией через «Овосорб» позволяет добиться эффективного удаления индола и, как следствие, – его более низкого уровня при завершении комплексной терапии.

5.1 Выводы по главе 5

1. Концентрация индола в крови пациентов с сепсисом повышена.
2. Консервативная медикаментозная терапия без ЭОК, а также применение гемокарбоперфузии в комбинации с медикаментозной терапией не приводит к снижению уровня индола в крови.
3. Использование антипротеиназной гемоперфузии позволяет за короткое время элиминировать индол, снизив его концентрацию в крови.
4. Включение магнитной обработки крови в комбинации с антипротеиназной гемоперфузией в комплекс интенсивной терапии позволяет увеличить элиминацию индола из крови у пациентов с сепсисом.
5. Выявлена положительная корреляционная связь шкалы АРАСНЕ II и уровня индола в крови.

Глава 6

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ НА УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА И АНТИСТРЕССОРНОЕ ВЛИЯНИЕ МАГНИТНОЙ ОБРАБОТКИ КРОВИ

6.1 Динамика кортизола на фоне экстракорпоральной детоксикации при сепсисе и антистрессорные эффекты магнитной обработки крови

Применение большинства методов экстракорпоральной детоксикации сопряжено с нарушением активности регуляторных нейрогуморальных систем, входящих в определение «стресс» вследствие гемодинамических, гемореологических, гемокоагуляционных отклонений, вызванных нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, перераспределением жидкости и крови и пр. [45, 54]. К таким же неспецифическим патогенетическим эффектам в значительной мере можно отнести кратковременную иммуносупрессию, максимально выраженную в течение 1-3 суток после проведения сеанса ЭОК, а в случае применения программного гемодиализа для лечения пациентов с терминальной ХБП стрессорная нагрузка на надпочечники имеет тенденцию к хронизации процесса. Хроническая активация стероидогенеза в свою очередь приводит к тяжелой иммуносупрессии и развитию вторичного иммунодефицита у данной категории пациентов [45]. Повышается вероятность тяжелых стрессобусловленных осложнений: инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, запускаются процессы нарушения кровообращения как периферического, так и центрального.

Нами изучена вариабельность уровня кортизола как стероидогенного маркера стресса при проведении различных методов ЭОК и гемокоррекции у 97 пациентов с сепсисом. Пациенты были разделены на следующие группы:

Группа 1 – 22 пациента (использован стандартный протокол лечения с применением продленных методов ПЗТ (CVVHF/CVVHDF).

Группа 2 – 10 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением плазмафереза.

Группа 3 – 28 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб»), сепсисом.

Группа 4 – 24 пациента (использован стандартный протокол лечения с применением гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб» с МОК,

Группа 5 – 13 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф»).

Группа 6 – 18 пациентов (использован стандартный протокол лечения без применения методик ЭОК).

Пациенты в приведенных выше группах получали интенсивную терапию с использованием следующих методов ЭОК:

Методика проведения плазмафереза/плазмафильтрации у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения процедуры пунктировали и катетеризировали две вены: центральную и периферическую. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось нами с соблюдением правил асептики и антисептики. Плазмаферез проводили с помощью аппарата ASTEC 204 (Фрезениус, Германия). Гепаринизация контура составляла 25000 ЕД. Объем удаляемой плазмы – 2500 ± 150 мл. Плазмафильтрацию проводили с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия) через капиллярный плазмафильтр Plasmaflux (Фрезениус, Германия). Замещение эксфузируемого объема плазмы проводилось коллоидно-кристаллоидными растворами, препаратами альбумина и свежезамороженной плазмой в соответствии с плазмоэксфузией. Среднее количество процедур – от 2 до 5.

Методика проведения антипротеиназной биоспецифической гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения ГП через «Овосорб» пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через

колонку с сорбентом «Овосорб» (РБ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 9.

Методика проведения гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Симплекс-Ф» (РФ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения составило от 3 до 7.

Методика проведения продленной вено-венозной гемо(-диа) фильтрации у пациентов с сепсисом. Процедура ПВВГФ/ПВВГДФ выполнялась всем пациентам на аппарате «Multi-filtrat» (Фрезениус, Германия). Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен, преимущественно бедренную, двухпросветным катетером для гемодиализа. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Скорость кровотока через двухпросветный венозный катетер составляла 200-250 мл/мин через гемофильтр AV600 (Фрезениус, Германия). Для замещения в качестве субституата и диализата использовались стандартные бикарбонатные либо лактатные растворы «MiltiVic 2-3 mmol/l potassium» или «MiltiLac 2-3 mmol/l» (Фрезениус, Германия). Объем замещаемого раствора субституата составил 30-35 мл/кг/час, скорость потока диализата – 1500-2000 мл/час. В качестве антикоагулянта использовалась постоянная инфузия гепа-

рина в дозе, достигающей повышения АЧТВ в 2 раза. Длительность процедуры – 1-5 суток. Число сессий за время лечения – от 1 до 5.

Методика проведения магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом. Воздействие МП на кровь осуществлялось с помощью аппарата "НетоSPOK" (ОДО «Магномед», Беларусь). Все манипуляции с проведением процедур МОК проводились с соблюдением правил асептики и антисептики. Для осуществления процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения одной из процедур экстракорпорального очищения крови: гемосорбции, плазмафереза, гемо- (диа-) фильтрации. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 минут и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса – 5-6 процедур.

Для изучения характера лечебного действия на пациентов методов экстракорпоральной гемокоррекции либо интенсивной терапии без применения ЭОК кровь у них забиралась путем однократной пункции из подкожных вен предплечья пластиковым шприцем. Этапы забора крови в группах соответствовали этапам исследования, излагаемым в каждой главе.

Измерение уровня кортизола определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Dialab Elx 800» (Австрия) реактивами ООО «Хема-Медика» (Россия).

При изучении уровня кортизола у пациентов группы 6 с использованием лишь стандартного протокола без применения методов ЭКД выявлено, что при исходном уровне $1249,5$ ($1012,4$; $1396,3$) нМ/л в конце лечения значение этого параметра достоверно увеличилось – до $1973,8$ ($1104,2$; $1807,5$) ($p=0,05341$). Динамика изменения уровня кортизола у пациентов с сепсисом на фоне применения разных методов ЭКД представлена в таблице 6.1.

Из таблицы видно, что в группе 1, где в качестве лечения был использован стандартный протокол с применением продленных методов ПЗТ (CVVHF/CVVHDF) при исходном уровне кортизола $956,9$ ($864,0$; $931,8$) нМ/л, незначительная тенденция в сторону увеличения кортизола имела место уже после первой процедуры –

1118,7 (1000,9; 1037,9) нМ/л ($p=0,59298$). Достоверное повышение этого показателя до 2269,9 (2012,1; 2527,6) нМ/л ($p=0,01382$) наблюдалось после второй процедуры CVVHF/CVVHDF. Эта тенденция сохранялась и после третьей процедуры – 2370,7 (2004,6; 2518,1) нМ/л ($p=0,01863$). Проведение всех процедур продленных методов ПЗТ привело к значимому повышению кортизола в сравнении с исходным уровнем – до 3381,7 (1329,7; 6704,9) нМ/л ($p=0,00417$). Таким образом, длительная и частая работа экстракорпорального контура системы экстракорпорального кровообращения аппаратов для почечно-заместительной терапии могла усиливать эндокринный стресс в организме, что проявлялось ростом уровня кортизола.

Включение в комплекс интенсивной терапии плазмафереза (группа 2) уже после первой процедуры провоцировало тенденцию к росту уровня кортизола с 1198,9 (950,4; 1447,6) до 2494,8 (747,1; 4250,0) нМ/л ($p=7150$), однако эта тенденция не носила достоверного характера. После проведения второго сеанса ПФ отмечен значимый рост кортизола по отношению к исходному этапу до 3547,4 (288,3; 6806,6) нМ/л ($p=0,01791$). Такой пик роста уровня кортизола после второй процедуры был максимальным, после проведения всех процедур несколько уменьшился (2610,4 (2124,0; 3096,8) нМ/л), но все же был достоверно высок по отношению к исходному этапу ($p=0,05142$). Достоверное увеличение исследуемого параметра происходило уже после первой процедуры гемокарбоперфузии в группе 5 – с 1712,6 (1234,0; 2435,0) до 2797,4 (955,6; 3459,1) нМ/л ($p=0,01088$). Такая же динамика отмечена и после второго сеанса гемосорбции через угольный гемосорбент (2415,8 (1831,6; 2983,6) нМ/л) и также носила достоверный характер ($p=0,04183$).

Однако после всех сеансов наблюдалось уменьшение уровня кортизола до 2054,5 (1086,0; 2916,3) нМ/л и эта разница не имела достоверных различий в сравнение с исходным этапом исследования ($p=0,2168$).

В группе 3, где в лечение был включен еще один вид ЭОК – антипротеиназная гемоперфузия, достоверный рост кортизола также зафиксирован после первой процедуры (2645,3 (1123,6; 3250,2) нМ/л) в сравнении с исходным этапом (1483,9 (1168,2; 1723,9) нМ/л), $p=0,03454$. Схожее различие имело место и после проведения второй процедуры (2380,6 (1583,2; 3083,1) нМ/л ($p=0,05181$)). Кортизол продолжал свой рост на фоне лечения и по-

сле всех сеансов гемосорбции повысился, по отношению к исходному этапу, до 2844,7 (2045,3; 3243,7) нМ/л ($p=0,02186$).

Таблица 6.1. – Динамика изменения уровня кортизола у пациентов с сепсисом (Ме (25; 75 процентиля) нМ/л)

Этапы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
До лечения	956,9 (864,0; 931,8)	1198,9 (950,4; 1447,6)	1483,9 (1168,2; 1723,9)	2057,4 (1422,7; 2692,2)	1712,6 (1234,0; 2435,0)
<i>P</i>				0,33735**	
После 1-й процедуры	1118,7 (1000,9; 1037,9)	2494,8 (747,1; 4250,0)	2645,3 (1123,6; 3250,2)	2018,6 (1709,2; 2328,1)	2707,4 (955,6; 3459,1)
<i>P</i>	0,59298*	0,7150*	0,03454*	0,59298* 0,77681**	0,01088*
После 2-й процедуры	2269,9 (2012,1; 2527,6)	3547,4 (288,3; 6806,6)	2380,6 (1583,2; 3083,1)	1633,0 (1131,5; 2406,1)	2415,8 (1831,6; 2983,6)
<i>P</i>	0,01382*	0,01791*	0,05181*	0,28505* 0,37109**	0,04183*
После 3-й Процедуры	2370,7 (2004,6; 2518,1)			1595,3 (1749,1; 1102,3)	
<i>P</i>	0,01863*			0,02446*	
После всех процедур	3381,7 (1329,7; 6704,9)	2610,4 (2124,0; 3096,8)	2844,7 (2045,3; 3243,7)	1045,3 (718,6; 1188,6)	2054,5 (1086,0; 2916,3)
<i>P</i>	0,00417*	0,05142*	0,02186*	0,01854* 0,02735**	0,2168*

Примечания –

1 – * – уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 – ** – уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 3 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом p – различие достоверно

Таким образом, использование всех видов экстракорпорального очищения крови, несмотря на длительность используемой методики и характера детоксикационного устройства (фильтр, сорбент), приводит к повышению стрессорной нагрузки на надпочечники, что проявляется выбросом кортизола в кровотоки.

Наиболее существенная и показательная динамика имела место в группе, где в лечении наряду с гемоперфузией использована магнит-

ная обработка крови (группа 4). В этой группе у пациентов при исходно высоком уровне кортизола (2057,4 (1422,7; 2692,2) нМ/л) уже после первого сеанса МОК отмечена незначительная тенденция к уменьшению гормона (2018,6 (1709,2; 2328,2) нМ/л), $p=0,59298$. Оказалось важным, что ни тенденции, ни достоверного повышения кортизола после проведения ГС с МОК не отмечалось. Проведение второго сеанса комбинации процедур уменьшило цифру концентрации кортизола до 1633,0 (1131,5; 2406,1) нМ/л, однако это не имело достоверного различия в сравнении с исходным этапом исследования в группе. Спустя три процедуры ГС с МОК уровень кортизола уменьшился до 1595,3 (1749,1; 1102,3) нМ/л, $p=0,02446$, а после всех процедур приобрел значение 1045,3 (718,6; 1188,6) нМ/л, которое носило достоверное различие в сравнении с исходным этапом исследования ($p=0,01854$). Кроме того, при сравнении изучаемого параметра между группами 3 и 4 и отсутствии достоверной разницы в уровне кортизола до лечения ($p=0,33735$) после курса антипротеиназной гемоперфузии с МОК между группами образовалась достоверная разница со значимым снижением кортизола в группе 4 ($p=0,02735$). Таким образом, исследование демонстрирует явный антистрессорный эффект, связанный с воздействием переменного магнитного поля на кровь пациентов с сепсисом, проявляющийся нивелированием негативных эффектов экстракорпорального контура, а также адсорберов и фильтров.

6.2 Вариабельность уровня кортизола при проведении хронического программного гемодиализа и роль МОК в коррекции выявленных нарушений

Как упоминалось нами ранее, пациенты с ХБП могут рассматриваться как имеющие системный воспалительный ответ, развившийся на фоне синдрома эндогенной уремической интоксикации. Ввиду того, что данная категория пациентов проходит лечение в течение достаточно длительного срока с помощью экстракорпорального очищения крови, нам представилось важным отследить динамику уровня кортизола в этой группе. Пациенты были представлены двумя группами: в основной группе ($n=26$) проводили стандартный гемодиализ с магнитной обработкой крови. В контрольной группе из 46 пациентов в качестве лечения использовался лишь гемодиализ.

Методика проведения магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом. Воздействие МП на кровь осуществлялось с по-

мощью аппарата "НемоSPOK" (ОДО «Магномед», Беларусь). Все манипуляции с проведением процедур МОК осуществлялись с соблюдением правил асептики и антисептики. Для проведения процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения процедуры гемодиализа. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 минут и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса – 5-6 процедур.

Методика проведения гемодиализа. Пациенты с ХБП V всех исследуемых групп находились на ПГД, в рамках которого получали сеансы бикарбонатного ГД трижды в неделю на аппаратах «искусственная почка» Fresenius 4008В и Frsenius 5008 «Фрезениус, Германия». В качестве сосудистого доступа были использованы нативная артерио-венозная фистула или сосудистый протез GoreTex®. При проведении low-flux гемодиализа использовали полисульфоновые мембраны F6-F8 («Фребор», Германия). Для проведения high-flux гемодиализа применяли мембраны FX50 («Фрезениус», Германия). Скорость кровотока составила 260-300 мл/мин, скорость потока диализирующего раствора – 500 мл/мин, продолжительность сеанса ГД – 240-270 мин., антикоагулянтная поддержка проводилась с помощью нефракционированного гепарина по 5-7,5 тысяч ЕД или низкомолекулярного гепарина.

Для изучения характера лечебного действия на пациентов методов экстракорпоральной гемокоррекции либо интенсивной терапии без применения ЭОК кровь забиралась путем однократной пункции из подкожных вен предплечья пластиковым шприцем. Этапы забора крови в группах соответствовали этапам исследования, приводимым в каждой главе.

Измерение уровня кортизола определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Dialab Elx 800» (Австрия) реактивами ООО «Хема - Медика» (Россия).

Динамика уровня кортизола была изучена до и после сеанса хронического программного гемодиализа у 72 пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии (рисунок 6.1).

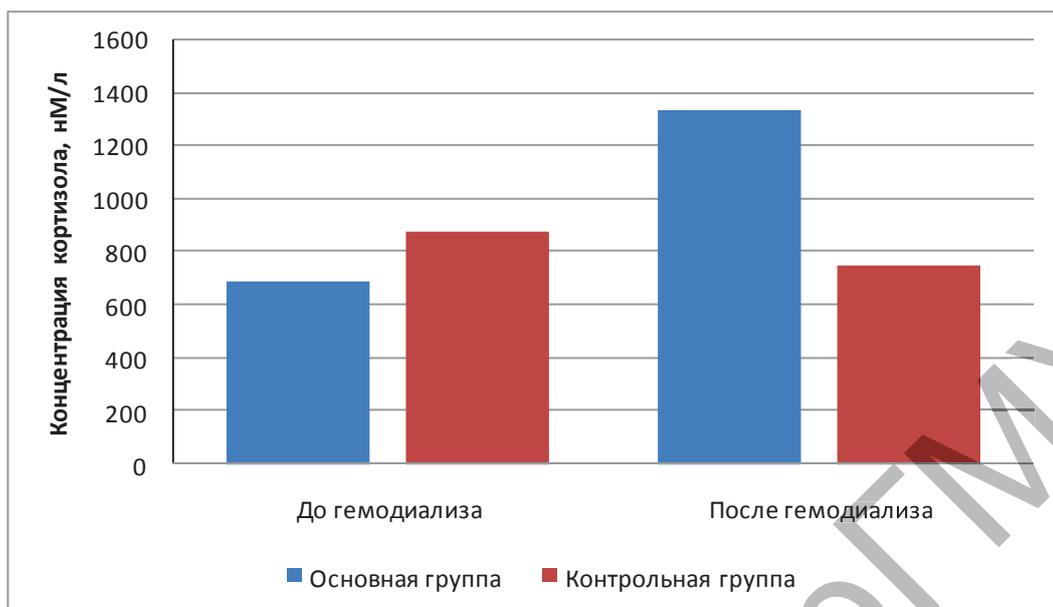


Рисунок 6.1. – Динамика изменения уровня кортизола в крови на фоне проведения процедуры программного гемодиализа

Как видно из рисунка, до процедуры гемодиализа концентрация кортизола в группе, где использовался стандартный гемодиализ, составила 692,0 (469,7;845,7) нМ/л, после эта цифра достоверно увеличилась и составила 1338,9 (715,7;1654) нМ/л ($p=0,00014$). У пациентов, которым в течение процедуры программного гемодиализа была включена магнитная обработка крови, роста исследуемого параметра не отмечено, а имела место тенденция к снижению концентрации кортизола с 877,4 (596,3;1128,2) нМ/л до 750,3 (310,3;1162,2) нМ/л ($p=0,21923$).

Вариабельность концентрации плазменного кортизола как маркера стресса нейроэндокринной системы при системной воспалительной реакции при проведении программного гемодиализа также была изучена у 42 пациентов основной группы и 28 пациентов группы контроля (таблица 6.2). Пациентам в течение каждой процедуры гемодиализа проводили сеанс магнитной обработки крови, общее число сеансов – 5.

Стартовые значения кортизола в группах статистически не различались (Mann – Whitney U-Test, $p=0,090$). В основной группе до курса проведения МОК концентрация кортизола до диализа составила 762,3 (595,6;1079,9) нМ/л, после его завершения – 897,3 (384,7;1597,0) нМ/л, и это увеличение носило достоверный характер ($p=0,032$). До лечения в контрольной группе нами получена идентичная направленность концентрации кортизола – до гемодиализа

лиза она составила 599,4 (417,6;799,0) нМ/л, после его проведения – 757,1 (446,8;1147,6) нМ/л, и это увеличение также носило достоверный характер ($p=0,030$).

Таблица 6.2. – Динамика изменения уровня кортизола у пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе (Ме (25; 75 проценти-ли) нМ/л)

Группы пациентов	Этапы исследования	Кортизол, нМ/л		
		до ГД	после ГД	<i>P</i>
основная	до курса МОК	762,3 (595,6;1079,9)	897,3 (384,7;1597,0)	0,032*
	после курса МОК	776,7 (464,8;1096,3)	598,3 (301,0;1201,0)	0,695
контрольная	до лечения	599,4 (417,6;799,0)	757,1 (446,8;1147,6)	0,030*
	через 2 недели	791,7 (493,3;1012,4)	981,3 (680,5;1401,4)	0,041*

Примечание – * – уровень p по отношению к исходному этапу (критерий Вилкоксона); выделенный жирным шрифтом p – различие достоверно

Проведение курса магнитной обработки крови в основной группе позволило избежать стрессорного влияния процедуры гемодиализа, что проявилось отсутствием роста уровня кортизола; напротив, имелась тенденция к его уменьшению – с 776,7 (464,8;1096,3) нМ/л до 598,3 (301,0;1201,0) нМ/л ($p=0,695$). У пациентов контрольной группы как до лечения, так и спустя 2 недели после его завершения (с использованием лишь традиционного программного гемодиализа) отмечен рост уровня кортизола на фоне процедуры гемодиализа – с 791,7 (493,3;1012,4) до 981,3 (680,5;1401,4) нМ/л, и это различие также носило достоверный характер ($p=0,041$).

Из представленных результатов видно, что имеет место достоверное увеличение концентрации кортизола плазмы после проведения сеанса ГД в сравнении со стартовыми значениями как в основной группе пациентов, так и в контрольной. Рост уровня кортизола может указывать на негативное влияние разнообразных факторов на течение стандартной процедуры гемодиализа. В числе таких факторов – недостаточная биосовместимость материалов экстракорпорального контура (системы, диализаторы), гемодинамическая нагрузка самой процедуры и пр. Результат этого – всплеск продукции клеточных и гумо-

ральных медиаторов, что ведет к патофизиологическим и биохимическим сдвигам, характерным для стресс-реакций.

Отмечено, что применение самых разных методик экстракорпорального очищения крови может вести к нарушению активности регуляторных нейрогуморальных систем, входящих в определение «стресс». А продолжительное напряжение, перенапряжение и, как исход, – истощение адаптационно-приспособительных механизмов ведет к нарушению параметров гомеостаза и, соответственно, компенсаторных реакций организма разной степени выраженности. Длительная же активность стероидогенеза способствует прогрессированию уже исходно имеющейся у данной категории пациентов иммуносупрессии, затрудняющей процесс выздоровления и способствующий летальности. При этом последняя может быть спровоцирована далеко не основной патологией, а тяжёлыми стрессобусловленными осложнениями: инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, тромбоэмболия легочной артерии и др.

Положительное воздействие магнитной обработки на системную гемодинамику, кислородтранспортную функцию крови, реологические свойства крови и эндотоксемию, доказанные в более ранних исследованиях, возможно, нивелирует стрессорную реакцию, связанную с процедурой гемодиализа.

6.3 Выводы по главе 6

1. Применение методов экстракорпорального очищения крови (гемокарбоперфузия, антипротеиназная гемоперфузия, плазмаферез, гемодиализ, гемодиафльтрация) при сепсисе и ХБП способствует увеличению уровня кортизола в крови, что нарушает активность регуляторных нейрогуморальных систем и увеличивает интенсивность стресс-реакций организма.
2. Использование магнитной обработки крови в комбинации с методами экстракорпорального очищения крови у пациентов с сепсисом и ХБП нивелирует негативные стрессорные эффекты экстракорпорального контура, что проявляется отсутствием роста уровня кортизола в крови и способствует уменьшению вероятности стресс-обусловленных осложнений.
3. Отсутствие осложнений, связанных с применением МОК, является основанием для включения данной технологии в комплекс лечения сепсиса для оптимизации действия методов ЭОК.

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТОДИК ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ И ГЕМОКОРРЕКЦИИ НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И КРИТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ С ДИСРЕГУЛЯЦИЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

7.1 Влияние разных видов экстракорпорального очищения крови и гемокоррекции на уровень эритроцитов и гемоглобина при сепсисе

Течение сепсиса достаточно часто сопровождается депрессией эритропоэза, что связано с циркуляцией в крови эндотоксина, цитокинов, избытка антиоксидантов. Это проявляется уменьшением числа эритроцитов и гемоглобина в процессе проведения интенсивной терапии [223]. Снижение эритроцитов при сепсисе может быть обусловлено и разрушением его липидного слоя, что ведет к несостоятельности эритроцитарной мембраны и быстрому разрушению самой клетки [110, 158]. Снижение количества эритроцитов в свою очередь ведет к нарушению адекватной доставки кислорода тканям. Причем, чем более выражена анемия, тем более негативные ее последствия могут иметь место в организме, индуцированном эндотоксикозом. Согласно новейшим рекомендациям по лечению сепсиса, ориентировочным уровнем гемоглобина для трансфузии эритроцитов при сепсисе является 70 г/л [255]. Однако ожидание снижения его до такого уровня может быть опасным в условиях уже имеющейся респираторной недостаточности, метаболического и лактат-ацидоза, почечного повреждении и прочих причин. Известно, что коррекция анемии с помощью введения эритропоэтина в большинстве случаев не является эффективной при сепсисе, так как действие препарата зависит от исходного уровня железа в крови и время начала эффекта эритропоэтина может быть отсрочено на неопределенный период [255]. Ввиду полученных нами результатов положительного влияния магнитного поля на кислород-транспортную функцию крови при респираторном дистресс-синдроме взрослых, нам представилось важным изучить влияние экстракорпоральных методов очищения крови и магнитной обработки крови на морфо-функциональные свойства эритроцитов у

пациентов с сепсисом и синдромом эндогенной интоксикации в виде хронической болезни почек на додиализном и диализном периодах лечения пациентов [44].

Уровень гемоглобина и эритроцитов у пациентов с сепсисом изучен нами в следующих группах:

Группа 1 – 28 пациентов (использован стандартный протокол лечения без использования экстракорпоральных методов детоксикации).

Группа 2 – 10 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением плазмафереза).

Группа 3 – 49 пациентов (использован стандартный протокол лечения с использованием гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб»).

Группа 4 – 37 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб» с МОК).

Группа 5 – 15 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф»).

Пациентам вышеуказанных групп проводили следующие мероприятия экстракорпоральной детоксикации.

Методика проведения плазмафереза / плазмафильтрации у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения процедуры пунктировали и катетеризировали две вены: центральную и периферическую. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось нами с соблюдением правил асептики и антисептики. Плазмаферез проводили с помощью аппарата ASTEC 204 (Фрезениус, Германия). Гепаринизация контура составляла 25000 ЕД. Объем удаляемой плазмы – 2500 ± 150 мл. Плазмафильтрацию проводили с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия) через капиллярный плазмафильтр Plasmaflux (Фрезениус, Германия). Замещение эксфузируемого объема плазмы проводилось коллоидно-кристаллоидными растворами, препаратами альбумина и свежезамороженной плазмой в соответствии с плазмоэксфузией. Среднее количество процедур составило от 2 до 5.

Методика проведения антипротеиназной биоспецифической гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения ГП через «Овосорб» пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала

процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Овосорб» (РБ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения составило от 3 до 9.

Методика проведения гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Симплекс-Ф» (РФ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 7.

Методика проведения магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом. Воздействие МП на кровь осуществлялось с помощью аппарата "НемоSPOK" (ОДО «Магномед», Беларусь). Для осуществления процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения одной из процедур экстракорпорального очищения крови: гемосорбции, плазмафереза, гемодиализа. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до

200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 минут и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса составляло 5-6 процедур.

Для изучения характера лечебного действия на пациентов методов экстракорпоральной гемокоррекции либо интенсивной терапии без применения ЭОК кровь забиралась путем однократной пункции из подкожных вен предплечья пластиковым шприцем. Этапы забора крови в группах соответствовали этапам исследования, описанным в каждой главе.

Общий анализ крови исследовали на анализаторе АВХ «Micros» (Roche, France) реактивами фирмы P. Z. Cormay (Poland). Изучали следующие показатели: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита, MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

При изучении уровня эритроцитов на протяжении лечения пациентов разных групп в отделении анестезиологии-реанимации установлено, что до лечения, т.е. в момент поступления пациентов в отделение, различий в уровне эритроцитов между группами не было (таблица 7.1).

Таблица 7.1. – Динамика изменения уровня эритроцитов у пациентов с сепсисом ($M \pm m$), $10^{12}/л$

Этапы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
До лечения	$3,6 \pm 0,39$	$3,8 \pm 0,43$	$3,8 \pm 0,33$	$3,7 \pm 0,47$	$3,7 \pm 0,52$
После 1-й процедуры	$3,3 \pm 0,52$	$3,6 \pm 0,41$	$3,6 \pm 0,43$	$3,6 \pm 0,53$	$3,4 \pm 0,42$
Через сутки лечения	$3,1 \pm 0,68$	$3,5 \pm 0,31$	$3,3 \pm 0,37$	$3,8 \pm 0,49$	$2,9 \pm 0,47$
После 3-й процедуры	$3,0 \pm 0,44$	$3,4 \pm 0,29$	$3,0 \pm 0,42$	$3,9 \pm 0,34$	$3,0 \pm 0,52$
После курса лечения	$2,8 \pm 0,33^{*+}$	$3,0 \pm 0,36^{*+}$	$2,9 \pm 0,37^{*+}$	$4,0 \pm 0,42$	$2,8 \pm 0,31^{*+}$

Примечания –

1 – * – $p < 0,05$ по отношению к началу лечения;

2 – + – $p < 0,05$ по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 4

В 1, 2, 3 и 5 группах на фоне проведенной интенсивной терапии после всего курса лечения имело место достоверное уменьшение уровня эритроцитов: так, в группе 1 эта цифра с $3,6 \pm 0,39$ уменьшилась до $2,8 \pm 0,33 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$), во второй – с $3,8 \pm 0,43$ до $3,0 \pm 0,36 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$). У пациентов на фоне проведения антипротеиназной гемоперфузии эритроциты уменьшились с $3,8 \pm 0,33$ до $2,9 \pm 0,37 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$), а на фоне использования гемокарбоперфузии – с $3,7 \pm 0,52$ до $2,8 \pm 0,31 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$). В группе же, в которой применялось омагничивание крови в комбинации с антипротеиназной гемоперфузией, депрессии эритропоэза не отмечено, а напротив, наблюдалась тенденция к повышению эритроцитов с $3,7 \pm 0,47$ на начальном этапе до $4,0 \pm 0,42 \cdot 10^{12}/л$ в конце лечения. Причем установлено достоверное отличие уровня эритроцитов в группе 4 по отношению ко всем другим группам пациентов ($p < 0,05$).

Аналогичные изменения имели место и в уровне гемоглобина (таблица 7.2). Исходная концентрация гемоглобина у пациентов во всех группах достоверно не различалась между собой. При проведении лишь медикаментозной интенсивной терапии без использования методов ЭОК происходило достоверное снижение уровня гемоглобина с 117 ± 13 до $87 \pm 14,6$ г/л ($p < 0,05$). На фоне проведения плазмафереза уровень гемоглобина также уменьшался со $118 \pm 17,1$ до $88 \pm 11,7$ г/л ($p < 0,05$).

Таблица 7.2. – Динамика изменения уровня гемоглобина у пациентов с сепсисом ($M \pm m$), г/л

Этапы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
До лечения	$117 \pm 13,1$	$118 \pm 17,1$	$113 \pm 12,2$	$106 \pm 16,2$	$111 \pm 13,7$
После 1-й процедуры	$109 \pm 14,3$	$108 \pm 14,7$	$108 \pm 11,4$	$110 \pm 18,6$	$97 \pm 12,9$
Через сутки лечения	$101 \pm 13,7$	$102 \pm 17,1$	$99 \pm 15,6$	$115 \pm 17,8$	$92 \pm 13,2$
После 3-й процедуры	$94 \pm 16,8$	$95 \pm 18,2$	$92 \pm 13,8$	$117 \pm 19,6$	$89 \pm 14,6$
После курса лечения	$87 \pm 14,6^{*+}$	$88 \pm 11,7^{*+}$	$89 \pm 9,7^{*+}$	$119 \pm 13,4$	$84 \pm 13,1^{*+}$

Примечания –

1 – * – $p < 0,05$ по отношению к началу лечения;

2 – + – $p < 0,05$ по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 4

Аналогичные изменения имели место и в группах 3 и 5: так, в группе 3 концентрация гемоглобина уменьшилась с $113 \pm 12,2$ до $89 \pm 9,7$ г/л ($p < 0,05$), в группе 5 – с $111 \pm 13,7$ до $84 \pm 13,1$ г/л ($p < 0,05$). Тенденция к повышению уровня гемоглобина на протяжении этапов исследования также имела место в группе с использованием экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии. Отсутствие прогрессирования анемического синдрома может быть связано с возможным стабилизирующим воздействием переменного магнитного поля на эритроцитарные мембраны, что может повысить ее резистентность.

7.2 Особенности магнитной обработки крови в коррекции эритропоэза и обмена железа при ХБП на додиализном этапе

С целью раскрытия механизмов эритропоэза нами проведено исследование в группе пациентов с хронической болезнью почек на додиализном периоде.

