



# ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

Хорошилов Сергей Евгеньевич



доктор медицинских наук  
заведующий отделением гемодиализа  
ГВКГ им. Бурденко  
ведущий научный сотрудник НИИ Общей реаниматологии им. В.А Неговского



**Сепсис - полмиллиона больных в год (Европа)**

**11% всех больных ОРИТ**

**Основная причина смерти больных в ОРИТ  
некардиологического профиля**

**Тяжёлый сепсис - летальность 48,7%**

**Септический шок - летальность 72%**

*Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al; Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med. 2007 Apr;33(4):606-18.*

*Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):344-53*

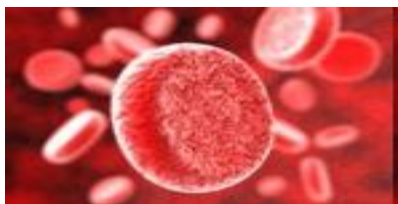
# ГИПОКСИЯ



ДЫХАТЕЛЬНАЯ



ЦИРКУЛЯТОРНАЯ



ГЕМИЧЕСКАЯ

**ТКАНЕВАЯ**  
(ГИСТОТОКСИЧЕСКАЯ)



# СЕПСИС – состояние ЭНДОТОКСИКОЗА

Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E,

Inthorn D.

**Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds**

Shock 1999;12:174-180.

Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, et al. **Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs**

Crit Care 1993;8:161-169

Введение ультрафильтрата  
больных сепсисом  
приводит к острой  
сердечно-сосудистой  
недостаточности и гибели  
ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

# ИНТОКСИКАЦИЯ !!!



# ТОКСИНЫ

*Alle Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.*

Всё есть лекарство и всё есть яд – лекарство от яда  
отличает только доза



**Парацельс**

Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм  
(1493 г. - 1541 г.)

# Размер эндогенных ТОКСИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

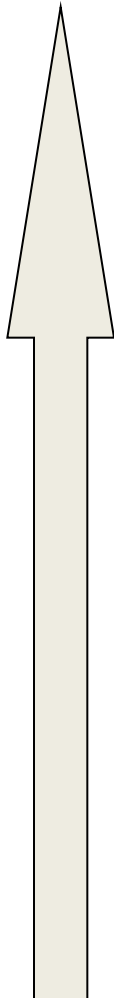
100 тыс.

50 тыс.

5 тыс.

500

Мол.масса



Иммуноглобулины (от 70 000)

Альбумин (50 000 – 60 000)

Интерлейкины (17 000 – 45 000)

ФНО- $\alpha$  (17 000)

$\beta_2$ -микроглобулин (11 800)

Инулин (5 200)

Витамин В<sub>12</sub> (1 355)

Фосфаты

Глюкоза (180)

Креатинин

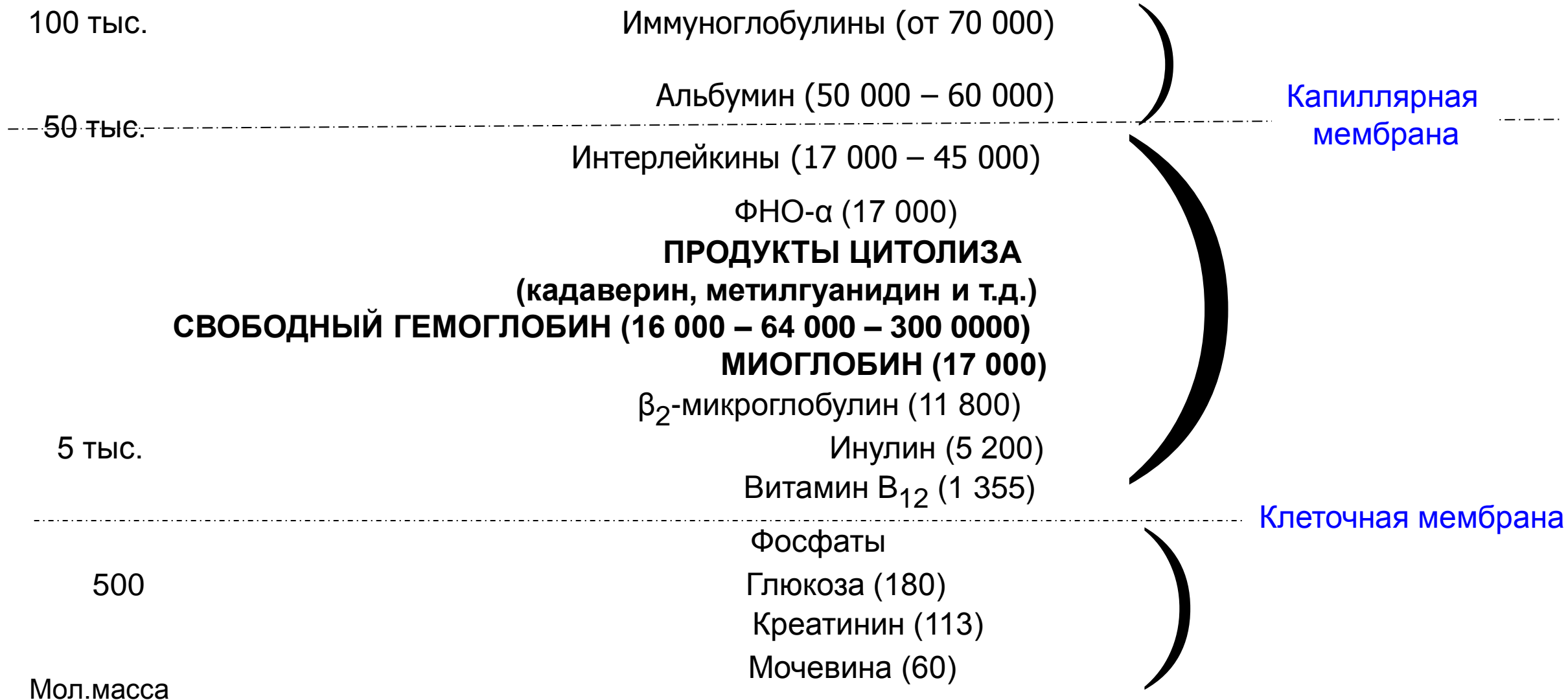
Мочевина (60)

«Large»

«Middle»

«Small»

# Размер эндогенных ТОКСИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ (D)





## **Методы экстракорпоральной терапии крови при ССВО / сепсисе**

Заместительная почечная терапия может использоваться в комплексном лечении больных с ССВО/сепсисом

Уровень D

При ССВО/сепсисе без острой почечной недостаточности заместительная почечная терапия в стандартном виде в составе комплексной терапии мало эффективна и является плохим поводом для дальнейших исследований

Уровень C

Другие методы экстракорпоральной терапии, включая HVHF, технологии обработки плазмы, гемосорбцию, могут быть более полезными, но плохо изучены

Уровень E



***The Founding Members of ADQI***

Front Row: C Ronco, R Mehta, D Angus, R Bellomo, RTN Gigney, J Kellum.

Middle Row: S Mehta, A Davenport, C Tetta, T Bunchman, M Schetz, P Kimmel, R Star, W Clark

Back Row: D Wensley, P Palevsky, E Paganini, JM Lazarus, P Murray, M Leblanc, T Depner

# Экстракорпоральная детоксикация способствует уменьшению летальности при сепсисе

Blood Purification May Decrease Mortality in Septic Patients (printer-friendly)

16 исследований  
827 пациентов  
ГД,ГФ, ПО, ГП

23.02.12 20:58

[www.medscape.com](http://www.medscape.com)

## Blood Purification May Decrease Mortality in Patients With Sepsis

**REUTERS**   
HEALTH INFORMATION

By Rob Goodier

NEW YORK (Reuters Health) Feb 14 - Blood purification appears to decrease mortality in patients with sepsis and septic shock, a new meta-analysis shows.

In pooled data from 16 trials with 827 patients, blood purification was associated with lower mortality than conventional treatment (risk ratio 0.69;  $p < 0.00001$ ).

Treatments studied included hemofiltration, hemoperfusion, plasma exchange, and dialysis.

Surviving Sepsis · ·  
Campaign ●

**International Guidelines for  
Management of Severe Sepsis  
and Septic Shock**

[www.survivingsepsis.org](http://www.survivingsepsis.org)

## Заместительная почечная терапия

- ✓ Несмотря на многочисленные нерандомизированные исследования два метаанализа показали, что продленная заместительная почечная терапия и интермиттирующий гемодиализ эквивалентны по эффективности (одинаковая краткосрочная выживаемость)
- ✓ Целесообразно использовать продленные варианты заместительной почечной терапии для контроля водного баланса при нестабильности гемодинамики

