

DOI: 10.15690/vramn680

М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Н.П. Кротенко, Е.В. Комардина

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

# Методы молекулярной трансфузиологии в интенсивной терапии критических состояний

*Расширение возможностей экстракорпоральной гемокоррекции приобретает все большую значимость в интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). СПОН является главной причиной летальных исходов среди пациентов в критическом состоянии, и лечение этой категории больных требует значительных материальных затрат. Целью внедрения и применения методик экстракорпоральной гемокоррекции на сегодняшний день является мультиорганная поддерживающая терапия. Ранее ограничиваемые спектром лечения почечной недостаточности на сегодняшний день экстракорпоральные методы все больше используются с целью замещения нарушенных функций различных органов и систем. Разнообразные системы и методики экстракорпоральной гемокоррекции — диффузионные, конвекционные, фильтрационные, сорбционные, аферезные и др. — напрямую воздействуют на молекулярный и электролитный состав крови и тем самым влияют на все структуры организма человека, позволяя корректировать, восстанавливать, замещать и поддерживать гомеостаз при тяжелой полиорганной дисфункции. Возможности новых экстракорпоральных молекулярных технологий позволяют успешно их внедрять в интенсивную терапию тяжелой сердечной и дыхательной недостаточности, острого почечного повреждения и острой печеночной дисфункции различного генеза, в комплекс терапии тяжелых инфекционно-септических состояний, грубых метаболических нарушений, а также использовать с целью коррекции дисбаланса иммунного гомеостаза и др. Выбор методов молекулярной гемокоррекции при СПОН проводится с учетом физиологических функций органов и имеющихся патофизиологических аспектов их поражения.*

**Ключевые слова:** молекулярная трансфузиология, экстракорпоральная гемокоррекция, острое почечное повреждение, острая печеночная недостаточность, сепсис.

*(Для цитирования:* Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., Комардина Е.В. Методы молекулярной трансфузиологии в интенсивной терапии критических состояний. *Вестник РАМН.* 2016;71(4):281–287. doi:10.15690/vramn680)

281

## Актуальность

Конец XX века ознаменовался существенным прогрессом в медицинской специальности «Трансфузиология», и в процессе ее развития пришло понимание, что к области клинической трансфузиологии следует относить не только разделы, связанные с переливанием аллогенной крови, но и все методы и способы работы с кровью как с тканью, включая целую палитру экстракорпоральных процедур от гемодиализа и гемофильтрации, аферезных и сорбционных методик до экстракорпоральной мембранной оксигенации и искусственного кровообращения.

Прогресс медицинской науки, разработка и внедрение в клиническую практику новых высокотехнологичных методов лечения разнообразной патологии позволили сформулировать на рубеже веков новое направление трансфузиологии — *молекулярную трансфузиологию*, одной из составляющих которой являются современные высокотехнологичные методы экстракорпоральной гемокоррекции, основанные на принципах выведения из организма токсичных, балластных или потенциально опасных молекул и соединений как экзогенной, так и эндогенной природы [1].

Экстракорпоральная гемокоррекция — современное направление медицины, основанное на направленной

M.B. Yaroustovsky, M.V. Abramyan, N.P. Krotenko, E.V. Komardina

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

## Methods of Molecular Transfusion in the Intensive Therapy of Critical States

*Development of extracorporeal blood purification acquires greater significance in the intensive care of multiple organ failures (MOF) with all the pathophysiological aspects of its constituent parts. MOF are the main cause of mortality among critically ill patients and treatment of these patients require significant investment. The purpose of the implementation of extracorporeal blood correction techniques today is multiple organ support therapy (MOST). Early extracorporeal therapy is used only in the treatment of renal failure. Today extracorporeal techniques are increasingly being used to replace the functions of various organs and systems. MOST includes diffusion, convection, filtration, sorption, apheresis methodic. They affect the molecular and electrolyte composition of blood, allow to correct, repair, replace, and maintain homeostasis in severe multiorgan dysfunction. Extracorporeal new molecular technologies have been successfully applied in the intensive care of severe heart and respiratory failure, acute kidney injury and acute hepatic dysfunction, in the treatment of severe sepsis, metabolic disorders, the correction of immune imbalance.*

**Key words:** extracorporeal hemocorrection, blood purification, acute kidney injury, acute liver failure, sepsis.

*(For citation:* Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Krotenko NP, Komardina EV. Methods of Molecular Transfusion in the Intensive Therapy of Critical States. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(4):281–287. doi:10.15690/vramn680)

модификации компонентов крови вне организма пациента с целью изменения их свойств или удаления патологических субстанций, вызывающих или поддерживающих болезнь.