Хорошо известно, что анемия является наиболее характерным и видимым проявлением ХБП [267]. Влияние анемии на сердечно-сосудистую систему может быть опосредовано через тканевую гипоксию, симпатическую активацию, снижение почечного кровотока, увеличение ОЦК и венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия. Данные механизмы могут лежать в основе не только развития кардиальной дисфункции, но и прогрессирования патологии почек. В целом ряде исследований установлено, что анемия зачастую связана с прогрессированием ХБП, а ее коррекция позитивно влияет на функциональное состояние сердца и почек [259]. Малоизученные механизмы потенциального влияния анемии на прогрессирование ХБП, вероятно, могут быть объяснены персистенцией гипоксии ткани почек за счёт снижения парциального напряжения кислорода и снижения кровотока в условиях сопутствующей сердечной недостаточности. Поскольку мозговое вещество почек весьма чувствительно к снижению концентрации кислорода и изменениям локальной гемодинамики, то длительная гипоксемия на фоне анемии может приводить к прогрессированию тубулоинтерстициальных изменений, снижению СКФ и продукции эритропоэтина [314]. Уровень снижения секреции ЭПО у пациентов с ХБП может широко варьировать. Иногда продукция ЭПО остаётся почти на оптимальном уровне, возможно, вследствие несоответствующей высокой секреции гормона патологически из-

менёнными почками. Современная методика лечения нефрогенной анемии включает трансфузию эритроцитарной массы (в тяжёлых случаях), назначение препаратов железа и фолиевой кислоты, а также ЭПО-терапию. Последний метод является наиболее эффективным, но и самым дорогостоящим [314]. Исходя из этого, представляется интересным изыскание альтернативных способов коррекции анемии. В этой связи после полученных результатов в коррекции анемии у пациентов с сепсисом нам представилось важным изучить воздействие магнитной обработки крови на обмен железа и эритропоэз у пациентов с хронической болезнью почек 4-й стадии (n=30). У пациентов с ХБП 4-й стадии магнитная обработка крови осуществлялась следующим образом: перед началом проведения сеанса катетеризировалась периферическая вена, после чего кровь самотеком забирали посредством инфузионно-трансфузионной системы во флакон с 2500 ЕД гепарина или в полимерный контейнер для заготовки крови (гемакон). Объем облучаемой крови составил $6,0 \pm 0,2$ мл/кг массы тела. Кровь обрабатывали в момент ее инфузии в венозное русло во время протекания по участку кровопроводящей магистрали, помещенной в зазор излучателя, генерирующего импульсное переменное поле. Параметры магнитного поля, продолжительность сеанса и частота применения процедуры были те же, что и при ее использовании в комбинации с методами ЭОК. Оценивали изучаемые параметры эритропоэза до и после лечения.

Исследование общего анализа крови. Общий анализ крови исследовали на анализаторе АВХ «Micros» (Roche, France) реактивами фирмы P. Z. Cormay (Poland). Изучали следующие показатели: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита, MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Уровень сывороточного железа определяли биохимическим методом на аппарате «Architect®c8000 System» (USA) реактивами фирмы «Human» (Germany).

Трансферрин исследовали реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (USA) на аппарате «Architect®c8000 System» (USA) методом иммунотурбидиметрии.

Уровень ферритина определяли методом иммуноферментного поляризационного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (USA) реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (USA).

Сывороточный эритропоэтин исследовали с помощью методики ИФА на анализаторе «Dialab®» (Austria), используя тест-систему «EPO-ELISA» фирмы «DRG®» (USA).

Уровень витамина В12 определяли методом иммуноферментного поляризационного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (USA) реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (USA).

Установлено, что у всех пациентов перед началом лечения имела место анемия, проявляющаяся сниженными цифрами эритроцитов и гемоглобина, а также низкое содержание железа в крови и малые его запасы в организме, о чем свидетельствовали соответствующие значения ферритина и трансферрина крови (таблица 7.3).

Таблица 7.3. – Динамика изменения показателей эритропоеза и обмена железа у пациентов с ХБП на додиализном этапе на фоне лечения МОК (M±m) (n=30)

Показатель	Доноры (n=10)	До МОК	После всех МОК
Гемоглобин, г/л	143,2±9,1	98,0±3,2 ⁺	106,0±3,0 ^{*+}
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,91±0,14	3,33±0,12 ⁺	3,59±0,13 ^{*+}
Железо, мкмоль/л	18,±2,8	10,65±1,27 ⁺	16,83±3,17 [*]
Трансферрин, г/л	3,01±0,14	2,15±0,13 ⁺	2,26±0,11 ⁺
Ферритин, нг/мл	188,3±14,7	60,5±9,1 ⁺	80,1±7,2 ^{*+}
Эритропоэтин, мМЕ/мл	21,6±2,4	14,93±3,9 ⁺	7,96±1,1 ^{*+}
Витамин В ₁₂ , пг/мл	714,5±267,7	612,4±297,9	622,8±289,9

Примечания –

1 – * – p<0,05 после процедур МОК в сравнении с исходным этапом;

2 – ⁺ – p<0,05 после процедур МОК в сравнении с донорами

На фоне проведенного традиционного лечения с включением МОК в течение 5 дней произошли значимые изменения в динамике лабораторных параметров, характеризующих эритропоез и обмен железа при ХБП.

Так, после курса МОК выявлено достоверное увеличение в крови пациентов уровня гемоглобина (с 98,0 до 106,0±3,0 г/л, p<0,05) и числа эритроцитов (с 3,33 до 3,59±0,13·10¹²/л, p<0,05). Эта

позитивная динамика могла быть связана с воздействием переменного магнитного поля на обмен железа, что также нашло отражение в приведенных в таблице значениях. Так, уровень железа на фоне МОК увеличился с 10,65 до $16,83 \pm 3,17$ мкмоль/л и эта динамика носила достоверный характер ($p < 0,05$). Возможным механизмом объяснения такого явления может быть тот факт, что у недиализируемых пациентов с ХБП имеет место повышенный запас железа в системе макрофагов-моноцитов [106]. А воздействие переменного магнитного поля может приводить к «экстракции» этого запаса из депо. На это может указывать и достоверное увеличение ферритина в плазме после процедур МОК – с 60,5 до $80,1 \pm 7,2$ нг/мл, и такая динамика носила достоверный характер ($p < 0,05$) в сравнении с исходным этапом исследования. Однако эта цифра даже после лечения все же была значительно ниже показателей ферритина, измеренных у доноров. Невозможность у пациентов с ХБП быстро мобилизовать железо из депо связана с блокадой системы макрофагов-моноцитов [214].

Данный эффект может быть нередко вызван повышенными уровнями циркулирующих цитокинов, которые способны индуцировать макрофаги к большему захвату и удержанию железа. Можно предположить, что действие МОК обусловлено разблокировкой этого механизма и выходом железа из депо. Однако следует подумать и о другой функции ферритина – функции маркера воспаления в организме, в связи с чем вряд ли можно объективно рассматривать этот показатель для оценки резерва железа при ХБП – патологии, протекающей с так называемым ССВО. Исходно низкие цифры трансферрина у пациентов ($2,15 \pm 0,13$ г/л) по отношению к донорам ($3,01 \pm 0,14$ г/л) ($p < 0,05$), являющегося основным транспортировщиком железа в депо, в крови пациентов перед лечением характеризует снижение синтетических процессов в гепатоцитах, а также значительную потерю белка при нефротическом синдроме. Однако при проведении курса омагничивания крови не отмечено достоверной разницы в повышении этого показателя в сравнении с исходным этапом, – наблюдалась лишь тенденция в сторону увеличения трансферрина ($2,26 \pm 0,11$ г/л). При исходно низких уровнях эритропоэтина в крови ($14,93 \pm 3,9$ мМЕ/мл) в сравнении с донорами ($21,6 \pm 2,4$ мМЕ/мл, $p < 0,05$) нами обнаружено достоверное снижение его концентрации после курса МОК ($7,96 \pm 1,1$, $p < 0,05$). Таким образом, при использовании предлагаемого способа действительно про-

исходит уменьшение показателя концентрации эндогенного эритропоэтина, что свидетельствует об увеличении его функциональной активности на фоне немедленного включения в процесс эритропоэза. Какие-либо различия в динамике витамина В₁₂ на фоне лечения либо в сравнении с донорами отсутствовали. Таким образом, использование МОК в комплексном лечении нефрогенной анемии при ХБП на додиализном этапе, безусловно, показало свой значимый позитивный эффект.

7.3 Влияние МОК на морфофункциональные свойства эритроцитов у пациентов с терминальной ХБП, получающих лечение путем программного гемодиализа

Ввиду полученных позитивных эффектов на фоне МОК у пациентов с ХБП на додиализном этапе нами изучены эффекты магнитной обработки крови у 130 пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе. Основная группа включала 67 пациентов. У пациентов этой группы во время каждого сеанса гемодиализа использовали методику МОК, в контрольной группе из 63 пациентов эта методика не применялась. У пациентов с ХБП 4 стадии магнитная обработка крови осуществлялась следующим образом. Перед началом проведения сеанса катетеризировалась периферическая вена, после чего кровь самотеком забирали посредством инфузионно-трансфузионной системы во флакон с 2500 ЕД гепарина или в полимерный контейнер для заготовки крови (гемакон). Объем облучаемой крови составил $6,0 \pm 0,2$ мл/кг массы тела. Кровь обрабатывали в момент ее инфузии в венозное русло во время протекания по участку кровопроводящей магистрали, помещенной в зазор излучателя, генерирующего импульсное переменное поле. Параметры магнитного поля, продолжительность сеанса и частота применения процедуры были те же, что и при ее использовании в комбинации с методами ЭОК.

Воздействие МП на кровь осуществлялось с помощью аппарата "НемоSPOK" (ОДО «Магномед», Беларусь) по общепринятой методике.

Методика проведения гемодиализа. Пациенты с ХБП V всех исследуемых групп находились на ПГД, в рамках которого получали сеансы бикарбонатного ГД трижды в неделю на аппаратах «искусственная почка» Fresenius 4008B и Frsenius 5008 «Фрезениус, Германия». В качестве сосудистого доступа использованы нативная

артерио-венозная фистула или сосудистый протез GoreTex®. При проведении low-flux гемодиализа применяли полисульфоновые мембраны F6-F8 («Фребор», Германия), для выполнения high-flux гемодиализа – мембраны FX50 («Фрезениус», Германия). Скорость кровотока составила 260-300 мл/мин, скорость потока диализирующего раствора – 500 мл/мин, продолжительность сеанса ГД – 240-270 мин., антикоагулянтная поддержка проводилась с помощью нефракционированного гепарина (по 5-7,5 тысяч ЕД) или низкомолекулярного гепарина.

Общий анализ крови исследовали на анализаторе АВХ «Micros» (Roche, France) реактивами фирмы P. Z. Cormay (Poland). Изучали следующие показатели: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита, MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Уровень сывороточного железа определяли биохимическим методом на аппарате «Architect®c8000 System» (USA) реактивами фирмы «Human» (Germany).

Оценивали изучаемые параметры эритропоэза до и после лечения. В представленной ниже таблице 7.4 отражена зависимость количества эритроцитов и гемоглобина от вида лечения.

При изучении уровня эритроцитов у пациентов основной и контрольной групп до лечения достоверно значимых различий не отмечено: $3,77 \pm 0,62 \times 10^{12}/л$ и $3,92 \pm 0,57 \times 10^{12}/л$, соответственно ($p=0,495$). Анализ динамики содержания эритроцитов показал, что у пациентов основной группы отмечалось статистически значимое повышение изучаемого показателя на этапах после проведения курса МОК.

Спустя 2 недели от начала лечения магнитной обработкой крови уровень эритроцитов увеличился с $3,77 \pm 0,62$ до $3,95 \pm 0,59 \times 10^{12}/л$ ($p=0,049$; 95% ДИ: 0,07; 0,08). Пациенты же контрольной группы имели тенденцию к динамическому снижению уровня эритроцитов с $3,92 \pm 0,57$ до $3,85 \pm 0,58 \times 10^{12}/л$ ($p=0,391$). Такая тенденция у пациентов, которым не проводилась МОК, могла бы быть объяснена как токсическим повреждением эритроцитарных мембран, так и дополнительным повреждением эритроцитов в контуре экстракорпорального кровообращения во время диализа.

Таблица 7.4. – Динамика уровня эритроцитов и гемоглобина у пациентов, находящихся на ХГД, в процессе лечения с помощью МОК

Показатель	Этапы исследования	Контрольная группа		Основная Группа	
			<i>P</i>		<i>P</i>
Эритроциты, 10 ¹² /л (M±m)	Исходный	3,92±0,57		3,77±0,62	0,495 ⁺
	Через 2 недели	3,85±0,58	0,391 [*]	3,95±0,59	0,049[*]
Гемоглобин, г/л (M±m)	Исходный	123,5±19,2		121,5±20,7	0,497 ⁺
	Через 2 недели	121,5±18,2	0,212 [*]	125,4±17,2	0,010[*]

Примечания–

1 – * – уровень *p* по отношению к исходному этапу (критерий Вилкоксона);

2 – ⁺ – уровень *p* по отношению к аналогичному этапу лечения группы Без МОК (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

Это в свою очередь усугубляет нарушения кислородтранспортной функции эритроцитов, которая напрямую зависит от сродства гемоглобина к кислороду и концентрации самого гемоглобина в крови. При уменьшении уровня гемоглобина, для поддержания необходимой оксигенации тканей включается ряд механизмов системной компенсации: увеличение сердечного выброса, перераспределение крови и т.д. Однако эти механизмы компенсации могут быть значимо угнетены у пациентов с терминальной ХБП, получающих лечение гемодиализом ввиду гиповолемии, сердечной недостаточности. Поэтому главным компонентом в поддержании адекватной доставки кислорода тканям является гемический компонент – концентрация гемоглобина крови [44, 267].

Достаточно схожие изменения с вариабельностью эритроцитов были зарегистрированы и при изучении концентрации гемоглобина в крови на фоне разных подходов к лечению. Между уровнем гемоглобина у пациентов основной и контрольной групп до лечения не имелось статистически значимых различий, которые составили 121,5±20,7 г/л в основной группе и 123,5±19,2 г/л – в контрольной (*p*=0,497). После включения в лечение программным гемодиализом курса магнитной обработки крови уровень гемоглобина увеличился со 121,5±20,7 г/л до 125,4±17,2 г/л и этот рост имел достоверный характер (*p*=0,010; 95% ДИ: 2,8; 4,2). В

контрольной группе регистрировалась отрицательная направленность динамики уровня гемоглобина в виде тенденции к снижению – с $123,5 \pm 19,2$ г/л до $121,5 \pm 18,2$ г/л ($p=0,212$).

Помимо дефицита продукции эритропоэтина и подавления его активности на фоне эндогенной (уремической) интоксикации, развитие анемии поддерживается персистирующим дефицитом железа, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, а также кровопотерями, связанными с экстракорпоральной детоксикацией. Быстрое разрушение молодых эритроцитов при ХБП связано также с длительным метаболическим ацидозом, изменяющим осмотическую резистентность мембран клеток крови.

Нами проанализированы и морфофункциональные свойства эритроцитов крови у пациентов с ХБП, находящихся на программном гемодиализе (таблица 7.5). У данных пациентов исследовали изучаемые параметры до лечения, затем спустя 5 процедур (2 недели), а также спустя 10 процедур (через 2 месяца) МОК.

Установлено, что в группе пациентов, которым в лечение была включена магнитная обработка крови, имело место повышение среднего объема эритроцитов (MCV) через 2 месяца от начала процедур с $85,8 \pm 5,9$ до $92,0 \pm 5,1$ фл ($p=0,016$). Это может указывать на повышение продолжительности жизни эритроцита и его устойчивости в условиях уремии. Цифры контрольной группы также отражали некоторую динамику в сторону увеличения MCV – с $85,6$ до $90,8 \pm 6,1$ фл., однако она не носила достоверный характер ($p=0,0896$). Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) не изменялось в обеих группах, на что указывают отсутствие достоверных цифровых изменений ($p=0,1673$ в контрольной и $p=0,1128$ в основной группах). Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) имела статистически значимое уменьшение в основной группе – с $369,7 \pm 28,0$ на исходном этапе до $339,8 \pm 20,9$ г/л – спустя 2 месяца от начала лечения ($p=0,019$), что может указывать на более интенсивное обновление красного ростка костного мозга после применения сеансов МОК. Достоверных изменений MCHC в группе контрольных пациентов не зафиксировано (таблица 7.5).

Таблица 7.5. – Динамика морфофункциональных свойств эритроцитов у пациентов, находящихся на ХГД, в процессе лечения с помощью МОК

Показатель	Этапы исследования	Контрольная группа		Основная Группа	
			<i>P</i>		<i>P</i>
MCV, фл, (M±m)	Исходный	85,6±7,5		85,8±5,9	
	Через 2 недели	86,4±7,2		86,3±5,8	
	Через 2 месяца	90,8±6,1	0,0896*	92,0±5,1	0,016*
MCH, пг (M±m)	Исходный	31,2±2,8		31,7±2,7	
	Через 2 недели	31,3±2,5		31,9±2,5	
	Через 2 месяца	31,2±1,6	0,1673*	31,2±2,6	0,1128*
MCHC, г/л (M±m)	Исходный	365,5±33,4		369,7±28,0	
	Через 2 недели	363,5±24,9		369,7±25,0	
	Через 2 месяца	345,1±17,1	0,0933	339,8±20,9	0,019*

Примечание – * – уровень *p* по отношению к исходному этапу в группе (критерий Вилкоксона)

Исследование демонстрирует, что на фоне уремической интоксикации имеет место явное изменение структуры мембран эритроцитов с высокой вероятностью их разрушения. Можно предположить, что воздействие переменного магнитного поля на кровь оказывает «эритропоэтинподобный» эффект за счет регуляции ионозависимых биохимических реакций на уровне эритроцитарных мембран, что повышает резистентность эритроцитов к повреждающему воздействию эндотоксикоза при циркуляции в экстракорпоральном контуре после воздействия переменного МП и снижает вероятность гемолиза. Еще одним возможным эффектом МОК может стать усиление эритропоэза путем стимуляции внепочечного синтеза эритропоэтина, вероятнее всего, в печени и костном мозге.

Известно, что неадекватный гемодиализ при ХБП является едва ли не главным фактором рефрактерности к препаратам эритропоэтинового ряда. И повышение его адекватности за счет увеличения элиминации токсинов снижает интоксикационную «нагрузку» на органы и системы, облегчая их функционирование. Подобную аналогию можно провести и между коррекцией анемии с помощью МОК в потенцировании детоксикационного эффекта гемодиализа. Приводя к усилению детоксикационного эффекта экстракорпоральных процедур, МОК приводит к снижению «уремической» нагрузки на эритроцитарные мембраны и восстановлению уровней

гемоглобина. Подавление активности воспалительного процесса может вести и к повышению чувствительности к эритропоэтину.

Хорошо известно, что главными причинами резистентности к эритропоэтину является наличие системной инфекции и дефицит железа. Утилизация железа значительно увеличивается на фоне лечения препаратами эритропоэтинов, однако не происходит увеличения всасывания железа в желудочно-кишечном тракте. Учитывая, что этот путь является главным в пополнении запасов в организме, общий уровень железа в крови пациентов с ХБП почти всегда снижен. Нами изучена динамика уровня железа в крови пациентов с ХБП V стадии ($n=127$) на фоне лечения МОК (рисунок 7.1) до лечения, затем спустя 5 процедур (2 недели), а также спустя 10 процедур (через 2 месяца) МОК. Пациентов основной группы было 68, контрольной – 59. На начальном этапе исследования в обеих группах уровень железа достоверно не различался и составил $16,4 \pm 7,3$ мкмоль/л в основной группе и $16,4 \pm 7,9$ мкмоль/л – в контрольной ($p=0,490$). Динамика содержания железа в крови пациентов в группе, где применили 5 сеансов МОК, демонстрирует статистически значимый рост показателя после включения в терапию исследуемого метода с $16,4 \pm 7,3$ до $18,1 \pm 7,1$ мкмоль/л ($p=0,001$).

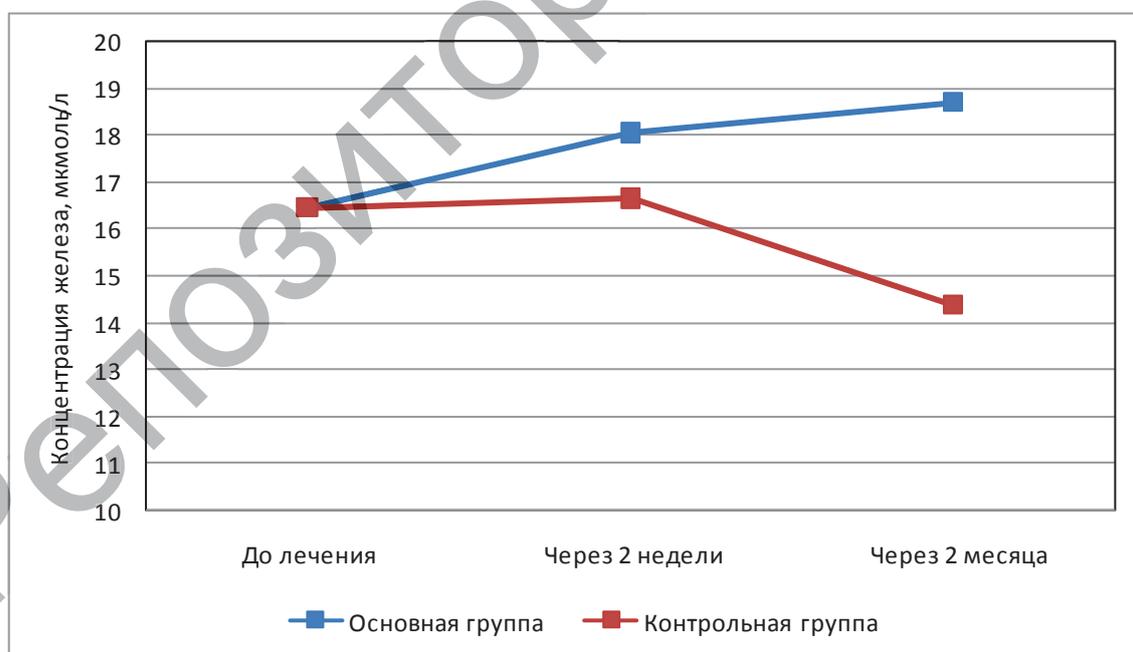


Рисунок 7.1. – Динамика изменения уровня сывороточного железа в крови пациентов с ХБП V стадии на ПГД на фоне МОК

При проведении 10 сеансов (через 2 месяца) концентрация железа составила $18,71 \pm 6,19$ мкмоль/л и была достоверно выше от-

носителем исходного этапа исследования ($p=0,003$). В контрольной же группе концентрация сывороточного железа через 2 недели наблюдения практически не изменилась относительно исходного этапа и составила $16,64 \pm 6,94$ мкмоль/л ($p=0,258$). А спустя 2 месяца наблюдения, напротив, отмечалась тенденция к снижению изучаемого параметра до $14,36 \pm 6,89$ мкмоль/л ($p=0,131$).

7.4 Выводы по главе 7

1. Использование медикаментозной интенсивной терапии изолированно либо в комплексе с методами экстракорпорального очищения крови не приводит к коррекции анемии, имеющей место у пациентов с сепсисом и прогрессирующей в процессе лечения. Включение в комплексную интенсивную терапию магнитной обработки крови способствует коррекции анемии ввиду повышения уровня эритроцитов и гемоглобина.
2. Применение магнитной обработки крови у пациентов с ХБП на додиализном этапе ведет к увеличению уровня гемоглобина и эритроцитов, что может быть вызвано усиленным влиянием переменного магнитного поля на обмен железа, уровень которого увеличивался синхронно с уровнем ферритина на фоне МОК. Вероятным механизмом этого явления может быть «экстракция» железа из депо системы макрофагов-моноцитов, которая при ХБП имеет резервный запас. В результате уменьшается концентрация эндогенного эритропоэтина, что может указывать на увеличение его функциональной активности на фоне включения в процесс эритропоэза.
3. Использование магнитной обработки крови у пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом, ведет к увеличению числа эритроцитов и их среднего объема, уровня гемоглобина в крови и средней концентрации гемоглобина в эритроците, а также концентрации железа. Это может указывать на снижение активности системного воспаления, увеличение устойчивости эритроцитарных мембран к эндогенной интоксикации и экстракорпоральному контуру гемодиализа, а также повышению чувствительности к эритропоэтину.
4. Полученные результаты приоткрывают новые механизмы действия МОК на гомеостаз и позволяют рекомендовать включение данного метода в комплексную терапию сепсиса.

Глава 8

ДИНАМИКА ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ АЛЬБУМИНА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Роль человеческого альбумина в физиологических и патофизиологических процессах организма достаточно хорошо изучена физиологами и биохимиками. Известно, что молекула альбумина не только участвует в поддержании коллоидно-осмотического равновесия крови, но и принимает активное участие в связывании и транспортировке большого числа токсических субстанций [327]. Как первое, так и второе свойство альбумина представляет большой интерес в отношении пациентов с сепсисом и синдромом эндогенной интоксикации, так как снижение функциональной активности этой молекулы может стать предпосылкой к замедлению элиминации токсических веществ, поддержанию эндогенной интоксикации и негативному влиянию на их выживаемость. Возможность альбумина полноценно выполнять свои функции является важной составляющей гомеостаза при многих критических ситуациях, в частности при сепсисе. Критическое состояние, в котором пребывает организм пациента, изменяет доступность его связывающих центров для низкомолекулярных лигандов. В этой связи определение вариабельности качественных свойств альбумина может быть индикатором функционального состояния организма. Данные же некоторых литературных источников указывают на то, что физико-химические изменения сывороточного альбумина человека (САЧ) более чувствительны к тяжести состояния пациента, чем количественные изменения протеина [14].

В данной главе исследуемые параметры были изучены в следующих группах пациентов:

Группа 1 – 28 пациентов (использован стандартный протокол лечения без применения экстракорпоральных методов детоксикации).

Группа 2 – 10 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением плазмафереза).

Группа 3 – 49 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением антипротеиназной гемоперфузии через «Овосорб»).

Группа 4 – 37 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением антипротеиназной гемоперфузии через «Овосорб» в комбинации с магнитной обработкой крови).

Группа 5 – 15 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемокарбоперфузии через гемосорбент «Симплекс-Ф»).

Группа 6 – 10 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением экстракорпоральной поддержки печени «Прометеус»).

Группа 7 – 10 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением CVVHF/CVVHDF).

Группа 8 – 10 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением CVVHF/CVVHDF в комбинации с МОК).

Методика проведения плазмафереза/плазмафильтрации у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения процедуры пунктировали и катетеризировали две вены: центральную и периферическую. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось нами с соблюдением правил асептики и антисептики. Плазмаферез проводили с помощью аппарата ASTEC 204 (Фрезениус, Германия). Гепаринизация контура составляла 25000 ЕД. Объем удаляемой плазмы – 2500 ± 150 мл. Плазмафильтрацию проводили с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия) через капиллярный плазмофильтр Plasmaflux (Фрезениус, Германия). Замещение эксфузируемого объема плазмы выполнялось коллоидно-кристаллоидными растворами, препаратами альбумина и свежезамороженной плазмой в соответствии с плазмоэксфузией. Среднее количество процедур – от 2 до 5.

Методика проведения антипротеиназной биоспецифической гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения ГП через «Овосорб» пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через ко-

лонку с сорбентом «Овосорб» (РБ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 9.

Методика проведения гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф» у пациентов с сепсисом. Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl «на слив». После этого осуществляли забор крови из вены в кровопроводящую магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (РБ) однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Симплекс-Ф» (РФ), после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80-90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество сеансов за время лечения – от 3 до 7.

Методика проведения продленной вено-венозной гемо(-диа) фильтрации у пациентов с сепсисом. Процедура ПВВГФ/ПВВГДФ была выполнена всем пациентам на аппарате «Multifiltrat» (Фрезениус, Германия). Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен, преимущественно бедренную, двухпросветным катетером для гемодиализа. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Скорость кровотока через двухпросветный венозный катетер составляла 200-250 мл/мин через гемофильтр AV600 (Фрезениус, Германия). Для замещения в качестве субституата и диализата использовались стандартные бикарбонатные либо лактатные растворы «MiltiBic 2-3 mmol/l potassium» или «MiltiLac 2-3 mmol/l» (Фрезениус, Германия). Объем замещаемого раствора субституата составлял 30-35 мл/кг/час, скорость потока диализата – 1500-2000 мл/час. В качестве антикоагулянта использовалась постоянная инфузия гепарина в дозе, достигающей повышения АЧТВ в 2 раза.

Длительность процедуры – 1-5 суток. Число сессий за время лечения – от 1 до 5.

Методика проведения экстракорпоральной поддержки печени. Процедура экстракорпоральной поддержки печени была выполнена всем пациентам на аппарате «Prometheus» (Фрезениус, Германия). Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен, преимущественно бедренную, двухпросветным катетером для гемодиализа. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Скорость кровотока через двухпросветный венозный катетер – 200-220 мл/мин, скорость тока плазмы – 250 мл/мин, скорость тока диализата – 300 мл/мин. Альбумин из крови отделяли с помощью фильтра «Albuflow» (Фрезениус, Германия). Перфузию альбумина осуществляли через адсорберы «Prometh 1» и «Prometh 2» (Фрезениус, Германия). Элиминацию «уремических токсинов», коррекцию электролитного и гидробаланса, а также рН проводили посредством гемофильтра AV600 (Фрезениус, Германия). В качестве антикоагулянта использовалась постоянная инфузия гепарина в дозе, достигающей повышения АЧТВ в 2 раза. Длительность процедуры – 6-9 часов. Число сессий за время лечения – от 1 до 3.

Методика проведения магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом. Воздействие МП на кровь осуществлялось с помощью аппарата "НемоSPOK" (ОДО «Магномед», Беларусь). Для осуществления процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения одной из процедур экстракорпорального очищения крови. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 минут и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса – 5-6 процедур.

Для изучения характера лечебного действия на пациентов методов экстракорпоральной гемокоррекции либо интенсивной тера-

пии без применения ЭОК кровь забиралась путем однократной пункции из подкожных вен предплечья пластиковым шприцем.

Определение связывающей способности альбумина. Связывающую способность альбумина изучали способом определения эндогенной интоксикации с использованием тиазолидина [49]. Принцип метода основан на том, что увеличение концентрации метаболитов и токсинов при патологических состояниях, а также наблюдаемая при этих состояниях ковалентная модификация функциональных групп белка приводит к нарушению связывания тиазолидина. При смешивании плазмы крови с тиазолидином последний, связываясь с сывороточным альбумином, находящимся в плазме, образует продукт, имеющий желтую окраску. Окраска проявляется практически мгновенно. Нами определялась оптическая плотность смеси плазмы крови с водным раствором тиазолидина, находящейся в первой пробирке, в единицах оптической плотности (Д) на длине волны 425 нм. В качестве кюветы сравнения использовали раствор плазмы, разбавленной водой. Оптическую плотность разбавленной водой плазмы крови, находящейся во второй пробирке, дополнительно измеряли на длине волны 280 нм, так как оптическая плотность (D_{280}) на длине волны 280 нм пропорциональна концентрации белков плазмы, в том числе и главного по весу белка плазмы – сывороточного альбумина. Количественную оценку интенсивности поглощения тиазолидина с образованием продукта желтой окраски выражали в условных единицах отношения D_{425}/D_{280} . При сопоставлении с таким же значением (в условных единицах) отношением D_{425}/D_{280} для здоровых доноров и определяли степень эндогенной интоксикации (в процентах).

Клиническую оценку состояния пациентов проводили интегрально, с помощью комплекса параметров (выражающихся в баллах) по шкалам: APACHE II и SOFA.

Прежде чем исследовать функциональные характеристики альбумина, нам представилось важным изучить вариабельность общей концентрации белка в крови пациентов с сепсисом на фоне разных методов ЭОК.

Динамика изменения концентарции общего белка у пациентов с сепсисом в группах 1-4 представлена в таблице 8.1. Из таблицы видно, что уровень общего белка до лечения не различался между группами.

Таблица 8.1. – Динамика изменения концентрации общего белка у пациентов с сепсисом групп 1-4 (Ме (25; 75 перцентили) г/л)

Этапы исследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
До лечения	64,2 (59,0; 67,0)	57,0 (49,0; 61,0)	62,0 (57,0; 71,0)	61,2 (55,0; 64,0)
P				0,51432
После 1-й процедуры		49,0 (43,0; 52,0)	59,0 (53,0; 64,0)	55,7 (52,0; 63,0)
P		0,004*	0,440*	0,500* 0,57123**
Через сутки лечения	65,0 (60,0; 68,0)	49,7 (44,0; 53,0)	57,7 (53,0; 60,0)	56,3 (53,1; 65,0)
P	0,950*	0,005*	0,350*	0,300* 0,7214**
После 3-й процедуры		49,3 (45,0; 52,7)	57,7 (53,0; 60,0)	55,2 (53,0; 60,9)
P		0,005*	0,350*	0,500* 0,1702**
После курса лечения	65,0 (59,0; 67,0)	50,0 (45,0; 53,0)	58,0 (55,0; 61,0)	59,7 (54,0; 63,0)
P	0,720*	0,004*	0,400*	0,500* 0,5312**

Примечания –

- 1 – * – уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);
- 2 – ** – уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения группы 3 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом p – различие достоверно

В таблице 8.2 представлены результаты динамики концентрации общего белка в группах 5-8.