# Диализно-фильтрационные методы (заместительная почечная терапия)

**МОДАЛЬНОСТЬ**

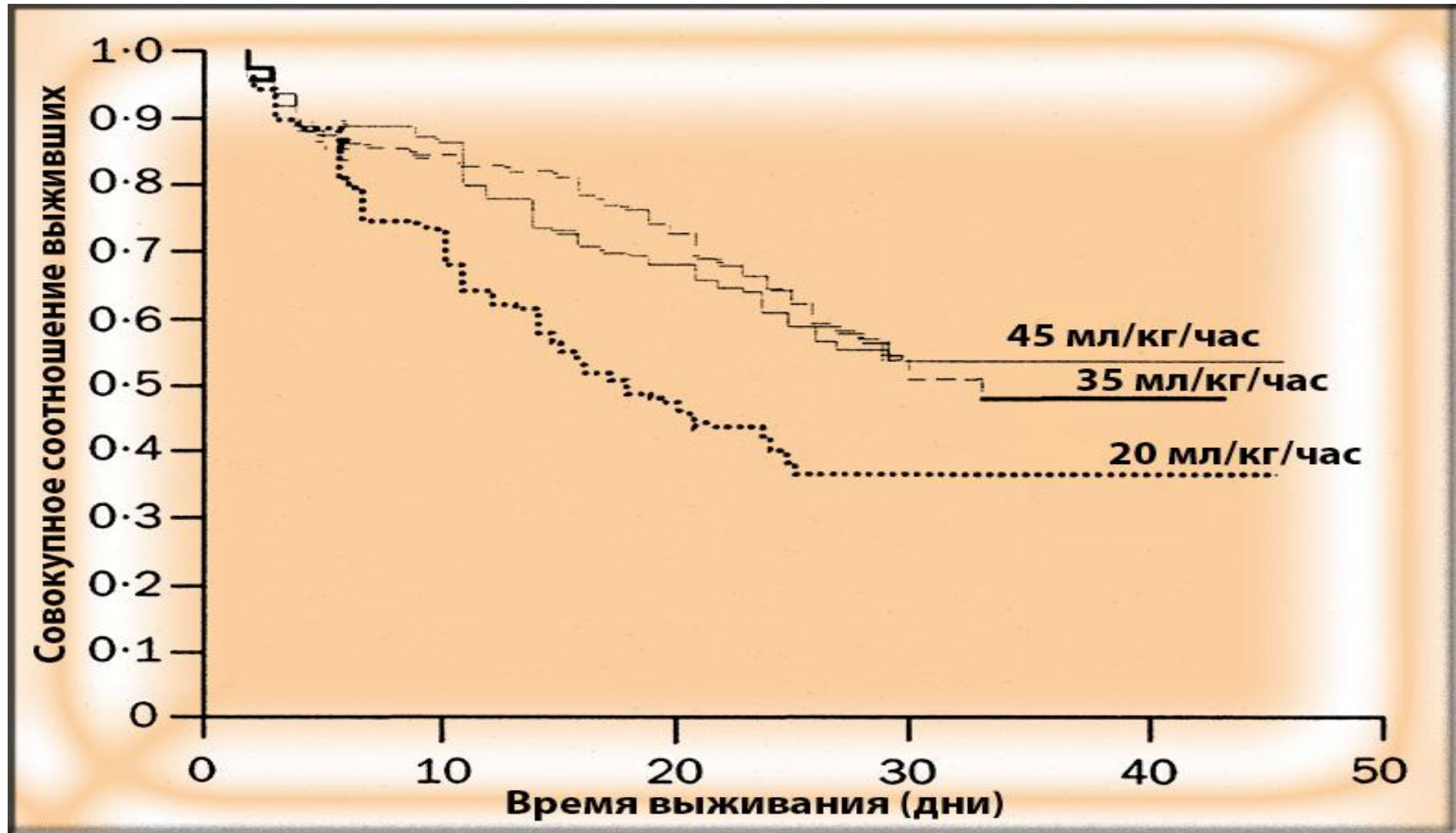
**ДОЗА**

**ФИЗИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП  
(диффузия, конвекция)**

**Состав и качество растворов**

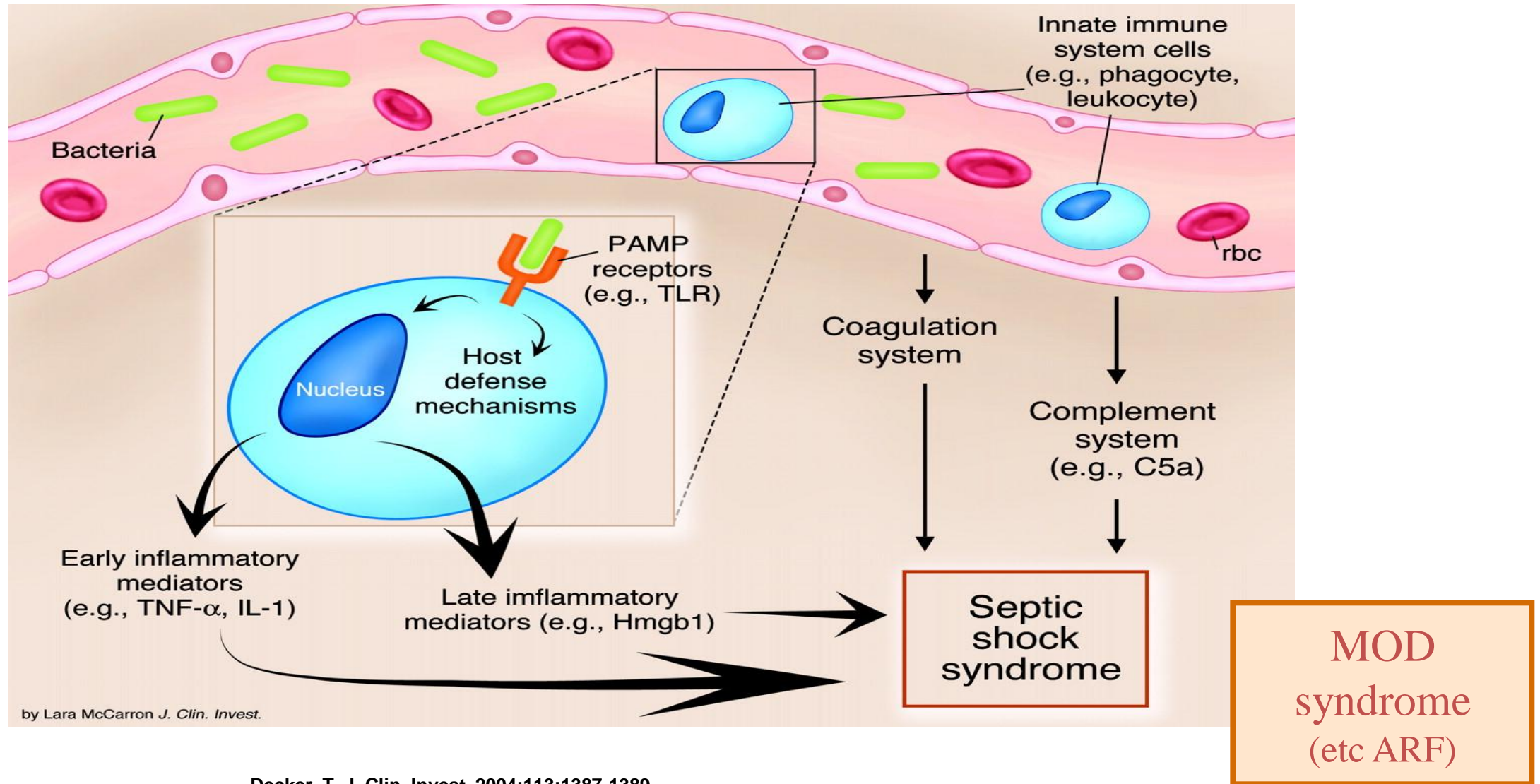
# Заместительная почечная терапия – значение дозы