### **Экстракорпоральная терапия острого почечного повреждения у больных с полиорганной недостаточностью**

Концепция очищения крови восходит к временам Древней Греции и Римской империи. С тех пор она претерпела массу усовершенствований. В настоящее время экстракорпоральная гемокоррекция представляет собой рутинный метод, применяемый в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) для лечения больных с острым почечным повреждением (ОПП). Последние десятилетия по всему миру ознаменовались бурным развитием интенсивной терапии, новых хирургических направлений, в первую очередь кардио- и нейрохирургии, трансплантологии и торакоабдоминальной хирургии, что привело к увеличению числа пациентов с явлениями дисфункции почек в ближайшем послеоперационном периоде [2]. Однако следует подчеркнуть, что изолированное ОПП в реанимационной практике встречается крайне редко — его частота не превышает 5,7% [3], тогда как значительно чаще (до 90%) острая дисфункция почек представляет структурный компонент синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и является индикатором тяжести состояния пациентов [4, 5].

С точки зрения лечения не изолированного ОПП, а СПОН, методики экстракорпоральной гемокоррекции приобретают дополнительную ценность, т.к. возможности их использования значительно шире, чем предполагалось ранее (прежде роль этих методик сводилась лишь к классической стандартной заместительной почечной терапии при ОПП) [6]. По мере того, как отделения ОИТ становились все более сложным комплексом для оказания медицинской помощи, стало очевидно, что у большинства пациентов с острым поражением почек одновременно наблюдаются нарушения функций и других органов — легких, сердца, печени. Таким образом, адекватной целью экстракорпоральной гемокоррекции в ОИТ представляется терапия полиорганной недостаточности с учетом всех патофизиологических аспектов ее составных частей [7].

Хорошо известно, что СПОН — главная причина смертности среди пациентов в критическом состоянии, и лечение этой категории больных требует значительных материальных затрат. Поскольку вероятность летального исхода помимо почек зависит от количества пораженных систем и степени их физиологического дисбаланса, эффективный, с клинической точки зрения, подход — это расширение диапазона физиологических конечных значений. Таким образом, целью экстракорпорального лечения на сегодняшний день становится мультиорганная поддерживающая терапия.

Кровь — важнейший элемент регуляции всех систем организма от клеточного до органного уровня. Разнообразные системы и методики экстракорпоральной гемокоррекции — диффузионные, конвекционные, фильтрационные, сорбционные, аферезные и др. — напрямую воздействуют на молекулярный и электролитный состав крови и тем самым влияют на все структуры организма человека, позволяя корригировать, восстанавливать и поддерживать гомеостаз при тяжелой полиорганной дисфункции.

Благодаря этим возможностям диализные или фильтрационные методики на современном этапе могут ис-

пользоваться не только с целью замещения функции почек, но и у больных в критическом состоянии при лечении мультиорганной дисфункции и недостаточности. К примеру, поддержка сердечной деятельности осуществляется за счет оптимизации жидкостного баланса, уменьшения отека миокарда и восстановления адекватных уровней пред- и постнагрузки сердца. С этой точки зрения клиницисты могут достичь адекватного волеического статуса пациента за счет инфузионной терапии и парентерального питания, что невыполнимо в некоторых случаях (олиго-/анурия при ОПП) в связи с постоянной угрозой возникновения жидкостных перегрузок, расстройств гемодинамики и газообмена. Оптимизация жидкостного баланса и элиминация депрессивных острофазных среднемолекулярных субстанций создают возможности для купирования интерстициального отека легких. Другими словами, экстракорпоральная терапия обеспечивает улучшение респираторной функции. Казалось бы, направленные на лечение ОПП гемодиализ и гемофильтрация оказываются эффективными и безопасными (с точки зрения баротравмы) методами улучшения газообмена.