Как и в группе с плазмаферезом, в группе 5 пациентов, где в комплексное лечение была включена гемокарбоперфузия, наблюдалась схожая динамика в снижении концентрации общего белка. Так, при исходной концентрации 58,2 (54,3; 60,1) г/л после первой процедуры его уровень уменьшился до 55,7 (54,1; 59,3) г/л ($p=0,03114$), а после суток интенсивной терапии – до 54,6 (53,5; 57,6) г/л ($p=0,01630$).

Таблица 8.2. – Динамика изменения концентрации общего белка у пациентов с сепсисом групп 5-8 (Ме (25; 75 процентиля) г/л)

Этапы Исследования	Группа 5	Группа 6	Группа 7	Группа 8
До лечения	58,2 (54,3; 60,1)	59,1 (54,8; 61,3)	58,8 (56,2; 60,3)	60,2 (56,3; 62,9)
P				0,57324* 0,57812**
После 1-й процедуры	55,7 (54,1; 59,3)	58,1 (56,1; 62,3)	60,3 (58,4; 61,7)	61,7 (57,3; 65,2)
P	0,03114*	0,1615*	0,1163*	0,2316* 0,3114**
Через сутки лечения	54,6 (53,5; 57,6)	59,3 (57,1; 63,1)	61,3 (58,3; 63,7)	61,8 (55,3; 64,1)
P	0,01630*	0,2614*	0,3214*	0,71143* 0,68143**
После 3-й процедур	56,8 (51,9; 62,2)	60,3 (58,0; 63,3)	60,2 (57,4; 62,1)	62,0 (57,3; 67,1)
P	0,5204*	0,5812*	0,53172*	0,51137* 0,11432**
После курса лечения	55,4 (50,4; 59,3)	58,3 (56,2; 61,9)	59,1 (57,3; 61,7)	59,7 (54,8; 63,9)
P	0,0102*	0,7124*	0,6813*	0,48136* 0,581234**

Примечания –

1 – * – уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 – ** – уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 7 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом p – различие достоверно

После трех процедур гемокарбоперфузии концентрация белка вновь увеличилась и не имела достоверного отличия от исходного этапа (56,8 (51,9; 62,2) г/л, $p=0,5204$). После курса лечения уровень общего белка оставался на уровне 55,4 (50,4; 59,3) г/л, что было достоверно ниже в сравнении с этапом «до лечения» ($p=0,0102$). Как видно из таблицы, уровень изучаемого показателя в группах 6, 7 и 8 не имел достоверных различий в процессе интенсивной терапии. Молекула САЧ может изменять свою третичную и четвертичную структуру. Благодаря этому меняется активность центров связывания и функциональная активность [14].

Как упоминалось выше, альбумин наряду с основной своей функцией – поддержание онкотического давления – выполняет еще одну – транспорт веществ. Молекула альбумина может фиксировать на себе разные вещества, которые подвержены транспорту и обезвреживанию в печени [14]. Под влиянием эндо- и экзотоксинов при сепсисе значительно изменяется связывающая способность сывороточного альбумина человека, доступность его связывающих центров низкомолекулярным лигандам [156, 230].

В этой связи нами проанализирована динамика данного показателя у пациентов, подвергнутых разным видам интенсивной терапии. Предварительно у 28 здоровых доноров была изучена связывающая способность альбумина, которую для дальнейшего сравнения приняли за 100%. Во всех группах у пациентов с сепсисом (1-8) наблюдается достоверное снижение связывающей способности альбумина при поступлении по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Связывающая способность альбумина в группах 1-4 представлена в таблице 8.3.

Выявлено, что в группе, где методы ЭОК не применялись (группа 1) при исходном уровне ССА 68,3 (47,8; 74,0)% была отмечена явная тенденция к уменьшению этого показателя через сутки лечения до 45,3 (37,8; 55,0)%, $p=0,078$. После курса консервативной терапии без использования методов ЭОК ССА достоверно уменьшилась относительно исходного этапа – до 38,0 (33,0; 44,7)%, $p=0,04$, что указывает на ухудшение транспортно-детоксикационных характеристик альбумина. В группе 2, в которой был применен плазмаферез, при исходно крайне низкой ССА (15,5 (14,2; 17,8)% в сравнении с группой 1 ($p=0,00114$) после первой процедуры связывающая способность альбумина возросла до 42,0 (40,3; 46,7)%, $p=0,0215$, а спустя сутки лечения вновь уменьшилась до 33,5 (33,1; 35,6)%, $p=0,0270$. После всего курса лечения включением ПФ ССА составила 43,1 (41,4; 49,0)%, что достоверно выше в сравнении с этапом до лечения ($p=0,0220$), однако не имело достоверного отличия от аналогичного периода группы 1 ($p=0,4450$).

Таблица 8.3. – Динамика вариабельности связывающей способности альбумина у пациентов с сепсисом групп 1-4 (Ме (25; 75 процентиля)), %

Этапы Исследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
До лечения	68,3 (47,8; 74,0)	15,5 (14,2; 17,8)	54,5 (42,3; 77,1)	56,1 (47,3; 79,0)
P		0,00114**	0,2580**	0,3500**
После 1-й процедуры		42,0 (40,3; 46,7)	70,0 (58,7; 83,7)	71,2 (60,0; 85,0)
P		0,0215*	0,0179*	0,0200* 0,34172 ⁺
Через сутки лечения	45,3 (37,8; 55,0)	33,5 (33,1; 35,6)	66,5 (62,4; 97,2)	69,1 (65,0; 95,2)
P	0,078*	0,0270* 0,02413**	0,0350* 0,01714**	0,0400* 0,0217⁺
После 3-й процедуры			72,5 (65,4; 93,0)	74,7 (64,0; 92,0)
P			0,0350*	0,0400* 0,11462 ⁺
После курса лечения	38,0 (33,0; 44,7)	43,1 (41,4; 49,0)	86,1 (75,4; 87,2)	89,5 (78,4; 95,3)
P	0,0400*	0,0220* 0,4450**	0,0117* 0,0001**	0,0110* 0,02916⁺

Примечания –

1 – * – уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

2 – ** – уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения группы 1 (критерий Манна-Уитни);

3 – + – уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения группы 3 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом p – различие достоверно

Анализируя группы пациентов, в которых использовалась гемоперфузия через «Овосорб» изолированно (группа 3) либо в комбинации с МОК (группа 4), выявлено, что исходные значения ССА не отличались от таковых в группе 1 ((54,5 (42,3; 77,1)%, $p=0,2580$ и 56,1 (47,3; 79,0)%, $p=0,3500$, соответственно). Уже после первой процедуры в группах 3 и 4 имели место позитивные изменения. Так, в группе 3 сывороточная способность альбумина увеличилась до 70,0 (58,7; 83,7)%, $p=0,0179$, в группе 4 – до 71,2 (60,0; 85,0)%, $p=0,0200$. После третьей процедуры антипротеиназной гемоперфузии имела место также позитивная динамика в повышении параметра до 72,5 (65,4; 93,0)% в группе 3 ($p=0,0350$) и до 74,7

(64,0;92,0) – в группе 4 ($p=0,0400$). Причем достоверных различий в рассматриваемых показателях между аналогичными этапами в этих группах не отмечено ($p=0,11462$). Продолжая повышаться и после курса лечения в этих же группах, показатель ССА достиг своего максимума как в группе 3 (86,1 (75,4;87,2)%, $p=0,0117$), так и в группе 4 (89,5 (78,4; 95,3)%, $p=0,0110$). При этом установлены достоверные изменения – в группе, где в лечение была включена МОК, сывороточная способность альбумина достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем в группе 3 ($p=0,02916$). Это указывало на то, что под влиянием магнитной обработки крови процесс очищения альбумина от разного рода токсинов происходил интенсивнее.

Изучена динамика вариабельности ССА в группах 5 и 6 (рисунок 8.1).

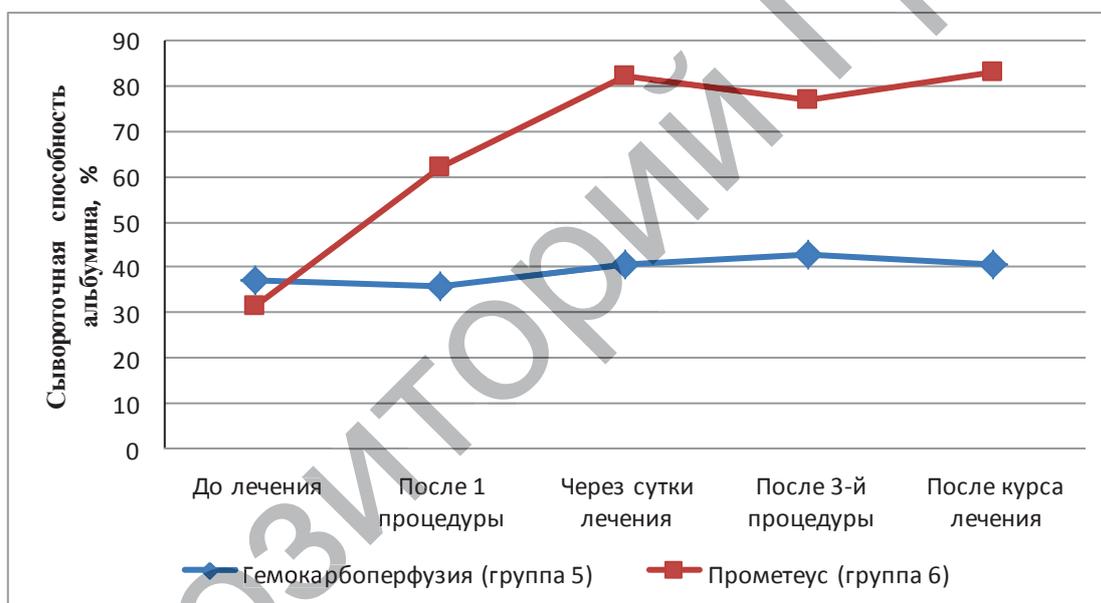


Рисунок 8.1. – Динамика вариабельности связывающей способности альбумина в процессе ЭОК в группах 5 и 6 у пациентов с сепсисом

Установлено, что при исходном значении 37,2 (22,3; 57,1)% ССА в группе, где проводилась гемокорбодиффузия, не имела достоверных различий как после первой процедуры (36,0 (20,7; 54,1)%, $p=0,1123$), так и через сутки интенсивной терапии (40,5 (35,4; 54,3)%, $p=0,9134$). Отсутствие позитивной динамики имело место после третьей процедуры ($p=0,7112$), а также после всего курса лечения пациентов ($p=0,5$).

В группе пациентов, которым была проведена экстракорпоральная поддержка печени, связывающая способность альбумина

уже после первого сеанса увеличилась с 31,5 (19,0; 44,0) до 62,3 (47,2; 82,3)% ($p=0,0002$), что привело к улучшению функционирования молекулы альбумина и готовности вновь связывать токсины. При сравнении этого показателя с аналогичным показателем в таком же периоде группы 5 также выявлены достоверные различия в пользу группы 6 ($p=0,012$). Спустя сутки лечения исследуемый параметр продолжал увеличиваться и достиг значения 82,1 (62,3; 97,5)% ($p=0,0001$), что также имело разницу с таким же этапом группы 5 (Mann – Whitney U-Test, $p=0,003$). После третьего сеанса гемоперфузии в системе «Prometheus» ССА оставалась достаточно высокой (77,18 (70,9; 81,2)%, $p=0,0001$) и также имела достоверное отличие от такого же периода исследования группы 5 (Mann – Whitney U-Test, $p=0,004$). После всего курса лечения пациентов ССА в группе 6 имела значение 83,2 (73,4; 98,2)%, $p=0,0001$. Данный показатель был выше практически в 2 раза на этапе «после курса лечения» в группе, где использовалась гемокарбоперфузия через «Симплекс-Ф» ($p=0,001$).

Динамика связывающей способности альбумина при проведении продленных методов ПЗТ представлена на рисунке 8.2. Отмечено достоверное повышение ССА при проведении первой процедуры лечения как в группе 7 (с 49,6 (42,5; 54,7) до 57,0 (50,5; 57,3)%, $p=0,04311$), так и в группе 8 (с 43,5 (42,2; 46,0) до 73,9 (71,2; 78,4)%, $p=0,4$). Однако в группе, где наряду с методами ПЗТ была использована МОК, этот показатель значимо выше (Mann – Whitney U-Test, $p=0,01317$). Достоверное различие в группе 7 относительно исходного этапа имел показатель ССА и через сутки лечения (57,3 (50,5; 57,3)%, $p=0,04103$), и после третьей процедуры (57,4 (53,4; 61,5)%, $p=0,04128$). При сочетании CVVHF или CVVHDF с магнитной обоаботкой крови (группа 8) через сутки интенсивной терапии ССА имела значение 78,1 (77,6; 79,5) %, $p=0,04$, что достоверно выше в сравнении с аналогичным этапом группы 7 ($p=0,03181$). После третьей процедуры в этой же группе связывающая способность со значением 83,7 (79,8; 84,7)% имела достоверные различия в сравнении с этапом «до лечения» ($p=0,04$), а также была достоверно выше, чем на аналогичном этапе лечения в группе 7 (Mann – Whitney U-Test, $p=0,01159$).

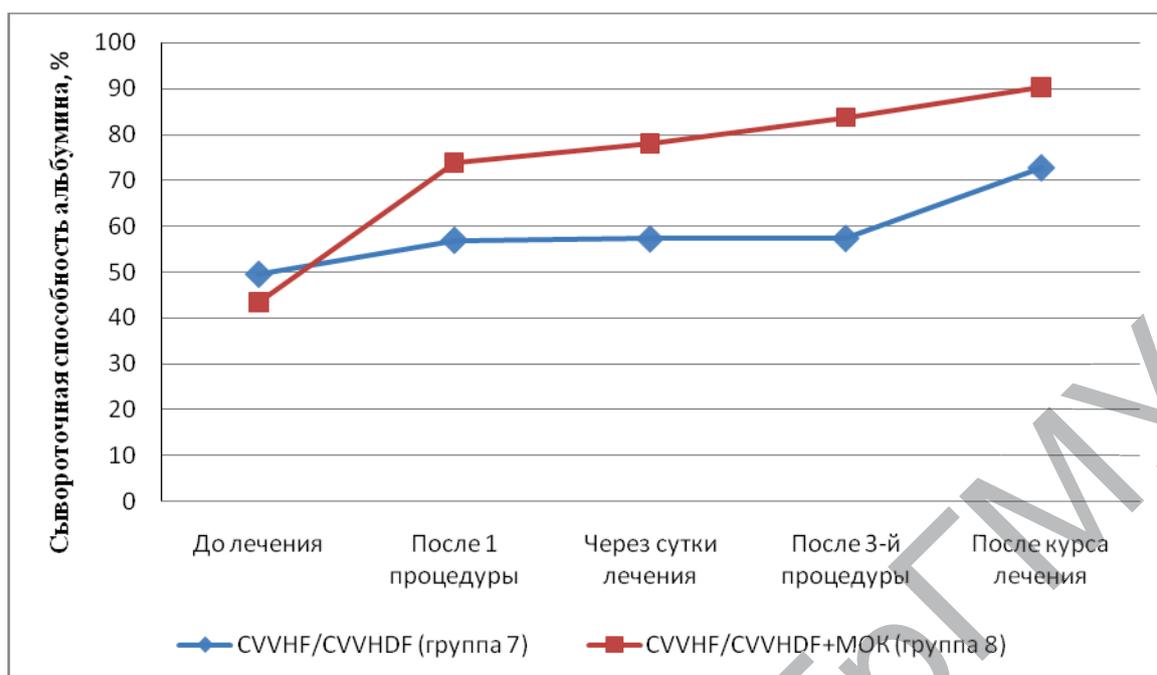


Рисунок 8.2. – Динамика вариабельности связывающей способности альбумина в процессе ЭОК в группах 7 и 8 у пациентов с сепсисом

После курса лечения в группе 7 значение ССА составило 72,8 (59,4; 80,0)% ($p=0,01314$ в сравнении с исходным этапом), а в группе 8 – 90,3 (84,3; 96,4)% ($p=0,04$). Этот показатель также показал достоверно более высокое значение при использовании МОК в сравнении с группой, где он не применен (Mann – Whitney U-Test, $p=0,03814$). Это может указывать на усиление детоксикационного эффекта продленных методов ПЗТ магнитной обработкой крови.

Кроме того, нами проведена корреляция между шкалой APACHE II и ССА. Установлено, что предложенный метод изучения эндогенной интоксикации путем определения связывающей способности альбумина коррелирует с тяжестью состояния пациентов с сепсисом по шкалам APACHE II и SOFA (таблицы 8.4 и 8.5).

Таблица 8.4. – Корреляция между шкалой APACHE II и динамикой связывающей способности альбумина

Сравниваемые параметры	Коэффициент Spearman, R	P
APACHE II и связывающая способность альбумина при поступлении пациентов	-0,820	0,0000
APACHE II и связывающая способность альбумина на 2-е сутки лечения	-0,900	0,0370
APACHE II и связывающая способность альбумина после курса лечения	-0,605	0,0480

Как видно из представленного материала, при поступлении, а также на вторые сутки лечения пациентов имеет место сильная обратная корреляционная связь (коэффициент Spearman $R=-0,82$; $R=-0,9$, соответственно, $p<0,05$) между шкалой APACHE II и связывающей способностью альбумина, что подтверждает возможность оценки тяжести состояния пациента при поступлении в отделение интенсивной терапии.

Таблица 8.5 демонстрирует зависимость между шкалой SOFA и динамикой связывающей способности альбумина.

Таблица 8.5. – Корреляция между шкалой SOFA и динамикой связывающей способности альбумина

Сравниваемые параметры	Коэффициент Spearman, R	P
SOFA и связывающая способность альбумина при поступлении пациентов	-0,65	0,0010
SOFA и связывающая способность альбумина на 2-е сутки лечения	-0,84	0,0001
SOFA и связывающая способность альбумина после курса лечения	-0,49	0,0010

Представленные результаты указывают также на статистически достоверную обратную корреляционную связь на всех этапах исследования между шкалой SOFA и связывающей способностью альбумина (коэффициент Spearman $R=-0,65$; $R=-0,84$; $R=-0,49$, $p<0,01$).

8.1 Выводы по главе 8

1. Использование как консервативной интенсивной терапии без ЭОК, так и гемокарбоперфузии не приводит к улучшению транспортной способности альбумина в процессе лечения.
2. Применение плазмафереза ведет к увеличению связывающих свойств альбумина, однако к полному функциональному восстановлению молекулы не приводит.
3. Включение в комплексную интенсивную терапию сепсиса антипротеиназной гемоперфузии, продленных методов ПЗТ, а также в комплексную интенсивную терапию печеночной недостаточности – экстракорпоральной поддержки печени с помощью системы «Prometheus», позволяет удалять продукты, ухудшающие транспортные свойства альбумина, улучшить его связывающую способность уже после первой процедуры

детоксикации, что приобретает устойчивый характер на фоне последующих сеансов детоксикации.

4. Применение манитной обработки крови в комбинации с антипротеиназой гемоперфузией и продленными методами ПЗТ (CVVHF/CVVHDF) ведет к повышению детоксикационных эффектов методов, что проявляется в достоверном увеличении связывающей способности альбумина на этапах лечения.
5. Связывающая способность альбумина имеет сильную обратную взаимосвязь с тяжестью состояния при оценке по шкалам (APACHE II и SOFA), является важной мишенью в комплексной терапии сепсиса и может служить критерием оценки тяжести состояния у пациентов с сепсисом.

ТРАНСПУЛЬМОНАЛЬНАЯ ТЕРМОДИЛЮЦИЯ И МАГНИТНАЯ ОБРАБОТКА КРОВИ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОДЛЕННЫХ МЕТОДОВ ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СЕПСИСЕ С ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

9.1 Изменения системной гемодинамики при проведении продленной вено-венозной гемофильтрации и гемодиализации

Нарушения гемодинамики при сепсисе имеют место в большинстве случаев его тяжелого течения. Известно, что на ранней стадии сепсиса (менее 6 часов от начала заболевания) может быть выявлена гиподинамия, проявляющаяся снижением сердечного выброса (СВ) на фоне относительной или абсолютной гиповолемии, лактат-ацидоза и уменьшения венозной сатурации [25]. По мере компенсации гиповолемии быстро развивается гипердинамия кровообращения, выражающаяся в росте СВ на фоне резкого снижения ОПСС. Этот типичный гемодинамический профиль, как правило, сохраняется вплоть до разрешения сепсиса или смерти пациента [178]. Когда избыточный уровень эндотоксина, цитокинов, эйкозаноидов и прочих агрессивных медиаторов воспаления достигает своих пиковых концентрации, это приводит к поражению органов и систем организма и проявляется развернутой клиникой полиорганной дисфункции, лечение в таком случае сопровождается включением в комплекс мероприятий интенсивной терапии продленных методов почечно-заместительной терапии (ПЗТ) [112, 151, 233]. Методиками с наибольшей доказательной базой эффективности являются продленная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ/СVVHF) и продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ/СVVHDF) [112, 178]. Использование больших объемов субституата при таких процедурах, исходная гемодинамическая нестабильность пациента, а также необходимость ультрафильтрации, а порой и высокообъемной, создают предпосылки к декомпенсации кровообращения во время сессий ПЗТ, длительность которых достигает нескольких суток и требует непрерывного мониторинга гидробаланса. Многие годы для оценки преднагрузки и волемии использовали измерение центрального венозного давления (ЦВД),

которое отражает способность сердца «принять» данный объем крови и соотносится с давлением заполнения левого желудочка. Однако, несмотря на большую популярность данного показателя у многих клиницистов, ЦВД является и объектом критики ввиду того, что определяется соответствием клапанного аппарата магистральных вен и сердца, а также давлением в легочной артерии и комплайнсом правого желудочка, а сочетание этого разнообразия факторов ограничивают попытки адекватной интерпретации значений ЦВД [167]. Зачастую ЦВД снижается при гиперволемии на фоне высокой производительности сердца (гипердинамия) и, напротив, повышенное значение ЦВД может быть зарегистрировано при истинной объемной перегрузке или при нормоволемии на фоне резкого снижения функции сердца или легочной гипертензии. Поэтому поиск новых методов мониторинга для объективизации оценки гемодинамических изменений таких процедур является актуальным. Одну из ключевых позиций в этом звене занимает методика транспульмональной дилуции термального индикатора, получившая воплощение в технологии PiCCO (Pulse index Contour Cardiac Output) («Pulsion», Germany) [233, 269]. Техника транспульмонального разведения индикатора основана на положении, что введенный в центральную вену термоиндикатор пройдет с кровотоком путь от правого предсердия до термодатчика фиброоптического катетера, расположенного в бедренной или лучевой артерии. Это позволяет построить кривую термодилуции и рассчитать сердечный выброс. Однако измерения могут быть затруднены в условиях внутриаортальной баллонной контрпульсации и невозможны при искусственном кровообращении [69].

Оценка центральных объемов крови была бы не полной, если не принять во внимание утечку жидкости за пределы внутрисосудистого сектора. Вклад «капиллярной утечки» в патогенез критических нарушений может быть сопоставим по своей значимости с первичными гемодинамическими нарушениями. В этом случае попытки увеличить ОЦК не приведут к росту СВ. Всего лишь кратковременная гемодинамическая стабилизация будет достигнута ценой интерстициального отека тканей с углублением органной дисфункции [210]. Поэтому измерение показателя внесосудистой воды легких может быть признано важным компонентом волюметрического мониторинга, отражающим интегральный баланс жидкости на границе внутри- и внесосудистого пространства организма [169].

Исследование гемодинамики с помощью инвазивных и неинвазивных методик проведена у 18 пациентов с сепсисом разной этиологии и синдромом полиорганной дисфункции во время 36 сессий продленных методов ПЗТ (14 – CVVHF и 22 – CVVHDF). Пациенты были разделены на 2 группы. В группу 1 вошли пациенты, которым измерение параметров гемодинамики и гидробаланса проводилось путем неинвазивного измерения среднего АД (САД) и ЦВД. В группе 2 измерение исследуемых параметров проводилось инвазивно с помощью аппарата PiCCO (Pulsion, Germany) в течение всей процедуры CVVHF/CVVHDF каждые 4-6 часов.

Методика проведения продленной вено-венозной гемо(-диа) фильтрации у пациентов с сепсисом. Процедура ПВВГФ/ПВВГДФ была выполнена всем пациентам на аппарате «Multifiltrat» (Фрезениус, Германия). Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен, преимущественно бедренную, двухпросветным катетером для гемодиализа. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Скорость кровотока через двухпросветный венозный катетер составляла 200-250 мл/мин через гемофильтр AV600 (Фрезениус, Германия). Для замещения в качестве субституата и диализата использовались стандартные бикарбонатные либо лактатные растворы «MiltiBic 2-3 mmol/l potassium» или «MiltiLac 2-3 mmol/l» (Фрезениус, Германия). Объем замещаемого раствора субституата составил 30-35 мл/кг/час, скорость потока диализата – 1500-2000 мл/час. В качестве антикоагулянта использовалась постоянная инфузия гепарина в дозе, достигающей повышения АЧТВ в 2 раза. Длительность процедуры – 1-5 суток. Число сессий за время лечения – от 1 до 5.

Методика проведения магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом. Воздействие МП на кровь осуществлялось с помощью аппарата "НемоSPOK" (ОДО «Магномед», Беларусь). Все манипуляции с проведением процедур МОК велись с соблюдением правил асептики и антисептики. Для выполнения процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения гемо(-диа-) фильтрации. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции

по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 мин. и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса – 5-6 процедур.

Методика проведения мониторинга гемодинамики и гидробаланса PiCCO. Измерение параметров гемодинамики и гидробаланса – (среднее артериальное давление (САД), центральное венозное давление (ЦВД), глобальный конечно-диастолический объем (GEDV), внесосудистая вода в легких (ELWI), сердечный индекс (СИ) – проводилось в 15 случаях инвазивно с помощью аппарата PiCCO (Pulsion, Germany) в течение всей процедуры ПБВГДФ каждые 4-6 часов. Для выполнения PiCCO мониторинга использовались стандартные одноразовые наборы, а также во всех случаях была пунктирована и катетеризирована *arteria femoralis*. В 21 случае оценка гемодинамики и гидробаланса велась путем неинвазивного измерения среднего АД (САД) и ЦВД с помощью монитора пациента «Philips IntelliVue MP40/50» (Германия). Используемое в исследовании диагностическое и лечебное оборудование зарегистрировано в РБ для клинического применения и соответствуют стандартным протоколам.

В результате анализа полученных результатов установлено, что критическим периодом функционирования гемодинамики в процессе проведения сессий продленных методов ПЗТ был 4-6-й час от начала проведения процедуры. Это наиболее наглядно продемонстрировано в группе пациентов, которым не проводился мониторинг PiCCO, а использовалось неинвазивное измерение АД с помощью прикроватного монитора (таблица 9.1). В этот период среднее АД достоверно уменьшилось с $85,38$ ($79,0$; $92,0$) до $56,95$ ($49,0$; $65,0$) мм рт. ст. Резкие изменения данного показателя могут указывать на возможную неэффективность системного кровообращения.

Хотя не существует порога САД, указывающего на адекватность тканевой перфузии, ряд протоколов, в том числе Surviving Sepsis Campaign 2008, рекомендуют поддерживать среднее АД на уровне выше 65 мм рт. ст. [107].

Таблица 9.1. – Динамика изменения среднего артериального давления (САД) во время проведения длительных методик ПЗТ

Изучаемый показатель		САД, мм рт. ст. (Ме 25; 75)	<i>P</i>
Группа 1 (без мониторинга PiCCO)	Исходный	85,38 (79,0; 92,0)	
	На 6 часу	56,95 (49,0; 65,0)	0,000060*
	На 12 часу	62,33 (54,0; 70,0)	0,000060*
	На 18 часу	70,71 (65,0; 78,0)	0,000060*
	На 24 часу	77,38 (71,0; 85,0)	0,00281*
Группа 2 (с мониторингом PiCCO)	Исходный	88,60 (79,0; 101,0)	0,352095**
	На 6 часу	87,13 (79,0; 99,0)	0,124044*; 0,000008**
	На 12 часу	87,27 (78,0; 98,0)	0,060894*; 0,000014**
	На 18 часу	88,07 (81,0; 97,0)	0,552494*; 0,000110**
	На 24 часу	88,33 (81,0; 98,0)	0,570061*; 0,004991**

Примечания:

1 – * – *p* в сравнении с исходным этапом в группе (критерий Вилкоксона);

2 – ** – *p* по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

Однако наши результаты демонстрируют нарушение адекватности тканевой перфузии в течение минимум 6-12-го часа от начала проведения длительных методик ПЗТ, на что указывают параметры САД (таблица 9.1). Такой длительный период нестабильности системой гемодинамики был зафиксирован лишь в группе, в которой не проводился мониторинг PiCCO, так как реагирование на изменение доз инотропной и вазопрессорной поддержки, а также регуляции скорости и объема ультрафильтрации и кровотока в этой группе пациентов проводилось с большим опозданием ввиду запоздалой реакции системного АД и клинической картины, его сопровождающей. При этом значимых критических изменений САД в группе пациентов, в которой проводился мониторинг PiCCO, не зафиксировано (таблица 9.1).

В ходе анализа параметров ЦВД на разных этапах проведения продленных методов ПЗТ также отмечены достоверные значения уменьшения этого параметра относительно исходных значений у пациентов без мониторинга PiCCO (таблица 9.2).

Таблица 9.2. – Динамика изменения центрального венозного давления (ЦВД) во время проведения длительных методик ПЗТ

Изучаемый показатель		ЦВД, мм рт. ст. (Me 25; 75)	<i>P</i>
Группа 1 (без монито- ринга PiCCO)	Исходный	10,47 (8,0; 12,0)	
	На 6 часу	9,05 (8,0; 10,0)	0,000852*
	На 12 часу	8,71 (7,0; 10,0)	0,000748*
	На 18 часу	8,38 (7,0; 9,0)	0,000463*
	На 24 часу	7,71 (6,0; 9,0)	0,000233*
Группа 2 (с мониторингом PiCCO)	Исходный	8,53 (7,0; 10,0)	0,092069**
	На 6 часу	7,93 (7,0; 9,0)	0,109512*; 0,188315**
	На 12 часу	7,80 (6,0; 9,0)	0,026757* ; 0,304517**
	На 18 часу	7,13 (6,0; 8,0)	0,010788* ; 0,044914**
	На 24 часу	6,67 (6,0; 7,0)	0,001474* ; 0,235136**

Примечания –

1– * – *p* в сравнении с исходным этапом в группе (критерий Вилкоксона);

2– ** – *p* по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

Это может указывать на избыточную скорость ультрафильтрации в течение первых 12 часов CVVHF и CVVHDF, что отразилось резким уменьшением ЦВД, а также реакцией системы кровообращения в виде падения среднего АД.

Как демонстрируют результаты таблицы 9.3, исходный статус пациентов проявлялся в виде избыточной гидратации, на что указывали высокие показатели внесосудистой воды в легких (ELWI), что создавало предпосылки к развитию отека легких и тенденцию к повышению конечно-диастолического объема (GEDI), указывающего на общий избыточный глобальный объем воды в организме (таблица 9.3).

Использование для мониторинга системы PiCCO во время проведения длительных методик ПЗТ позволило избежать значимых изменений вариабельности сердечного индекса, несмотря на проводимую ультрафильтрацию во время процедур ПЗТ, получить позитивную динамику в сторону уменьшения как глобального конечно-диастолического объема (GEDI), так и внесосудистой воды в легких (ELWI) уже спустя 6 часов от начала сессии, а также в течение 24-часового лечения (таблица 9.3).