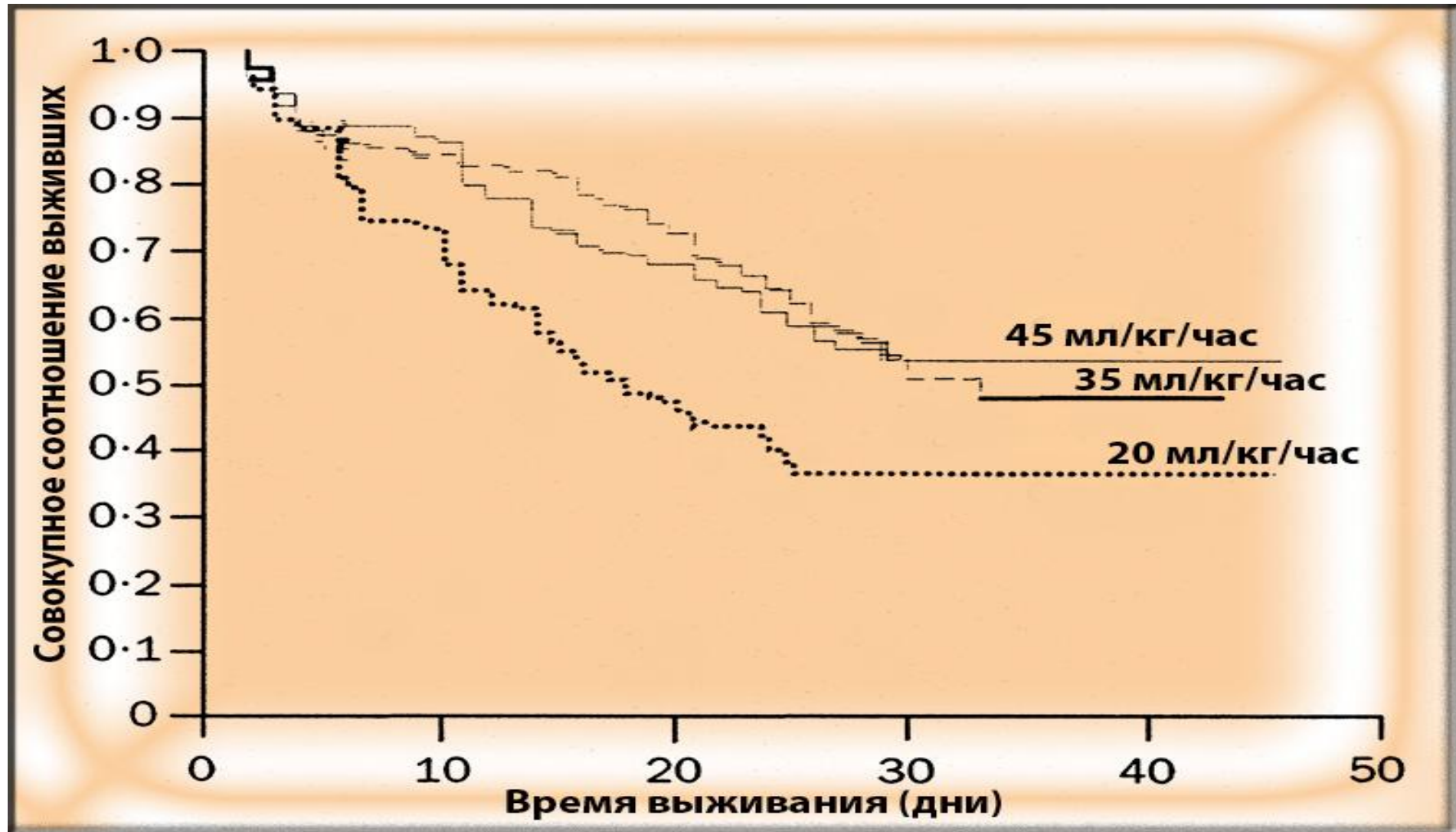


C. Ronco et al. *Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration*, Lancet, 356, 26 – 30, 2000

# Патогенетические механизмы полиорганной недостаточности при сепсисе





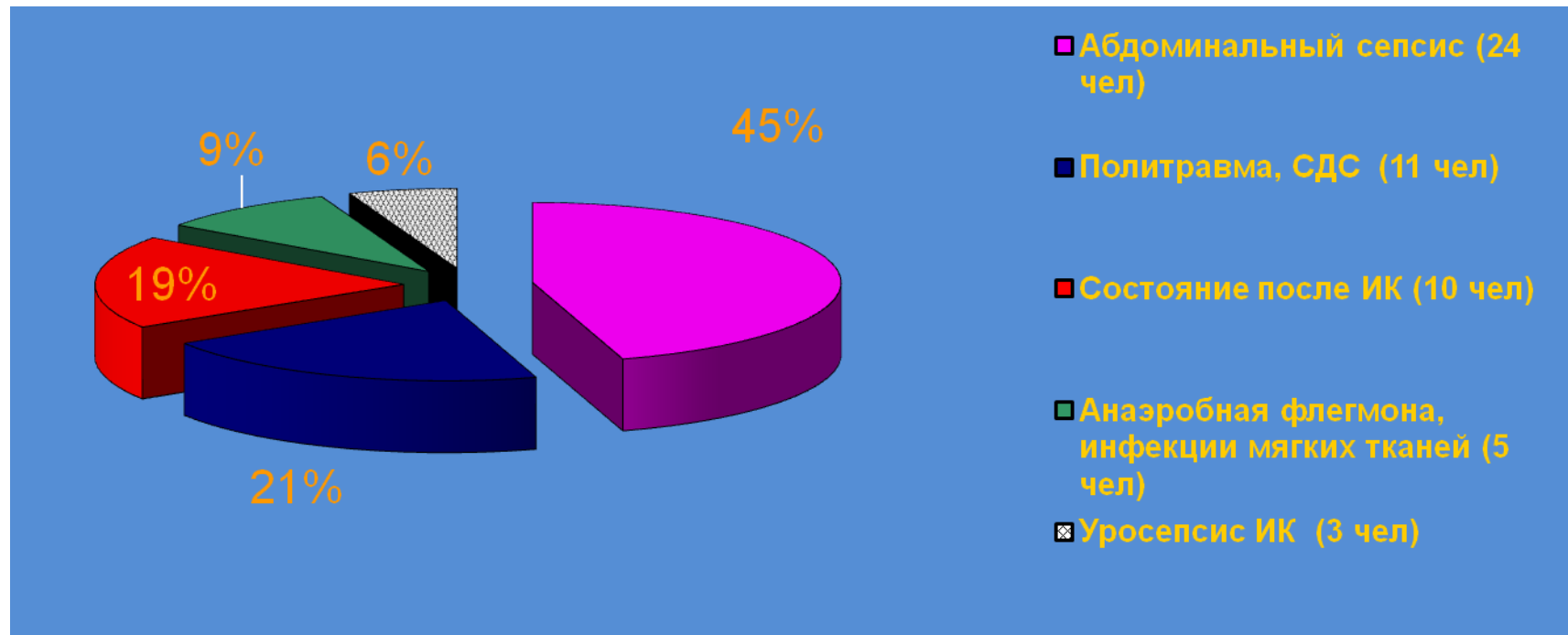


C. Ronco et al. *Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration*, Lancet, 356, 26 – 30, 2000



1 группа	2 группа
36 чел	17 чел
90 мл /кг /час	35 мл /кг /час

# Высокообъемная гемофильтрация при септическом шоке



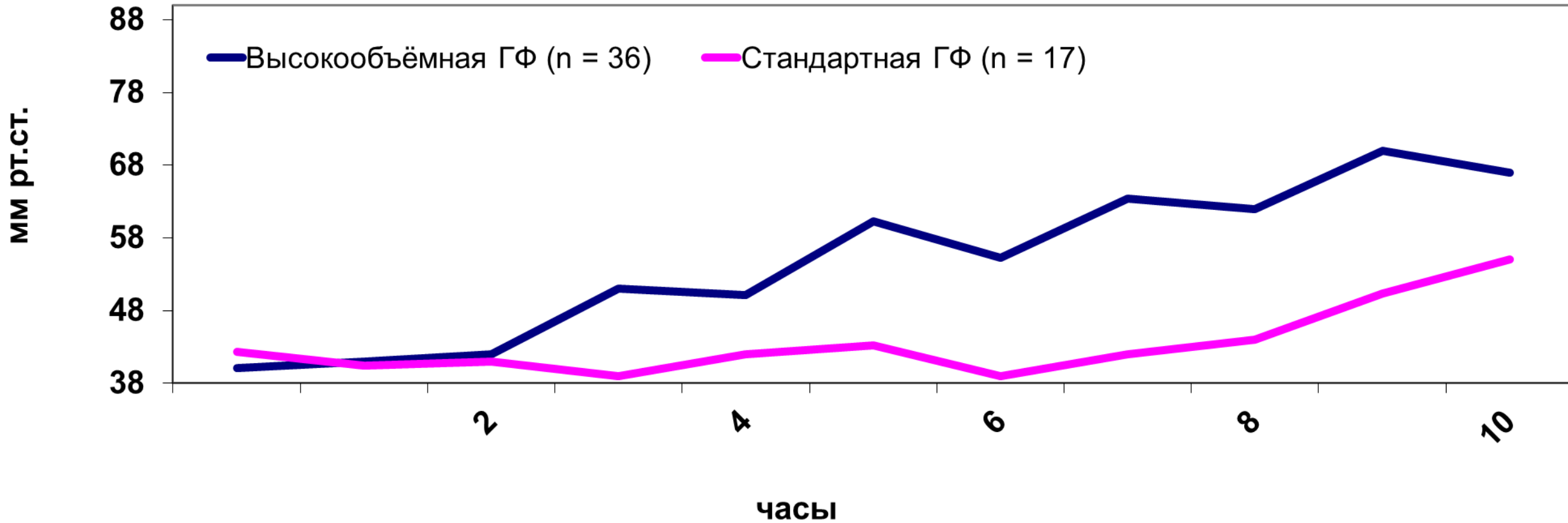
**APACHE II 29,1 ± 3,6 баллов**

**SAPS 53,9 ± 7,1 баллов**

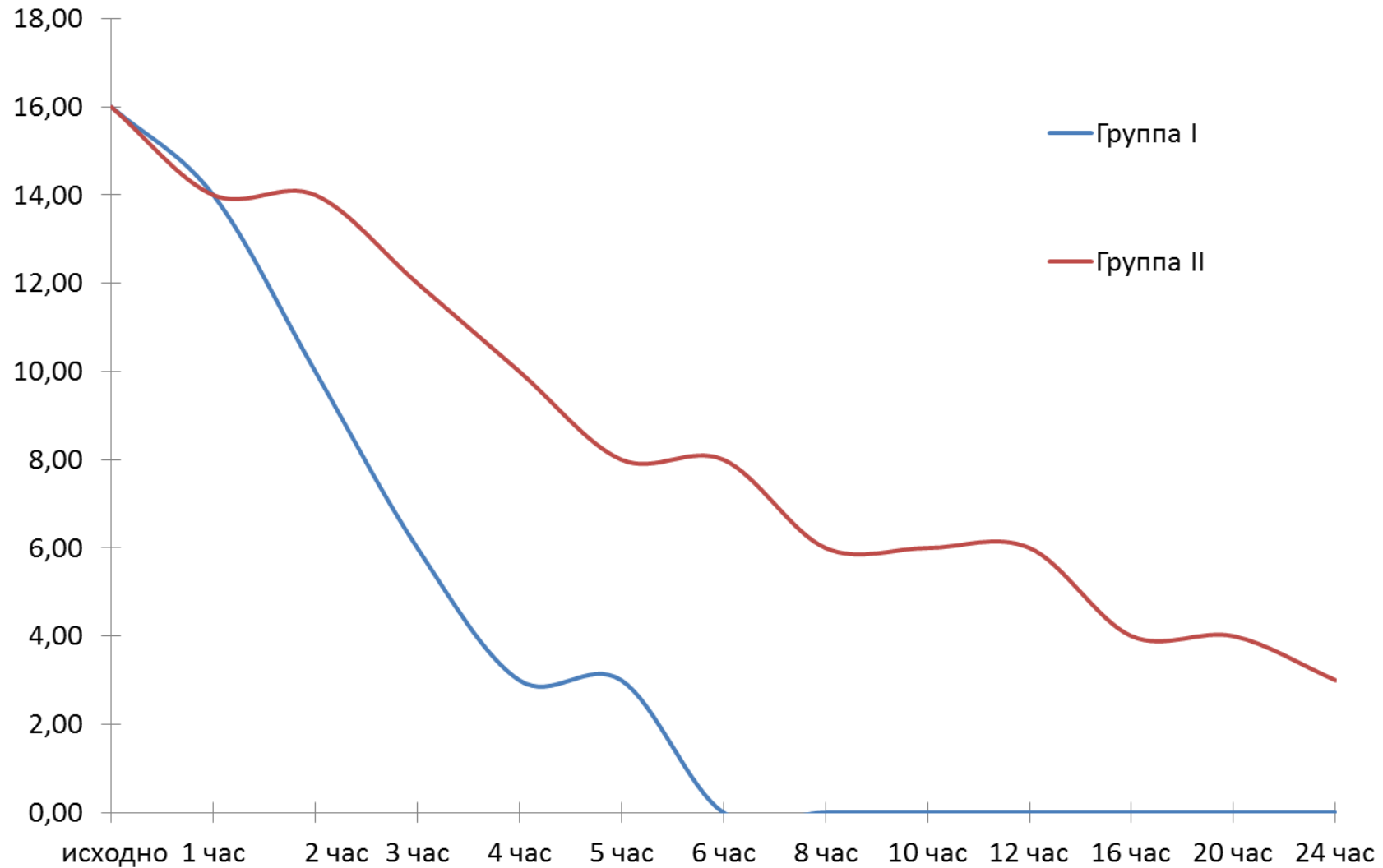
**ИНОТРОПНАЯ ПОДДЕРЖКА - 53 (100 %) БОЛЬНЫХ**

**ИВЛ - 43 (81%) БОЛЬНЫХ**

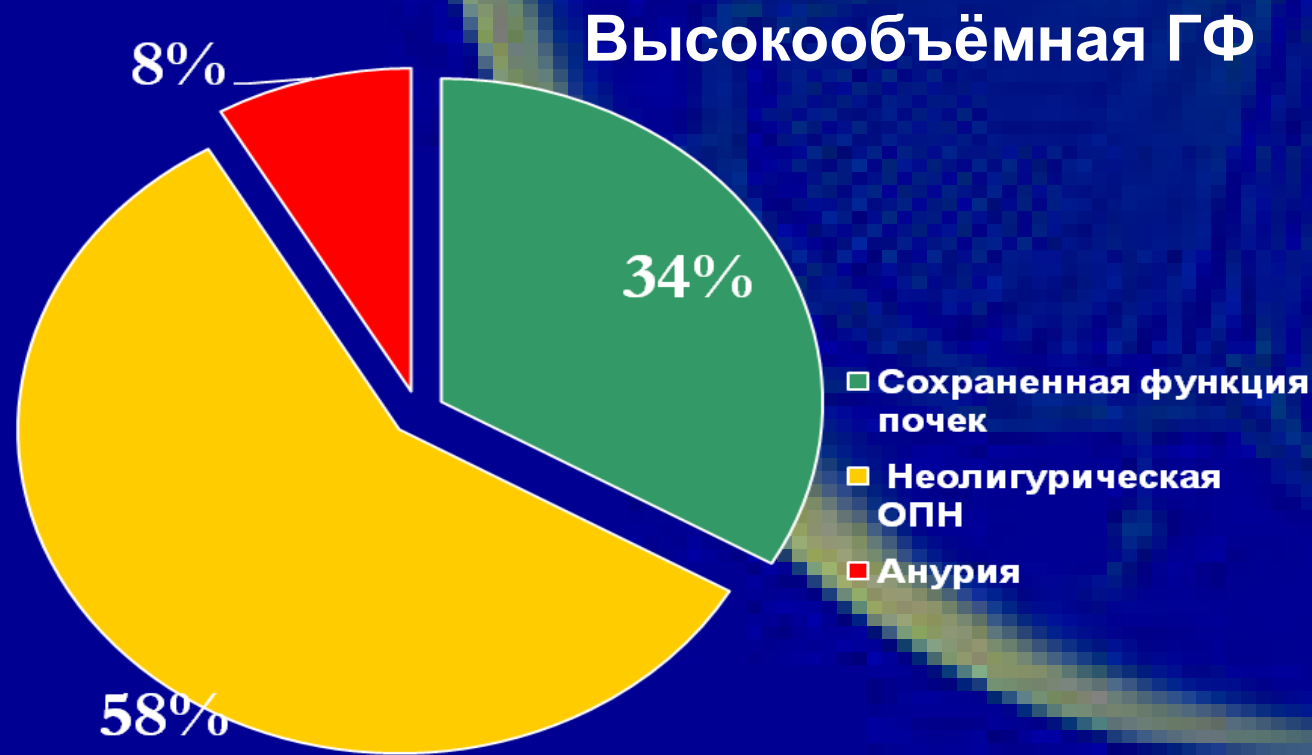
# Среднее артериальное давление во время высокообъёмной и «стандартной» гемофильтрации при септическом шоке



# Изменение дозы симпатомиметиков течение 1 суток по группам



*Эффективность высокообъемной гемофильтрации для предупреждения повреждения почек при септическом шоке*



# АКШ с протезированием клапанов (n = 843)

- Критерий ОПН - увеличение креатинина  $\geq 25\%$  в течение 7 дней

- **Летальность**

Без ОПН – 2.7%

Неолигурическая ОПН – 14.5%

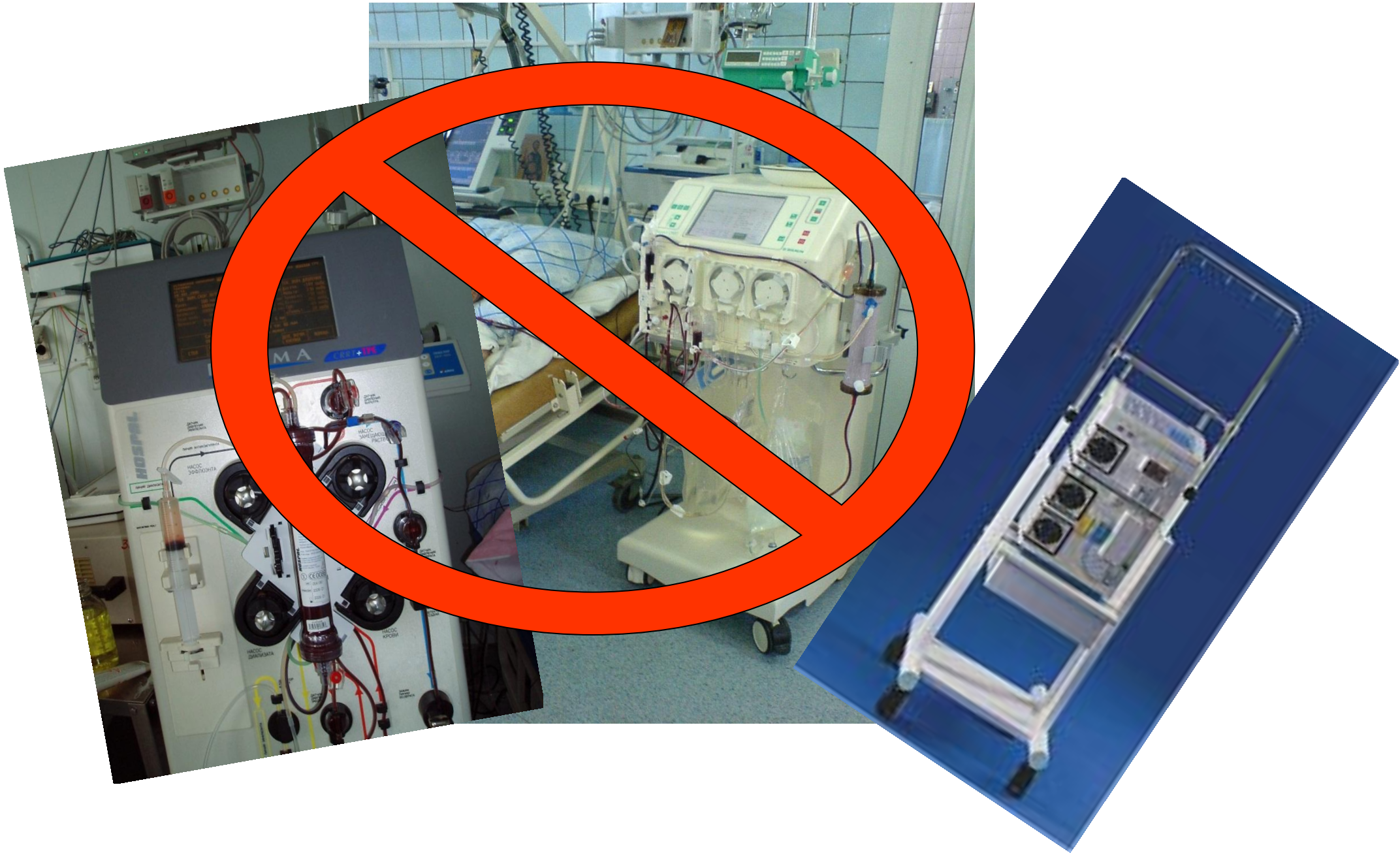
ОПН, требующая гемодиализа – **83.3%**

**Loef BG**, Epema AH, Smilde TD, et al: Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. J Am Soc Nephrol 2005; 16:195-200

Высокообъемная гемофильтрация  
требует применения

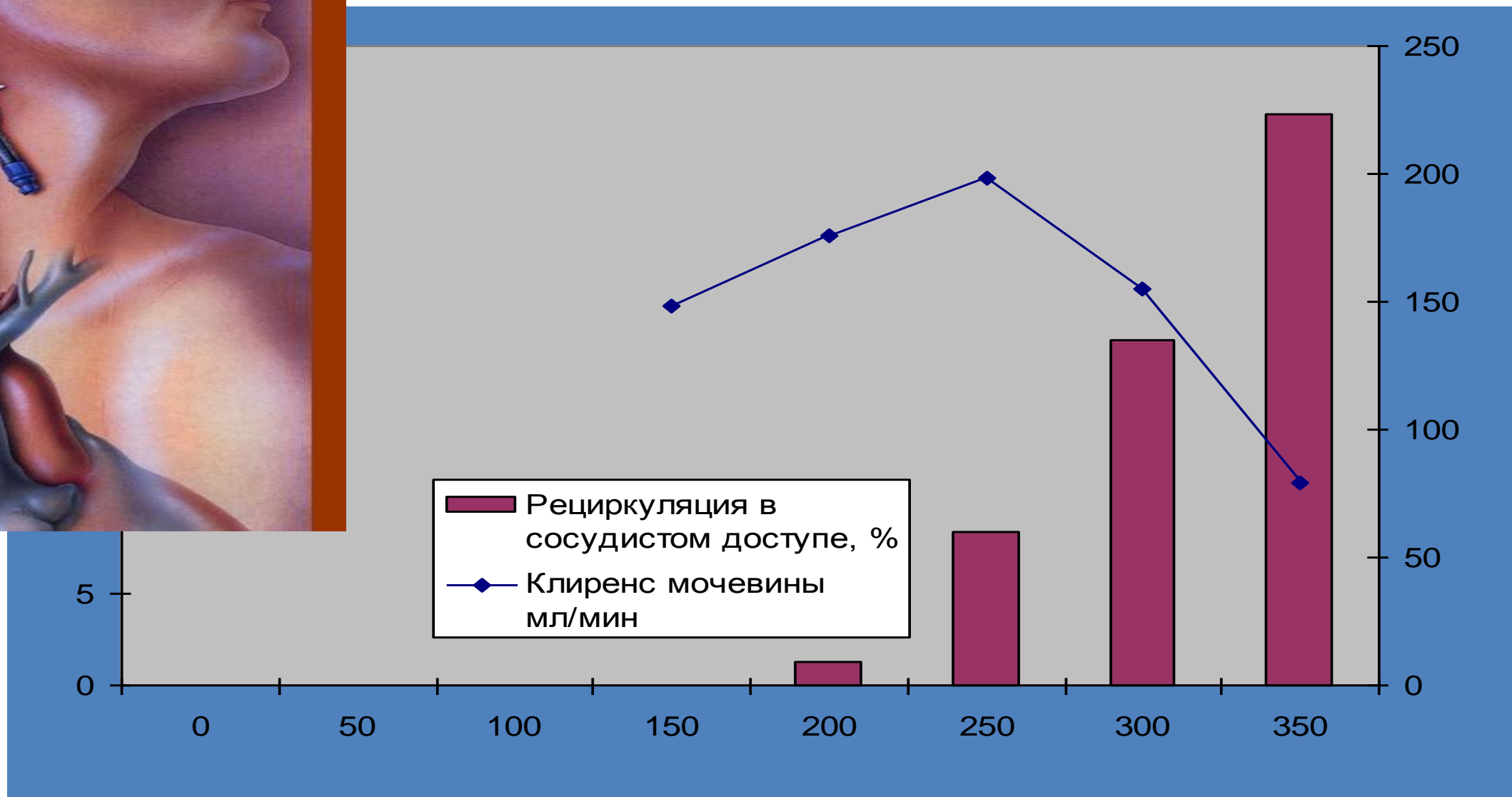
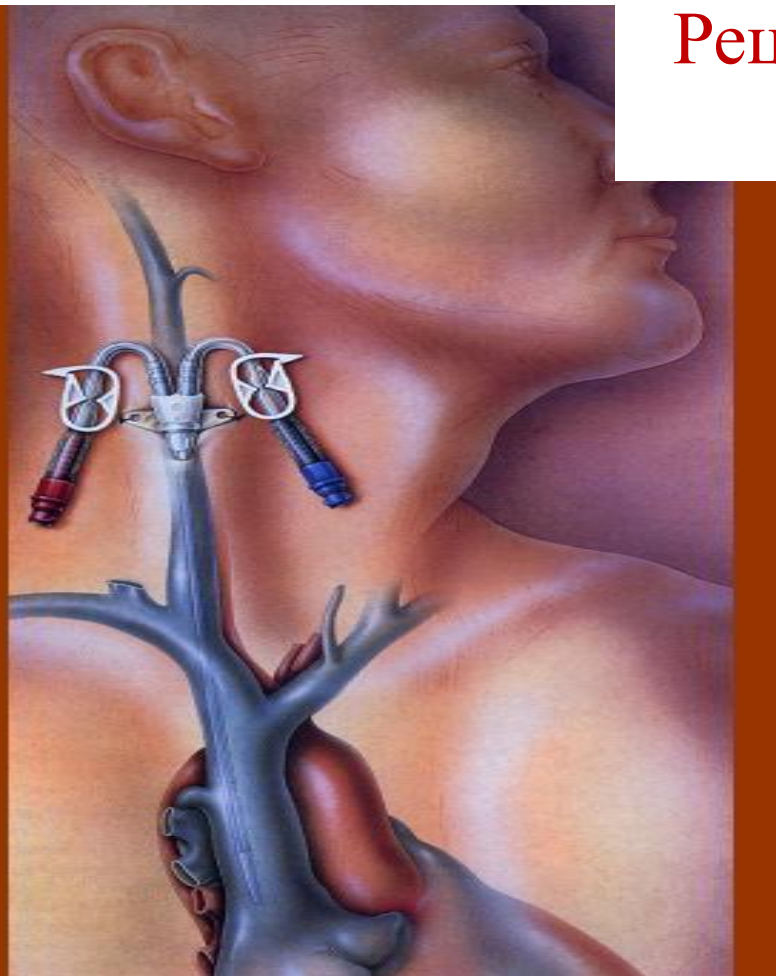
- 1) специальной аппаратуры
- 2) сосудистого доступа.