Пациенты после кардиохирургических вмешательств (наиболее тяжелая когорта больных) отличаются неустойчивым механизмом компенсации системы кровообращения, малейшие сдвиги в которой чреваты грубыми необратимыми последствиями вплоть до летальных исходов. Оценивая в целом исходное состояние пациента, в первую очередь следует обратить внимание на производительность левого и правого желудочков сердца, уровень преднагрузки и объемную перегрузку малого круга кровообращения, индекс оксигенации ( $PO_2/FiO_2$ ). Так, в наших наблюдениях к моменту начала экстракорпоральной терапии у всех пациентов имелись выраженные нарушения системы кровообращения, и поддержка сердечного выброса требовала применения высоких доз усиленной инотропной терапии (адреналин  $>0,2$  мкг/кг в мин, добутамин  $>5$  мкг/кг в мин, допамин  $>7$  мкг/кг в мин) и/или механической поддержки (внутриаортальная баллонная контрпульсация) [8]. Синдром полиорганной дисфункции сопровождался высоким уровнем преднагрузки (центральное венозное давление, ЦВД,  $>18$  мм рт.ст. и давление в левом предсердии, ДЛП,  $>20$  мм рт.ст.), низким индексом оксигенации ( $PO_2/FiO_2 <160$ ), отеком синдромом, высокой азотемией (креатинин  $>350$  мкмоль/л, мочевины  $>25$  ммоль/л), грубыми электролитными (гиперкалиемия) и метаболическими нарушениями (лактат-ацидоз). С первых же часов применения диализных и фильтрационных методов гемокоррекции наметилась тенденция к снижению уровня преднагрузки (ЦВД и ДЛП уменьшились более чем на 10% уже к 1–2-му часу терапии) и некоторой стабилизации остальных параметров гемодинамики (сердечный индекс, фракция выброса левого желудочка, артериальное давление) на фоне уменьшения ослабления кардиотонической поддержки на 10–25% от исходного уровня. Мы поддерживаем точку зрения, что прогрессивное улучшение состояния гемодинамики связано с достижением оптимального уровня преднагрузки и нормализацией коллоидно-осмотического давления плазмы [7]. Кроме этого, одной из причин, объясняющей положительное влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на показатели гемодинамики, по нашему мнению, является фильтрация избыточного объема жидкости из сосудистого русла. Это, в свою очередь, благоприятствует уменьшению интерстициального отека тканей, в том числе и миокарда, с последующим

улучшением его сократительной функции. Другими словами, реализация положительного эффекта связана с нормализацией давления наполнения желудочков, уменьшением преднагрузки и достижением оптимального уровня циркулирующего объема крови. Нельзя исключить, что сократительная способность сердца улучшается также за счет выведения «заинтересованных» депрессивных факторов, повышенный уровень которых актуален для СПОН и сепсиса [4, 7].

Анализируя эффективность любого метода заместительной почечной терапии, нельзя не остановиться на динамике снижения уровня уремических субстанций. За счет выраженного диффузионного, и иногда фильтрационного, компонента у всех пациентов уже к концу первой процедуры отмечалась тенденция к нормализации показателей азотемии плазмы. В первые дни терапии в межпроцедурном (междиализном) периоде мы отмечали некоторое повышение уровней креатинина и мочевины, обусловленное, по-видимому, состоянием гиперкатаболизма и недостаточным покрытием энергетических затрат при неадекватном парентеральном и/или энтеральном питании, а также из-за олиго-/анурии. Спустя 3 сут уровень низкомолекулярных уремических токсинов достоверно снижался до 50% от исходного, и в дальнейшем значения этих показателей полностью контролировались [8].

Одной из важных точек приложения методов молекулярной трансфузиологии, в частности у кардиохирургических пациентов, является адекватная коррекция электролитных (гиперкалиемия, гипер- и/или гипонатриемия) и метаболических (лактатемия, ацидоз, алкалоз) расстройств у пациентов со СПОН в отделениях интенсивной терапии. Причинами гиперкалиемии — грозного осложнения ОПП — могут быть гиперкатаболизм, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, а также рабдомиолиз и реперфузионные нарушения после краш-синдрома и гемолиза. Гиперкалиемия часто усиливается сопутствующим метаболическим ацидозом и является дополнительным кардиотоксическим фактором. При безуспешности консервативной коррекции гиперкалиемии (назначение солей кальция, подщелачивание, введение поляризующей смеси инсулина и глюкозы) необходимо рассмотреть вопрос о начале заместительной почечной терапии. Об эффективности последней можно судить по возможности быстрой коррекции метаболического лактат-ацидоза уже в первые часы экстракорпоральной терапии. С другой стороны, элиминация уремических токсинов, производных аминокислот, коррекция ацидемии, гиперволемии и гипергидратации при отсутствии грубых осмотических колебаний позволяет снизить явления энцефалопатии у больных, находящихся в критическом состоянии. Кроме того, удаление уремических токсинов с помощью методов гемокоррекции позволяет предотвратить развитие иммунопаралича и уремического полисерозита, а также в целом нормализовать температурный баланс организма.