Таблица 9.3. – Динамика изменения некоторых параметров PiCCO во время проведения длительных методик ПЗТ

Изучаемый показатель	Этапы исследования	Результат	<i>P</i>
GEDI, мл/м ² (Ме 25;75)	Исходный	790,9 (692,0; 947,0)	
	На 6 часу	703,9 (548,0; 813,0)	0,007599*
	На 12 часу	636,3 (550,0; 710,0)	0,006407*
	На 18 часу	623,1 (602,0; 673,0)	0,008985*
	На 24 часу	584,2 (572,0; 631,0)	0,003143*
ELWI, мл/кг (Ме 25; 75)	Исходный	10,87 (9,0; 12,0)	
	На 6 часу	8,67 (7,0; 10,0)	0,000982*
	На 12 часу	7,87 (7,0; 9,0)	0,000982*
	На 18 часу	7,13 (6,0; 8,0)	0,000655*
	На 24 часу	6,40 (5,0; 7,0)	0,000655*
СИ, л/мин/м ² (Ме 25; 75)	Исходный	5,11 (4,43; 5,97)	
	На 6 часу	4,96 (4,42; 5,72)	0,363489*
	На 12 часу	4,97 (4,51; 5,28)	0,550935*
	На 18 часу	4,84 (4,42; 5,13)	0,125154*
	На 24 часу	4,78 (4,29; 5,07)	0,220900*

Примечание – * – *p* в сравнении с исходным этапом в группе (критерий Вилкоксона); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

Данная стабильность была обусловлена наиболее ранней реакцией врача на изменение параметров PiCCO, не дожидаясь системного снижения неинвазивно измеренного АД в виде адекватной коррекции доз инотропной поддержки и регуляции скорости ультрафильтрации в течение всей процедуры продленной ПЗТ.

Таким образом, применение мониторинга инвазивной гемодинамики и гидробаланса PiCCO позволило достичь лучшей стабильности гемодинамики благодаря ранней коррекции доз инотропной поддержки, а также гидробаланса за счет управления объемом субституата и скоростью ультрафильтрации у пациентов, находящихся на продленной вено-венозной гемодиализации.

9.2 Оценка гемодинамики и гидробаланса с помощью транс-пультмональной термодилуции при проведении продленных методик почечно-заместительной терапии

Аналізу лечения подверглись 36 сессий продленных методов ПЗТ у 18 пациентов с синдромом полиорганной дисфункции на фоне сепсиса разной этиологии, которым проводилась интенсивная терапия. Результаты изложены данном разделе.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от вида выполняемой процедуры ПЗТ. В группу 1 вошли пациенты, которым выполнялась CVVHF (14 сессий), в группу 2 – пациенты с применением CVVHDF (22 сессии). По характеру патологии и тяжести состояния группы были сопоставимы. Исследуемые параметры изучались в 5 этапов: исходный – за 10-30 минут до подключения CVVHF/CVVHDF, на 6, 12, 18 и 24 часу от момента начала проведения процедуры.

Анализируя стартовые показатели инвазивно измеряемых в клинике «традиционных» параметров гемодинамики и гидробаланса, очевидно, что исходные значения среднего артериального давления (САД) и центрального венозного давления (CVP) в группах были разными (таблица 9.4). Это можно объяснить несколько разнородными категориями пациентов для использования методик. Так, использование CVVHF имело место у пациентов с тяжелым сепсисом с гипотензией, но еще не имеющих острого почечного повреждения (ОПП), а значит, – не нуждающихся в элиминации продуктов уремиической интоксикации из крови. Включение в комплекс интенсивной терапии CVVHDF имело место у пациентов, у которых преобладали явления тяжелого сепсиса со СПОН, и которые нуждались в элиминации различных токсинов, в том числе уремических. Всем пациентам проводилась инотропная и/или вазопрессорная поддержка с помощью допамина и/или норадреналина, причем дозы данных препаратов регулировались индивидуально, в зависимости от вариабельности параметров гемодинамики. При этом динамика САД в обеих группах относительно исходных этапов не имела достоверного различия, однако различалась на всех этапах между группами в процессе суточного лечения. CVP, напротив, имело достоверное уменьшение уже на 12-м часу CVVHDF в сравнении с исходным этапом и продолжало снижаться до конца 1-х суток процедуры. Это объясняется гораздо большей необходимостью элиминации избытка жидкости у пациентов, имеющих острое почечное повреждение, в сравнении с пациентами, у которых

подобного осложнения не было. Снижение СVP также имело тенденцию к снижению в процессе СVVHF, однако не носило достоверного характера.

Таблица 9.4. – Динамика изменения среднего артериального давления (САД) и СVP во время проведения продленной гемофильтрации (СVVHF) и гемодиализа (СVVHDF)

Показатель	Этап исследования	Группа 1 (СVVHF)		Группа 2 (СVVHDF)	
			<i>p</i>		<i>p</i>
САД, мм рт. ст. (Ме 25; 75)	Исходный	81,8 (74,0; 89,0)		92,0 (82,0; 102,0)	0,177911**
	На 6 часу	81,0 (75,0; 87,0)	0,500185*	90,2 (81,0; 101,0)	0,138642* 0,198450**
	На 12 часу	81,8 (78,0; 90,0)	0,892738*	90,0 (80,0; 98,0)	0,074463* 0,270345**
	На 18 часу	84,0 (80,0; 89,0)	0,201244*	90,1 (82,0; 97,0)	0,192519* 0,462433**
	На 24 часу	84,0 (81,0; 95,0)	0,500185*	90,5 (81,0; 98,0)	0,114129* 0,713303**
СVP, мм рт. ст. (Ме 25; 75)	Исходный	9,4 (9,0; 11,0)		8,1 (7,0; 9,0)	0,177911**
	На 6 часу	9,2 (8,0; 10,0)	0,592980*	7,3 (7,0; 8,0)	0,123486* 0,037337**
	На 12 часу	9,2 (8,0; 10,0)	0,685831*	7,1 (6,0; 8,0)	0,019059* 0,057650*
	На 18 часу	8,8 (7,0; 9,0)	0,465209*	6,3 (6,0; 7,0)	0,011719* 0,027487**
	На 24 часу	8,0 (7,0; 9,0)	0,067890*	6,0 (5,0; 6,0)	0,007686* 0,043298**

Примечания –

1 – * – *p* в сравнении с исходным этапом в группе (критерий Вилкоксона);

2 – ** – *p* по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

Отсутствие изменений в вариабельности сердечного выброса (сердечного индекса) в таблице 9.5 подтверждает факт отсутствия различий в среднем артериальном давлении между исследуемыми группами.

Таблица 9.5. – Динамика изменения параметров PiCCO во время проведения продленной гемофильтрации (CVVHF) и гемодиализа (CVVHDF)

Показатель	Этап исследования	Группа 1 (CVVHF)		Группа 2 (CVVHDF)	
			<i>p</i>		<i>P</i>
СИ, л/мин/м ² (Ме 25; 75)	Исходный	5,17 (4,84; 5,97)		5,09 (4,43; 5,78)	0,581541**
	На 6 часу	4,92 (4,38; 5,43)	0,224917*	4,98 (4,47; 5,72)	0,798860* 0,759463**
	На 12 часу	5,05 (4,02; 5,28)	0,892738*	4,93 (4,51; 5,11)	0,507625* 0,581541**
	На 18 часу	4,79 (4,46; 4,76)	0,345232*	4,87 (4,37; 5,13)	0,168808* 0,854240**
	На 24 часу	4,76 (3,97; 5,13)	0,465209*	4,79 (4,64; 4,95)	0,332880* 0,759463**
GEDI, мл/м ² (Ме 25;75)	Исходный	759,6 (820,0; 870,0)		806,5 (692,0; 956,0)	0,854240**
	На 6 часу	706,4 (728,0; 753,0)	0,224917*	702,7 (548,0; 813,0)	0,016605* 0,951170**
	На 12 часу	665,0 (615,0; 710,0)	0,500185*	622,0 (539,0; 703,0)	0,006011* 0,358327**
	На 18 часу	634,4 (632,0; 643,0)	0,500185*	617,5 (592,0; 683,0)	0,009345* 0,806496**
	На 24 часу	613,2 (588,0; 631,0)	0,138012*	569,7 (514,0; 631,0)	0,009345* 0,540292**
ELWI, мл/кг (Ме 25;75)	Исходный	11,8 (11,0; 12,0)		10,4 (9,0; 12,0)	0,270345**
	На 6 часу	9,4 (9,0; 10,0)	0,043115*	8,3 (7,0; 9,0)	0,007686* 0,270345**
	На 12 часу	9,5 (8,0; 10,0)	0,043115*	7,3 (6,0; 8,0)	0,007686* 0,086412**
	На 18 часу	7,8 (7,0; 8,0)	0,043115*	6,8 (6,0; 7,0)	0,005062* 0,198450**
	На 24 часу	7,2 (7,0; 7,9)	0,043115*	6,0 (5,0; 7,0)	0,005062* 0,177911**

Примечания –

1 – * – *p* в сравнении с исходным этапом в группе (критерий Вилкоксона);

2 – ** – *p* по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно

Достоверного уменьшения сердечного индекса в процессе лечения с помощью CVVHF и CVHDF нами не отмечено. Однако зафиксирована тенденция к снижению СИ в процессе проведения низкопоточных процедур, что могло указывать на намечающуюся динамику к уменьшению гипердинамии. Это в свою очередь косвенно предполагает снижение явлений эндогенной интоксикации. GEDI достоверно уменьшался лишь в группе проведения CVVHDF в течение суток, хотя исходные цифры данного показателя в группах не различались. Такая динамика может быть объяснена более высокой скоростью ультрафильтрации при использовании CVVHDF. Показатель внесосудистой воды в легких (ELWI) имел схожую динамику и также достоверно уменьшался лишь в группе, где использовалась продленная вено-венозная гемодиализация. Однако следует отметить, что, благодаря интенсивной ультрафильтрации, достичь своего нормального значения ELWI смог на 6 часу при использовании CVVHDF и на 18 часу при проведении CVVHF.

Таким образом, изучение параметров гемодинамики и гидробаланса с помощью мониторинга PiCCO у пациентов с тяжелым сепсисом с полиорганной дисфункцией позволило выявить различия в группах при применении низкопоточных методов почечно-заместительной терапии. Использование процедуры CVVHF не приводило к значимым изменениям центральной гемодинамики и гидробаланса в течение суток сессии. Включение CVVHDF вело к уменьшению глобального конечно-диастолического объема и индекса внесосудистой воды в легких, а также центрального венозного давления. При этом изменений в САД и СИ нами не установлено.

9.3 Коррекция гемодинамических нарушений при проведении продленной вено-венозной гемофильтрации и гемодиализации с помощью магнитной обработки крови

Позитивные результаты в стабилизации гемодинамических расстройств при септическом шоке с помощью магнитной обработки крови были продемонстрированы в наших более ранних работах [43]. По результатам исследований получен Евразийский патент на изобретение [46].

В данном разделе главы изложены проанализированные нами параметры гемодинамики в 2-х группах пациентов с сепсисом разной этиологии, осложненным полиорганной дисфункцией. Группу 1 составили 18 пациентов, которым наряду с традиционной интенсивной

терапией проводили сеансы ПЗТ (CVVHF/CVVHDF), группу 2 – 15 пациентов, которым спустя 5-15 мин. после подключения методик ПЗТ в лечение включали магнитную обработку крови. Динамика вариабельности САД и ЦВД в группах представлена в таблице 9.6.

В группе, где МОК не проводился, уменьшение среднего АД имело место уже на 6-м часу от начала проведения процедуры ($p=0,00006$) и сохранялось на всех последующих этапах проведения ПЗТ. При включении в комплекс интенсивной терапии магнитной обработки крови достоверного снижения САД на 6-м часу ПЗТ не отмечено ($p=0,6319$).

Таблица 9.6. – Динамика изменения среднего артериального давления (САД) и ЦВД во время проведения продленных методов ПЗТ с магнитной обработкой крови и без таковой

Показатель	Этапы исследования	Группа 1 (без МОК)		Группа 2 (с МОК)	
			<i>P</i>		<i>P</i>
САД, мм рт. ст. (Ме 25; 75)	Исходный	85,38 (65,0; 102,0)		83,07 (68,0; 100,0)	0,422477**
	На 6 часу	56,95 (40,0; 80,0)	0,00006*	88,67 (78,0; 102,0)	0,06319* 0,000001**
	На 12 часу	62,33 (41,0; 79,0)	0,00006*	93,8 (84,0; 114,0)	0,001621* 0,000001**
	На 18 часу	70,71 (52,0; 86,0)	0,00006*	96,0 (82,0; 104,0)	0,000805* 0,000001**
	На 24 часу	77,38 (56,0; 94,0)	0,000281*	99,27 (88,0; 108,0)	0,000655* 0,000001**
ЦВД, мм рт. ст. (Ме 25; 75)	Исходный	10,8 (6,0; 22,0)		12,5 (7,0; 18,0)	0,043228**
	На 6 часу	9,0 (4,0; 20,0)	0,000852*	10,9 (7,0; 18,0)	0,003346* 0,062735**
	На 12 часу	8,7 (5,0; 20,0)	0,000748*	10,1 (7,0; 16,0)	0,000982* 0,072353**
	На 18 часу	8,3 (4,0; 19,0)	0,000463*	8,9 (6,0; 14,0)	0,000805* 0,343854**
	На 24 часу	7,7 (5,0; 19,0)	0,000233*	8,2 (6,0; 12,0)	0,000805* 0,172658**

Примечания –

1 – * – p в сравнении с исходным этапом в группе (критерий Вилкоксона);

2 – ** – p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе 1 (критерий Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом p – различие достоверно

Напротив, с 12-го часа проведения процедуры отмечен достоверный рост среднего АД – с 83,07 (68,0; 100,0) мм рт. ст. до 93,8 (84,0; 114,0) мм рт. ст. ($p=0,001621$). Такая же динамика продолжалась на всех последующих этапах исследования и к концу первых суток лечения САД увеличился до 99,27 (88,0; 108,0) мм рт. ст. ($p=0,000655$). При этом, как отмечено в таблице 9.30, начиная с 6-го часа процедуры и до 24-го часа имелись достоверные различия на соответствующих этапах между группами (Mann – Whitney U-Test, $p=0,000001$).

При сравнительном анализе динамики ключевого параметра гемодинамики – среднего артериального давления – во время проведения CVVHF/CVVHDF выявлено отсутствие снижения артериального давления в течение всех этапов исследования как в группе с использованием PiCCO, так и в группе, где такой мониторинг не проводился (рисунок 9.1).

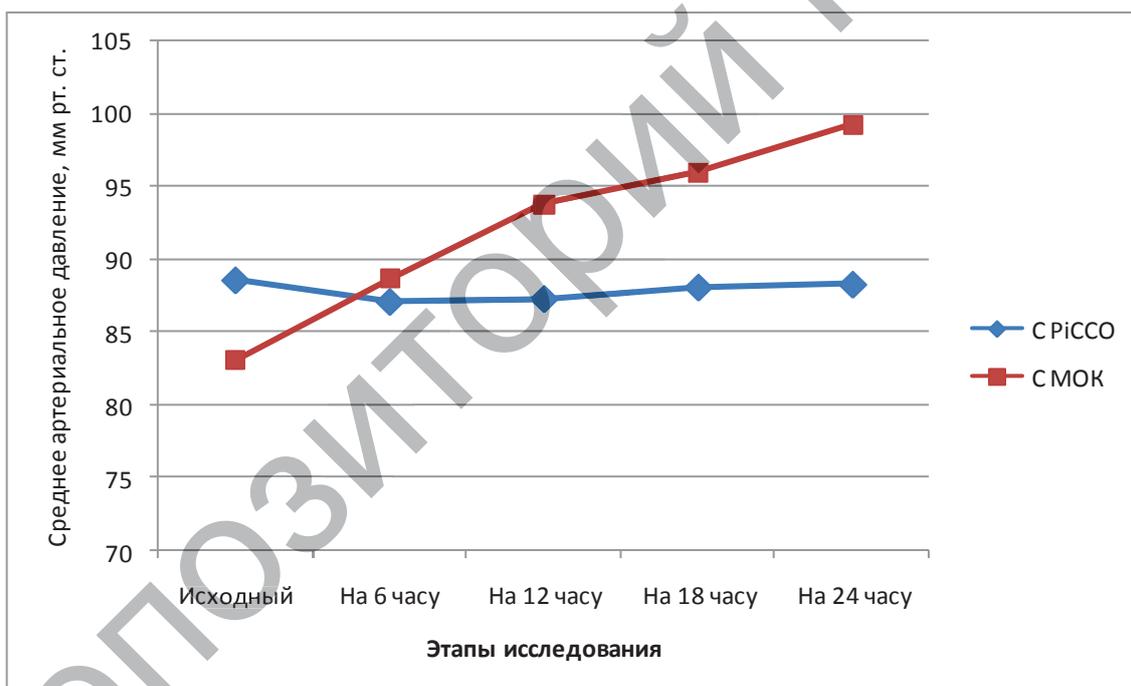


Рисунок 9.1. – Динамика САД при проведении CVVHF/CVVHDF в группе с PiCCO и МОК

При исходном уровне САД в группе с PiCCO 88,6 (79; 101) мм рт. ст. и в группе с МОК 83,1 (68; 100) мм рт. ст. ($p=0,27165$) на 6-м часу его значения были максимально одинаковы (в группе PiCCO 87,1 (79;99) мм рт. ст. и 88,7 мм рт. ст. ($p=0,128045$) – в группе МОК. На 12-, 18- и 24-м часу в группе PiCCO параметры САД были практически одинаковыми, имея

значения, соответственно, 87,3 (78; 98), 88,1 (81; 97) и 88,3 (81; 98) мм рт. ст. В группе, в которой в начале первого часа ПЗТ использовано омагничивание крови, САД на 12-м часу имел тенденцию к росту и составил 93,8 (84; 104) мм рт. ст. ($p=0,27165$). Достоверные различия этого параметра в сравнении с таковым на аналогичном этапе группы PiCCO имели место на 18-м часу (96,0 (82; 104) мм рт. ст. ($p=0,002345$) и на 24-м часу от начала процедуры (99,3 (88; 108) мм рт. ст. ($p=0,002763$)). Таким образом, применение магнитной обработки крови без контроля скорости кровотока и объема ультрафильтрации может способствовать профилактике артериальной гипотензии и, напротив, ведет к повышению среднего артериального давления без повышения дозы вазопрессорной и инотропной поддержки.

9.4 Выводы по главе 9

1. Использование процедуры CVVHF у пациентов с сепсисом не давало значимых изменений центральной гемодинамики и гидробаланса в течение суток проведения сессии.
2. Проведение CVVHDF вело к изменениям параметров центральной гемодинамики: уменьшению глобального конечно-диастолического объема и индекса внесосудистой воды в легких, а также центрального венозного давления.
3. Применение мониторинга инвазивной гемодинамики и гидробаланса PiCCO позволило улучшить гемодинамику благодаря ранней коррекции доз инотропной поддержки, а также гидробаланса за счет управления объемом субституата и скоростью ультрафильтрации во время процедуры.
4. Применение магнитной обработки крови в течение первого часа CVVHF/CVVHDF без контроля скорости кровотока и объема ультрафильтрации способствует профилактике артериальной гипотензии и ведет к повышению среднего артериального давления без повышения дозы вазопрессорной и инотропной поддержки.

Глава 10

ВЛИЯНИЕ МАГНИТНОЙ ОБРАБОТКИ КРОВИ НА НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

10.1 Влияние магнитной обработки крови на уровень СРБ, альбумина и Ig E при хронической болезни почек

Роль критериев оценки течения системной воспалительной реакции и подбор способа влияния на активность хронического системного воспаления при ХБП V стадии имеет важное практическое значение. В этой связи большая роль отводится достаточно известному и универсальному острофазному показателю – С-реактивному белку.

Уровень СРБ был исследован у пациентов с терминальной ХБП, находившихся на почечно-заместительной терапии с помощью хронического программного гемодиализа. Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили пациенты, получавшие наряду с традиционным программным гемодиализом курсы МОК (ЭАГМТ) по 5-6 процедур с периодичностью 1 курс в 5-6 месяцев. Во вторую (контрольную) группу вошли пациенты, которым проводилось лишь «традиционное» лечение ХБП на «диализном» этапе. Лабораторный контроль у пациентов основной группы проводился на следующих этапах: 1) до проведения 1-го курса ЭАГМТ; 2) через 2 недели после завершения курса ЭАГМТ; 3) спустя 1 месяц после 1-го курса ЭАГМТ; 4) до проведения 2-го курса ЭАГМТ; 5) спустя 2 недели от начала 2-го курса ЭАГМТ; 6) через 1 месяц после 2-го курса ЭАГМТ. Повторное лабораторное тестирование при проведении 2-го курса ЭАГМТ выполнялось для подтверждения или опровержения отмеченной динамики изучаемых показателей в ходе 1-го курса ЭАГМТ в основной группе, а также у пациентов группы контроля в соответствии с аналогичными временными промежутками.

Методика проведения магнитной обработки крови у пациентов с сепсисом. У пациентов с ХБП 4 стадии магнитная обработка крови осуществлялась следующим образом. Перед проведением сеанса катетеризировалась периферическая вена, после чего кровь самотеком забирали посредством инфузионно-трансфузионной системы во флакон с 2500 ЕД гепарина или в по-

лимерный контейнер для заготовки крови (гемакон). Объем облучаемой крови составил $6,0 \pm 0,2$ мл/кг массы тела. Кровь обрабатывали в момент ее инфузии в венозное русло во время протекания по участку кровопроводящей магистрали, помещенной в зазор излучателя, генерирующего импульсное переменное поле. Параметры магнитного поля, продолжительность сеанса и частота применения процедуры были те же, что и при ее использовании в комбинации с методами ЭОК.

Методика проведения гемодиализа. Пациенты с ХБП V всех исследуемых групп находились на ПГД, в рамках которого получали сеансы бикарбонатного ГД трижды в неделю на аппаратах «искусственная почка» Fresenius 4008B и Fresenius 5008 «Фрезениус, Германия». В качестве сосудистого доступа использованы нативная артерио-венозная фистула или сосудистый протез GoreTex®. При проведении low-flux гемодиализа применены полисульфоновые мембраны F6-F8 («Фребор», Германия), для выполнения high-flux гемодиализа – мембраны FX50 («Фрезениус», Германия). Скорость кровотока составила 260-300 мл/мин, скорость потока диализирующего раствора – 500 мл/мин, продолжительность сеанса ГД – 240-270 мин., антикоагулянтная поддержка проводилась с помощью нефракционированного гепарина (по 5-7,5 тысяч ЕД) или низкомолекулярного гепарина.

Концентрацию С-реактивного белка оценивали ручным латексным полуколичественным методом (реактивы «Randox», Англия).

Содержание общего Ig E определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора фирмы «DRG» (США).

Содержание сывороточного альбумина определяли на аппарате «Architect» («Abbot», США) бромкрезоловым зеленым методом.

Установлено, что МОК явилась некоторым сдерживающим фактором в отношении выраженности системного воспаления у пациентов на программном гемодиализе, что подтверждено динамикой плазменного содержания СРБ (таблица 10.1). Уровень С-реактивного белка не зависит от проведения самого сеанса гемодиализа, который оказывает непосредственное влияние на экспрессию отдельных цитокинов. И, как следствие, этот острофазный показатель наиболее точно отражает активность системной воспалительной реакции. При сравнении уровня исследуемого параметра в основной и контрольной группах в начале исследования значения

были сопоставимы: 0,1 (0,1-18,0) мг/л и 0,1 (0,1-12,0) мг/л, соответственно (Mann – Whitney U-Test, $p=0,335$). Из приведенных результатов следует, что выполнение 1-го курса МОК привело к статистически значимому уменьшению уровня СРБ ($p=0,025$). При последующих контрольных измерениях, в том числе при повторном проведении курса МОК, сохранялась дальнейшая стабилизация и тенденция к регрессу данного острофазного белка.

Таблица 10.1. – Вариабельность уровня С-реактивного белка на фоне МОК

Показатель	Основная группа, n=68: Me (25-75%)						Контрольная группа, n=52: Me (25-75%)					
	до 1-го курса МОК	после МОК	через 1 месяц	до 12-го курса МОК	после МОК	через 1 месяц	начало 1 этапа	через 2 недели	через 1 месяц	начало 12 этапа	через 2 недели	через 1 месяц
СРБ, мг/л	0,1 (0,1-18,0)	0,1 (0,1-12,0) *	0,1 (0,1-10,0)	0,1 (0,1-14,0)	0,1 (0,1-12,0)	0,1 (0,1-12,0)	0,1 (0,1-12,0)	0,1 (0,1-30,0) *	0,1 (0,1-14,9) *	12,0 (0,1-30,0)	6,8 (0,1-30,0) ##	0,1 (0,1-24,0) #

Примечания

- 1 – * – различия в сравнении с исходным этапом исследования статистически значимы ($p<0,05$);
 2 – # – по отношению к началу всего исследования ($p<0,05$);
 3 – ## – по отношению к другой группе на аналогичном этапе ($p<0,05$)

Исходя из физико-химических свойств СРБ, можно предполагать, что лишь незначительная его часть может быть элиминирована через низкопроницаемую мембрану. Однако экспрессию синтеза СРБ в печени стимулируют провоспалительные цитокины, опосредованно участвующие в регуляции синтеза данного белка. Молекулярная масса цитокинов значительно ниже массы СРБ. Удаление этих предикторов микровоспалительного стресса способно опосредованно приводить к снижению концентрации СРБ, хотя такой процесс, несомненно, более эффективен при использовании преимущественно конвекционных методик.

При анализе результатов в контрольной группе в течение первых двух недель исследования наблюдался высокосignificantный рост плазменного содержания СРБ ($p=0,003$). Прирост показателя по

сравнению со стартовым значением сохранял статистически значимый характер и в течение последующего месяца ($p=0,028$). На II этапе исследования в контрольной группе динамика концентрации СРБ имела тенденцию к некоторому снижению. Однако в сравнении с уровнем данного показателя у пациентов основной группы на аналогичном временном этапе продемонстрированы более высокие значения СРБ у пациентов группы контроля, что связано с рядом появившихся осложнений: мезотромбоз и гангрена стопы у пациентов с сахарным диабетом, пневмонии. Так, через две недели от начала II этапа исследования данный показатель имел статистически значимые различия и составлял 0,1 (0,1-12,0) мг/л в основной группе и 6,8 (0,1-30,0) мг/л в контрольной ($p=0,040$). Кроме того, исходное значение СРБ на старте всего исследования имело в контрольной группе статистически значимый прирост к концу исследования: с 0,1 (0,1-12,0) мг/л до 0,1 (0,1-24,0) мг/л ($p=0,028$).

Анализ состояния нутритивного статуса и степени активности воспалительной реакции у пациента, находящегося на программном гемодиализе, неразрывно связан с уровнем альбуминемии. Первоначально гипоальбуминемия у пациентов с ХБП рассматривалась как проявление недостаточности питания. В дальнейшем альбумин признан белком, характеризующим острую фазу воспаления.

По данным проведенного исследования, стартовые значения альбумина у пациентов основной ($n=68$) и контрольной ($n=62$) групп не имели существенных различий, находились в пределах допустимых величин и составляли, соответственно: $41,90 \pm 4,49$ г/л и $42,05 \pm 5,18$ г/л ($p=0,852$). Динамика изменений уровня альбуминемии при включении в комплексную интенсивную терапию двух курсов ЭАГМТ и при контрольном наблюдении отражена на рисунке 10.1.

После проведения 1-го курса ЭАГМТ плазменное содержание альбумина имело статистически значимый рост – с $41,90 \pm 4,49$ г/л до $43,28 \pm 5,02$ г/л ($p=0,018$; 95% ДИ: 1,32; 1,52). При этом значимая положительная динамика сохранялась в течение месяца и при контрольном измерении составляла: $43,98 \pm 3,67$ г/л ($p=0,039$; 95% ДИ: 1,06; 1,34). Тенденция к повышению уровня альбумина после проведения второго курса МОК (с $42,025 \pm 4,16$ г/л до $42,83 \pm 4,17$ г/л; $p=0,356$) поддерживалась и в течение последующего месяца. При контроле через 1 месяц концентрация альбумина – $43,11 \pm 4,48$ г/л ($p=0,254$).

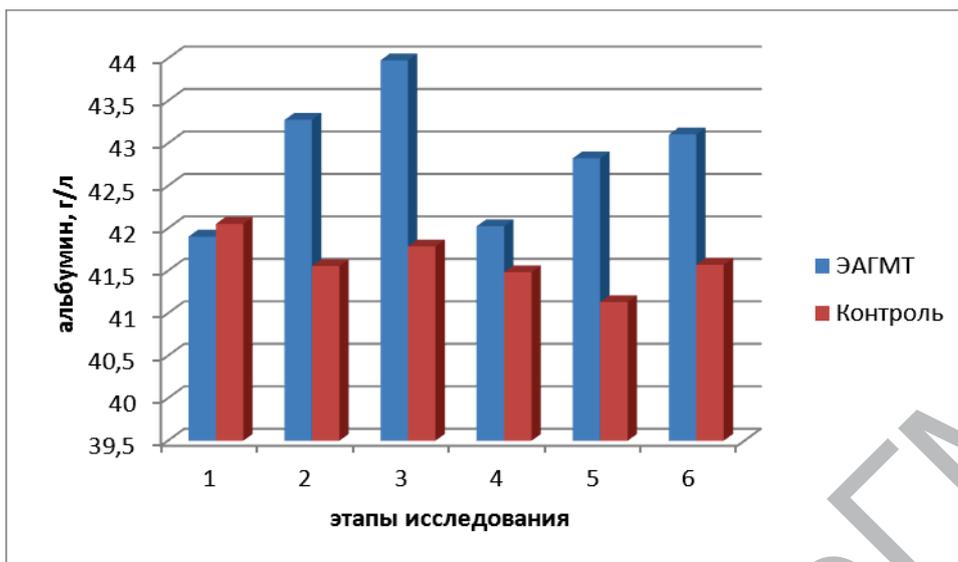


Рисунок 10.1. – Динамика уровня альбумина у пациентов в группах

Наблюдение за пациентами в контрольной группе выявило отрицательную направленность динамики альбуминемии. На I этапе наблюдения отмечалось незначительное снижение показателя (с $42,05 \pm 5,18$ г/л до $41,55 \pm 3,59$ г/л; $p=0,132$), и через месяц уровень альбумина составлял $41,78 \pm 3,38$ г/л, что в сравнении со стартовым значением также определяло тенденцию к уменьшению ($p=0,079$). После 4-месячного перерыва лабораторное тестирование подтвердило некоторое снижение концентрации альбумина: исходно – $41,48 \pm 4,19$ г/л, через две недели альбуминемия составляла $41,13 \pm 4,79$ г/л ($p=0,689$). Несмотря на то, что при контрольном измерении спустя месяц содержание альбумина было $41,57 \pm 3,89$ г/л, сравнение со стартовым значением ($42,05 \pm 5,18$ г/л) выявило статистически значимое снижение этого показателя ($p=0,039$; 95% ДИ: 1,7; 2,02) у пациентов контрольной группы.

Параллельно исследованию вариабельности альбумина как острофазного показателя проводилось динамическое наблюдение за уровнем общего белка крови в основной ($n=68$) и контрольной ($n=54$) группах пациентов. Стартовые значения общей протеинемии не имели статистически значимых различий ($p=0,458$): $68,97 \pm 5,04$ г/л – в основной и $69,71 \pm 5,93$ г/л – в контрольной группах. Динамика изменений данного показателя продемонстрирована на рисунке 10.2.