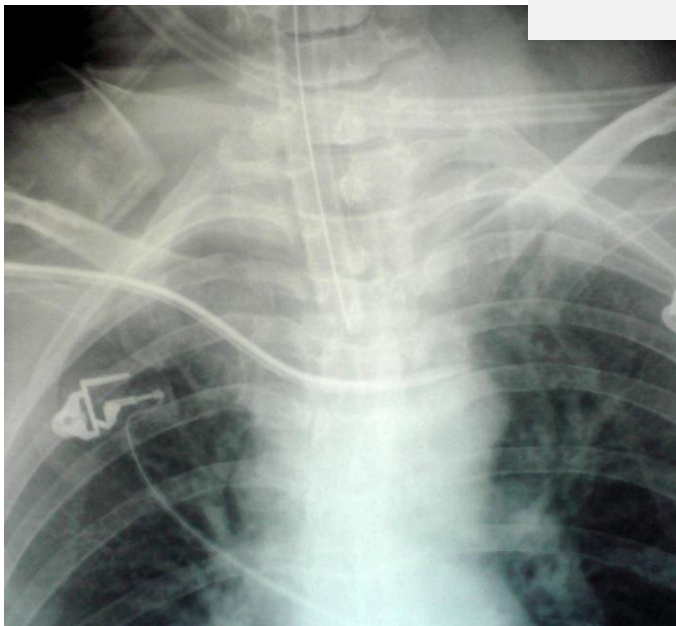




# Рециркуляции в сосудистом доступе при использовании стандартного двухпросветного катетера

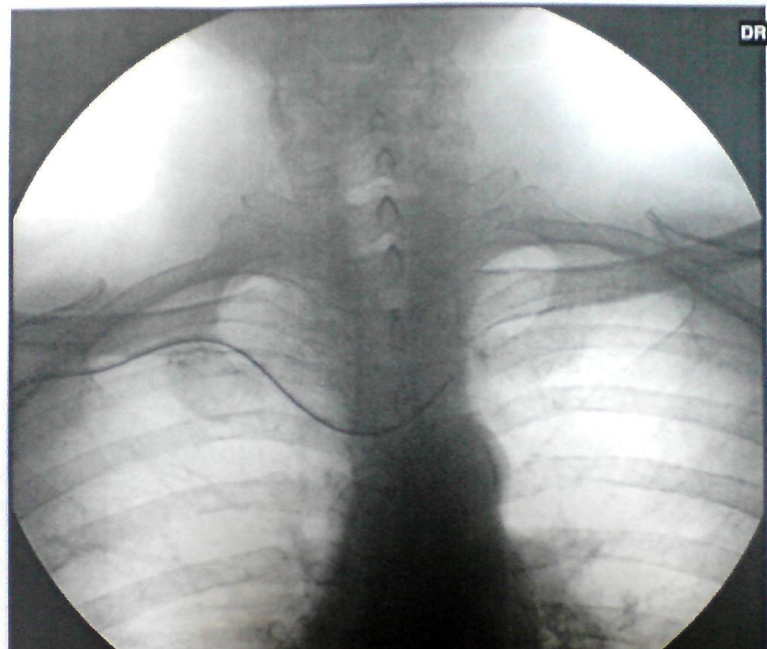


# Дислокация перфузионного катетера



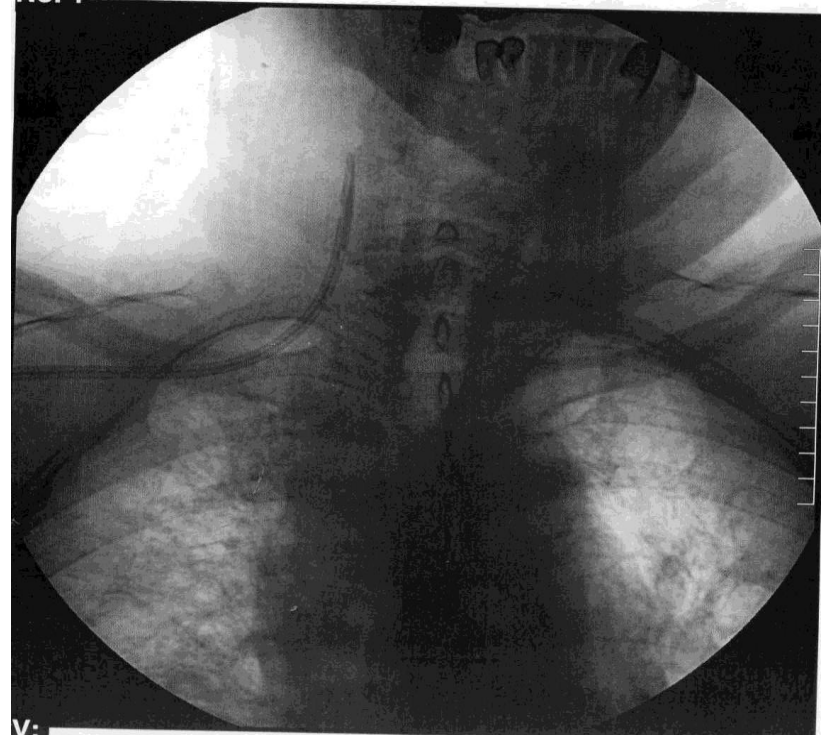
панов V.V.  
10940/37  
: 1948.01.07  
0.06.25 11:27  
1

kV:  
mAs:  
F:

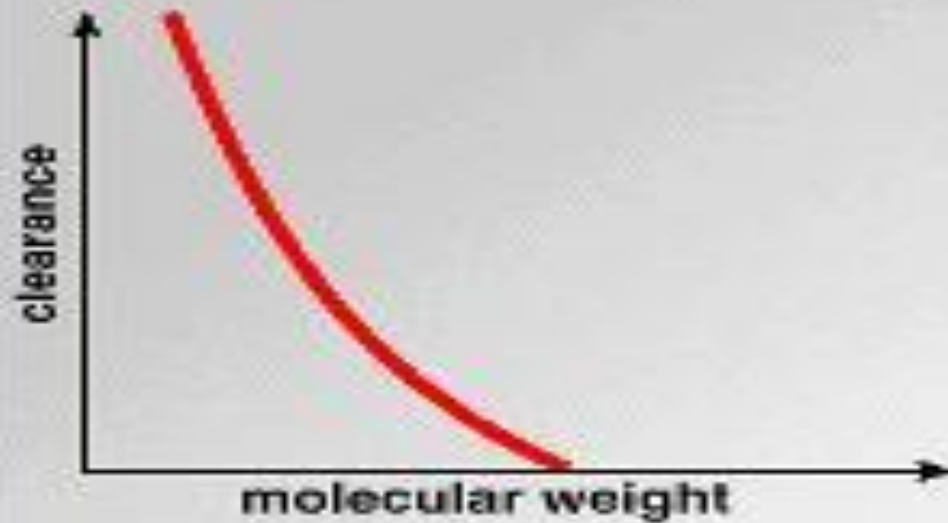


ID: 1133/39  
DoB: 1930.12.29  
2364  
DR - FLUOROSPOT H

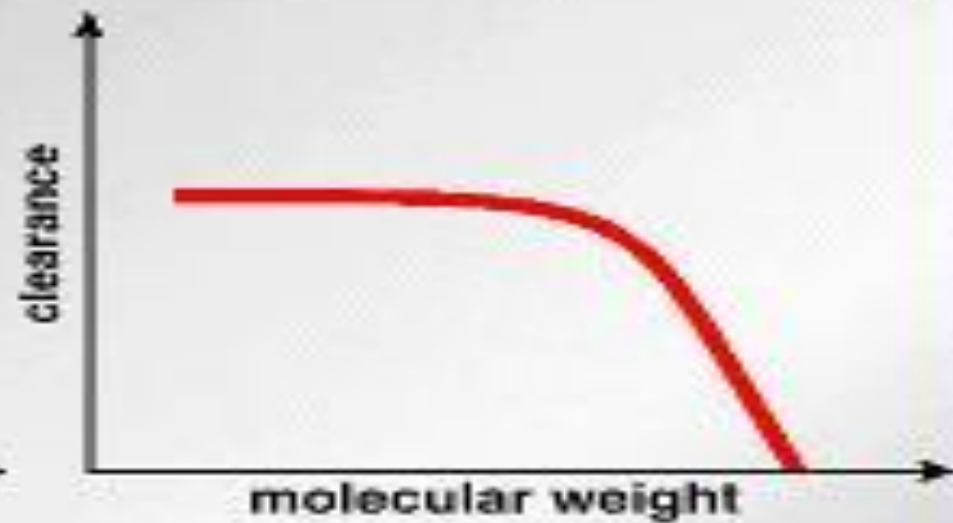
2007.02.03 18:15  
No. 1



## Diffusive transport



## Convective transport





Низкопоточный гемодиализ с применением **Ultraflux Emic2** позволяет объединить преимущества конвективного и диффузионного массопереноса