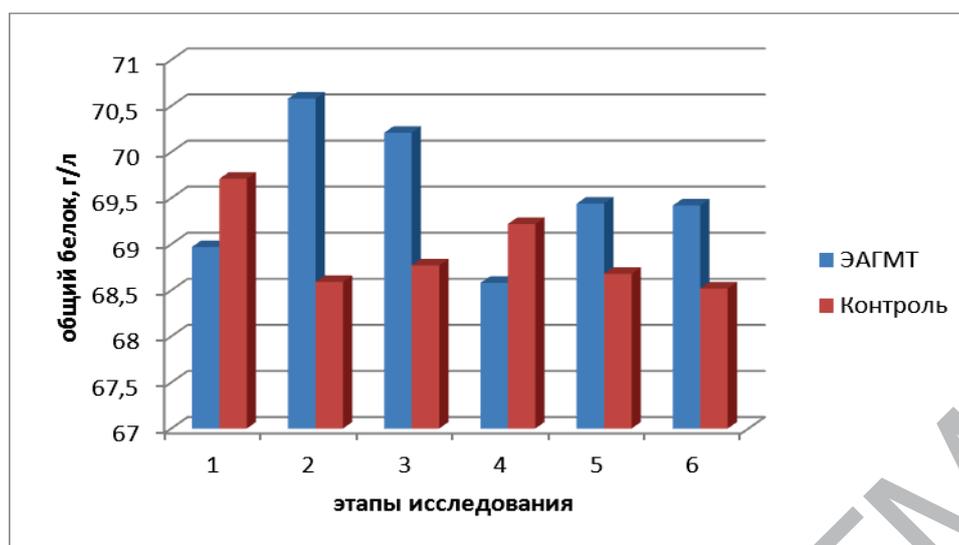


Рисунок 10.2. – Изменения концентрации общего белка крови в группах

После проведения 1-го курса ЭАГМТ отмечалось значимое повышение содержания общего белка – с $68,97 \pm 5,04$ г/л до $70,58 \pm 6,05$ г/л ($p=0,025$; 95% ДИ: 1,39; 1,79). Контрольное измерение через месяц было также более высоким в сравнении с исходным значением: $70,21 \pm 5,68$ г/л ($p=0,815$; 95% ДИ: 0,43; 0,89). После 2-го курса ЭАГМТ также проявилась тенденция к росту протеинемии: $68,58 \pm 5,27$ г/л – до ЭАГМТ и $69,44 \pm 6,10$ г/л – после курса ЭАГМТ ($p=0,481$). При контроле через месяц концентрация общего белка оставалась на уровне $69,42 \pm 5,49$ г/л, что в сравнении с исходным значением II этапа исследования также демонстрировало тенденцию к повышению уровня протеинемии ($p=0,346$). Анализ содержания общего белка крови у пациентов группы контроля выявил отрицательную направленность в динамике данного показателя: $69,71 \pm 5,93$ г/л – исходное значение; $68,59 \pm 6,07$ г/л – через две недели ($p=0,756$); $68,77 \pm 7,68$ г/л – через месяц ($p=1,000$; 95% ДИ: 1,46; 1,46). После четырехмесячного перерыва отмечался статистически значимый регресс протеинемии в течение двухнедельного наблюдения: с $69,22 \pm 5,32$ г/л до $68,68 \pm 6,76$ г/л ($p=0,039$; 95% ДИ: 1,19; 2,27). Отрицательная динамика сохранялась в течение последующего месяца. При контрольном измерении концентрация белка крови составляла $68,52 \pm 6,10$ г/л и в сравнении с исходным значением II этапа была ниже ($p=0,692$).

Следует отметить, что средние значения как плазменной концентрации альбумина, так и содержания общего белка крови у пациентов обеих групп находились в пределах физиологически допустимых величин на всем протяжении исследования. Регистрирова-

лась лишь разная направленность динамики в сравниваемых группах пациентов при анализе этих лабораторных критериев.

При проведении программного гемодиализа одним из факторов системного воспалительного повреждения выступает часто повторяющийся, длительный контакт крови с инородной поверхностью диализирующей мембраны и экстракорпорального контура в целом. Генерализация продуктов тканевого распада, иммунных комплексов и другие изменения гомеостаза, запускающие программу воспалительного ответа, с течением времени часто приводят к гипериммунному ответу. Использование достаточно биосовместимых мембран, в частности полисульфоновых, обладающих пониженной способностью к активации систем гемостаза и комплемента, как правило, не предотвращает развития признаков (по нескольким критериям) системного воспаления.

Высокое содержание IgE – маркера иммунного ответа на контакт крови с материалом диализного контура – отмечалось у некоторых пациентов и в данном исследовании: на старте наблюдения 13,2% пациентов из группы ЭАГМТ и 16,1% пациентов из группы контроля имели уровень IgE выше допустимых значений (таблица 10.2).

Таблица 10.2. – Вариабельность уровня Ig E на фоне МОК

Показатель	Основная группа, n=37: Me (25-75%)						Контрольная группа, n=24: Me (25-75%)					
	до 1-го курса МОК	после МОК	через 1 месяц	до 12-го курса МОК	после МОК	через 1 месяц	начало 1 этапа	через 2 недели	через 1 месяц	начало 12 эта- па	через 2 недели	через 1 месяц
Ig E, ЕД, г/л	26,5 (10,0- 98,0)	25,0 (10,0- 70,0)	25,0 (14,0- 112,0)	28,0 (10,0- 125,0)	25,0 (10,0- 99,0)	27,0 (10,0- 93,0)	38,0 (12,0- 110,0)	46,0 (12,5- 115,0)	48,0 (16,0- 130,0)	74,0 (20,0- 175,0)	75,0 (26,0- 212,0)	74,5 (30,0- 196,0)

Примечания –

- 1 – * – различия в сравнении с исходным этапом исследования статистически значимы ($p < 0,05$);
- 2 – # – по отношению к началу всего исследования ($p < 0,05$);
- 3 – ## – по отношению к другой группе на аналогичном этапе ($p < 0,05$)

Из представленных в таблице данных видно, что уровень IgE в начале исследования в основной и контрольной группах несколько различался, но данное различие не носило статистически значимого характера (Mann – Whitney U-Test, $p = 0,633$). Анализ полученных

результатов выявил тенденцию к снижению концентрации IgE после проведения как первого курса МОК ($p=0,223$), так и второго ($p=0,687$). Напротив, у пациентов группы контроля наблюдалось динамическое повышение уровня IgE, но картина отражала лишь тенденцию к повышению изучаемого показателя. Так, рост IgE с 38,0 (12,0-110,0) Ед. в начале наблюдения до 74,5 (30,0–196,0) Ед. к концу исследования не был статистически значимым ($p=0,674$), но отражал постепенное повышение степени гипериммунизации при частом и длительном контакте крови пациентов с инородным материалом экстракорпорального контура.

Доказанное раннее уменьшение уровня клеточного апоптоза под воздействием МОК может быть объяснено устойчивостью клеточных элементов к факторам индукции апоптоза под влиянием переменного МП, а также уменьшением интенсивности самих факторов. Возможно, подобным образом достигнута стабилизация и тенденция к снижению концентрации показателей гипериммунизации. При хроническом системном воспалении происходит формирование относительного компенсированного равновесия между действием повреждающего фактора и СВР, с одной стороны, и буферными системами противовоспалительной резистентности, с другой (вариант развития – «застревание»). Использование периодически повторяющихся курсов МОК у пациентов с ХБП, возможно, тормозит развитие феномена вторичного повреждения и, в особенности, микроциркуляторных расстройств в жизненно важных органах и тканях. Эти процессы реализуются как на уровне отдельных клеток, так и организма в целом. Таким образом, предположительно, происходит адаптация клеточного стресса к факторам микроповреждения и эксайтотоксичности.

10.2 Влияние магнитной обработки крови на артериальное давление у пациентов с хронической болезнью почек при проведении процедуры гемодиализа

Высокое или низкое СиАД и высокое ДиАД после сеанса ГД являются предикторами летального исхода у пациентов с тХБП. В этой связи исследование влияния ПГД и ЭАГМТ на компоненты АД у данной категории пациентов является актуальным, а поддержание адекватной гемодинамики во время процедуры ГД имеет важное значение в комплексной почечно-заместительной терапии.

В ходе анализа компонентов АД (СиАД и ДиАД), обследуемые обеих групп были предварительно поделены на подгруппы в зависимости от уровня додиализного АД: 1) с АД < 130/80 мм рт. ст. (пациенты с наиболее частой додиализной и интрадиализной гипотонией) и 2) с АД > 140/90 мм рт. ст.

Додиализное среднее значение СиАД в подгруппе условной «гипотензии» у пациентов основной (n=18) и контрольной (n=20) групп (рисунок 10.3) почти не различалось: 120,8±9,7 мм рт. ст. и 118,8±12,1 мм рт. ст., соответственно (p=0,566). Последующие почасовые измерения СиАД в ходе процедуры ГД в контрольной и основной группах также статистически не различались, имея одинаковую динамику. Однако после проведения курса ЭАГМТ зафиксировано менее выраженное падение СиАД во время сеанса ГД. Так, последнее измерение по завершению процедуры ГД было: до лечения с помощью ЭАГМТ – 101,1±12,1 мм рт. ст., после ЭАГМТ – 114,4±7,8 мм рт. ст. (p<0,01; 95% ДИ: 11,2; 15,4). В группе контроля спустя аналогичный промежуток времени (то есть через 2 недели) динамика СиАД в ходе ГД сохранялась прежней. Кроме того, додиализное СиАД снизилось с 118,8±12,1 мм рт. ст. до 114,8±11,1 мм рт. ст. (p=0,028; 95% ДИ: 3,5; 4,5).

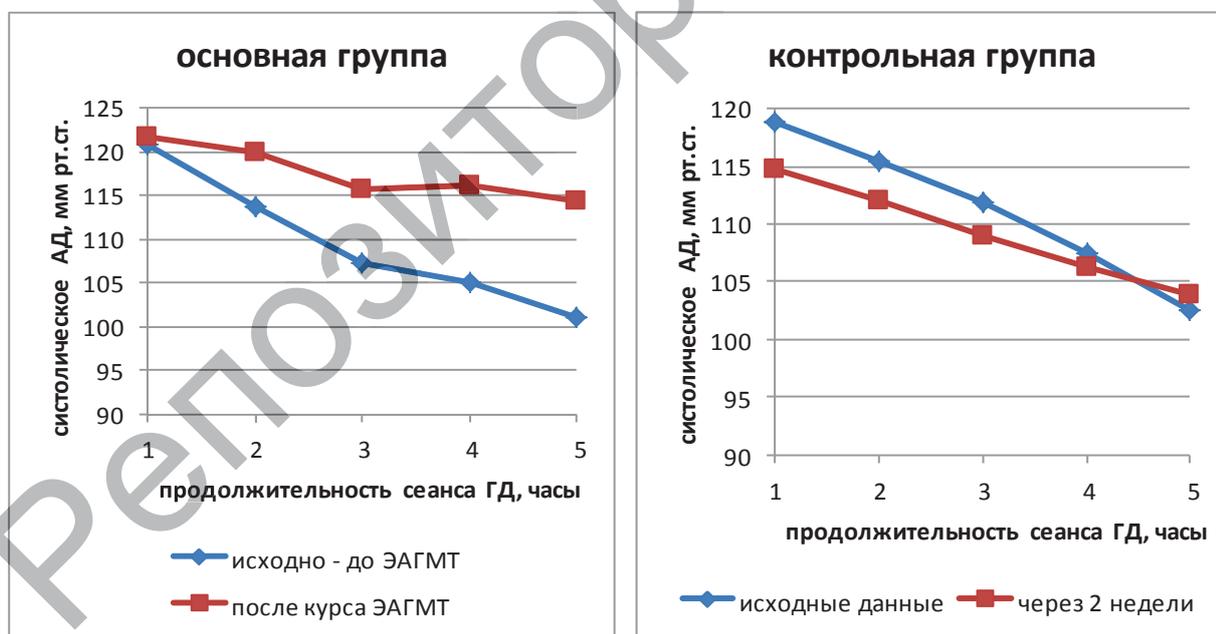


Рисунок 10.3. – Динамика систолического АД во время сеанса гемодиализа у пациентов в наблюдаемых группах при исходном АД < 130/80 мм рт. ст.

Стартовые значения ДиАД в группах среди пациентов условной «гипотензии» практически не различались: 75,3±7,9 мм рт. ст. – в основной группе и 72,3±7,0 мм рт. ст. – в контрольной (p=0,219).

Первоначально динамика изменений параметра при проведении сеанса ГД также была сходной, а конечные измерения по окончании ГД не имели значимых различий в группах: $63,3 \pm 6,2$ мм рт. ст. – в основной группе и $66,8 \pm 4,9$ мм рт. ст. – в контрольной ($p=0,067$), что отражено на рисунке 10.4. После проведения комплексной интенсивной терапии с включением ЭАГМТ у пациентов регистрировались более высокие значения ДиАД в ходе ГД по сравнению с первоначальными, что обеспечило меньшее падение ДиАД к окончанию сеанса ГД. Если додиализные уровни ДиАД на старте исследования ($75,3 \pm 7,9$ мм рт. ст.) и перед проведением курса ЭАГМТ ($75,8 \pm 4,3$ мм рт. ст.) не различались ($p=0,726$; 95% ДИ: $-1,26$; $2,37$), то последние значения ДиАД по завершению ГД имели значимые различия: до ЭАГМТ – $63,3 \pm 6,2$ мм рт. ст., после курса ЭАГМТ – $69,4 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($p=0,001$; 95% ДИ: $6,0$; $6,2$).

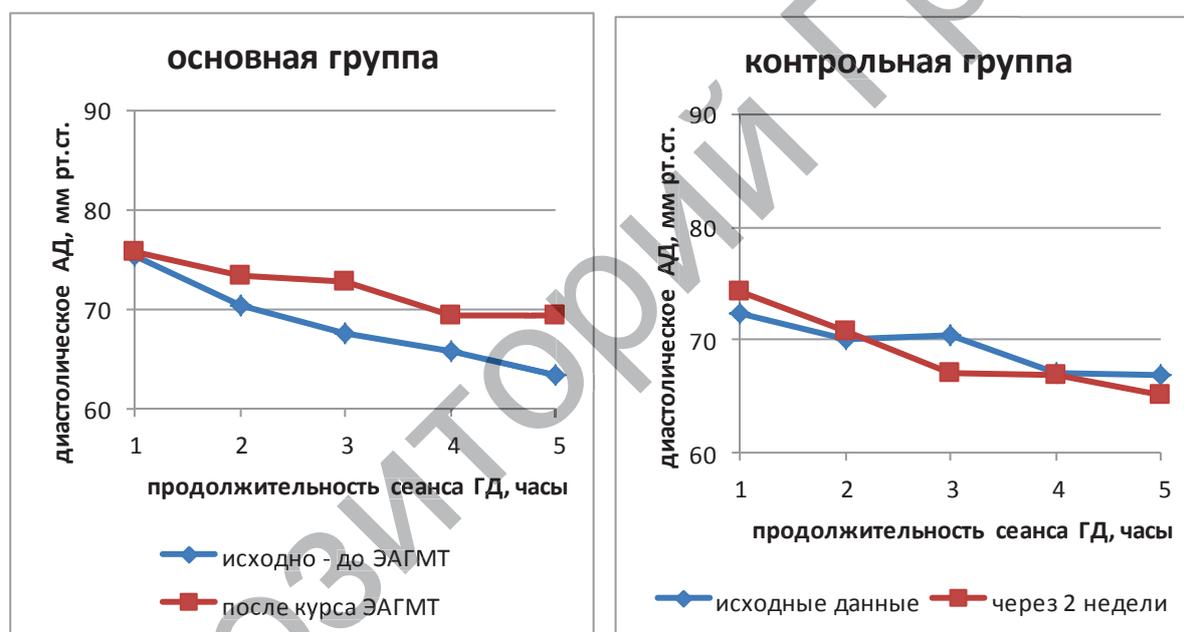


Рисунок 10.4. – Динамика диастолического АД во время сеанса гемодиализа у пациентов в группах при исходном АД $<130/80$ мм рт. ст.

Динамика ДиАД при проведении ГД в группе контроля, как изначально, так и спустя 2 недели, была сходной. Додиализное ДиАД на старте наблюдения ($72,3 \pm 7,0$ мм рт. ст.) и через 2 недели ($74,3 \pm 6,5$ мм рт. ст.) не имели значимых различий ($p=0,163$). Завершающие показатели к концу процедуры ГД также почти не различались и были, соответственно, $66,8 \pm 4,9$ мм рт. ст. и $65,0 \pm 4,3$ мм рт. ст. ($p=0,090$).

Интрадиализная артериальная гипотензия встречается в 20-40% сеансов ПГД. Наиболее часто она представляет серьезную проблему

при лечении пожилых и пациентов с большой продолжительностью лечения методом ПГД. Физиологический ответ на ультрафильтрацию, уменьшающую внутрисосудистый объем, вызывает поступление в циркуляцию интерстициальной жидкости для восполнения образующегося дефицита. При несбалансированном поступлении вступают в действие дополнительные механизмы компенсации, включающие повышение активности ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, ЧСС и сосудистого тонуса, увеличение содержания катехоламинов в плазме, венозного возврата вследствие перераспределения артериального кровотока (т.е. снижение кожной и спланхической циркуляции – феномен De Krogh-Jaeger) и, возможно, активной веноконстрикции. Наряду со снижением сердечного выброса, неадекватной вазоконстрикцией и нарушением сердечной деятельности причиной интрадиализной гипотонии может быть также истощение резерва симпатoadреналовой и гипоталамоадренортикоидной систем.

Выраженное снижение АД во время сеанса ГД может усиливать симптоматику сердечной недостаточности и вызывать неврологические, диспептические расстройства. Важность профилактики синдиализной гипотонии определяется также и негативным влиянием последней на кровоток через гемодиализатор, определяя адекватность ПГД.

Артериальную гипертензию наблюдают у подавляющего большинства пациентов с тХБП, находящихся на лечении ПГД. Чаще всего АГ носит объёмзависимый характер: основным фактором, ответственным за артериальную гипертензию, является задержка натрия и воды. У большинства пациентов после подключения ГД и удаления избытка жидкости отмечается нормализация АД. Недостаточность вазодилатационного ответа на состояние гиперволемии у пациентов на ПГД связана с избытком сосудосуживающих факторов (повышение активности симпатической и ренин-ангиотензиновой системы, избыток эндотелина, эндогенных ингибиторов NO-синтазы, плазменного кортизола и др.) или дефицитом сосудорасширяющих факторов. При коррекции гипергидратации в ходе ГД избыточная ультрафильтрация чревата выраженной гипотонией с возможностью развития серьезных осложнений (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, мезентериальная ишемия).

Проведен анализ интрадиализного изменения АД у 72% пациентов основной (n=47) и 68% пациентов контрольной (n=42)

групп, которые имели додиализную и преимущественно интрадиализную АГ (чаще в первой половине сеанса ГД).

Первоначальная динамика СиАД в группах была весьма сходной. Стартовые значения СиАД незначимо различались: $158,6 \pm 12,0$ мм рт. ст. – в основной группе и $154,0 \pm 9,5$ мм рт. ст. – в контрольной ($p=0,052$). После ГД зарегистрированное СиАД в основной группе составляло $128,9 \pm 9,3$ мм рт. ст., в группе контроля – $127,9 \pm 11,3$ мм рт. ст. ($p=0,622$). Указанные изменения представлены на рисунке 10.5. Включение курса ЭАГМТ повлияло на изменчивость СиАД в течение сеанса ГД: вариабельность СиАД находилась в более узких пределах. При этом додиализный уровень показателя значимо снизился – с $158,6 \pm 12,0$ мм рт. ст. до $153,0 \pm 12,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$; 95% ДИ: 5,56; 5,72), а значение в конце ГД оставалось приемлемо высоким: повышение с $128,9 \pm 9,3$ мм рт. ст. до $134,1 \pm 6,2$ мм рт. ст. ($p=0,002$; 95% ДИ: 4,29; 6,13). В группе контроля направленность динамики СиАД во время процедуры ГД через 2 недели не изменилась по сравнению с первоначальной.

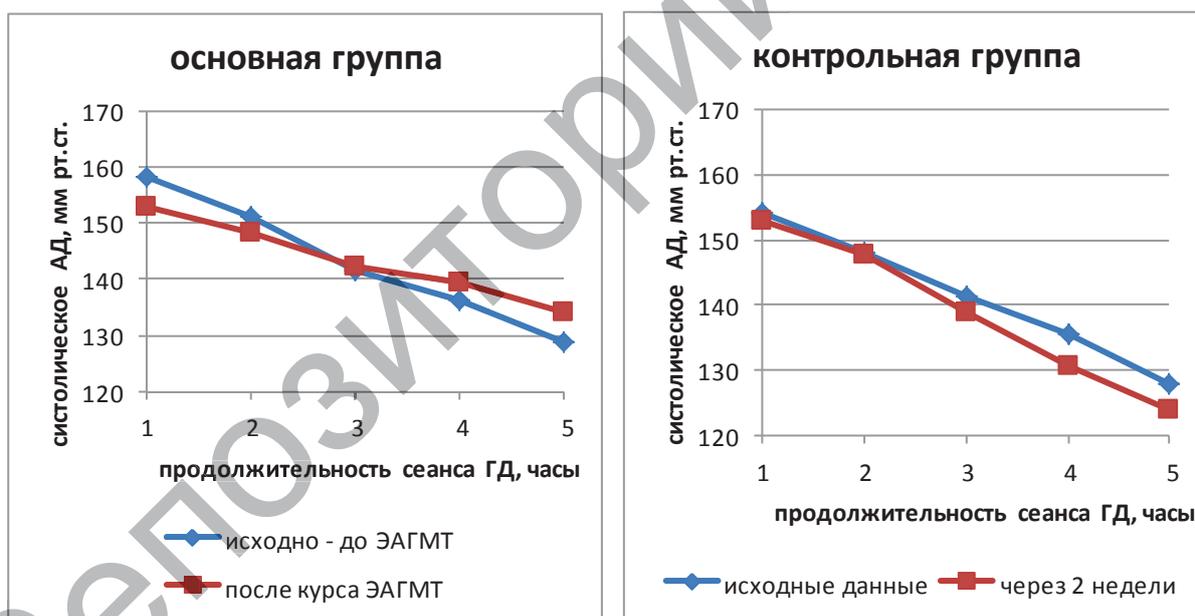


Рисунок 10.5. – Динамика систолического АД во время сеанса гемодиализа у пациентов основной и контрольной групп при додиализном АД >140/90 мм рт. ст.

Додиализное СиАД оставалось почти прежним ($152,9 \pm 9,1$ мм рт. ст. в сравнении со стартовым – $154,0 \pm 9,5$ мм рт. ст.; $p=0,236$), а конечное значение при завершении сеанса ГД уменьшилось с $127,9 \pm 11,3$ мм рт. ст. до $123,8 \pm 10,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$; 95% ДИ: 4,68; 4,92).

Сходными были изменения в отношении вариабельности ДиАД среди пациентов с АГ (рисунок 10.6). Средние значения стартового ДиАД в группах статистически значимо не различались: $99,0 \pm 8,1$ мм рт. ст. – в основной и $96,0 \pm 7,3$ мм рт. ст. – в контрольной ($p=0,063$) группах. Первоначальная динамика параметра в группах была однонаправленной и имела сходство. Однако включение курса ЭАГМТ внесло некоторые изменения. Так, додиализный уровень ДиАД после ЭАГМТ снизился с $99,0 \pm 8,1$ мм рт. ст. до $89,5 \pm 10,1$ мм рт. ст. ($p < 0,01$; 95% ДИ: 8,95; 10,19), а с течением времени в ходе ГД имел меньшее снижение. Завершающее значение ДиАД к концу ГД после включения ЭАГМТ составляло $76,1 \pm 9,4$ мм рт. ст., что было несколько большим в сравнении с аналогичным показателем до подключения ЭАГМТ ($74,3 \pm 8,5$ мм рт. ст.; $p=0,368$). Изменяемость ДиАД в течение сеанса ГД у пациентов группы контроля как первоначальная, так и спустя 2 недели наблюдения, практически не имела различий. Додиализное ДиАД на старте исследования ($96,0 \pm 7,3$ мм рт. ст.) и через 2 недели ($93,5 \pm 6,5$ мм рт. ст.) значимо не различались ($p=0,064$).

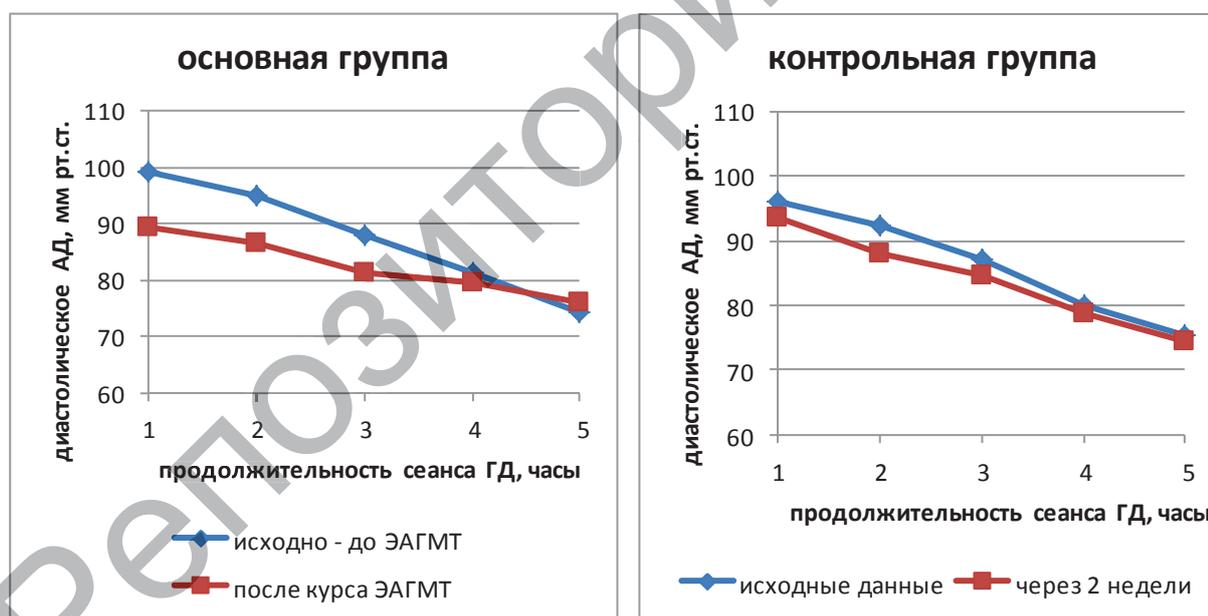


Рисунок 10.6. – Динамика диастолического АД во время сеанса гемодиализа у пациентов основной и контрольной групп при додиализном АД >140/90 мм рт. ст.

Уровень ДиАД в конце процедуры ГД также имел сходство: $75,4 \pm 6,5$ мм рт. ст. и $74,3 \pm 7,5$ мм рт. ст., соответственно ($p=0,183$).

Потенцирование детоксикационного эффекта ПГД с помощью ЭАГМТ, возможно, является одной из причин стабилизации АД. Повышение элиминации уремических токсинов (возможно, в том числе асимметричного и симметричного D-метиларгинина, эндотелина, конечных продуктов гликирования, гомоцистеина и др.) с параллельным снижением образования их на фоне регресса СВР гипотетически устраняют дисбаланс между избытком сосудосуживающих и дефицитом сосудорасширяющих факторов. При этом возможно снижение агрессивного воздействия эндотоксина на сосудистую стенку и миокард. Например, в силу доказанного ранее улучшения микроциркуляции, повышения кислородтранспортной функции крови при ЭАГМТ уменьшается ишемия мышц и, как следствие этого, – выброс аденозина, который является сильным вазодилататором. Доказанный в ходе данного исследования стресс-лимитирующий эффект ЭАГМТ в отношении стероидогенного влияния процедуры ГД – важная составляющая позитивного воздействия комплексной интенсивной терапии на интрадиализную гемодинамику пациентов. Взаимосвязь плазменного содержания кортизола и АД подтверждает и тот факт, что большинство пациентов с тХБП (особенно пожилого возраста) и длительным стажем лечения на ПГД (более 5 лет) часто имеют низкий уровень АД и присутствие значимого снижения кортизолемии в ходе сеанса ГД.

Надо полагать, что потенцирование детоксикации и интрадиализная стабилизация АД при использовании ЭАГМТ – двусторонний процесс. Стабильная гемодинамика в ходе сеанса ГД обеспечивает достаточный кровоток через гемодиализатор, исключая преждевременное завершение процедуры ПГД вследствие опасных осложнений. Увеличение продолжительности сеанса ГД позволяет достигать адекватной ультрафильтрации при более стабильной гемодинамике, что повышает элиминацию среднемолекулярных токсинов с низким клиренсом и веществ, медленно переходящих из тканей в сосудистое русло, например фосфаты.

Данные настоящего исследования изменчивости АД у пациентов на ПГД с включением МОК не расходятся с результатами более ранних исследований воздействия магнитного поля на кровь. Стабилизация гемодинамических параметров после применения комплексной интенсивной терапии с использованием магнитной обработки крови могла происходить на фоне улучшения реологии крови, снижения выраженности эндотоксикоза и агрессивного воздей-

ствия эндотоксинов на сердечную мышцу, непосредственного влияния магнитного поля на сосудистую стенку и улучшения кислородтранспортной функции крови.

10.3 Выводы по главе 10

1. На фоне воздействия магнитной обработки крови у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих программный гемодиализ, имеет место уменьшение системной воспалительной реакции, что проявляется снижением уровня С-реактивного белка.
2. При включении процедур магнитной обработки крови в комплекс лечения во время программного гемодиализа у пациентов с ХБП происходит стабилизация артериального давления.

Глава 11

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И КРИТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ДИСРЕГУЛЯЦИЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОЧИЩЕНИЮ КРОВИ

11.1 Анализ выживаемости пациентов с сепсисом при проведении разных методов экстракорпоральной детоксикации

Проанализирована выживаемость пациентов в следующих группах:

Группа 1 – использован стандартный протокол лечения без ЭОК.

Группа 2 – использован стандартный протокол лечения с ПФ.

Группа 3 – использован стандартный протокол лечения с применением гемоперфузии через гемосорбент «Овосорб».

Группа 4 – использован стандартный протокол лечения с применением гемоперфузии через «Овосорб» с МОК.

Группа 5 – использован стандартный протокол лечения с применением гемокарбоперфузии через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф».

Для интерпретации результатов исследований, представленных в вышеприведенных главах, нами представилось важным оценить летальность пациентов, а также сравнить ее в группах пациентов в зависимости от типа интенсивной терапии (таблица 11.1). Анализ длительности пребывания в отделении анестезиологии и реанимации выявил, что достоверно наиболее низкий койко-день в сравнении с таковым в группе 1 отмечен в группе, где в комплекс интенсивной терапии была включена антипротезиназная гемоперфузия ($7,1 \pm 3,1$), а также в группе ГП и МОК ($7,1 \pm 5,4$) ($p < 0,05$).

При использовании гемокарбоперфузии у пациентов группы 5 ($9,0 \pm 6,0$) такой статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 11.1. – Длительность пребывания пациентов ОАР и летальность в зависимости от вида интенсивной терапии

Исследуемый параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Длительность пребывания в ОАР, М±SD	10±6,2	8,5±3,6	7,1±3,1*	7,1±5,4*	9,0±6,0
Летальность, %	22,5	50,0*	16,8*	12,5*	22,2

Примечание – * – $p < 0,05$ в сравнении с группой 1

С целью сравнения исхода заболевания в зависимости от вида лечения и времени проанализирована выживаемость с анализом кривых Каплана-Майера, графическое представление которого приведено на рисунке 11.1.

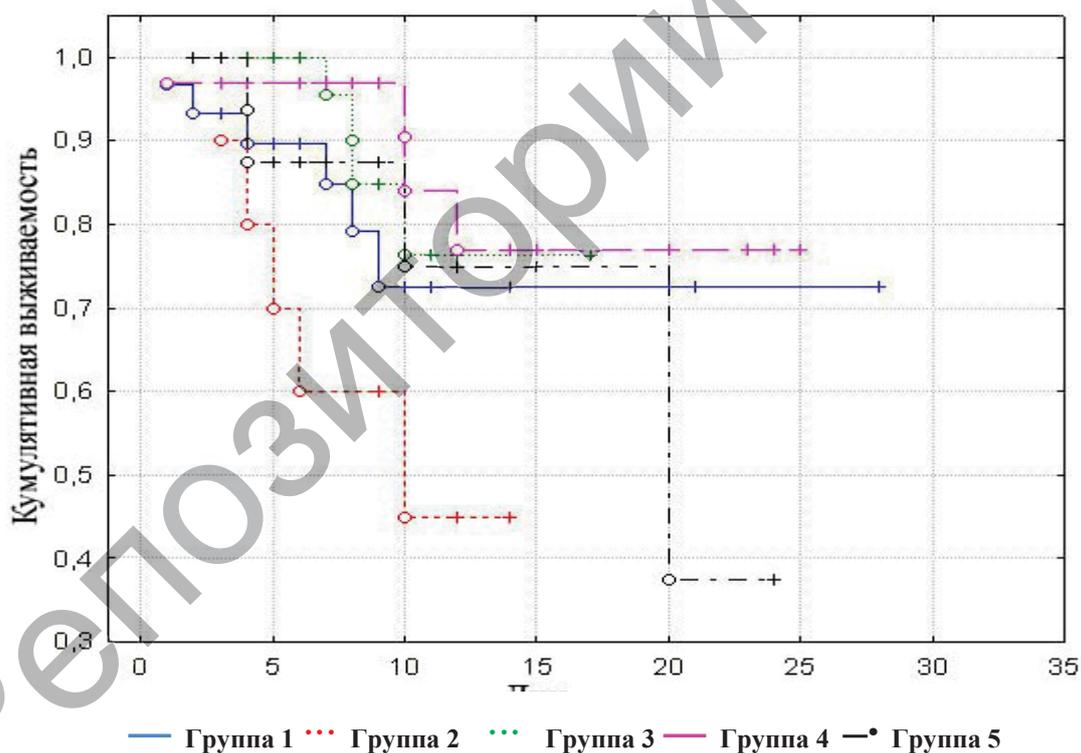


Рисунок 11.1. – Кумулятивная выживаемость Каплана-Майера пациентов с сепсисом в зависимости от вида лечения

Кривые выживаемости в группах построены методом Каплана – Майера с использованием многовыборочного критерия Гехана – Вилкоксона и дальнейшим попарным сравнением выживаемости в

группах тестом Гехана – Вилкоксона. Каждая «ступень» на кривой выживаемости отражает летальный исход пациента, после чего процент выживших пациентов на графике уменьшается. Отмечена статистически значимое различие между выживаемостью в группах пациентов с сепсисом при проведении разных видов терапии (хи-квадрат =14,1; df=4; p=0,0069). При дальнейшем попарном сравнении выживаемости с помощью теста Gehan,s-Wilcoxon выявлено достоверное различие между группой 1 и группой 3 (p=0,031), а также между группой 1 и группой 4 (p=0,045). Статистически значимого различия выживаемости между группами 1 и 5 не обнаружено (p=0,6). Функция выживания в группах 3 и 4 уменьшается медленнее, чем в группе 1. При сравнении различий выживания между группами 4 и 5 выявлено уменьшение летальности в группе с применением МОК (на 4,3%). Таким образом, пациенты с сепсисом, которым проводится антипротеиназная гемоперфузия, имеют больше шансов на выживание, особенно в первые несколько суток нахождения в ОАР, у пациентов же, в комплекс детоксикации которым включена МОК, эти шансы еще более высоки.

11.2 Выживаемость пациентов с сепсисом и полиорганной дисфункцией при проведении низкопоточных методов почечно-заместительной терапии с мониторингом PiCCO и магнитной обработкой крови

Анализ выживаемости (рисунок 11.2) изучен в двух группах пациентов: с использованием PiCCO и без его применения во время процедур CVVHF/CVVHDF. При сравнении этого показателя с помощью теста Gehan's-Wilcoxon выявлено достоверное различие между группами (p=0,01743). Лучшую выживаемость показали пациенты группы, в которой был использован мониторинг PiCCO вплоть до 29 дня.

Функция выживаемости в этой группе уменьшалась медленнее в сравнении с другой группой пациентов. После 30-го дня выживаемость пациентов практически сравнялась между группами и в конечном счете в одной и другой группах цифра летальности была одинаковой и составила 33,3%. Однако в более поздний период она была предопределена другими факторами, характерными для пациентов, длительно пребывающих в критическом состоянии, – гнойно-септическими осложнениями, связанными с мультирезистентной микробной флорой.

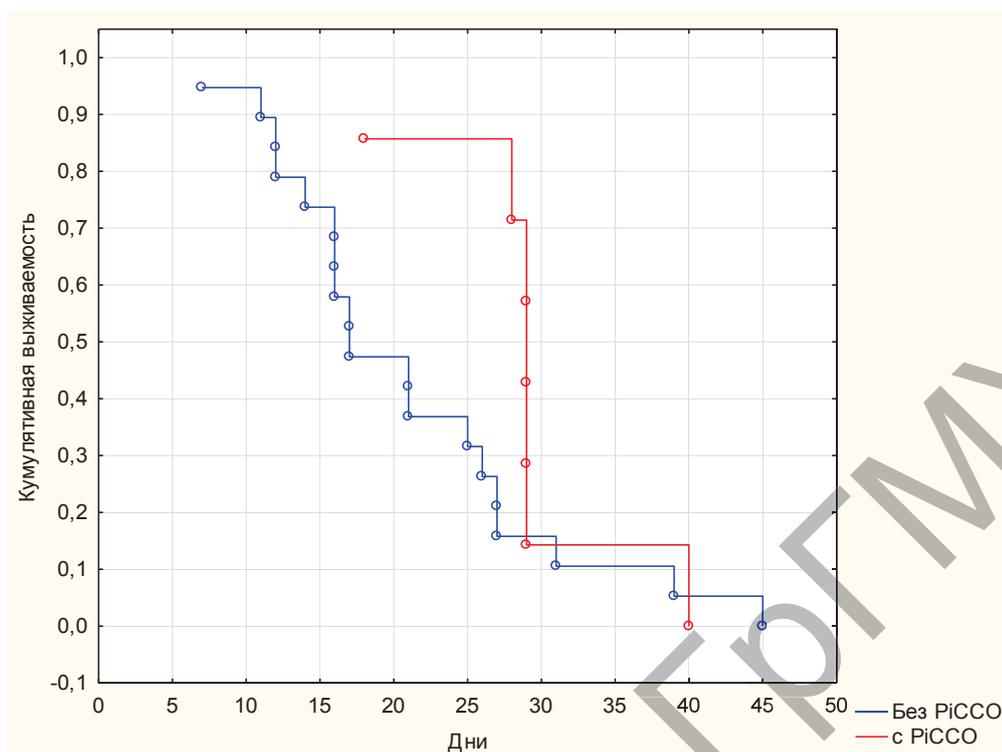


Рисунок 11.2. – Кумулятивная выживаемость Каплана-Майера у пациентов с сепсисом и полиорганной дисфункцией при проведении мониторинга PiCCO при продленных методах ПЗТ

Анализу выживаемости подверглись также пациенты двух других групп: с применением МОК во время CVVHF/CVVHDF и без его использования (рисунок 11.3).

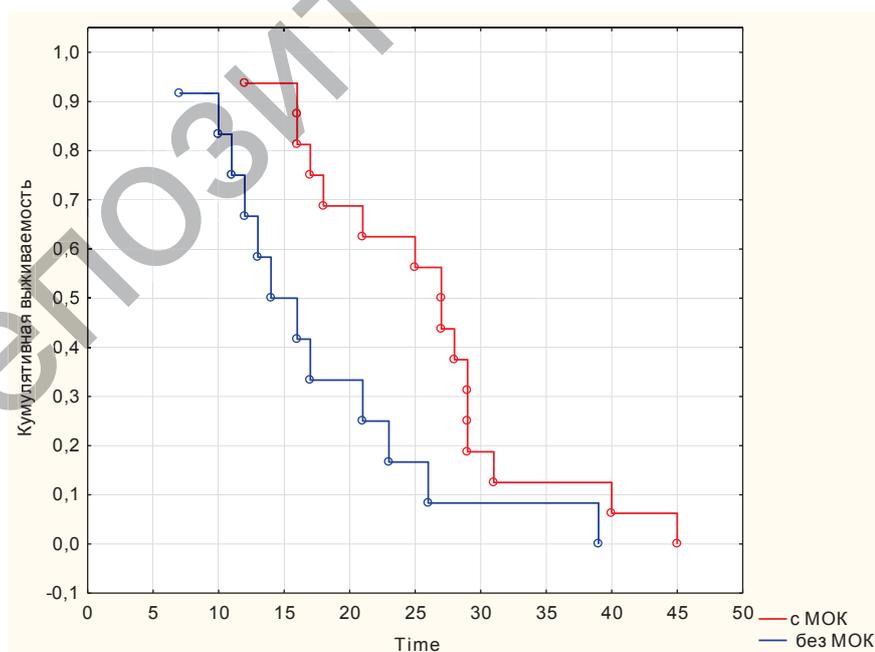


Рисунок 11.3. – Кумулятивная выживаемость Каплана-Майера у пациентов с сепсисом и полиорганной дисфункцией при проведении МОК

При анализе влияния магнитной обработки крови на выживаемость пациентов с сепсисом и СПОН выявлено, что функция выживаемости медленнее уменьшалась в группе пациентов, в интенсивную терапию которых было включено омагничивание крови (рисунок 11.3). Различия показателя в группах наблюдения были статистически значимыми (тест Gehan's-Wilcoxon, $p=0,01054$). Конечные точки выживаемости показали следующий результат: в группе пациентов, которым включили в лечение МОК, выжили 40,7% пациентов, в группе, где МОК не применялся – 20%.

11.3 Анализ выживаемости пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на программном гемодиализе

С целью прогнозирования частоты летального исхода зачастую используют понятие функции риска смерти, т.е. вероятности того факта, что пациента ожидает летальный исход в следующем диапазоне наблюдения. Различия функции риска в группах пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе, демонстрируют графики на рисунках 11.4 и 11.5.

График функции риска наступления летального исхода у пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе, которым проводилась терапия МОК (основная группа) показывает, что в первые 23 месяца лечения риск летального исхода незначительный (до 2,5%). Этот уровень сохраняется вплоть до 40-го месяца наблюдения, после чего риск вероятности летального исхода значительно увеличивается.

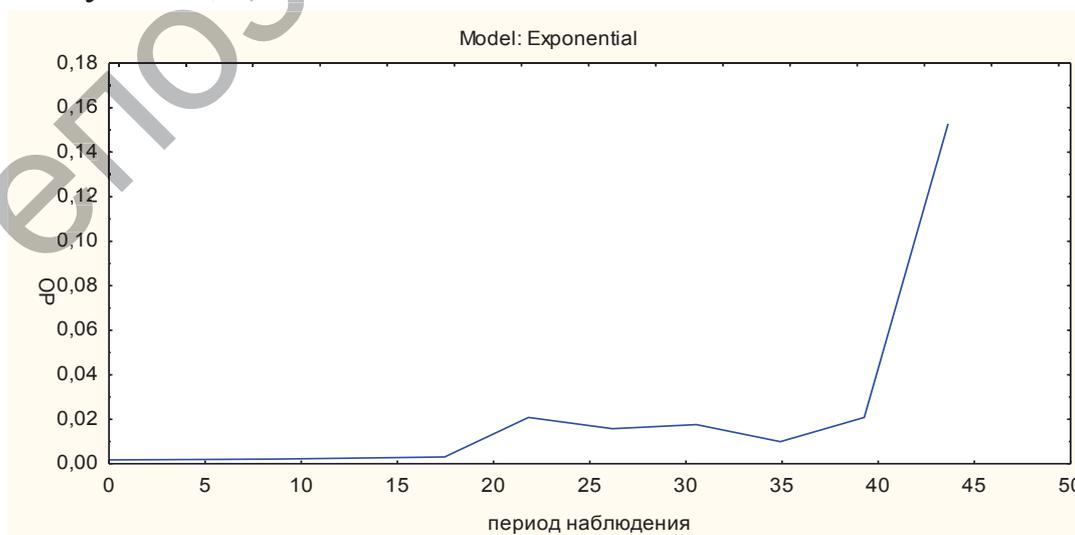


Рисунок 11.4. – График функции риска смерти в группе пациентов, находящихся на ХПГД и получивших терапию МОК

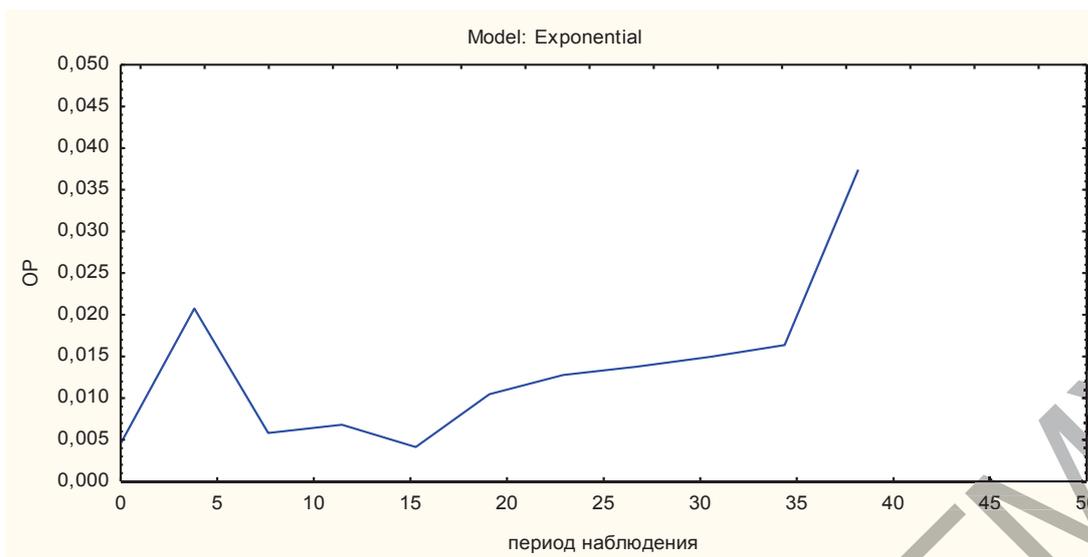


Рисунок 11.5. – График функции риска смерти в группе пациентов, находящихся на ХПГД и не получивших терапию МОК

График функции риска наступления смерти у пациентов группы, находящихся на хроническом программном гемодиализе, которым не проводилась терапия МОК (контрольная группа) демонстрирует, что в первые 4 месяца риск смерти увеличивается до 2,1%, затем несколько снижается, а спустя 16 месяцев наблюдения вновь возрастает, значимо повышая летальные риски (до 40%) с 36-го месяца наблюдения. Таким образом, периодическое включение терапии МОК в комплекс лечения пациентов, получающих ХПГД, является фактором, сдерживающим вероятность летального исхода.

Кроме того, значимым фактором влияния разных видов лечения пациентов с эндогенной интоксикацией, обусловленной уремией, является показатель выживаемости.

Анализ точных интервалов времени до наступления определенного исхода в каждом наблюдении позволил изучить выживаемость пациентов в группе пациентов, которым проводилась магнитная обработка крови и в которой она использована не была. Дана оценка вероятности того, что пациент останется живым к концу наблюдения после начала исследования. Как и предыдущих группах наблюдения, кумулятивная выживаемость оценивалась по методу Каплана – Майера (рисунок 11.6).

Кумулятивная выживаемость Каплана – Майера показала изменение процента умерших в двух изучаемых группах за 50 месяцев наблюдения. Количество пациентов на начало наблюдения принималось за 100%. Так, функция выживаемости в группе паци-

ентов, получающих комбинацию ХПГД и МОК, не уменьшалась на начальном участке времени по сравнению с контрольной группой. Пациенты, получавшие периодические курсы МОК, имели 100% выживаемость в течение первых 23 месяцев. Выживаемость зависела как от числа умерших в данный момент, так и от общего числа пациентов, находящихся в этот момент времени под наблюдением. Однолетняя выживаемость в основной группе составила 1,0 (100%), в контрольной – $0,89 \pm 0,04$ (89% от общего количества пациентов группы), двухлетняя выживаемость – $0,94 \pm 0,04$ (94%) и $0,79 \pm 0,07$ (79%), трёхлетняя выживаемость – $0,79 \pm 0,07$ (79%) и $0,71 \pm 0,08$ (71%), соответственно.

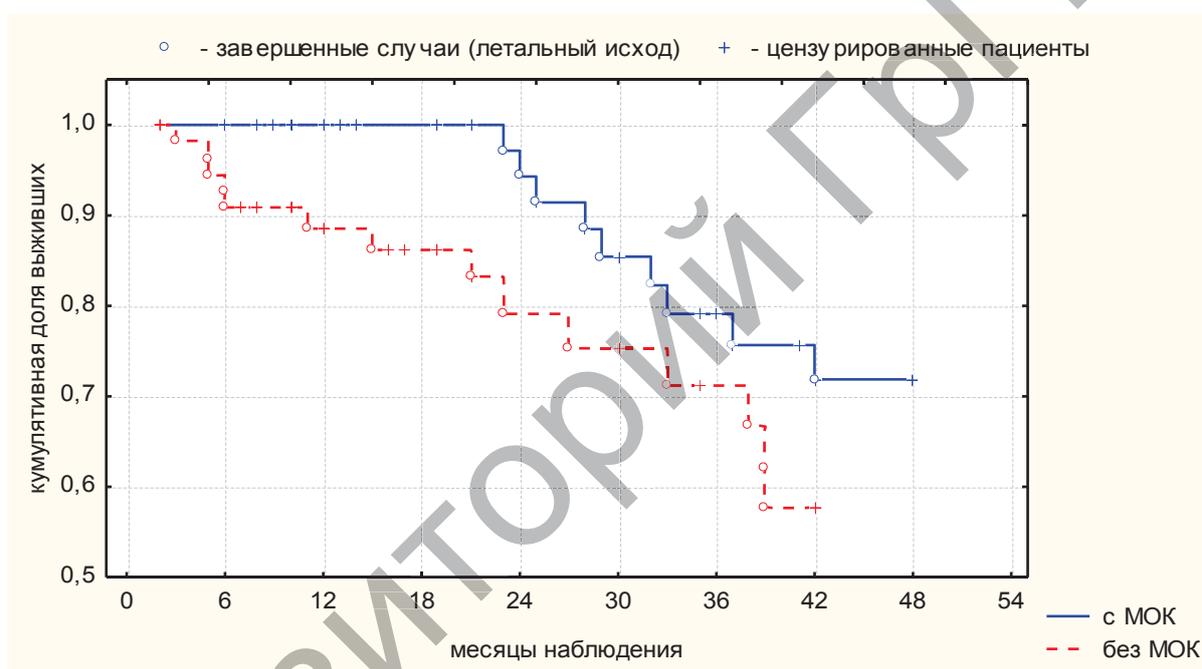


Рисунок 11.6. – Кумулятивная выживаемость Каплана – Майера в группах пациентов, получающих ХПГД с МОК или без таковой

На момент завершения исследования выживаемость пациентов основной группы была $0,72 \pm 0,08$ (72%), в группе контроля – $0,58 \pm 0,09$ (58%). Различия показателя в основной и контрольной группах наблюдения были статистически значимыми (Gehan's Wilcoxon Test, $p=0,011$).

11.4 Выводы по главе 11

1. Использование плазмафереза в комплексной терапии демонстрирует максимальные цифры летальности пациентов с сепсисом; повышенную летальность показывает группа пациен-

тов, в лечение которых была включена гемокарбоперфузия либо методы ЭОК не проводились. Применение антипротеиназной гемоперфузии в комплексе лечения ведет к уменьшению летальности пациентов, а комбинация антипротеиназной гемоперфузии с МОК в комплексной терапии показали максимальную выживаемость пациентов с сепсисом.

2. Проведение длительных методик ПЗТ при сепсисе (CVVHF/CVVHDF) показало более высокие цифры выживаемости при использовании во время длительных процедур мониторинга гемодинамики и гидробаланса PiCCO; в случае отсутствия такого рода мониторинга применение МОК во время процедуры позволяет снизить летальность пациентов.
3. Включение магнитной обработки крови в комплексную терапию пациентов с ХБП, получающих хронический программный гемодиализ, повышает их выживаемость и снижает летальные риски.

Глава 12

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТНОЙ ОБРАБОТКИ КРОВИ ПРИ СЕПСИСЕ И КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ДИСРЕГУЛЯЦИЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Действие переменного МП носит неспецифический характер и связано с изменением активности регуляторных систем организма [6]. И несмотря на известные, уже доказанные механизмы влияния магнитных полей на организм человека, наше исследование позволило углубиться в молекулярные механизмы эффектов переменного магнитного поля при сепсисе и эндогенной интоксикации.

На основании исследований, приведенных выше, установлено, что методы экстракорпорального очищения крови в комплексе интенсивной терапии сепсиса позволяют элиминировать из крови избыток воспалительных медиаторов. Однако из всех методов ЭОК антипротеиназная гемоперфузия приводит к наиболее эффективно-му снижению пиковых концентраций воспалительных цитокинов в крови. Применение магнитной обработки крови ведет к усилению процессов элиминации воспалительных цитокинов с помощью гемосорбции, что выражается в наиболее низких концентрациях указанных цитокинов. Кроме того, включение в комплекс экстракорпоральной детоксикации МОК ведет к увеличению концентрации противовоспалительного IL-10, что само по себе способствует подавлению синтеза воспалительных цитокинов и активности макрофагов. Схожая динамика отмечена и в других исследованиях у пациентов с инфарктом миокарда [11, 30]. Авторы показали, что применение МОК в комбинации со стандартным медикаментозным лечением приводит к снижению уровней цитокинов MCP-1 и IL-6, что также подтверждает выраженное противовоспалительное действие данной методики.

В наших исследованиях установлено, что уровень гомоцистеина и цистеина в плазме крови пациентов с сепсисом заметно повышен. При этом использование интенсивной медикаментозной терапии без ЭОК, а также применение плазмафереза и гемокарбоперфузии не ведет к уменьшению их концентрации. При большом количестве гомоцистеина происходит накопление SAH и ингибирование метилтрансферазных реакций, что является одним из механизмов негативного действия гомоцистеина [215,

325]. При этом использование антипротеиназной гемоперфузии как изолированно, так и в комбинации с МОК ведет к нормализации уровней гомоцистеина и цистеина в крови пациентов с сепсисом. Это приводит к ослаблению воздействия процессов метилирования ДНК и протеинов, снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, уменьшению оксидативного стресса и снижению апоптоза/некроза клетки [32].

Такая же динамика имела место и при анализе концентрации конечных продуктов обмена оксида азота – нитратов/нитритов у пациентов с сепсисом, которая заключалась в максимальном уменьшении уровней данных продуктов у пациентов этих же групп. Часто оксид азота становится провоспалительным и цитотоксическим фактором при взаимодействии с кислородом и образованием пероксинитрита, который вызывает повреждение тканей, индуцирует мутации и повреждение ДНК, а также участвует в реализации окислительного стресса [92]. При такого рода воздействии при сепсисе на фоне уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов снижается активация индуцибельной NO синтазы, в результате чего уменьшается уровень оксида азота, нивелируя как его прямое повреждающее действие на эндотелий, так и его прямые токсические эффекты [92].

Применение большинства методов экстракорпорального очищения крови (гемокарбоперфузия, антипротеиназная гемоперфузия, плазмаферез, гемодиализ, гемодиафильтрация) при сепсисе и ХБП сопряжено с нарушением активности регуляторных нейрогормональных систем, входящим в определение «стресс», чаще вследствие гемодинамических, гемореологических, гемокоагуляционных отклонений, вызванных нагрузкой на гемодинамику, перераспределением жидкости и крови и прочими механизмами. К таким же эффектам в значительной мере можно отнести и иммуносупрессию, имеющую место у пациентов с сепсисом. В случае применения хронической почечно-заместительной терапии для лечения пациентов с ХБП стрессорная нагрузка на надпочечники имеет тенденцию к хронизации процесса. Эти процессы приводят к росту уровня кортизола в крови на фоне проведения ЭОК. Такая динамика изучаемого показателя может свидетельствовать в пользу присутствующих во время процедуры ЭОК дополнительных провоцирующих стресс-реакцию неблагоприятных факторов. Отрицательные эффекты при этом нередко обусловлены недостаточной биосовместимостью

мостью материала экстракорпорального контура, адсорберов, а также дополнительной гемодинамической нагрузкой в ходе процедур ЭОК. Вызываемая указанными причинами гиперпродукция клеточных и гуморальных медиаторов провоцирует патофизиологические и биохимические сдвиги, характерные для реакции стресса. Истощение адаптационно-приспособительных механизмов приводит к еще большим нарушениям гомеостаза, а хроническая активация стероидогенеза способствует тяжелой вторичной иммуносупрессии и развитию вторичного иммунодефицита, что способствует увеличению летальности пациентов.

Использование магнитной обработки крови в комбинации с методами экстракорпорального очищения крови у пациентов с сепсисом и ХБП нивелирует негативные стрессорные эффекты экстракорпорального контура, что проявляется отсутствием роста уровня кортизола в крови и способствует уменьшению вероятности стресс-обусловленных осложнений.

Известно, что наиболее чувствительными элементами крови к воздействию магнитного поля являются мембраны эритроцитов, состоящие из фосфолипидов, высвобождение которых под его воздействием в неблагоприятных ситуациях приводит к повышению риска тромботических осложнений [3].

Как показали исследования, использование медикаментозной интенсивной терапии изолированно либо в комплексе с методами экстракорпорального очищения крови не приводит к коррекции анемии, имеющей место у пациентов с сепсисом и прогрессирующей в процессе лечения. При этом включение в комплексную интенсивную терапию магнитной обработки крови способствует коррекции анемии ввиду повышения уровня эритроцитов и гемоглобина. Доказано, что объектом непосредственного воздействия магнитного поля на клетку является цитоплазматическая мембрана [66, 235], структура и функция которой меняются под влиянием МП [7]. Причем речь идет о влиянии на электрически активную часть мембраны, которая преобразует химическую энергию в электрическую в виде эквивалентных распределенных электрических цепей, в которых коллективные возбуждения вызывают электрохимические эффекты за счет перераспределения зарядов по цепи [157].

Применение магнитной обработки крови у пациентов с ХБП на додиализном этапе ведет к увеличению уровня гемоглобина и эритроцитов, что может быть вызвано усиленным влиянием пере-

менного магнитного поля на обмен железа, уровень которого увеличивался синхронно с уровнем ферритина на фоне МОК. Вероятным механизмом этого явления может быть «экстракция» железа из депо системы макрофагов-моноцитов, которая при ХБП имеет резервный запас. В результате уменьшается концентрация эндогенного эритропоэтина, что может указывать на увеличение его функциональной активности на фоне включения в процесс эритропоэза. Использование магнитной обработки крови у пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом, ведет к увеличению числа эритроцитов и их среднего объема, уровня гемоглобина в крови и средней концентрации гемоглобина в эритроците, а также концентрации железа. Это может указывать на снижение активности системного воспаления, увеличение устойчивости эритроцитарных мембран к эндогенной интоксикации и экстракорпоральному контуру гемодиализа, а также повышению чувствительности к эритропоэтину. «Эритропоэтиноподобный» эффект МОК применяется в терапии анемичных пациентов разной этиологии [33]. Обсуждая механизмы реализации магнитной обработки крови, следует сказать, что МОК позволяет достичь меньшей травматизации форменных элементов крови при ее перфузии по экстракорпоральному контуру, улучшает деформируемость эритроцитов, повышает их резистентность к повреждающему воздействию при лечении острых отравлений [12, 22, 26]. Это особо важно при уменьшении срока жизни эритроцитов в условиях эндотоксемии. Влияние магнитного поля на мембраны эритроцитов препятствует сладжированию эритроцитов, с чем и связан антиагрегантный эффект магнитотерапии [33]. Изменяется агрегация эритроцитов, уменьшается число малых и больших эритроцитарных агрегатов в связи с влиянием магнитного поля на плотность электрического заряда на поверхности клетки и толщину двойного электрического слоя [4, 290].

Изучение функциональной активности альбумина показало, что использование традиционной интенсивной терапии как без методик ЭОК, так и в сочетании с гемокарбоперфузией не приводило к улучшению его связывающих свойств. Применение магнитной обработки крови в комбинации с антипротеиназой гемоперфузией и продленными методами ПЗТ (CVVHF/CVVHDF) привело к повышению детоксикационных эффектов методов, что проявилось в достоверном увеличении связывающей способности альбумина на этапах лечения. Механизм данного явления может быть объяснен

тем известным фактом, что под воздействием магнитного поля изменяются структурные свойства воды [208, 209]. Причем меняется клатратная структура воды в виде метастабильных плоских пяти- или шестиугольников из молекул воды, образование и распад которых сопровождается изменениями проницаемости мембран [21, 33]. Это в свою очередь может сказываться на структуре, функции белков и мембран, для которых вода является внешней средой, определяющей их структурную организацию, функциональную динамику: так изменяются оптические свойства белков, растворимость в воде веществ, их адсорбция.

Кроме того, использование магнитной обработки крови в комбинации с антипротеиназной гемоперфузией в комплексе интенсивной терапии позволяет увеличить элиминацию индола из крови пациентов с сепсисом. Схожие результаты были получены у пациентов с острыми отравлениями, когда сочетание МОК и гемосорбции ускорило элиминацию из организма фенотиазинов, бензодиазепинов, а также увеличило темп их выведения с мочой в 1,2-1,8 раза [12]. Таким образом, разнонаправленные исследования у пациентов с сепсисом и синдромом эндогенной интоксикации показали, что непосредственная обработка крови переменным МП ведет к усилению детоксикационного потенциала методов экстракорпоральной детоксикации.

Установлено, что наряду с известными позитивными эффектами продленных методов ПЗТ (CVVHF/CVVHDF), обусловленными элиминацией воспалительных медиаторов, уремических токсинов, высоких концентраций калия, натрия и других молекул, а также избытка воды, проведение этих процедур ведет к ухудшению параметров центральной гемодинамики, которое проявляется резким уменьшением глобального конечно-диастолического объема и индекса внесосудистой воды в легких, а также центрального венозного давления, что опосредованно дестабилизирует гемодинамику пациентов, имеющих полиорганную дисфункцию. Физиологический ответ на быструю скорость ультрафильтрации, уменьшающую внутрисосудистый объем, вызывает поступление в циркуляцию интерстициальной жидкости для восполнения образующегося дефицита. При таком несбалансированном поступлении должны вступать в действие дополнительные механизмы компенсации, включающие повышение активности ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, ЧСС и сосудистого тонуса, увеличение содержания

катехоламинов в плазме, венозного возврата вследствие перераспределения артериального кровотока (т.е. снижение кожной и спланхической циркуляции – феномен De Krogh-Jaeger). Однако наряду с заведомо имеющимся снижением ОПСС, уменьшением сердечного выброса эти механизмы при полиорганной дисфункции оказываются блокированными и компенсации гемодинамики не происходит.

Включение в комплексную терапию магнитной обработки крови в течение первого часа CVVHF/CVVHDF без контроля скорости кровотока и объема ультрафильтрации способствует профилактике артериальной гипотензии и ведет к повышению среднего артериального давления без повышения дозы вазопрессорной и инотропной поддержки. Стабилизация гемодинамики в виде повышения среднего АД, ударного и минутного объема кровообращения во время процедур гемосорбции и МОК была отмечена у пациентов с острыми отравлениями [12, 26]. Потенцирование детоксикационного эффекта продленных процедур ПЗТ с помощью МОК, вероятнее всего, и может способствовать стабилизации АД. Увеличение элиминации септических токсинов, уремических продуктов (возможно, гомоцистеина и индола) гипотетически устраняют дисбаланс между избытком вазопрессорных и дефицитом вазодилатирующих факторов. При этом имеет место снижение агрессивного воздействия эндотоксинов на сосудистую стенку и миокард, что увеличивает ОПСС и приводит к стабилизации системного АД. Следует думать, что потенцирование детоксикации и стабилизация АД при включении МОК может иметь двусторонний характер: стабильность АД в ходе процедур CVVHF/CVVHDF обеспечивает достаточный кровоток через гемофильтр и уменьшает вероятность преждевременного завершения сессии ПЗТ ввиду развивающейся неуправляемой гипотонии, а увеличение продолжительности процедуры позволяет усилить элиминацию воспалительных медиаторов и достичь адекватной ультрафильтрации при более стабильной гемодинамике.

При анализе выживаемости пациентов с сепсисом установлено снижение летального исхода на 4,3% на фоне включения магнитной обработки крови в комбинации с антипротеиназной гемоперфузией и стандартной медикаментозной терапией. Это результаты сопоставимы с исходом лечения пациентов с травматическими поражениями головного мозга на фоне магнитной обработки крови,

при котором авторы отметили снижение летальности таких пациентов на 5,8%, а также выраженное улучшение показателя полного восстановления функциональной активности головного мозга в отдаленном периоде [52]. Повышение выживаемости пациентов с сепсисом и полиорганной дисфункцией во время проведения низкочастотных методов почечно-заместительной терапии позволило уменьшить летальность пациентов в «перифильтрационный» период на 20,7%. У пациентов с хронической эндотоксемией при ХБП включение магнитной обработки крови в комплексную терапию в течение первых 23-х месяцев позволило добиться 100% выживаемости, увеличить однолетнюю выживаемость на 11%, двухлетнюю – на 15%, а трёхлетнюю – на 8%.

Таким образом, вышеприведенные доводы позволили построить так называемую схему патогенетических механизмов воздействия магнитной обработки крови при сепсисе, которая представлена на рисунке 12.1.

Анализируя представленные выше научные результаты, следует отметить, что в интенсивной терапии сепсиса с помощью методов экстракорпорального очищения крови конкретные мишени для их применения все-таки не могут быть определены. Это связано с тем, что далеко не один, и не два, и даже не несколько биологически активных факторов вызывают повреждение органов и систем. Как правило, это большая когорта воспалительных агентов (цитокины, индол, гомоцистеин и пр.), уменьшив общую «массу» которых с помощью искусственной элиминации методами ЭОК, мы можем остановить апоптотические изменения клеток и предотвратить летальность организма.

12.1 Выводы по главе 12

1. Полученные результаты приоткрывают новые механизмы действия МОК на гомеостаз и позволяют рекомендовать включение данного метода в комплексную терапию сепсиса.