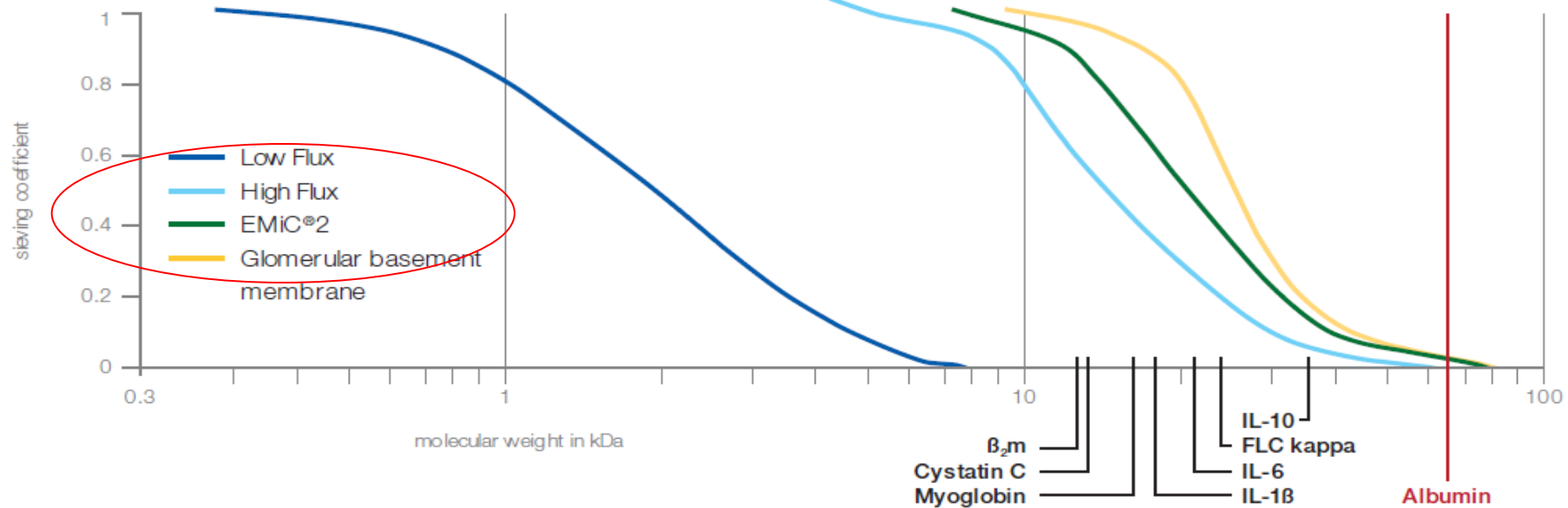
# Enhanced Middle Molecule Clearance

Эффективное удаление средних молекул

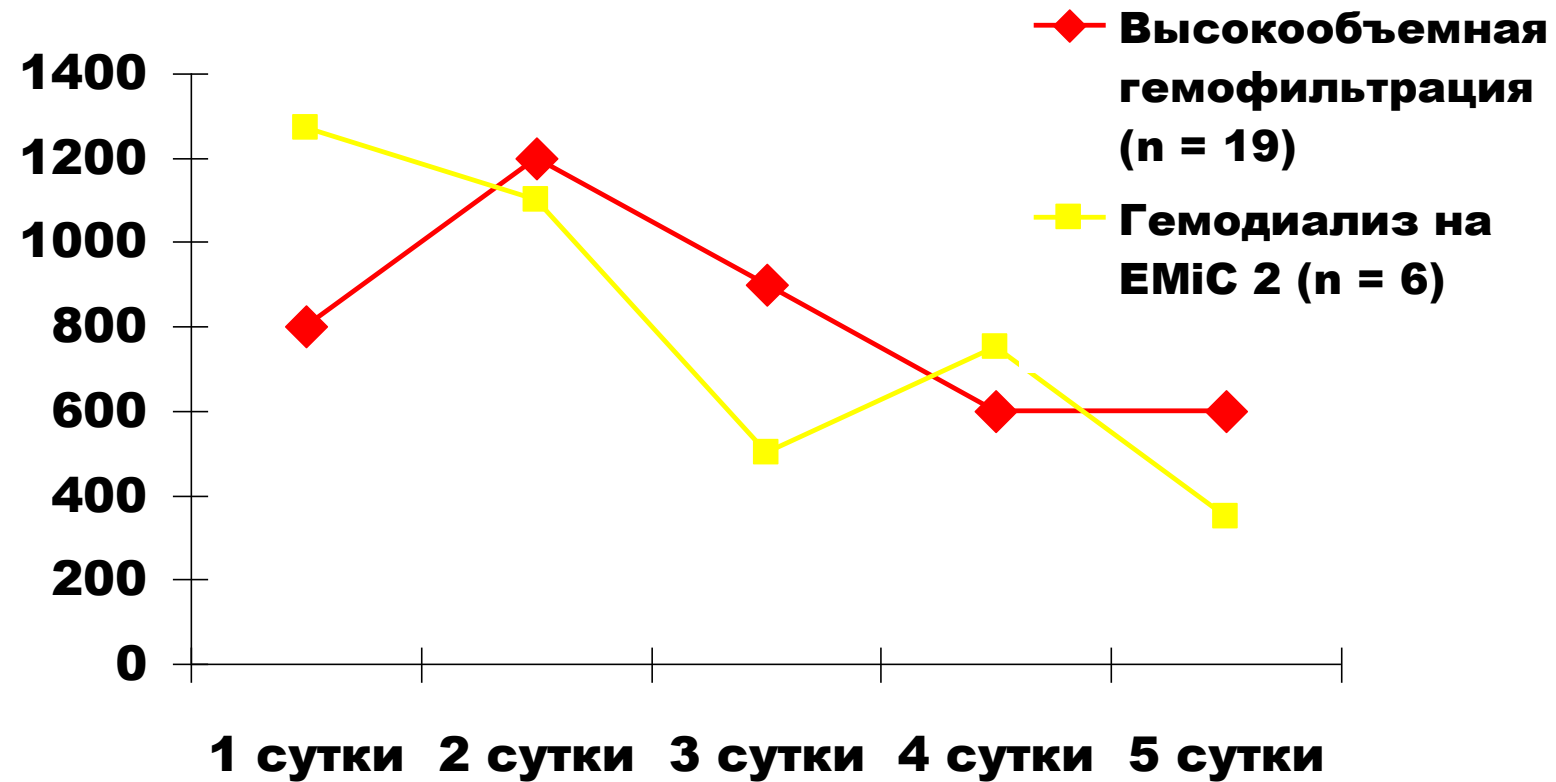
Ultraflux® EMiC®2

Сверхвысокопроницаемый капиллярный диализатор

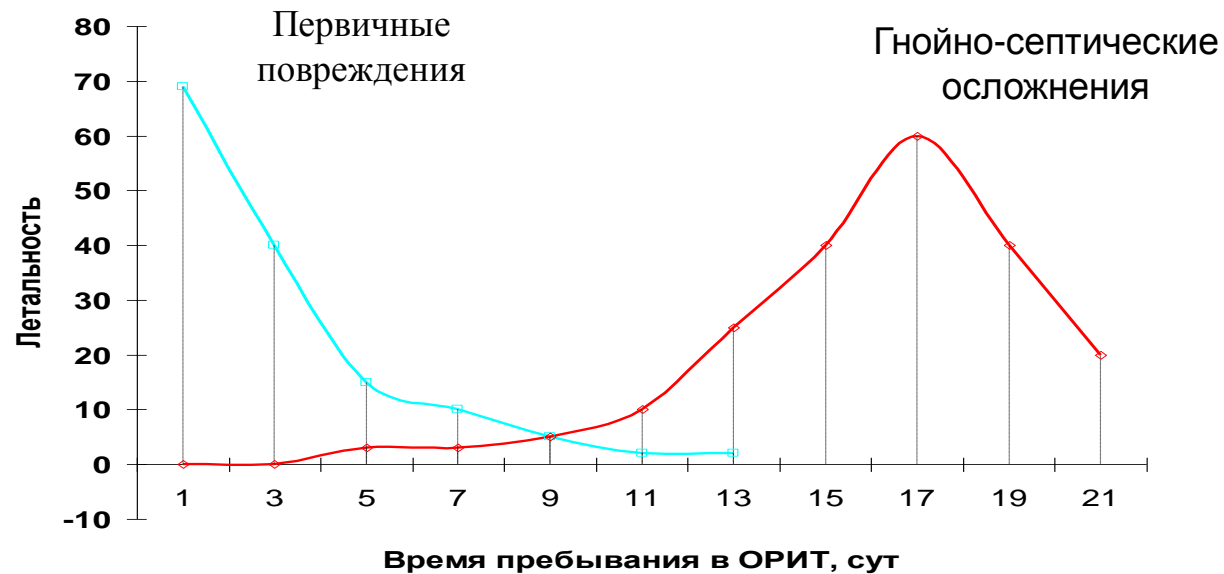
## Коэффициент просеивания Ultraflux® EMiC®2



# Элиминация миоглобина при проведении высокообъемной гемофильтрации и гемодиализа с сверхвысокопроницаемым диализатором







## Распределение летальности при ТСТ

*Э.Н. Лебедев и др., НИИСП им. И.И. Джанелидзе,  
С.-Петербурга*

**В настоящее время на первое место среди факторов, влияющих на уровень летальности при тяжелой сочетанной травме, выходят осложнения, связанные с развитием инфекции, – сепсис, септический шок и полиорганная недостаточность**

*Ермолов А.С., Соколов В.А. Гнойно-септические осложнения при сочетанной травме // Здоровье столицы - М., 2002.*

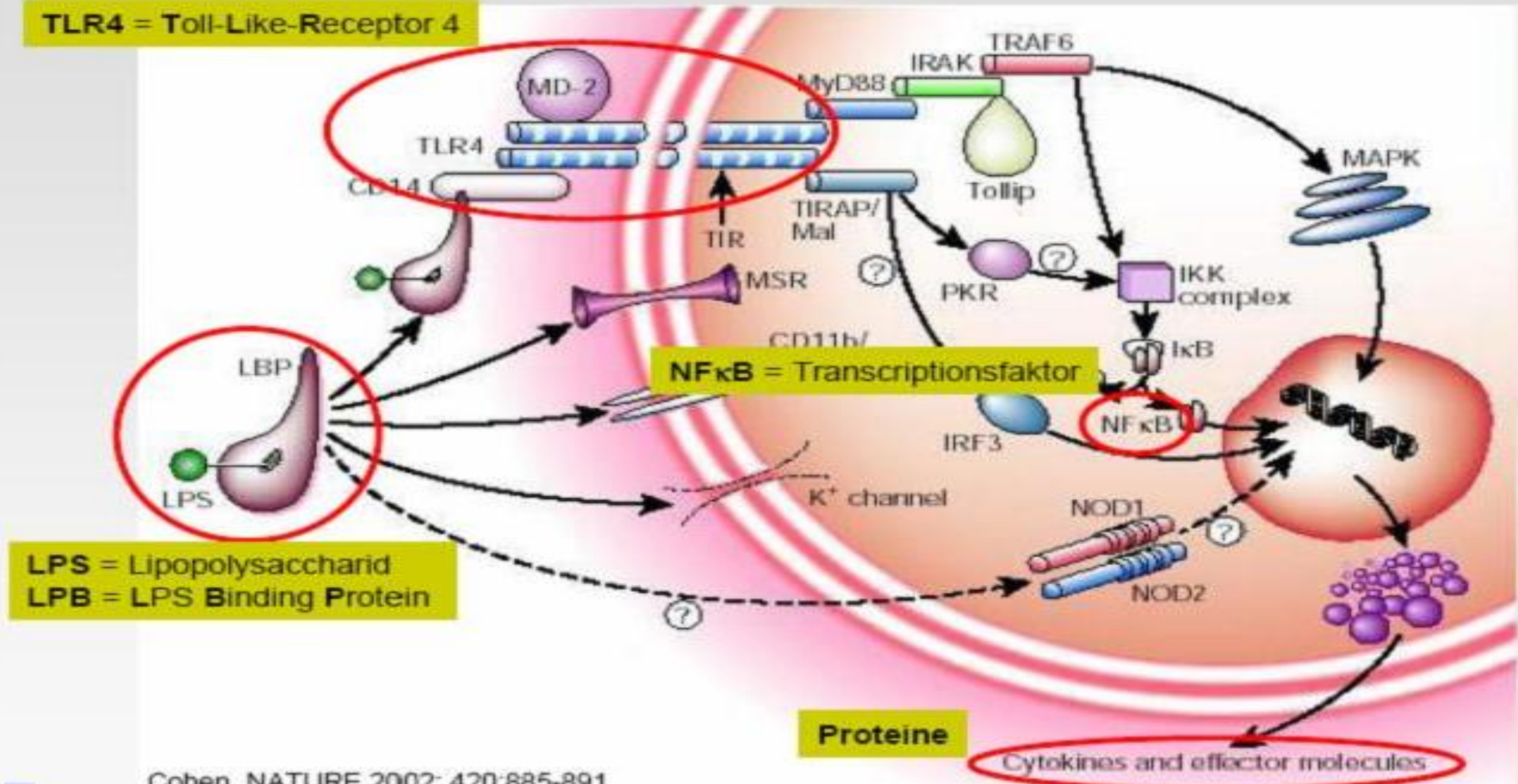
**Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L.**

The gastrointestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure

Ann. Surg. -**1993**. - Vol. 218, N2.-P. 111-119.

# Endotoxin: Signalerkennung und -transduktion

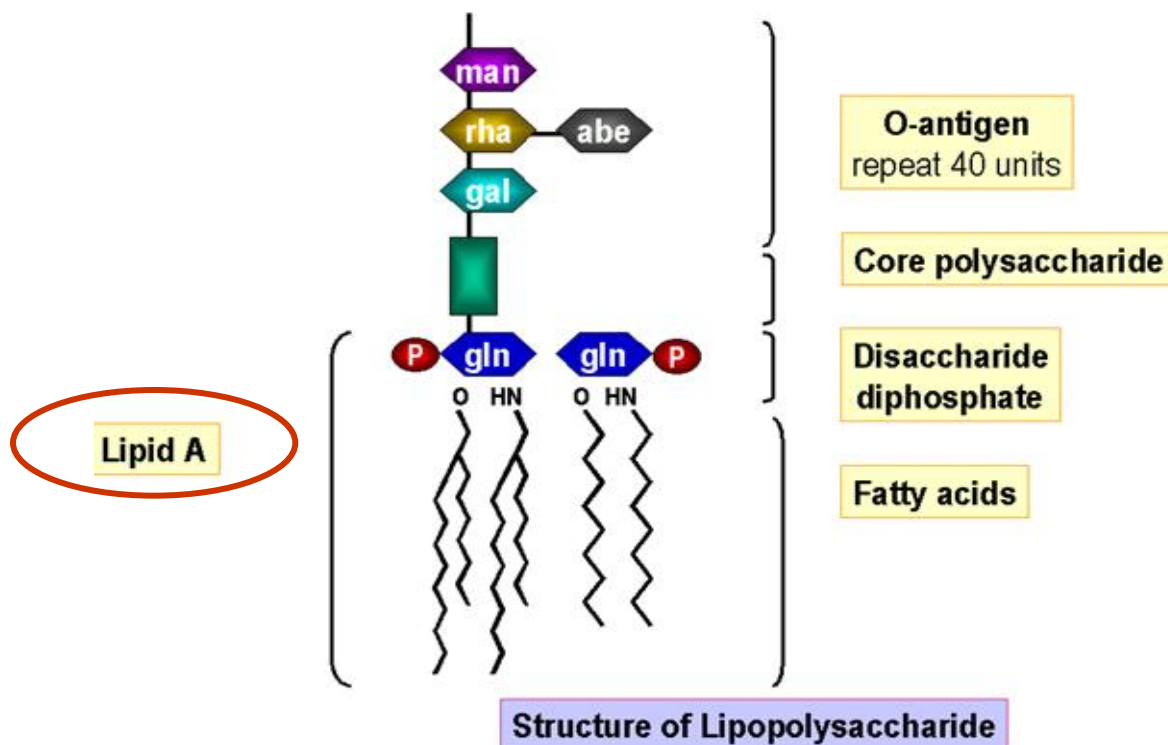
TLR4 = Toll-Like-Receptor 4



# Селективная гемосорбция эндотоксина – целевое воздействие на доказанное ключевое этиопатогенетическое звено



Полимиксин В



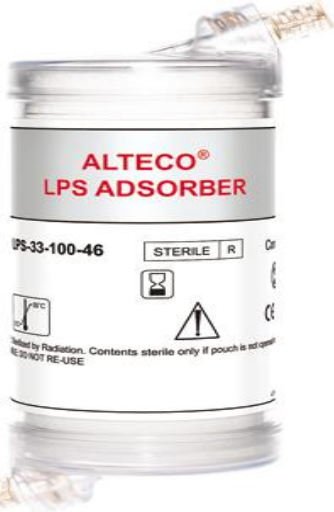
мол. масса от 2 до 1000 kDa



Пептидная сорбция

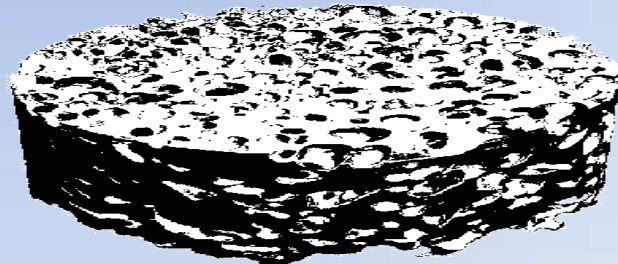
# Селективные колонки для элиминации ЛПС

**Alteco Medical AB,  
Lund, Sweden**



Содержит пористые полиэтиленовые диски с которыми ковалентно связан синтетический катионный пептид, способный высокоаффинно связывать положительно заряженный липид-А, являющийся видонеспецифичной частью ЛПС.