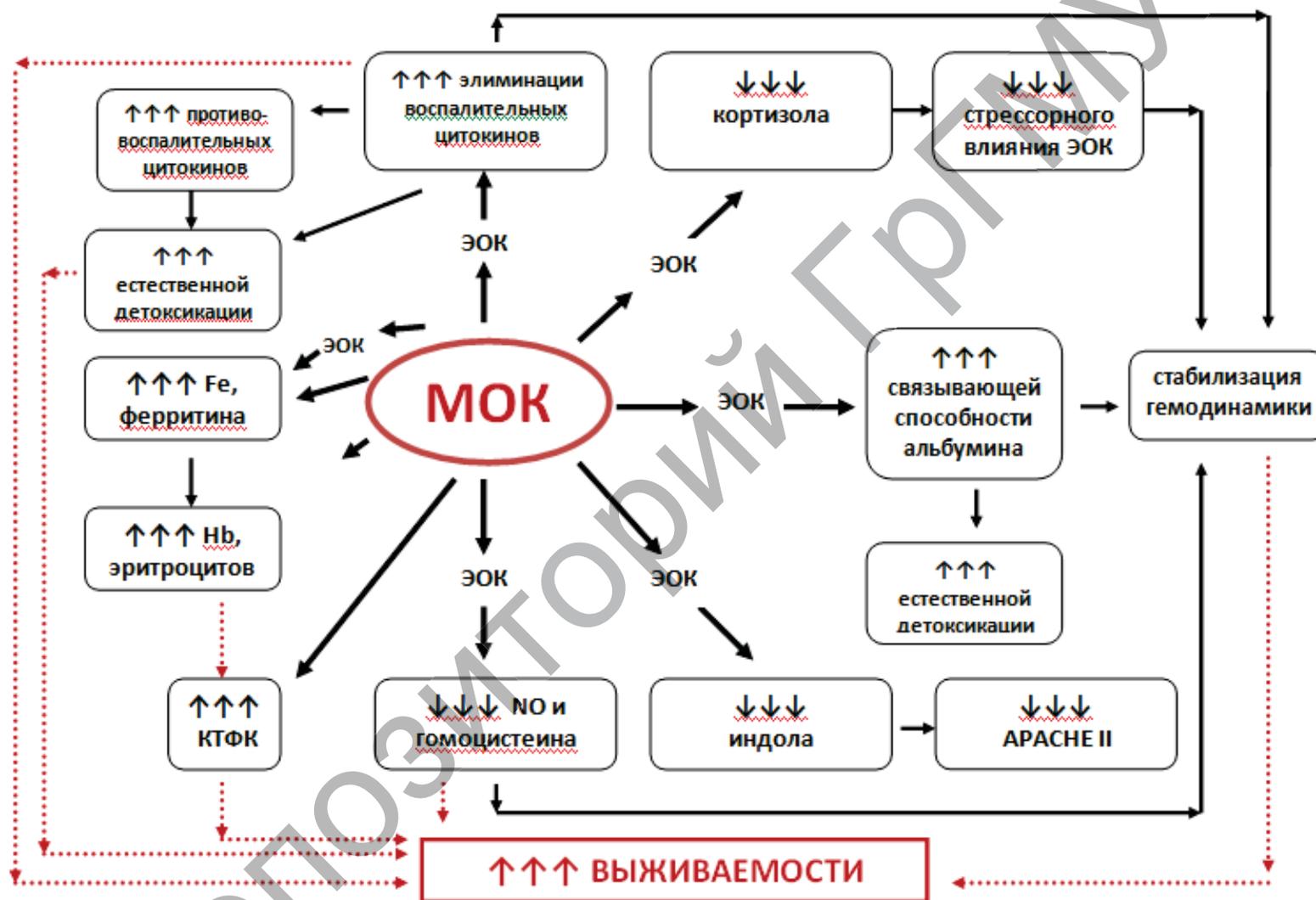


Рисунок 12.1. – Патогенетические механизмы воздействия магнитной обработки крови при сепсисе

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аффифи, А. Статистический анализ : Подход с использованием ЭВМ / А. Аффифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ
2. Белова, Н. А. Первичные мишени во взаимодействии слабых магнитных полей с биосистемами: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук : 03.01.02 / Н. А. Белова. – Пушино, 2011. – 27 с.
3. Беркутов, А. М. Системы комплексной электромагнитотерапии / А. М. Беркутов, В. И. Жулева, Г. А. Кураева ; под ред. А.М.Беркутова. – М.: Лаборатория базовых знаний, 2000. – 376 с.
4. Бесмельцев, С. С. Применение омагниченной аутокрови в терапии больных с множественной миеломой / С. С. Бесмельцев [и др.] // Эффер. терапия. – 1998. – Т. 5, № 1. – С. 34–40.
5. Бикбов, Б. Т. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 35–43.
6. Бинги, В.Н. Магнитобиология. Эксперименты и модели / В.Н.Бинги. – М.: Изд-во МИЛТА, 2002. – 592 с. Остапенко, В.А. Биологическое действие магнитных полей / В.А.Остапенко, С.В.Плетнев // Эфферентная терапия. – 2004. – С. 21–24.
7. Бордюшков, Ю. Н. Структурно-функциональные изменения мембран лимфоцитов и эритроцитов под воздействием переменного магнитного поля / Ю. Н. Бордюшков // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, № 1. – С. 72–80.
8. Васильев, А. Н. Снижение концентрации альбумина и общего белка в плазме крови больных, страдающих терминальной стадией ХПН, в ходе заместительной терапии преддилюционной on-line гемодиализацией / А. Н. Васильев // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 282–283.
9. Васильева, Е. М. Влияние низкочастотного магнитного поля на состояние мембран эритроцитов и содержание простаноидов в плазме крови детей с парасистолической аритмией / Е. М. Васильева // Вопр. курорт., физиотер. и леч. физкульт. – 1994. – № 2. – С. 18–20.
10. Волгина, Г. В. Паратиреоидный гормон - универсальный уремический токсин / Г. В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 32–38.
11. Голышко, В. С. Системное воспаление у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от клинического течения и клинической

картины // В. С. Гольшко, В. А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 5 (24). – С. 74–77.

12. Гольдфарб, Ю. С. Физиогемотерапия острых отравлений / Ю. С. Гольдфарб, Е. А. Лужников. – М.: Медицина, 2002. – С. 12–81.

13. Григорян, Г. Е. Магниторецепция и механизмы действия магнитных полей на биосистемы / Г. Е. Григорян. – Ереван, 1999. – 79 с.

14. Грызунов, Ю. А. Сывороточный альбумин : свойства, функции и их оценка при критических состояниях / Ю. А. Грызунов // Анест. и реаниматол. – 2004. – № 6. – С. 68–74.

15. Гусев, Е. Ю. Методология изучения системного воспаления / Е. Ю. Гусев // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15–23.

16. Гусев, Е. Ю. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной ХПН / Е. Ю. Гусев // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 3–4. – С. 248–253.

17. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9–21.

18. Гусев, Е. Ю. Сравнительный анализ показателей системной воспалительной реакции у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью / Е. Ю. Гусев // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 123–128.

19. Даугирдас, Дж. Руководство по диализу / Дж. Т. Даугирдас, П. Дж. Блейк, Т. С. Инг ; пер. с англ. под ред. А. Ю. Денисова, В. Ю. Шило. – М.: Центр диализа, 2003. – 744 с.

20. Золотухина, Е.И. Использование общей магнитотерапии в лечении больных артериальной гипертензией / Е.И.Золотухина // Здоровоохранение. – 2004. – № 4. – С. 28–30.

21. Кисловский, Л. Д. О роли критических явлений при фазовых переходах второго порядка в процессе самоорганизации неравновесных систем биосферы / Л. Д. Кисловский // Проблемы космической биологии. – 1988. – № 55. – С. 121–128.

22. Костюченко, А. Л. Эфферентная терапия (в комплексном лечении внутренних болезней) / А. Л. Костюченко. – С-Пб: ИКФ «Фолиант», 2000. – С. 11–140.

23. Кручинский, Н. Г. Метод экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексном лечении нарушений состояния системы гемостаза и реологии крови у пациентов с ишемическими поражениями сердца и мозга / Н. Г. Кручинский // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 28–32.

24. Кузина, Н. Ю. Некоторые эффекты вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной болезнью почек / Н. Ю. Кузина, Г. М. Орлова // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 140–143.

25. Кузьков, В. В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии / В. В. Кузьков, М. Ю. Киров. – Архангельск, – 2008. – 244 с.

26. Лужников, Е. А. Особенности диагностики и лечения синдрома эндотоксикоза при острых отравлениях химической этиологии / Е. А. Лужников, Ю. С. Гольдфарб, А. М. Марупов // Анест. и реаниматол. – 2002. – № 2. – С. 9–14.

27. Максименко, А. В. Возможности магнитной обработки крови в коррекции эритропоеза и обмена железа при хронической болезни почек на диализном этапе / А. В. Максименко // Эфферентная терапия. – 2009. – Т. 14, № 1–2. – С. 31–34.

28. Марини, Дж. Терапия сепсиса / Дж. Марини, А. П. Уилер // Медицина критических состояний. – М.: Медицина, 2002. – С. 720–722.

29. Меньшикова, Е. Б. Оксид азота и NO синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485–503.

30. Метод коррекции цитокинового профиля с помощью экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии у пациентов с острым инфарктом миокарда: Инструкция по применению: утверждена МЗРесп. Беларусь 05.04.2013 №004-0113 / В.А. Снежицкий, В.С. Гольшко. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – 6 с.

31. Михайлов, В. П. Опыт использования электромагнитной стимуляции у больных с повышенным давлением / В. П. Михайлов // «Диагностика и лечение политравм»: материалы Всерос. конф., Ленинск-Кузнецкий, 8–10 сент. 1999г. – Ленинск-Кузнецкий, 1999. – С. 295–296.

32. Наумов, А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А. В. Наумов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – №1. – С. 4–7.

33. Остапенко, В. А. Биологическое действие магнитных полей / В. А. Остапенко, С. В. Плетнев // Эфферентная терапия. – 2004. – С. 21–24.

34. Остапенко, В. А. Экстракорпоральная аутогемоманнитотерапия / В. А. Остапенко, В. С. Улащик, Н. Г. Кручинский // Методическое пособие для врачей. – Минск, 2001. – 27 с.

35. Петухов, В. А. Современный взгляд на проблему эндотоксиновой агрессии и дисфункции эндотелия в хирургии / В. А. Петухов, М. С. Магомедов // Хирургия – 2008. – № 2. – С. 25–29.

36. Пилотович, В. С. Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии / В. С. Пилотович, О. В. Калачик. – М.: Мед. лит., 2009. – 288 с..

37. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

38. Рыбакова, О. Б. Гемодиализация в лечении терминальной стадии хронической почечной недостаточности / О. Б. Рыбакова, А. Ю. Денисов, В. Ю. Шило // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 4. – С.406–410.

39. Рыбакова, О. Б. Коррекция анемии у больных с терминальной ХПН : сравнительный эффект гемодиализа и гемодиализации on-line / О. Б. Рыбакова, А. Ю. Денисов, В. Ю. Шило // Нефрология. – 2002. – № 4. – С. 270–274.

40. Скорик, В. И. Влияние магнитного поля на кровь в условиях гипоксии / В. И. Скорик // Бюл. exper. биол. и мед. – 1993. – Т. 116, № 10. – С. 386–388.

41. Снежицкий, В. А. Метод коррекции цитокинового профиля с помощью экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии у пациентов с острым инфарктом миокарда : Инструкция по применению : утверждена МЗРесп. Беларусь 05.04.2013 №004-0113 / В. А. Снежицкий, В. С. Голышко. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – 6 с.

42. Соломатина, Л. В. Концепции МПА-синдрома и системного воспаления при терминальной почечной недостаточности / Л. В. Соломатина, Ю. А. Журавлева, Е. Ю. Гусев // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 64–69.

43. Спас, В. В. Возможности экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии в коррекции гемодинамических нарушений при септическом шоке / В. В. Спас, Р. Э. Якубцевич, К. М. Дорохин, И. А. Шапель, С. В. Плетнев // Материалы IV-й Белорусской научно-практической конференции: «Проблемы разработки и внедрения в клиническую практику методов эфферентной терапии». – 2003. – С. 88–89.

44. Спас, В. В. Респираторный дистресс-синдром взрослых / В. В. Спас, Р. Э. Якубцевич. – Мн., 2007. – С. 187–228

45. Спас, В.В. Синдром эндогенной интоксикации, его диагностика и комплексное лечение дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37, 14.00.28 / В. В. Спас. – М. – 1990. – ... с..

46. Способ коррекции гемодинамики при септическом шоке : Евразийский пат. № 005256 / С. В. Плетнев, В. В. Спас, Р. Э. Якубцевич, К. М. Дорохин. – Оpubл. 30.12.2004.

47. Способ лечения синдрома острого легочного повреждения при сепсисе ; Евразийский пат. №005255. Заявка № 200300115; Заявл. 24.12.2002 / В. В. Спас, Р. Э. Якубцевич, С. В. Плетнев. – Оpubл. 30.12.2004 // Официальный бюллетень. – 2004. – № 6. – С.112

48. Способ лечения тяжелой черепно-мозговой травмы ; Евразийская патентная организация №1060133 приоритетная справка / А. В. Чураков. – Оpubл.: 19.03.08.

49. Способ определения эндогенной интоксикации : а.с. N 1827634 ИБ АН БССР, МКИ5 G 01 N33/68 / И. И. Степура, В. В. Спас, С. Н. Соколовская, М. И. Кукреш; № 4774429/14; заявл. 26.12.89; опубл. 07.02. 1993 // Открытия. изобрет. – 1993. – № 26. – С. 27.

50. Тепляков, А. И. Структурно-функциональные параметры иммунокомпетентных клеток крови при экстракорпоральной аутогемамагнитотерапии: новые мишени для оценки биологических эффектов неионизирующих электромагнитных излучений / А. И. Тепляков // Эфферентные и физико-химические методы терапии: материалы III-й научно-практической конференции. – Могилев, 1998. – С. 204–208.

51. Чичкан, Д. Н. Влияние низкочастотных магнитных полей на температурную, болевую чувствительность и некоторые биохимические показатели при экспериментальной эндотоксемии / Д. Н. Чичкан // Здоровоохранение. – 2001. – № 4. – С. 17–20.

52. Чураков, А. В. Лечение тяжелой черепно-мозговой травмы с использованием комбинированной экстракорпоральной аутогемамагнитотерапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.37, 14.00.28 / А. В. Чураков. – Мн., 2009. – 23 с.

53. Яковенко, А. А. Роль хронического воспаления в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим диализом / А. А. Яковенко // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 51–55.

54. Яковлева, И. И. Экстракорпоральное очищение крови в патогенетической терапии сепсиса и септического шока : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37, 14.00.28 / И. И. Яковлева. – М. – 2002. – ... с..

55. Якубцевич, Р. Э. Использование магнитных полей в реаниматологии и интенсивной терапии / Р. Э. Якубцевич, В. В. Спас, С. В. Плетнев // Мед. новости. – 2003. – № 3. – С. 72–74.

56. Aldinucci, C. The effect of exposure to high flux density static and pulsed magnetic fields on lymphocyte function / C. Aldinucci // Bioelectromagnetics. – 2003. – Vol. 24, № 6. – P. 373–379.

57. Alobaidi, R. Sepsis-associated acute kidney injury / R. Alobaidi // Semin. Nephrol. – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 2–11.

58. Angeletti, S. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections / S. Angeletti, S. Spoto, M. Fogolari // APMIS. – 2015. – Vol. 6, № 8. – P. 172.

59. Ani, C. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999–2008 / C. Ani, S. Farshidpanah, A. Bellinghausen Stewart // Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 65–77.

60. Annuk, M. Erythropoietin impairs endothelial vasodilatory function in patients with renal anemia and in healthy subjects / M. Annuk // Nephron. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 102, № 1. – P. 30–34.

61. Anseeuw, K. Extracorporeal treatment in phenytoin poisoning : systematic review and recommendations from the EXTRIP / K. Anseeuw // *Am J Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 187–197.

62. Antonelli, M. PMX endotoxin removal in the clinical practice : results from the EUPHAS trial / M. Antonelli // *Contrib. Nephrol.* – 2010. – Vol. 167. – P. 83–90.

63. Antonelli, M. Polymixin B hemoperfusion in clinical practice : the picture from an unbound collaborative registry. The early use of Polymyxin B hemoperfusion in the abdominal sepsis 2 (EUPHAS 2) Collaborative Group / M. Antonelli // *Blood Purific.* – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 22–25.

64. Astiz, M. E. Septic shock / M. E. Astiz, E. C. Rackow // *Lancet.* – 1998. – Vol. 361. – P. 1501–1505.

65. Ayrapetyan, S. N. Magnetic fields after electrical properties of solutions and their physiological effects / S. N. Ayrapetyan // *Bioelectromagnetics.* – 1994. – Vol. 15, № 2. – P. 133–142.

66. Badea, M. A. The effect of pulsed electromagnetic field (Diapulse) on cellular systems / M. A. Badea // *Rom. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 30, № 1–2. – P. 65–71.

67. Barri, Y. Hypertension and kidney disease: a deadly connection / Y. Barri // *Curr Hypertens Rep.* – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 39–45.

68. Basquiera, A. L. Long-term remission in a patient with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab and plasma exchange / A. L. Basquiera // *Ann Hematol.* – 2008. – Vol. 87, № 4. – P. 321–323.

69. Bauling, W. Accuracy of Novel Approach to Measuring Arterial Thermodilution Cardiac Output During Intra-aortic Counterpulsation / W. Bauling [et al.] // *J. Clin. Monit. Comput.* – 2007. – Vol. 21. – P. 147–153.

70. Bavunoglu, I. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis / I. Bavunoglu, H. Genc, D. Konukoglu, H. Cicekci, V. Sozer, R. Gelisgen, H. Uzun // *J Infect Dev Ctries.* – 2016. – Oct. – № 10(10). – P. 1045–1052.

71. Bayes, B. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients / B. Bayes // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 106–112.123, 167, 175.

72. Bek, K. Charcoal haemoperfusion in amitriptyline poisoning: experience in 20 children / K. Bek // *Nephrology (Carlton).* – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 193–197.

73. Beloborodova, N. V. Homeostasis of small molecules originating from microbes : the concept / N. V. Beloborodova, G. A. Osipov // *Antiinfect. Drug Chemother.* – 1998. – Vol. 16. – P. 125–130.

74. Benedetto, F. A. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients / F. A. Benedetto // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2458–2464.

75. Bennett, M. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery : a prospective study / M. Bennett, C. L. Dent, O. Ma // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 665–667.
76. Bertucci, C. Reversible and covalent binding of drugs to human serum albumin: methodological approaches and physiological relevance / C. Bertucci, E. Domenici // *Curr. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 9, № 15. – P. 1463–1481.
77. Beutler, B. A. TLRs and innate immunity / B. A. Beutler // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – P. 1399–1407.
78. Bhardwaj, N. Depressed Monocytic Activity may be a Predictor for Sepsis / N. Bhardwaj, P. Mathur, S. Kumar // *J. Lab. Physicians.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 26–31.
79. Bito, R. Isolation and characterization of denatured serum albumin from rats with endotoxemia / R. Bito, T. Shikano, H. Kawabata // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2003. – Vol. 1646, № 1–2. – P. 100–111.
80. Blumenthal, R. S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases : structures and functions / R. Blumenthal. – World Scientific Publishing Company, 1999. – P. 393–400.
81. Bolignano, D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino // *Kidney Blood Press Res.* – 2008. – Vol. 31. – P. 255–258.
82. Bone, R. C. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care medicine / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra // *Chest.* – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644–1655.
83. Bone, R. C. Gram-negative sepsis : a dilemma of modern medicine / R. C. Bone // *Clin/ Microb. Rev.* – 1993. – Vol. 6, № 1. – P. 57–68.
84. Bonhomme-Faivre, S. Alterations of biological parameters in mice chronically exposed to low-frequency (50 Hz) electromagnetic fields / S. Bonhomme-Faivre // *Life Sci.* – 1998. – Vol. 62, № 14. – P. 1271–1280.
85. Bryant, C. E. The molecular basis of the host response to lipopolysaccharide / C. E. Bryant, D. R. Spring, M. Gangloff // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 8–14.
86. Burchardi, H. Economic aspects of severe sepsis : a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy / H. Burchardi, H. Schneider // *Pharmacoeconomics.* – 2004. – Vol. 22, № 12. – P. 793–813.
87. Cacciapuoti, F. J. Hyper-homocysteinemia : a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties / F. J. Cacciapuoti // *Thromb Thrombolysis.* – 2011. – Jul. – № 32(1). P. 82–8. – doi: 10.1007/s11239-011-0550-4.

88. Canaud, B. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice / B. Canaud // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 60–67.

89. Carducci, C. Guanidinoacetate and creatine plus creatinine assessment in physiologic fluids : an effective diagnostic tool for the biochemical diagnosis of arginine : glycine amidinotransferase and guanidinoacetate methyltransferase deficiencies / C. Carducci // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48, № 10. – P. 1772–1778.

90. Castellanos-Ortega, A. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients : results of a three-year follow-up quasi-experimental study / A. Castellanos-Ortega, B. Suber-viola, L. A. García-Astudillo // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 1036–1043.

91. Caterina, R. Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation : nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines / R. Caterina // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 60–68.

92. Chandra, A. Sepsis : emerging role of nitric oxide and selectins / A. Chandra // *Clinics.* – 2006. – Vol. 61, № 1. – P. 71–76.

93. Chawla, L. S. Modification of continuous veno-venous hemodiafiltration with single-pass albumin dialysate allows for removal of serum bilirubin / L. S. Chawla // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45, № 3. – P. 51–56.

94. Chen, X. C. Epidemiology and microbiology of sepsis in mainland China in the first decade of the 21st century / X. C. Chen, Y. F. Yang, R. Wang // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 31. – P. 9–14.

95. Chignell, C. F. The effect of static magnetic fields on the photohemolysis of human erythrocytes by ketoprofen / C. F. Chignell, R. H. Sik // *Photochem. Photobiol.* – 1998. – Vol. 67, № 5. – P. 591–595.

96. Ciejka, E. The effects of low magnetic field on select parameters of blood coagulation / E. Ciejka // *Pol. Merkuriusz Lek.* – 2005. – T. 110, № 19. – P. 148–151.

97. Cinel, I. Advances in pathogenesis and management of sepsis / I. Cinel, R. P. Dellinger // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 20. – P. 345–352.

98. Coelho Neto, A. Homocysteine plasma levels as a marker of clinical severity in septic patients / A. Coelho Neto, R. P. Azevedo, M. B. Santos // *Rev Bras Ter Intensiva.* – 2010. – Dec. – № 22(4). P. 327–32.

99. Collins, A. J. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39% / A. J. Collins // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2465–2473.

100. Constantin, J. M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult critically ill patients : a prospective study / J. M. Constantin, E. Futier, L. Roszyk // *J. Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 253.

101. Cruz, D. N. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population / D. N. Cruz, M. de Cal, F. Garzotto // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 444–451.
102. Cui, Y. Comparison of Charlson's weighted index of comorbidities with the chronic health score for the prediction of mortality in septic patients / Y. Cui, T. Wang, J. Bao // *Chin. Med. J. Engl.* – 2014. – Vol. 127, № 14. – P. 2623–2627.
103. Dai, R. Serum interleukin-17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification / S. R. Dai, Z. Li, J. B. Zhang // *Int. J. Artif. Organs.* – 2015. – Vol. 38, № 4. – P. 192–198.
104. David, S. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient / S. David, K. Thamm, B. M. Schmidt, C. S. Falk, J. T. Kielstein // *J Intensive Care.* – 2017. – Jan. – № 21. – P. 5–12.
105. David, S. Plasma exchange in treatment refractory septic shock : Presentation of a therapeutic add-on strategy / S. David, M. M. Hoeper, J. T. Kielstein // *Med. Klin. Intensiv. med Notfmed.* – 2015. – Vol. 24. – P. 134–138
106. Deicher, R. Anaemia as risk factor for the progression of chronic kidney disease / R. Deicher, W. H. Horl // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2003. – Vol. 12, № 2. – P. 139–143.
107. Dellinger, R. P. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008 / R. P. Dellinger [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 296–327.
108. Dellinger, R. P. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580–637.
109. DiCarlo, A. L. Simple experiment to study electromagnetic field effects : protection induced by short-term exposure to 60 Hz magnetic fields / A. L. DiCarlo, J. M. Farrell, T. A. Litovitz // *Bioelectromagnetics.* – 1998. – Vol. 19. – P. 498–500.
110. Dinka, S. Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane / S. Dinkla, L. T. van Eijk, B. Fuchs, J. Schiller, I. Joosten, R. Brock, P. Pickkers, G. J. Bosman // *BBA Clin.* – 2016. – Apr 3. – № 5. – P. 186–92.
111. Dong, Z. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac operation / Z. Dong, Z. Jianxin, G. Haraguchi [et al.] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2014. – Vol. 26, № 7. – P. 478–479.
112. Du, C. Efficacies of Continuous High Volume Hemofiltration in Severe Sepsis Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome / C. Du [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 20, № 95. – P. 210–213.
113. Ebben, J. P. Haemoglobin level variability : association with comorbidity, intracurrent events, and hospitalizations / J. P. Ebben // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 1205–1210.

114. Engstrom, S. Five hypotheses to examine the nature of magnetic field transduction in biological systems / S. Engstrom, R. Fitzsimmons // *Bioelectromagnetics*. – 1999. – Vol. 20, № 7. – P. 423–430.

115. Esteghamati, A. Homocysteine and metabolic syndrome : from clustering to additional utility in prediction of coronary heart disease / A. Esteghamati, N. Hafezi-Nejad, A. Zandieh, S. Sheikhabaei, M. Ebadi, M. J. Nakhjavani // *Cardiol.* – 2014. – Oct. – № 64(4). P. 290–6. – doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.001.

116. Evenepoel, P. Detoxifying capacity and kinetics of prometheus – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure / P. Evenepoel // *Blood Purif.* – 2005. – Vol. 23, № 5. – P. 349–358.

117. Fagner, P. Improved separation and quantification of the "middle molecules" G4-2 in uremia / P. Fagner // *Clin Chem.* – 1983. – Vol. 29. – P. 703–707.

118. Fayudhi, A. Use of plasmapheresis in acute pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia / F. Faydhi // *Universal J of Medical Science*. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 28–32.

119. Feterowski, C. Attenuated pathogenesis of polymicrobial peritonitis in mice after TLR2 agonist pre-treatment involves ST2 up-regulation / C. Feterowski, A. Novotny, S. Kaiser-Moore // *Intern. Immunol.* – 2005. – Vol. 17, № 8. – P. 1035–1046.

120. Feterowski, C. Effects of functional toll-like receptor-4 mutations on the immune response to human and experimental sepsis / C. Feterowski, K. Emmanuilidis, K. Gerauer // *Immunology*. – 2003. – Vol. 109. – P. 426–431.

121. Fishbane, S. Recombinant human erythropoietin : has treatment reached its full potential? / S. Fishbane // *Semin. Dial.* – 2006. – Vol. 19. – P. 1–4.

122. Fitzsimmons, R. J. IGF-II receptor number is increased in TE-85 osteosarcoma cells by combined magnetic fields / R. J. Fitzsimmons // *J. Bone Miner. Res.* – 1995. – Vol. 10, № 5. – P. 812–819.

123. Fu, J. Value of interleukin-27 as a diagnostic biomarker of sepsis in critically ill adults / J. Fu, Y. Wang, P. Zeng // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 460–464.

124. Fujii, K. Investigation of the procalcitonin and microbiology test and antibiotics situation from our hospital / K. Fujii, K. Yamada, J. Sano // *Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi*. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 7–15.

125. Fujishima, S. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines / S. Fujishima, S. Gando, D. Saitoh // *J Infect. Chemother.* – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 115–120.

126. Fukuta, H. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis / H. Fukuta // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 318–325.

127. Galvanovskis, J. The influence of 50-Hz magnetic fields on cytoplasmic Ca^{2+} oscillations in human leukemia T-cells / J. Galvanovskis // *Sci. Total Environ.* – 1996. – Vol. 180, № 1. – P. 19–33.
128. Garcia-Alvarez, F. S-adenosylmethionine immunomodulator treatment in sepsis / F. Garcia-Alvarez // *Int. J. Surg. Investig.* – 2000. – Vol. 2. – P. 9–15.
129. Gay, N. J. Toll-like receptors as molecular switches / N. J. Gay, M. Gangloff, A. N. Weber // *Nature Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 693–698.
130. Gentile, L. F. Persistent inflammation and immunosuppression : A common syndrome and new horizon for surgical intensive care / L. F. Gentile, A. G. Cuenca, P. P. Efron // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2012. – Vol. 72, № 6. – P. 1491–1501.
131. Gierek, D. Results of severe sepsis treatment-two years of experience in a single centre / D. Gierek, M. Kuczera, J. Dabek // *Anestezjol. Intens. Ter.* – 2011. – Vol. 43, № 1. – P. 22–28.
132. Glorieux, G. In vitro study of the potential role of guanidines in leucocyte function related atherogenesis and infection / G. Glorieux // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 2184–2192.
133. Glushchenko, A. V. Molecular targeting of proteins by L-homocysteine: mechanistic implications for vascular disease / A. V. Glushchenko, D. W. Jacobsen // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2007 – Vol. 9, № 11. – P. 1883–1898.
134. Gnauck, A. Limulus Amebocyte Lysate assay may be unsuitable for detecting endotoxin in blood of healthy female subjects / A. Gnauck, R. G. Lentle, M. C. Kruger // *J. Immunol. Methods.* – 2015. – Vol. 416. – P. 146–156.
135. Goodwin, A. J. Frequency, cost, and risk factors of readmissions among severe sepsis survivors / A. J. Goodwin, D. A. Rice, K. N. Simpson // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43, № 4. – P. 738–746.
136. Green, D. Analysis of nitrate, nitrite, and nitrate in biological fluids / D. Green, A. Wagner, J. Glogowski // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126. – P. 131–135.
137. Grimaldi, S. Exposure a 50 Hz electromagnetic field induced activation of the Epstein-Barr virus genome in latently infected lymphoid cells / S. Grimaldi // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 1997. – Vol. 16, № 2–3. – P. 205–207.
138. Guirgis, F. W. Persistent organ dysfunction after severe sepsis : a systematic review / F. W. Guirgis, J. D. Khadpe, G. M. Kuntz // *J. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 320–326.
139. Guo, S. Y. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis / S. Y. Guo, Y. Zhou, Q. F. Hu // *Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 349, № 6. – P. 499–504.
140. Haase, M. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury : a systematic review and

meta-analysis / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarjan // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1012–1024.

141. Haase, M. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarjan // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88. – P. 124–130.

142. Haase-Fielitz, A. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery : a prospective cohort study / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarjan // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 553–560.

143. Haase-Fielitz, A. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarjan // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 3349–3354.

144. Halsted, C. Nutrition and alcoholic liver disease / C. Halsted // *Semin. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 289–304.

145. Hansrani, M. Homocysteine in myointimal hyperplasia / M. Hansrani, J. Gillespie, G. Stansby // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 23. – P. 3–10.

146. Hanten, J. A. Comparison of human B cell activation by TLR7 and TLR9 agonists / J. A. Hanten, J. P. Vasilakos, C. L. Riter // *BMC Immunol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 39.

147. Harker, L. Homocysteinemia : vascular injury and arterial thrombosis / L. Harker // *N. Engl. J. Med.* – 1974. – Vol. 291. – P. 537–543.

148. Harm, S. Low-dose polymyxin : an option for therapy of Gram-negative sepsis / S. Harm, F. Gabor, J. Hartmann // *Innate Immun.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 274–283.

149. Harpel, P. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis / P. Harpel, X. Zhang, W. Borth // *J Nutr.* – 1996. – Vol. 126. – P. 1285–1289.

150. He, C. Coupled plasma filtration adsorption combined with continuous veno-venous hemofiltration treatment in patients with severe acute pancreatitis / C. He // *J Clin Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 47, №1. – P. 62–68.

151. Heise, D. Influence of Continuous Renal Replacement Therapy on Cardiac Output Measurement Using Thermodilution Techniques / Heise D. [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 78, № 3. – P. 315–321.

152. Henderson, L. W. The beginning of Hemofiltration / L. W. Henderson // *Contribution to Nephrology.* – 1982. – Vol. 32. – P. 1–20.

153. Huang, X. Diagnostic and prognostic values of serum procalcitonin and C-reactive protein in patients of bacterial sepsis / X. Huang, J. Wang, H. Li // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2014. – Vol. 94, № 27. – P. 2106–2109.