Диаметр  
пор диска - 100 мкм



**TORAYMYXIN PMX-F Toray  
Industries Inc, Токио,  
Япония**



В качестве лиганда применяется иммобилизованный полимиксин В, который

ковалентно связан  $\alpha$ -хлороацетамидеметилированным полистиролом и полипропиленовым сопряженным волокном

Диаграмма строения Тореймиксина PMX-F

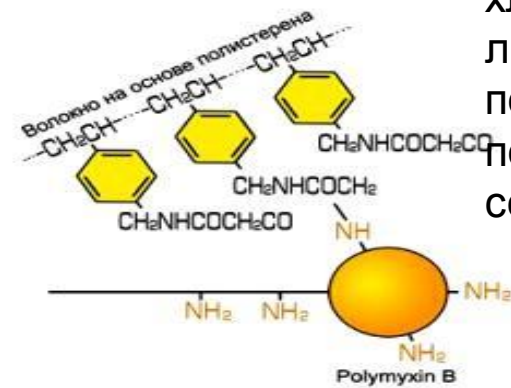


Рис.1

Волокно PMX-F при малом диаметре (30-40  $\mu\text{m}$ ) и высокой пористости имеет большую площадь поверхности.

Волокна PMX-F через электронный микроскоп

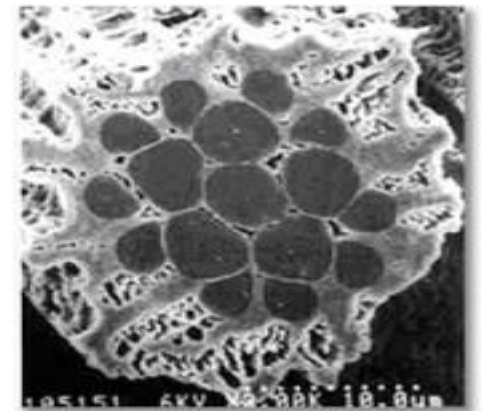
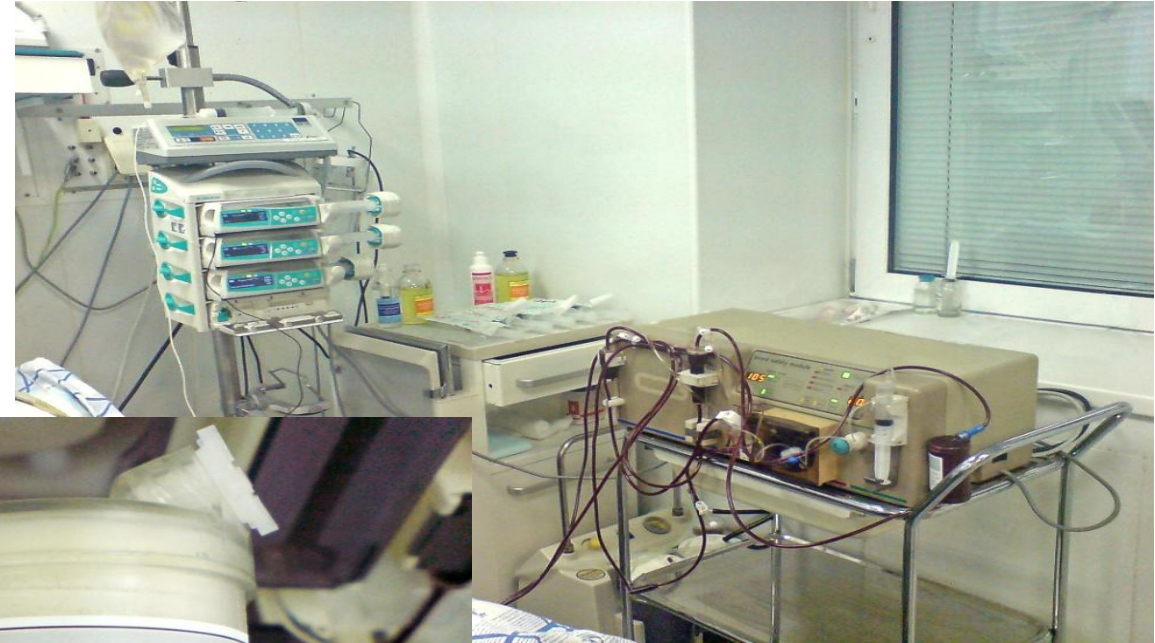
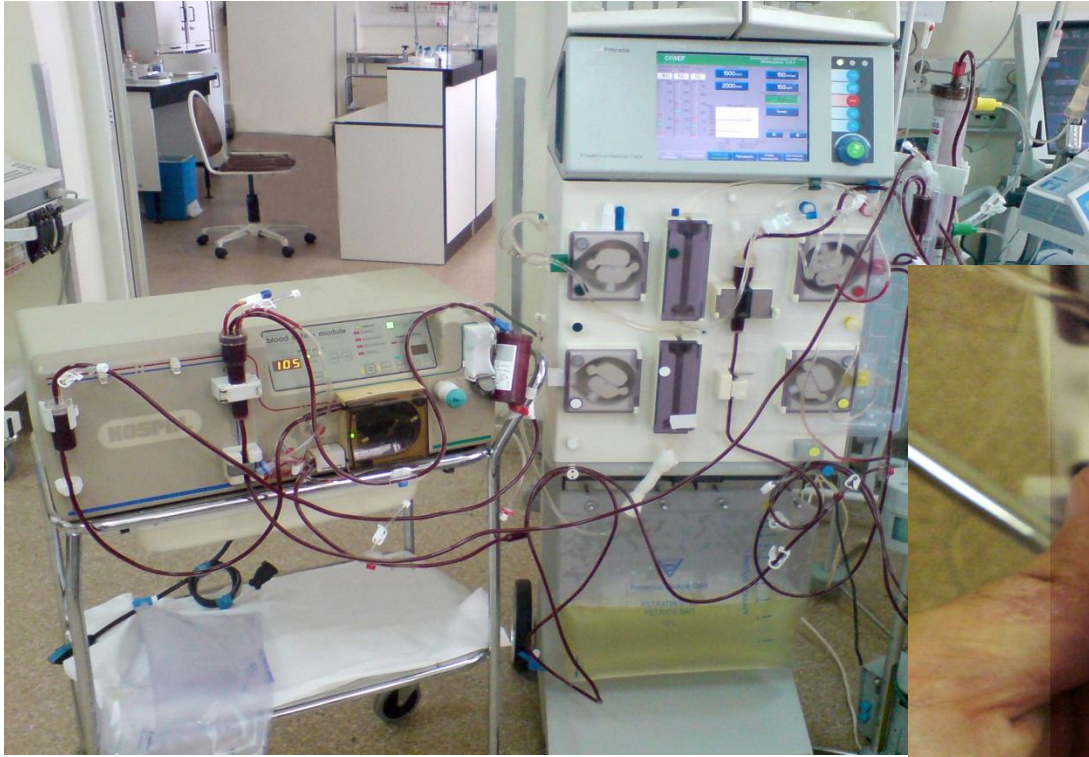


Рис.2



## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

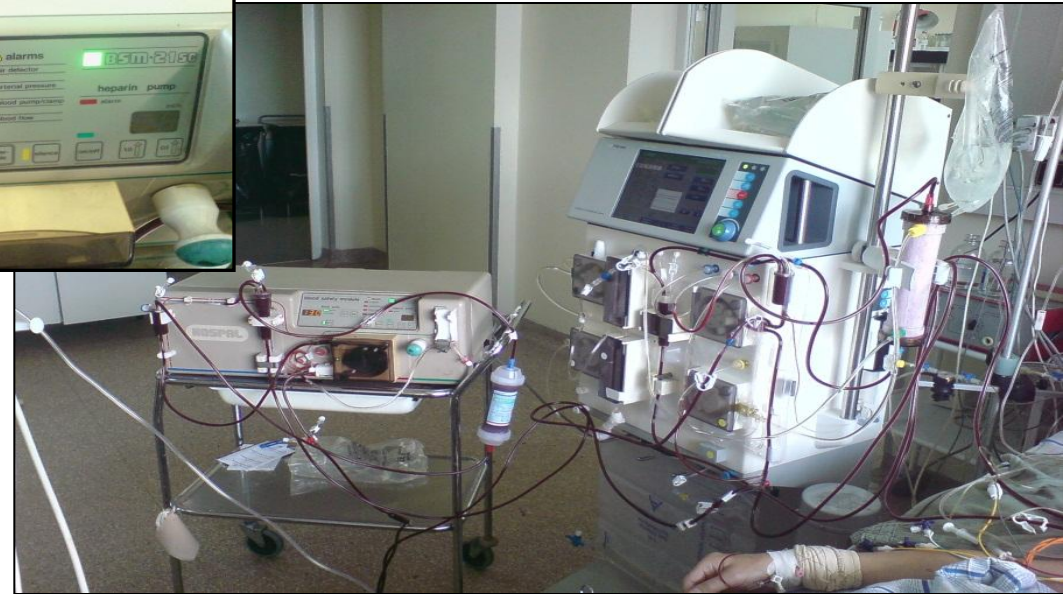
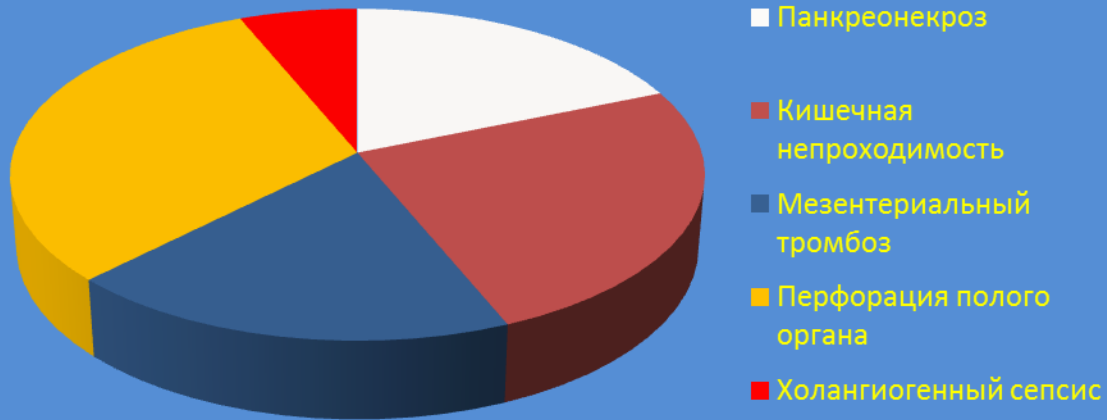
Кол-во больных (n)	29
Пол (М/Ж, n)	21/8
Возраст (годы)	52 ± 13
Оценка исходного состояния по SOFA (баллы)	18,2 ± 4,9

## ЛПС-СОРБЦИЯ

Всего	72
Тип сорбента	Alteco
Длительность (часы)	3,4 ± 1,1

Аппарат

BSM-21sc (Gambro)  
«Multifiltrate» (Fresenius)



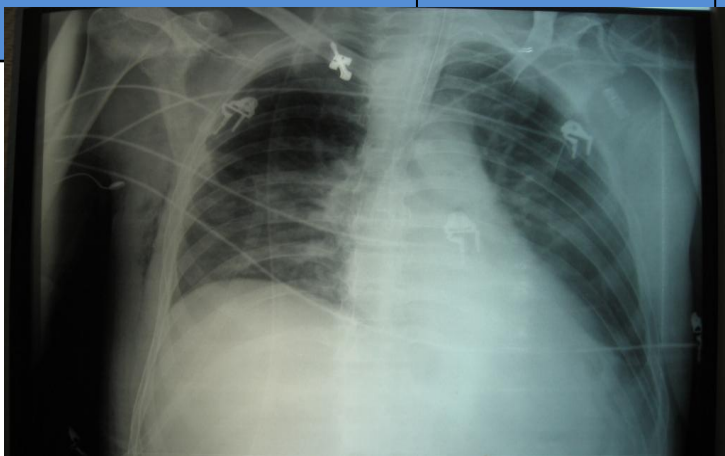
## Влияние ЛПС-сорбции на показатели активности системного воспаления и периферическую гемодинамику

ПОКАЗАТЕЛИ	ЗНАЧЕНИЯ (M±σ)		
	Исходно	После сорбции	Кратность снижения
Эндотоксин (LAL-тест, EU/ml)	8,7 ± 4,3	3,14 ± 2,8*	2,4
Прокальцитонин (нг/мл)	23,7 ± 15	14,8 ± 8,9*	1,6
Общий лейкоцитоз	17,4 ± 9,3	13,2 ± 6,1*	1,3
ЛИИ (по Кальф-Калифу)	11,0 ± 4,3	7,3 ± 2,9*	1,5
Аксиллярная термометрия (° С)	38,5 ± 1,2	36,9 ± 0,8	-
САД (mmHg)	47,3 ± 22,3	64,4 ± 14,6	-
ЧСС (мин <sup>-1</sup> )	102 ± 47	88 ± 9,9*	-