154. Iossa, D. Clinical significance of hyperhomocysteinemia in infective endocarditis : A case-control study / D. Iossa, R. Molaro, R. Andini, A. Parrella,

M. P. Ursi, I. Mattucci, L. De Vincentiis, G. Dialetto, R. Utili // *Durante-Mangoni E.Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Sep. – № 95(39), P. .

155. Isik, Y. Effectivity of one session charcoal hemoperfusion treatment in severe carbamazepine poisoning / Y. Isik // *Iran Red Crescent Med J*. – 2013. – Vol. 15, № 8. – P. 749–751.

156. Ivanov, A. I. Fluorescent probing of the ligand-binding ability of blood plasma in the acute-phase response / A. I. Ivanov // *Clin. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 147–155.

157. James, L. Recent developments in bioelectromagnetic Medicine / L. James [et al.] // *Bioelectromagnetic Medicine*. – 2004. – № 2. – P. 80–81.

158. Jansma, G. ‘Sepsis-related anemia’ is absent at hospital presentation; a retrospective cohort analysis / G. Jansma, F. de Lange, W. P. Kingma, N. A. Vellinga, M. Koopmans, M. A. Kuiper, E. C. Boerma // *BMC Anesthesiol.* – 2015. – Apr 24. – № 15. – P. 55.

159. Jaramillo-Bustamante, J. C. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units : first Colombian multicenter study / J. C. Jaramillo-Bustamante, A. Marín-Agudelo, M. Fernández-Laverde // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 13, № 5. – P. 501–508.

160. Jean-Baptiste, E. Cellular mechanisms in sepsis / E. Jean-Baptiste // *J. Intens. Care Med.* – 2007 – Vol. 22. – P 63–72.

161. Jekarl, D. W. Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines : a multiplex analysis /D. W. Jekarl, J. Y. Kim, S. Lee // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 53, № 4. – P. 575–581.

162. Johnson, M. T. Noninvasive treatment of inflammation using electromagnetic fields : current and emerging therapeutic potential / M. T. Johnson, L. R. Waite, G. Nindl // *Biomed Sci Instrum.* – 2004. – Vol. 40. – P. 469–474.

163. Kaech, C. Cytokines and Escherichia coli Sepsis / C. Kaech, P. Y. Bochud, T. Calandra // *EcoSal Plus*. – 2006. – Jan. № 2(1). – P. 8–15.

164. Kalantar-Zadeh, K. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients / K. Kalantar-Zadeh // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1507–1519.

165. Kaxmi, W. H. Late nephrology referral and mortality among end-stage renal disease: a propensity score analysis / W. H. Kazmi // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1808–1814.

166. Kellum, J. A. Continuous versus intermittent renal replacement therapy : a meta-analysis / J. A. Kellum // *Intens. Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 29–37.

167. Kelman, G. R. Interpretation of CVP measurement / G. R. Kelman // *Anaesthesia*. – 1971. – Vol. 1, № 26. – P. 209–215.

168. Khadir, R. Effects of 60 Hz magnetic field exposure on polymorphonuclear leukocyte activation / R. Khadir, J. Morgan, J. Murray // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1999. – Vol. 1472. – P. 359–367.

169. Khan, S. Transpulmonary Dilution-derived Extravascular Lung Water as a Measure of Lung Edema / S. Khan [et al.] // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2007. – Vol. 13. – P. 303–307.
170. Khoroshilov, S. E. Use of plasmapheresis in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis / S. E. Khoroshilov, A. V. Nikulin, A. V. Marukhov // *General Reanimatology.* – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 57–60.
171. Kielstein, J. Asymmetric dimethylarginine : a cardiovascular risk factor and uremic toxin coming of age? / J. Kielstein, C. Zoccali // *Am J Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 186–202.
172. Kielstein, J. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginin in humans / J. Kielstein // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 172–177.
173. Kim, H. M. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran / H. M. Kim, B. S. Park, J. I. Kim // *Cell.* – 2007. – Vol. 130. – P. 906–917.
174. Klein, D. J. The EUPHRATES trial (Evaluating the use of Polymyxin B hemoperfusion in a randomized controlled trial of adults treated for endotoxemia and septic shock) : study protocol for a randomized controlled trial / D. J. Klein // *Trials.* – 2014, № 15. – P. 218.
175. Kojika, M. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Score / M. Kojika, G. Takahashi, N. Matsumoto // *Medical Postgraduates.* – 2010. – Vol. 48, № 1. – P. 46–50.
176. Kotera, A. A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients : four case reports / A. Kotera, K. Sagishima, T. Tashiro // *J. Intens. Care.* – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 63.
177. Kreisner, E. Charcoal haemoperfusion in the treatment of levothyroxine intoxication / E. Kreisner // *Thyroid.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 209–212.
178. Krishnagopalan, S. Myocardial Dysfunction in the Patient with Sepsis / S. Krishnagopalan [et al.] // *Curr. Opin. Crit Care.* – 2002. – Vol. 8. – P. 376–338.
179. Kübler, A. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003–2009 / A. Kübler, B. Adamik, G. Durek // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* – 2015. – Vol. 47, № 1. – P. 7–13.
180. Kumar, P. P. Charcoal haemoperfusion for phenytoin intoxication / P. P. Kumar // *Indian Pediatr.* – 2012. – Vol. 49, № 2. – P. 152–153;
181. Kumazawa, Y. Importance of fatty acid substituents of chemically synthesized lipid A-subunit analogs in the expression of immunopharmacological activity / Y. Kumazawa, M. Nakatsuka, H. Takimoto // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol. 56. – P. 149–155 .
182. Kumpers, P. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with

acute kidney injury / P. Kumpers, C. Hafer, A. Lukasz // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. 9.

183. Kurtul, A. Procalcitonin as an Early Predictor of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Acute Coronary Syndromes Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention / A. Kurtul, S. N. Murat, M. Yarlioglu // *Angiology.* – 2015. – Vol. 2, № 16 – P. 425–430.

184. Larsen, F. S. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure : An open randomised controlled trial / F. S. Larsen, L. E. Schmidt, C. Bernsmeier // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. 69–78.

185. Laurent, G. The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule / G. Laurent, B. Charra // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13, Suppl. 6. – P. 125–131.

186. Ledebø, I. The best dialysis therapy? Results from an international survey among nephrology professionals / I. Ledebø // *NDT Plus.* – 2008. – Vol. 1. – P. 403–408.

187. Lee, J. M. Clinical year in review 2014: critical care medicine / J. M. Lee, H. B. Lee // *Tuberc Respir Dis.* – 2014. – Vol. 77. – P. 6–12.

188. Lee, R. W. Pulmonary renal vasculitis syndromes / R. W. Lee, D. P. D'Cruz // *Autoimmun Rev.* – 2010. – Vol. 9, № 10. – P. 657–660.

189. Leon, C. G. Discovery and development of Toll-like receptor 4 (TLR4) antagonists: a new paradigm for treating sepsis and other disease / C. G. Leon, R. Tory, J. Jia // *Pharm. Res.* – 2008. – Vol. 25, № 8. – P. 1751–1761.

190. Levy, M. M. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference / M. M. Levy, M. P. Fink, J. C. Marshall // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 4. – P. 1250–1256.

191. Li, S. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, and stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease / S. Li, R. N. Foley, A. J. Collins // *Int. Urol. Nephrol.* – 2005. – Vol. 37, № 2. – P. 395–402.

192. Li, Y. Comparison of simplified acute physiology score III and other scoring systems in prediction of 28-day prognosis in patients with severe sepsis / Y. Li, C. Li // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 454–459.

193. Lin, S. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis / S. Lin, Z. Huang, M. Wang // *J. Crit Care.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 732–738.

194. Lin, W. J. Implication of Toll-like receptor and tumor necrosis factor alpha signaling in septic shock / W. J. Lin, W. C. Yeh // *Shock.* – 2005. – Vol. 24. – P. 206–209.

195. Liu, B. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department / B. Liu, Y. X. Chen, Q. Yin // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 244.

196. Liu, X. L. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention / X. L. Liu, Z. J. Wang, Q. Yang // *Chin. Med. J. Engl.* – 2012. – Vol. 125, № 6. – P. 1051–1056.

197. Locatelli, F. L. The modality of dialysis treatment : does it influence the response to erythropoietin treatment / F. L. Locatelli // *Nephrol Dial Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1971–1974.

198. London, G. Arterial hypertension, chronic renal insufficiency and dialysis / G. London // *Nephrol Ther.* – 2007. – Vol. 3, Suppl. 3. – P. 156–161.

199. London, G. M. Alterations of left ventricular hypertrophy and survival of patients receiving hemodialysis : follow-up of an interventional study / G. M. London // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2759–2767.

200. Long, E. J. A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis / E. J. Long // *Crit. Care Resusc.* – 2013. – Vol. 15, № 3. – P. 198–204.

201. Lorente, J. A. L-arginine pathway in the sepsis syndrome / J. A. Lorente // *Crit. Care Med.* – 1993. – Vol. 21. – P. 1287–1295.

202. Lorente, L. Association between serum substance P levels and mortality in patients with severe sepsis / L. Lorente, M. M. Martín, T. Almeida // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 23. – P. 80–87.

203. Madsen, T. E. The DISPARITY Study : do gender differences exist in Surviving Sepsis Campaign resuscitation bundle completion, completion of individual bundle elements, or sepsis mortality? / T. E. Madsen, J. Simmons, E. K. Choo // *J Crit. Care.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 473.

204. Mao-Qin, L. Haemodiafiltration combined with resin-mediated adsorption as a therapy for hyperlipidemic acute pancreatitis / L. Mao-Qin // *Cell Biochem and Biophysics.* – 2014. – Vol. 69, № 3. – P. 699–702.

205. Markov, M. S. Magnetic field therapy : a review / M. S. Markov // *Electromagn Biol Med.* – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 1–23.

206. Marshall, J. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness : sepsis, non-infection, determines outcome / J. Marshall // *Arch. Surg.* – 1990. – Vol. 125. – P. 17–23.

207. Martin-Loeches, I. Management of severe sepsis: advances, challenges and current status. / I. Martin-Loeches, M. M. Levy, A. Artigas // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2015. – Vol. 9, № 9. – P. 2079–2088.

208. Martynyuk, V. S. Surfactant Properties of Natural Phospholipids in Media Treated with Extremely Low Frequency Magnetic Field / V. S. Martynyuk, D. A. Panov // *Biophysics.* – 2004. – Vol. 49, № 1. – P. 23–25.

209. Martynyuk, V. S. The Hydrophobic-Hydrophilic Balance in Water Solution of Proteins as The Possible Target for Extremely Low Frequency Magnetic

Fields / V. S. Martynyuk, Y. V. Tseysler // *Biophotonics and Coherent Systems : in Biology*. – Berlin – Heidelberg – New York, 2006. – P. 105–122.

210. Marx, G. Fluid Therapy in Sepsis with Capillary Leakage / G. Marx // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2003. – Vol. 20. – P. 429–442.

211. Matsuda, N. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) : molecular pathophysiology and gene therapy / N. Matsuda, Y. Hattori // *J. Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 101. – P. 189–198.

212. Matsumoto, H. The clinical significance of circulating soluble RAGE in patients with severe sepsis / H. Matsumoto, N. Matsumoto, H. Ogura // *Trauma Acute Care Surg.* – 2015. – Vol. 21. – P. 45–56.

213. Mazzuchi, N. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival / N. Mazzuchi, E. Carbonell, J. Fernandez-Cean // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58. – P. 2147–2154.

214. Means, R. T. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease / R. T. Means, S. B. Krantz // *Blood.* – 1992. – Vol. 3. – P. 50–55.

215. Medina, M. Roles of homocysteine in cell metabolism : old and new functions / M. Medina // *Eur. J. Biochem.* – 2001. – Vol. 268, № 14. – P. 3871–3882.

216. Medzhitov, R. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity / R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, C. A. Janeway // *Nature.* – 1997. – Vol. 388. – P. 394–397.

217. Mesters, R. M. Prognostic value of protein C levels in neutropenic patients at high risk of severe septic complications / R. M. Mesters, J. Helterbrand, B. Q. Utterback // *Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 28, № 7. – P. 2209–2216.

218. Mestril, R. Expression of inducible stress protein 70 in rat heart myogenic cells confers protection against simulated ischemia-induced injury / R. Mestril // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. – P. 759–767.

219. Mishra, J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin : a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity / J. Mishra // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 307–315.

220. Mitra, A. Limulus amoebocyte lysate testing: adapting it for determination of bacterial endotoxin in ^{99m}Tc-labeled radiopharmaceuticals at a hospital radiopharmacy / A. Mitra, S. Joshi, C. Arjun // *J. Nucl. Med. Technol.* – 2014. – Vol. 42, № 4. – P. 278–282.

221. Morimoto, R. I. Cells in stress : transcriptional activation of heat shock genes / R. I. Morimoto // *Science.* – 1993. – Vol. 259. – P. 1409–1410.

222. Motal, M. C. Increased plasma vaspin concentration in patients with sepsis : an exploratory examination / M. C. Motal, D. A. Klaus, D. Leberherz – Eichinger // *Biochem. Med (Zagreb).* – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 90–96.

223. Muady, G. F. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in Internal Medicine Departments / G. F. Muady, H. Bitterman,

A. Laor, M. Vardi, V. Urin, N. Ghanem-Zoubi // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Oct 13. – № 16(1). – P. 569.

224. Muller-Loennies, S. Neutralizing and cross-reactive antibodies against enterobacterial lipopolysaccharide / S. Muller-Loennies, L. Brade, H. Brade // *Intern. J of Med. Microb.* – 2007. – Vol. 297, № 5. – P. 321–340.

225. Nakamura, T. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in patients with sepsis / T. Nakamura // *Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 32. – P. 602–607

226. Nargis, W. Procalcitonin versus C-reactive protein : Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient / W. Nargis, M. Ibrahim, B. U. Ahamed // *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 195–199.

227. Nascimento, M. M. Malnutrition and inflammation are associated with impaired pulmonary function in patients with chronic kidney disease / M. M. Nascimento // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1823–1828.

228. Nemoto, T. Effect of charcoal hemoperfusion for removal of plasma methotrexate in a patient with acute renal failure / T. Nemoto // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2009. – Vol. 26, № 7. – P. 520–525.

229. Neunhoeffer, F. Serum Concentrations of Interleukin-6, Procalcitonin, and C-Reactive Protein : Discrimination of Septical Complications and Systemic Inflammatory Response Syndrome after Pediatric Surgery / F. Neunhoeffer, S. Plinke, H. Renk // *Eur J. Pediatr. Surg.* – 2015. – Vol. 2. – P. 438–441.

230. Oettl, K. Physiological and pathological changes in the redoxstate of human serum albumin critically influence its binding properties / K. Oettl, R. E. Stauber // *British Journal of Pharmacology.* – 2007. – Vol. 151. – P. 580–590.

231. Ostermann, M. Cardiac arrests in hemodialysis patients : An ongoing challenge / M. Ostermann // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73, № 4. – P. 907–908.

232. Page, B. Early veno-venous haemodiafiltration for sepsis-related multiple organ failure / B. Page // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9. – P. 755–763.

233. Panagiotou, A. Extracorporeal Therapies in Sepsis / A. Panagiotou [et al.] // *J. Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 281–295.

234. Panici, V. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients / V. Panici // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1154–1160.

235. Pardisi, S. 50 Hz magnetic field induces structural and biophysical changes in membranes / S. Paradisi [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 1993. – Vol. 14. – P. 247–255.

236. Park, B. S. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex / B. S. Park, D. H. Song, H. M. Kim // *Nature.* – 2009. – Vol. 458. – P. 1191–1195.

237. Park, J. H. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment : a cross-sectional study / J. H. Park, H. Kim, H. R. Jang // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 640.

238. Park, J. T. High-dose versus conventional-dose continuous veno-venous hemodiafiltration and patient and kidney survival and cytokine removal in sepsis-associated acute kidney injury : a randomized controlled trial / J. T. Park, H. Lee, Y. K. Kee // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 599–608.
239. Peng, Z. Blood purification in sepsis : a new paradigm. / Z. Peng // *Contrib. Nephrol.* – 2010. – Vol. 165. – P. 322–328.
240. Petros, F. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock / F. Petros // *Cardiovas. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 34–39.
241. Pfensig, C. A new application for albumin dialysis in extracorporeal organ support : characterization of a putative interaction between human albumin and proinflammatory cytokines IL-6 and TNF α / C. Pfensig // *Artif. Organs.* – 2016. – Vol. 40, № 4. – P. 397–402.
242. Phelan, P. The importance of serum albumin and phosphorous as predictors of mortality in ESRD patients / P. Phelan // *Ren Fail.* – 2008. – Vol. 30, № 4. – P. 423–429.
243. Phrommintikul, A. Mortality and target haemoglobin concentrations in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin : a meta-analysis / A. Phrommintikul // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 381–388.
244. Ploder, M. Early Increase of Plasma Homocysteine in Sepsis Patients with Poor Outcome / Ploder M. // *Mol. Med.* – 2010. – Vol. 26. – P. 123–129.
245. Pollack, M. Biological functions of lipopolysaccharide antibodies / M. Pollack // *Endotoxin in health and disease.* – Marcel Dekker, New York, 1999. – P. 623–629.
246. Poltorak, A. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice : mutations in Tlr4 gene / A. Poltorak, X. He, I. Smirnova // *Science.* – 1998. – Vol. 282. – P. 2085–2088.
247. Popa, T. O. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the emergency department / T. O. Popa, D. Cimpoesu, C. M. Dorobat // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2015. – Vol. 119, № 1. – P. 69–76.
248. Pot, F. K. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients / F. K. Port // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 33. – P. 507–517.
249. Power, C. Cellular apoptosis and organ injury in sepsis : a review / C. Power, N. Fanning, H. Paul Redmond // *Shock.* – 2002. – Vol. 18, № 3. – P. 197–211.
250. Prauchner, C. A. Oxidative stress in sepsis : Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy / C. A. Prauchner // *Burns.* – 2016. – Dec. – № 26. – pii: S0305-4179(16)30400-4. doi: 10.1016/j.burns.2016.09.023.
251. Quittan, M. Clinical effectiveness of magnetic field therapy – a review / M. Quittan // *Acta Med Austriaca.* – 2000. – Vol. 27, № 3. – P. 61–68.

252. Qureshi, A. R. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients / A. R. Qureshi // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 28–36.

253. Random generator source [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grsmu.by/show.php>.

254. Ravani, P. Asymmetric dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competitive risk modeling approach / P. Ravani // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 2254–2256.

255. Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016 / A. Rhodes, L. E. Evans, W. Alhazzani // *Intensive Care Med.* – 2017. – № 43(3). P. 304–377.

256. Rice, L. The negative regulation of red cell mass by neocytolysis : physiologic and pathophysiologic manifestations / L. Rice, C. P. Alfrey // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2005. – Vol. 15. – P. 245–250.

257. Rifai, K. Review article : clinical experience with prometheus / K. Rifai, M. P. Manns // *The Apher. Dial.* – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 132–137

258. Rifai, K. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure / K. Rifai // *Blood Purif.* – 2005. – Vol. 23, № 4. – P. 298–302.

259. Robles, N. R. The Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents for the Treatment of Anemia Resulting from Chronic Kidney Disease / N. R. Robles // *Clin Drug Investig.* – 2016. – Jun. – № 36(6). – P. 421–31.

260. Rodionov, R. N. The homocysteine paradox / R. N. Rodionov, S. R. Lentz // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 1031–1033.

261. Rogiers, P. High-volume hemofiltration in septic shock / P. Rogiers // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. 329–330.

262. Ronco, R. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomised trial. / R. Ronco // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 26–30.

263. Rosenberg, R. D. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulate states / R. D. Rosenberg, W. C. Arid // *N. Engl. J. Medicine.* – 1997. – Vol. 340. – P. 1555–1564.

264. Roudkenar, M. H. Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression : addressing its expression under the harmful conditions / M. N. Roudkenar, Y. Kuwahara, T. Baba // *J. Radiat. Res. Tokyo.* – 2007. – Vol. 48. – P. 39–44.

265. Ruberto, F. Clinical effects of direct hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column in solid organ transplanted patients with signs of severe sepsis and septic shock. A pilot study / F. Ruberto // *Int. J. Artif. Organs.* – 2007. – Vol. 30, № 10. – P. 915–922.

266. Rydenfelt, K. In-hospital vs. 30-day mortality in the critically ill - a 2-year Swedish intensive care cohort analysis / K. Rydenfelt, L. Engerström, S. Walther // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2015. – № 4. – P. 10.

267. Saha, S. Nephrology Update : Chronic Kidney Disease. Review / S. Saha, M. F. Rahman // P Essent. – 2016. – May. – № 444. – P. 18–22.
268. Santoro, A. Prometheus system : a technological support in liver failure / A. Santoro, S. Faenza, E. Mancini // Transplant. Proc. – 2006. – Vol. 38, № 4. – P. 1078–1082.
269. Schmidt, S. Analysis of Transpulmonary Thermodilution Data Confirms the Influence of Renal Replacement Therapy on Thermodilution Hemodynamic Measurements / S. Schmidt [et al.] // Anesth. Analg. – 2016. – Vol. 122, № 5. – P. 1474–1479.
270. Schroecksadel, K. Aspirin downregulates homocysteine formation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells / K. Schroecksadel // Scand. J. Immunol. – 2005. – Vol. 62, № 2. – P. 155–160.
271. Schroecksadel, K. Homocysteine accumulates in supernatants of stimulated human peripheral blood mononuclear cells / K. Schroecksadel // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 134, № 1. – P. 53–56.
272. Schroecksadel, K. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation / K. Schroecksadel // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 107–118.
273. Schulre, F. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary artery heart disease: results from the multicentre Coronary Artery Risk Determination investigating the influence of ADMA Concentration (CARDIAC) Study / F. Schultre // Am Heart J. – 2006. – Vol. 152. – P. 493–498.
274. Scott, B. Cardiac troponin T and malondialdehyde modified plasma lipids in haemodialysis patients / B.Scott // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 737–742.
275. Semmler, A. Methionine metabolism in an animal model of sepsis / A. Semmler // Clin. Chem. Lab. Med. – 2008. – Vol. 46. – P. 1398–1402.
276. Sganga, G. Surgical sepsis / G. Sganga // Urologia. – 2015. – № 3. – P. 9.
277. Shapiro, I. Cytokines and sepsis : pathology and therapy / I. Shapiro, J. A. Gelfand // New Horiz. – 1993. – Vol. 1. – P. 13–22.
278. Shapiro, N. I. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score : A prospectively derived and validated clinical prediction rule / N. I. Shapiro, R. E. Wolfe, R. B. Moore // Crit. Care med. – 2003. – Vol. 31, № 3. – P. 670–675.
279. Shozushima, T. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome / T. Shozushima, G. Takahasi, N. Matsumoto // J. Infect. Chemother. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 764–769.
280. Shukla, A. M. Extracorporeal therapy in sepsis: are we there yet? // Shukla, A. M. Kidney Int. – 2012. – Vol. 81, № 4. – P. 336–338.

281. Shum, H. P. Extracorporeal blood purification for sepsis / H. P. Shum, W. W. Yan, T. M. Chan // *Hong Kong Med J.* – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 478–485.

282. Silvestre, J. Is C-reactive Protein a Good Prognostic Marker in Septic Patients? / J. Silvestre // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1158–1168.

283. Simko, M. Stimulation of phagocytosis and free radical production in murine macrophages by 50 Hz electromagnetic fields / M. Simko // *Eur. J. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 80, № 8. – P. 562–566.

284. Slyepchenko, A. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities / A. Slyepchenko, M. Maes, F. N. Jacka // *Psychother Psychosom.* – 2017. – № 86(1). – P. 31–46.

285. Smith, T. L. Microcirculatory effects of pulsed electromagnetic fields / T. L. Smith, D. Wong-Gibbons, J. Maultsby // *J Orthop Res.* – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 80–84.

286. Spanuth, E. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) in Emergency Patients with Early Sepsis Using the New Assay PATHFAST Presepsin / E. Spanuth, J. Wilhelm, H. Loppnow // *IFCC World Lab/EuroMedLab.* – 2011. – № 5. – P. 123–135.

287. Stadlbauer, V. Effect of extracorporeal liver support by MARS and prometheus on serum cytokines in acute on chronic liver failure / V. Stadlbauer, P. Krisper, R. Aigner // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 19, № 6. – P. 169.

288. Stavrou, G. Gut microbiome, surgical complications and probiotics / G. Stavrou, K. Kotzampassi // *Ann Gastroenterol.* – 2017. – № 30 (1). – P. 45–53.

289. Subramanian, R. M. Extracorporeal liver support : a continuing challenge / R. M. Subramanian, J. A. Kellum // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 106.

290. Swarmamani, S. Analysis of erythrocyte aggregation mechanism in presence of dextran and magnetic field by ultrasound scattering in blood / S. Swarmamani, M. Singh // *Biorheology.* – 1989. – Vol. 26. – P. 847–862.

291. Tetta, C. Do Circulating Cytokines Really Matter in Sepsis ? / C. Tetta, R. Bellomo, V. Dintini // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 69–71.

292. Thorp, M. L. Effect of anemia on mortality, Cardiovascular Hospitalizations and End Stage Renal Disease among patients with chronic renal disease / M. L. Thorp, E. S. Johnson // *Nephrology.* – 2009. – Vol. 14. – P. 240–246.

293. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD. – 2003. – 560 p

294. Umberger, R. Severe sepsis in older adults / R. Umberger, B. Callen, M. L. Brown // *Crit. Care Nurs Q.* – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 259–270.

295. Van Gorp, E. C. Review : infectious diseases and coagulation disorders / E. C. Van Gorp, C. Suharti, H. Cate // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 180, № 1. – P. 176–186.
296. Van Zanten, A. R. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock / A. R. Van Zanten, S. Brinkman, M. S. Arbous // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 8. – P. 1890–1898.
297. Vaughan, T. E. Molecular change signal-to-noise criteria for interpreting experiments involving exposure of biological systems to weakly interacting electromagnetic fields / T. E. Vaughan, J. C. Weaver // *Bioelectromagnetics.* – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 305–322.
298. Vendemiato, A. V. Microbiological characteristics of sepsis in a University hospital / A. V. Vendemiato, A. Von Nowakowski, F. A. Marson // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 14, № 15. – P. 58.
299. Volk, H. D. Monocyte deactivation-rationale for a new therapeutic strategy in sepsis / H. D. Volk, P. Reinke, D. Krausch // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22, № 4. – P. 474–481.
300. Vvedenskii, D. V. Clinical efficacy of the biospecific hemosorbent "Liposorb" / D. V. Vvedenskii // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* – 2009. – Vol. 10. – P. 40–43.
301. Walleczek, J. Pulsed magnetic fields effects on calcium signaling in lymphocytes : dependence on cell status and field intensity / J. Walleczek, T. F. Budinger // *FEBS Letters.* – 1992. – Vol. 314, № 3. – P. 351–355.
302. Wang, B. Increased NGAL Is Associated With Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock / B. Wang, G. Chen, J. Zhang // *Shock.* – 2015. – Vol. 22. – P. 124–130.
303. Wang, D. W. Vagal Modulation of the Inflammatory Response in Sepsis / D. W. Wang, Y. M. Yin, Y. M. Yao // *Int Rev Immunol.* – 2016. – № 35 (5). – P. 415–433.
304. Wang, H. L. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis / H. L. Wang // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 28, № 21. – P. 6304–6309.
305. Wang, X. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients : a meta-analysis / X. Wang, Z. Y. Li, L. Zeng // *Crit Care.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 245.
306. Weidinger, A. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species : Oxidative Stress versus Signal Transduction / A. Weidinger, A.V. Kozlov // *Biomolecules.* 2015. – № 5. – P. 472–484.
307. Weiss, S. L. Global epidemiology of pediatric severe sepsis : the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study / S. L. Weiss, J. C. Fitzgerald, J. Pappachan // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 15, № 10. – P. 1147–1157.

308. Wexler, O. Methionine Metabolites in Patients With Sepsis / O. Wexler, M. S. Gough, M. A. Morgan, C. M. Mack, M. J. Apostolakos, K. P. Doolin, R. A. Mooney, E. Arning, T. Bottiglieri, A. P. Pietropaoli // *J Intensive Care Med.* – 2016. – Sep. – № 2. – P. 432 – 438.

309. Williams, G. Regulation of cytokine gene expression : tumor necrosis factor, interleukin-1, and emerging biology of cytokine receptors / G. Williams, B. P. Giroir // *New Horiz.* – 1995. – Vol. 3. – P. 276–287.

310. Winchester, J. F. Sorbents in acute renal failure and end-stage renal disease : middle molecule and cytokine removal / J. F. Winchester // *Blood Purif.* – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 73–77.

311. Xu, X. Extracorporeal blood therapy in sepsis and acute respiratory distress syndrome : the "purifying dream" / X. Xu // *Chin. Med. J.* – 2014. – Vol. 127, № 24. – P. 4263–4270.

312. Xue, M. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury / M. Xue, Z. Sun, M. Shao // *J. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 30, № 13. – P. 172.

313. Yakubtsevich, R. E. Elimination of inflammatory mediators in sepsis by means of sorption detoxification methods / R. E. Yakubtsevich, V. V. Spas, I. A. Shapel // *Anesteziol. i Reanimatol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 55–57.

314. Yamamoto, H. Kidney diseases and metabolic disorders. Basics and applications required for general physicians / H. Yamamoto, *Nihon Naika, Gakkai Zasshi* // Anemia and iron metabolism in chronic kidney disease. – 2015. – Topics : VIII. – May 10. – № 104(5). – P. 960–6.

315. Yang, C. W. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) : initial treatment with plasma exchange plus steroids and immunosuppressive agents for relapsing cases / C. W. Yang // *Ren Fail.* – 2003. – Vol. 25, № 1. – P. 21–30.

316. Yaroustovski, M. B. A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis / M. Yaroustovsky // *Blood Purif.* – 2015. – Vol. 39. – P. 210–217.

317. Yarustovski, M. B. Experience of using endotoxin selective adsorption in patients with severe sepsis after open-heart surgery / M. B. Yarustovski // *Anesteziol. i Reanimatol.* – 2014. – № 3. – P. 39–46.

318. Zager, P. G. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients / P. G. Zager // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54. – P. 561–569.

319. Zanotti, S. Cytokine modulation in sepsis and septic shock / S. Zanotti, A. Kumar // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2002 – Aug. – № 11(8). – P. 1061–75.

320. Zaporozhchenko, B. S. Influence of membrane plasmapheresis on the course of endotoxemia in acute destructive pancreatitis / B. S. Zaporozhchenko, H. I. Korytna, I. V. Sharapov // *Klin. Khir.* – 2013. – Vol. 9. – P. 26–28.

321. Zhadin, M. N. Combined action of static and alternating magnetic fields on ionic current in aqueous glutamic acid solution / M. N. Zhadin // *Bioelectromagnetics*. – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 41–45.

322. Zhang, J. Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis : attenuated by continuous blood purification treatment / J. Zhang // 2010. – Vol. 33, № 10. – P. 706–715.

323. Zhloba, A. A. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection / A. A. Zhloba, E. L. Blashko E.L. // *J. Chromatogr. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2004. – № 5. – P. 275–280.

324. Zhou, M. Interleukin-8 for diagnosis of neonatal sepsis : a meta-analysis / M. Zhou, S. Cheng, J. Yu // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 21, № 10. – P. 5.

325. Zhu, B. T. O-methylation of tea polyphenols catalyzed by human placental cytosolic catechol-O-methyltransferase / B. T. Zhu // *Drug Metab. Dispos.* – 2000. – Vol. 28, № 9 – P. 1024–1030.

326. Zielonka, J. Global profiling of reactive oxygen and nitrogen species in biological systems: high-throughput real-time analyses / J. Zielonka [et al.] // *J. Biol Chem.* – 2012. – № 5 (287). – P. 2984–2995.

327. Zilg, H. Dev Molecular aspects of albumin functions : indications for its use in plasma substitution / H. Zilg, H. Schneider, F. R. Seiler // *Biol Stand.* – 1980. – № 48. – P. 31–42.

328. Zocalli, C. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease / C. Zocalli // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 490–496.

Научное издание

ЯКУБЦЕВИЧ Руслан Эдвардович

ГЕМОКОРРЕКЦИЯ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОЧИЩЕНИЕ КРОВИ
В ЭЛИМИНАЦИИ ТОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ
ПРИ СЕПСИСЕ И КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ,
СВЯЗАННЫХ С ДИСРЕГУЛЯЦИЕЙ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Монография

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка Д. Р. Рапейко
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 26.06.2017 г.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. **12,09**. Уч.-изд. л. **10,26**. Тираж **100** экз. Заказ **85**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.