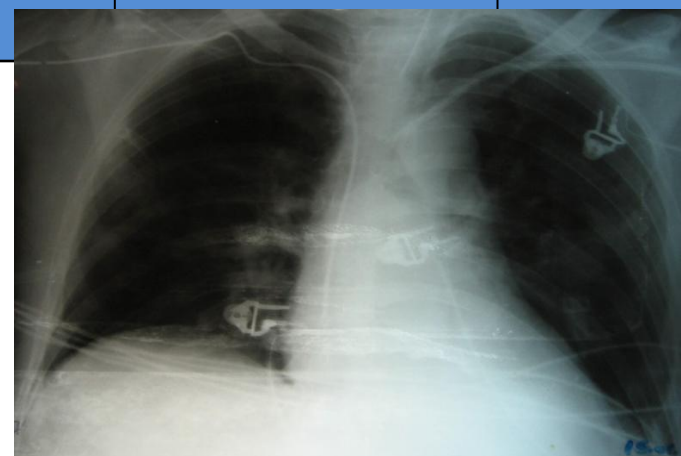
\*Различия достоверны по сравнению с исходными значениями при  $p < 0,05$



	Исходно	После гемосорбции	Через 12 часов	Через 24 часа
Индекс оксигенации	176	180	280	310
Индекс внесосудистой жидкости в легких ИВСВЛ (мл/кг)	19,7	12	7,9	7,3
Индекс проницаемости легочных капилляров ИПЛС [ИВСВЛ/(1/3*ИВГОК)]	1,8	1,18	0,95	0,87



Исходно



Через 36 часов

**СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК – «невидимая глазом» гипоперфузия всех ВНУТРЕННИХ органов: кишечника (двигатель ПОН!), почек (олигурия – ранний маркер спланхической ишемии!), печени (главный орган деинтоксикации!)**

**имеет свои внешние проявления, доступные для визуальной регистрации: мраморность кожного рисунка и цвет кожи, амплитуда фотоплетизмографической кривой, температура поверхности тела, скорость заполнения ногтевого ложа, но эти признаки субъективны и их НЕ ПОСЧИТАТЬ и НЕ СОПОСТАВИТЬ**

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ – объективный метод, предоставляющий количественные данные о периферическом кровотоке: линейная скорость, объёмная скорость, индексы сопротивления ... и позволяет судить о висцеральной перфузии**

*Доказано, что ...изменение среднего значения параметра микроциркуляции (измеренного методом лазерной доплеровской флоуметрии) стенки тонкой кишки прямо коррелируют ( $r=0,649$ ;  $p<0,05$ ) с изменениями среднего уровня перфузии кожи... при разлитом гнойном перитоните*

*[А. Косовских, 2013, НИИОР РАМН]*

*Ещё более точную информацию предоставляет метод спектрально-поляризационного анализа изображений, позволяющий визуализировать капиллярную перфузию у больных с полиорганной недостаточностью, причём получаемая информация о состоянии микрососудов тесно коррелирует с показателями макрогемодинамики и транспорта кислорода, получаемыми транспульмональной термодиллюцией*

*[Wiessner R, et al. Zentralblatt für Chirurgie, 2009]*

## Оценка тканевой перфузии - высокочастотная ультразвуковая доплерография.

- Основными проблемами, с которыми сталкивается исследователь при использовании ультразвуковых методов для оценки тканевой перфузии, являются трудности разделения сигнала идущего от форменных элементов крови и движущейся ткани и низкое значение отношения полезного сигнала к шуму, вследствие небольших объемов крови в микрососудах.
- Одним из подходов для улучшения визуализации кровотока, является увеличение оперативной частоты.
- С увеличением частоты ультразвука увеличивается разрешение измерения линейной скорости кровотока, что имеет особо важное значение при измерении низкоскоростного кровотока в тканях.

- Для оценки тканевой перфузии мы использовали прибор «Минимакс-Допплер-К», имеющий непрерывные, высокочастотные ультразвуковые датчики с частотой излучения 20,25 МГц, которые позволяют определять кровоток в ткани на глубине от 0 до 0,5 см и регистрировать скорость кровотока, равную нескольким мм/с . Диаметр рабочей части датчика, находящийся в непосредственном контакте с тканью, равен 1,5 мм . При этом оценивается гемодинамика в «срезе» ткани, а не в отдельном сосуде.
- Местом расположения датчика служит ногтевой валик среднего пальца кисти или стопы.



# Количественные показатели (абсолютные)

## Линейные скорости кровотока (см/с):

- $V_{as}$ - максимальная систолическая скорость кровотока,
- $V_{am}$ - средняя линейная скорость,
- $V_{akd}$ - конечная диастолическая скорость.

## Объемные скорости (мл/мин):

- $Q_{as}$ - систолическая объемная скорость,
- $Q_{am}$ - средняя объемная скорость.

## Количественные показатели (относительные).

Индексы:

- Индекс пульсации (Гослинга)(PI), отражает упруго-эластические свойства сосудов.
- Индекс периферического сопротивления кровотоку, дистальнее места измерения (индекс Пурсело)(RI).



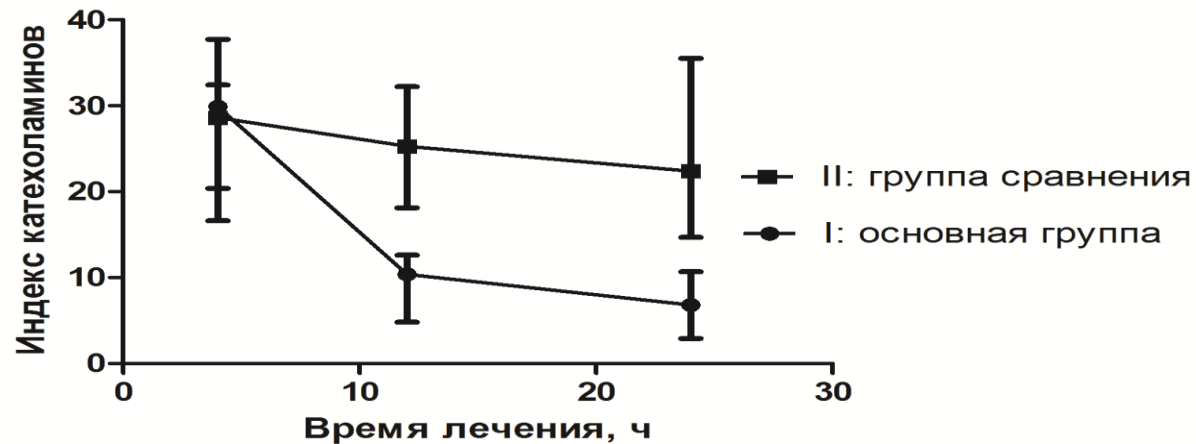
Мониторинг системной гемодинамики

ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ  
в комбинации с  
СЕЛЕКТИВНОЙ  
ГЕМОСОРБЦИЕЙ

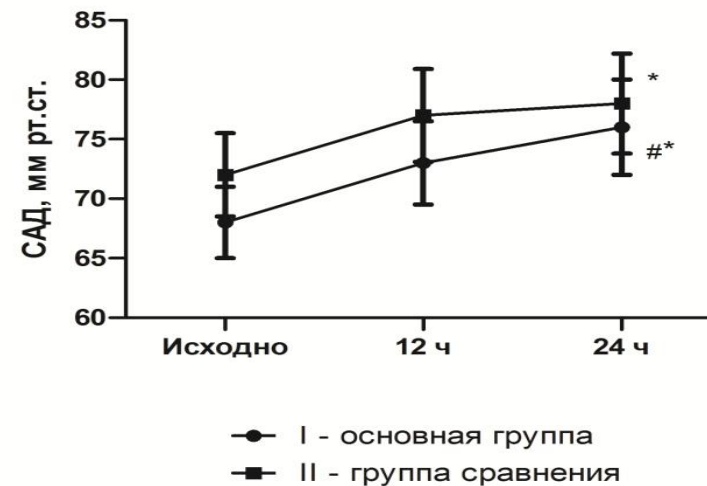
Мониторинг микроциркуляции

# Гемодинамические эффекты детоксикации

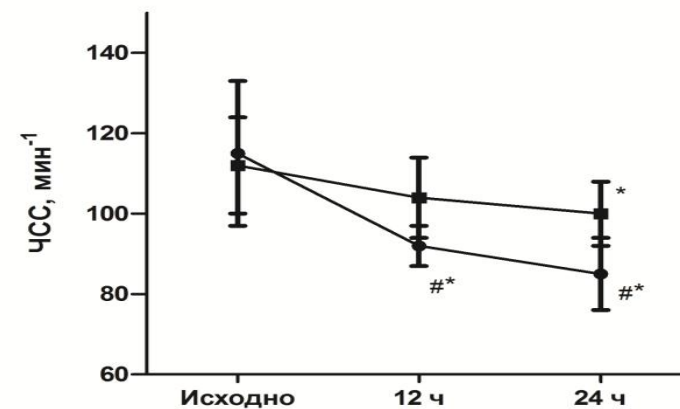
## Потребность в инотропной поддержке



## Среднее артериальное давление



## Частота сердечных сокращений



# - различия достоверны между группами ( $p < 0,05$ )  
\* - различия с исходными значениями



## Влияние комбинированной детоксикации на показатели активности системного воспаления и периферическую гемодинамику

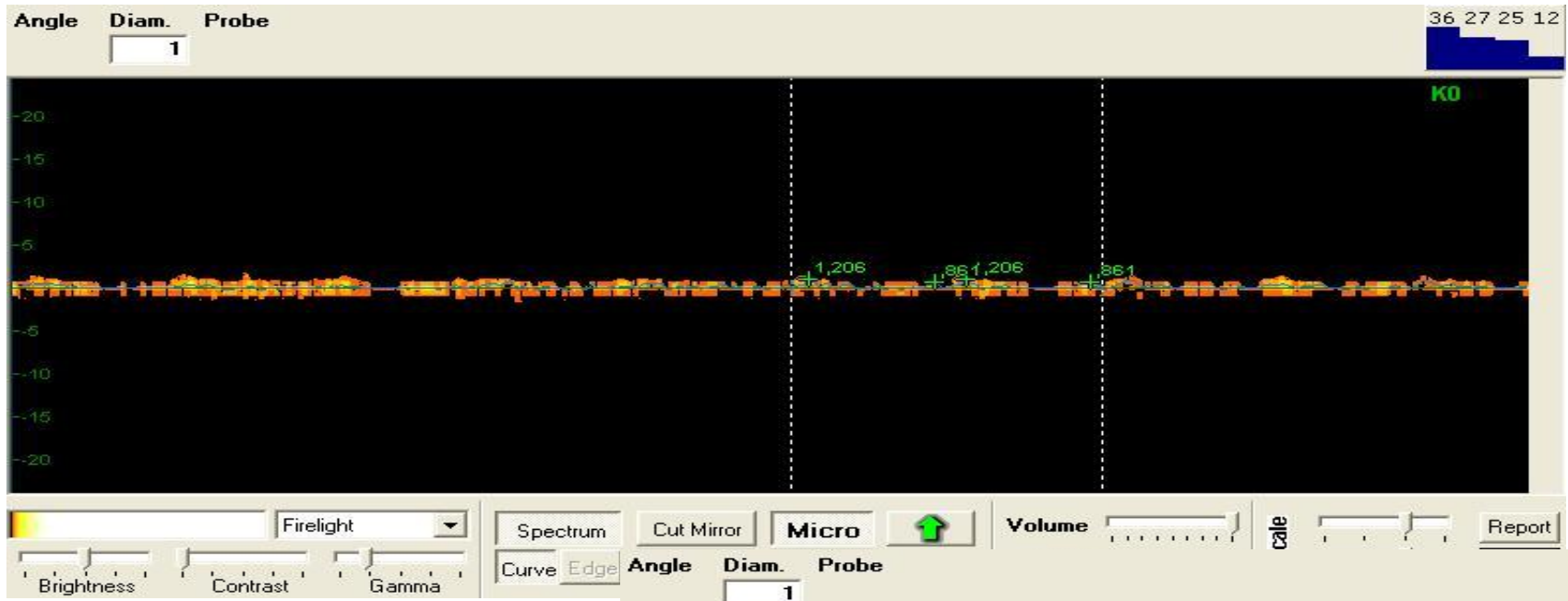
ПОКАЗАТЕЛИ	ЗНАЧЕНИЯ ( $M \pm \sigma$ )		
	Исходно	Через 48 ч	Кратность снижения
Эндотоксин (LAL-тест, EU/ml)	11,7 $\pm$ 4,3	4,14 $\pm$ 2,8*	2,1
Прокальцитонин (нг/мл)	33,7 $\pm$ 15	14,8 $\pm$ 8,9*	1,6
Общий лейкоцитоз	17,4 $\pm$ 9,3	13,2 $\pm$ 6,1*	1,3
ЛИИ (по Кальф-Калифу)	11,0 $\pm$ 4,3	7,3 $\pm$ 2,9*	1,5
Аксиллярная термометрия ( $^{\circ}$ С)	38,5 $\pm$ 1,2	36,9 $\pm$ 0,8	-
САД (mmHg)	71,8 (47,3 $\pm$ 82,3)	74,4 $\pm$ 14,6	-
ЧСС (мин <sup>-1</sup> )	102 (89,6 $\pm$ 117)	88 $\pm$ 9,9*	-

*\*Различия достоверны по сравнению с исходными значениями при  $p < 0,05$*

# Влияние комбинированной экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) на ультразвуковые показатели тканевой перфузии

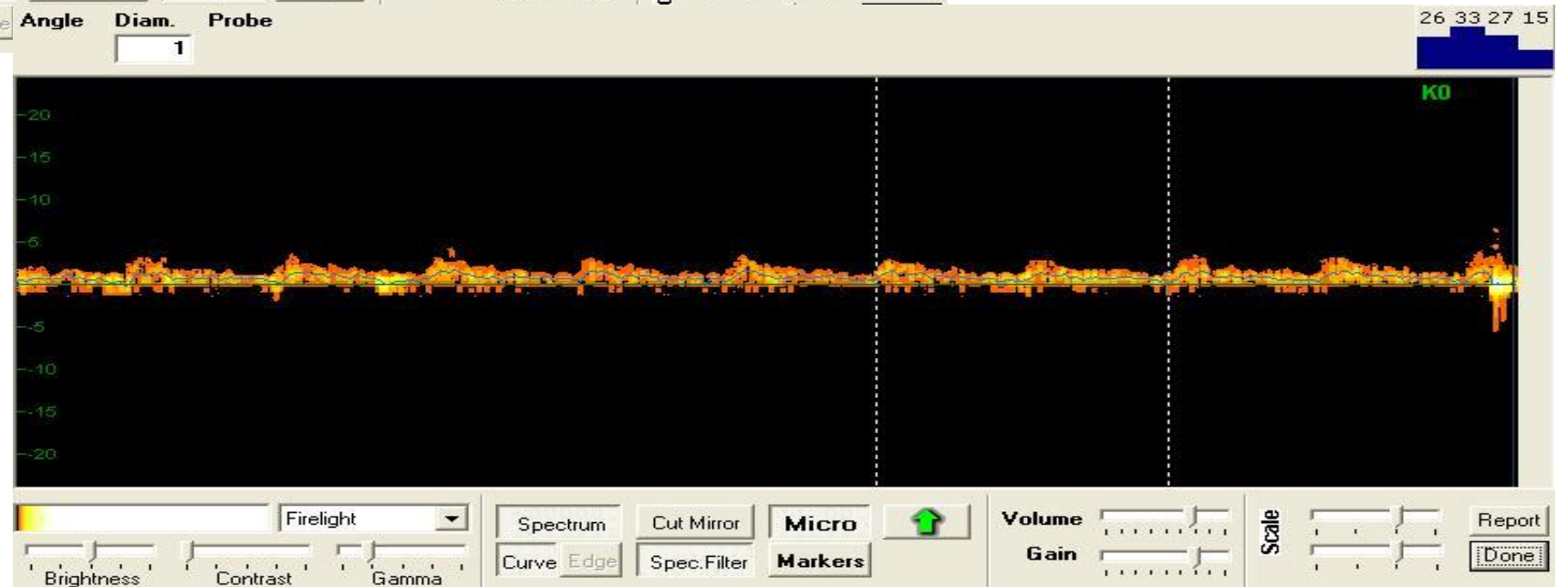
ПОКАЗАТЕЛИ	ЗНАЧЕНИЯ ( $M \pm \sigma$ )	
	Исходно	После завершения ЭКД
Средняя линейная скорость $V_{am}$ (см/с)	$0,137 \pm 0,03$	$0,83 \pm 0,18^*$
Конечная диастолическая скорость $V_{akd}$ (см/с)	$0,16 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,09^*$
Средняя объемная скорость $Q_{am}$ (мл/мин)	$0,09 \pm 0,003$	$0,39 \pm 0,01^*$
Индекс пульсации	$1,87 \pm 0,13$	$1,13 \pm 0,09^*$
Индекс резистентности	$0,93 \pm 0,2$	$0,71 \pm 0,08$

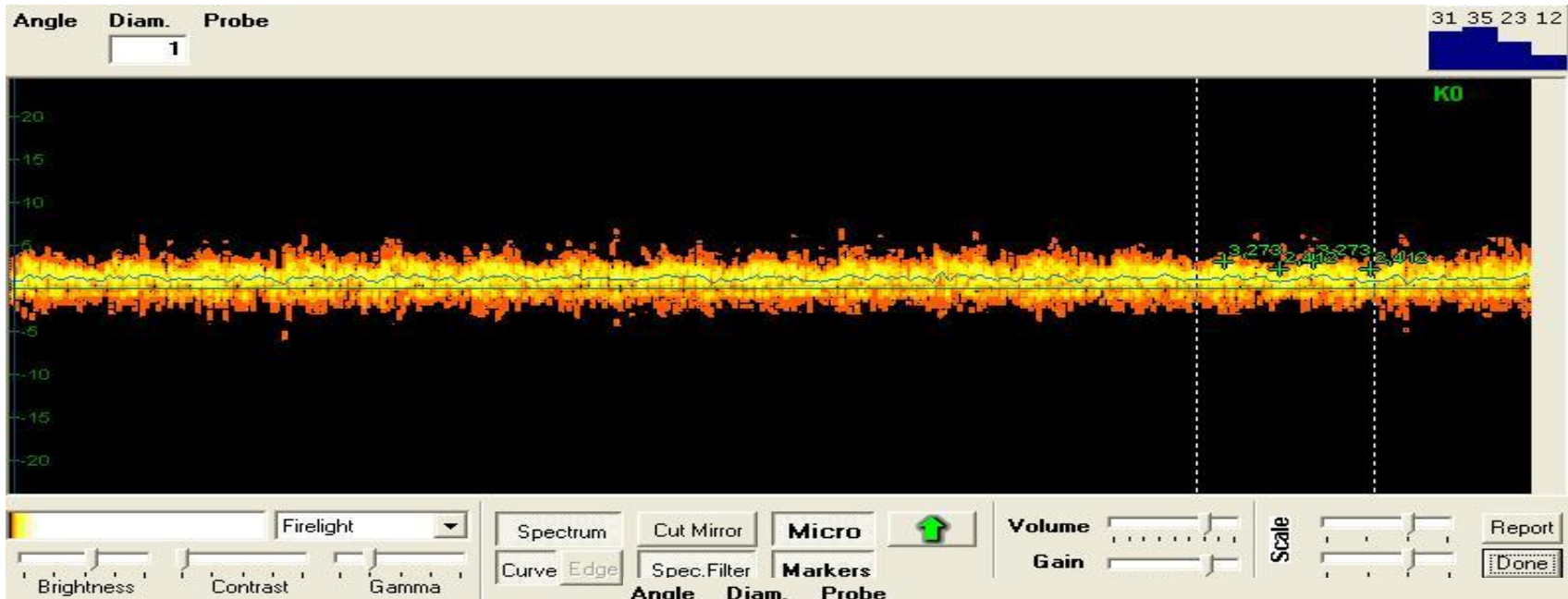
*\*Различия достоверны по сравнению с исходными значениями при  $p < 0,05$*



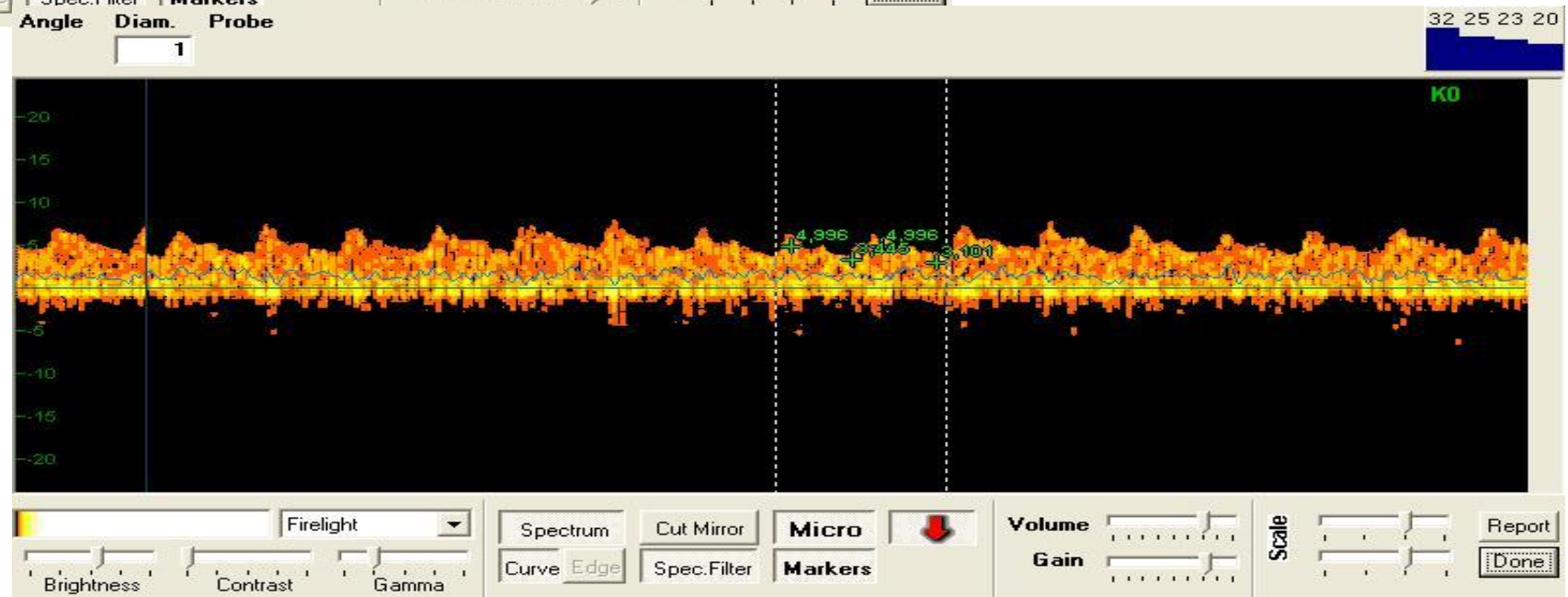
Исходная  
доплерогра-  
фическая картина

Допплерографи-ческая картина  
после завершения ЭКД





Исходная доплеро-  
графическая картина



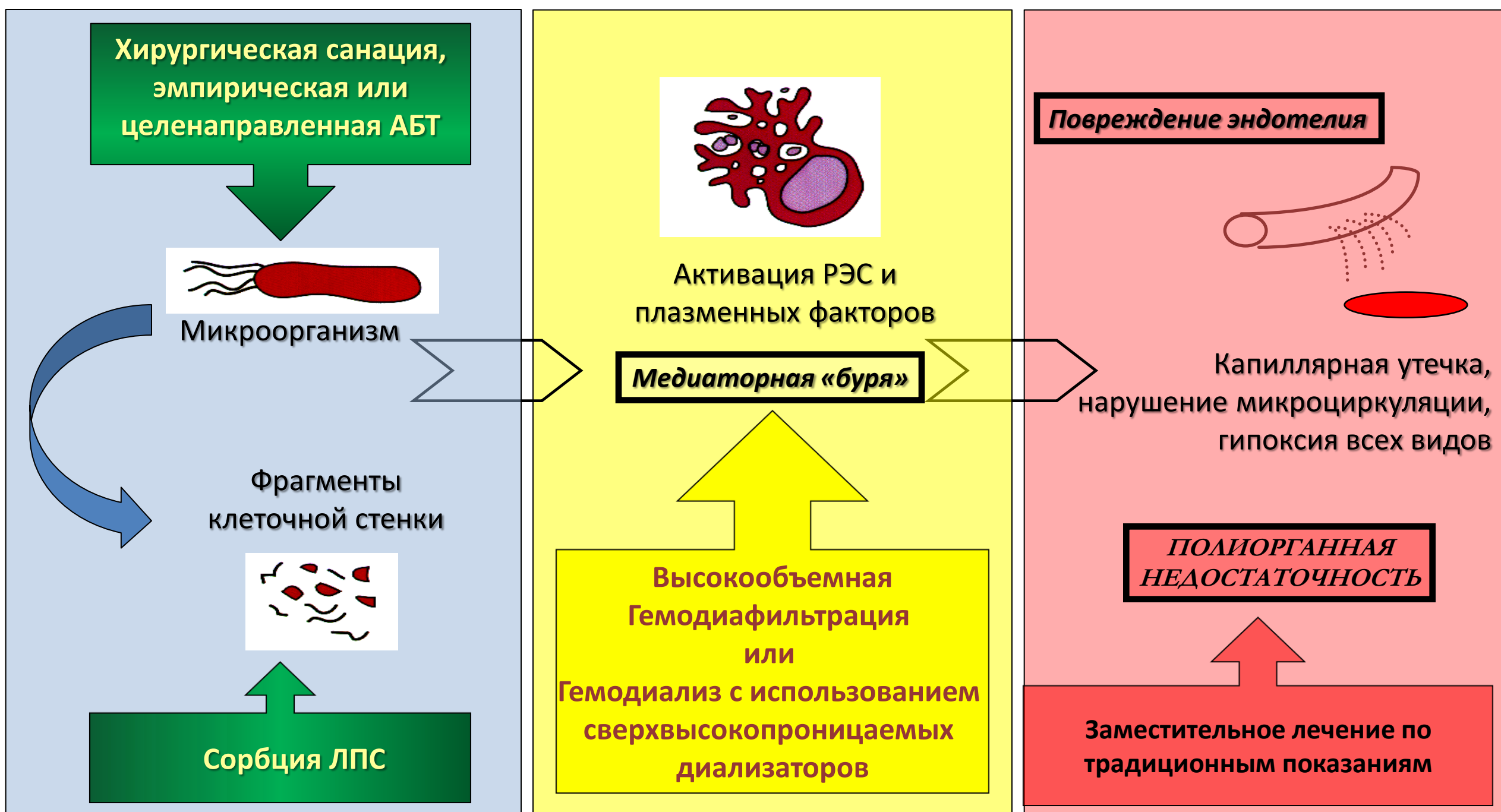
Допплеро-  
графическая картина  
после завершения  
ЭКД

# ВЫВОДЫ

- Высокообъемная гемофильтрация с замещением 90 мл/кг/час является эффективным средством стабилизации гемодинамики при септическом шоке, поэтому целесообразно её включение в комплекс противошоковой интенсивной терапии
- Использование сверхвысокопроницаемых диализаторов позволяет достичь сходных эффектов за счет диффузионного массопереноса и может быть рекомендовано особенно при продолжительном использовании или появлении сложностей с сосудистым доступом

# ВЫВОДЫ

- При сепсисе, вызванном грамм (-) флорой наиболее эффективной представляется ранняя LPS-сорбция, которая возможно позволяет предотвратить развитие септического шока и (или) его тяжелых осложнений
- Для обоснованного применения LPS-сорбции следует включить определение эндотоксина и маркеров реакции на него (LAL-тест, EAA, пресепсин, МАЧ и ...) в рутинную практику лабораторного мониторинга



- Дифференцированный выбор и своевременное проведение экстракорпоральной детоксикации при сепсисе и септическом шоке возможно позволяет предупредить развитие тяжелого повреждения органов и систем, полиорганной недостаточности





**БЛАГОДАРЮ**

**ЗА**

**ВНИМАНИЕ !**