### **Экстракорпоральная терапия острой печеночной недостаточности**

Методики экстракорпоральной гемокоррекции при лечении острой печеночной недостаточности стали применяться в ОИТ сравнительно недавно. Только появление в последней декаде прошлого столетия новых высокотехнологичных методик — альбуминового диализа (MARS-терапия) и фракционной сепарации и адсорбции плазмы (Prometheus-терапия) — позволило

получить достаточно оптимистичные результаты при комплексной интенсивной терапии этой тяжелой категории больных.

Применение плазмафереза для коррекции гипербилирубинемии при острой печеночной недостаточности требует больших объемов плазмообмена (значительно превышающих объем циркулирующей плазмы, ОЦП), что в сочетании с неселективностью метода повышает риск инфекционных и аллергических осложнений, относя данную методику в разряд вспомогательных.

В кардиохирургической клинике острая печеночная недостаточность, как правило, развивается в рамках СПОН, что связывают с серьезным нарушением функций печени, при этом уровень летальности в данной группе пациентов повышается с 61,2 до 80–90% [9, 10]. Принимая участие в большинстве метаболических процессов, печень играет ведущую роль в обеспечении гомеостаза организма, в том числе в детоксикации крови от экзо- и эндотоксинов. Хотя совершенствование консервативной терапии и стандартизация терапевтических подходов позволили несколько снизить летальность в данной группе больных, методы экстракорпоральной гемокоррекции по-прежнему играют важную роль в комплексной интенсивной терапии острой печеночной недостаточности. Возможность экстракорпоральной элиминации токсических субстанций предоставляет время для регенерации собственного или получения донорского органа, делая экстракорпоральные методы гемокоррекции (ЭКМГ) терапией ожидания, или «мостом к трансплантации» [11]. Немаловажным эффектом ЭКМГ является повышение связывающей способности альбумина в результате удаления гидрофобных токсинов.

В основе MARS-терапии лежит применение высокопроницаемой мембраны (размер пор до 50 кДа), способной обратимо связывать крупномолекулярные соединения, обеспечивая их перемещение и связывание с альбуминовым диализатом. Затем альбуминовый диализат поступает в контур для проведения бикарбонатного диализа, где освобождается от водорастворимых токсических соединений, а последовательное прохождение его через адсорберы с активированным углем и ионообменной смолой позволяет элиминировать гидрофобные токсины и повторно использовать регенерированный альбуминовый диализат.

Система Prometheus включает в себя плазмосепарацию на высокопроницаемом фильтре (размер пор мембраны 250 кДа) и последующую плазмосорбцию с использованием нейтральной и ионообменной смолы. В том же экстракорпоральном контуре реализуется удаление водорастворимых соединений путем гемодиализа или гемофильтрации. Prometheus-терапия позволяет эффективно элиминировать наиболее прочно связанные с альбумином токсические субстанции — неконъюгированный билирубин и желчные кислоты.

При оценке эффективности применения систем MARS и Prometheus у пациентов с диагностированной острой печеночной недостаточностью после операций на сердце и сосудах наиболее информативна динамика концентраций гидрофобных токсических субстанций, аминотрансфераз, сывороточной холинэстеразы и альбумина [12].

Основным критерием безопасности применения рассматриваемых методик в кардиохирургической клинике служит отсутствие негативного влияния на параметры гемодинамики и индекс оксигенации. Отсутствие потерь сывороточного альбумина в экстракорпоральном

контуре — второе не менее важное условие безопасного применения ЭКМГ при острой печеночной недостаточности. Диаметр пор мембраны, используемой при MARS-терапии, меньше размера молекулы альбумина, что позволяет избежать гипоальбуминемии [11, 13], тогда как при проведении Prometheus потери альбумина в экстракорпоральном контуре могут достигать 3 г/л ( $p=0,055$ ) [14, 15]. Результаты наших исследований позволяют утверждать, что своевременная и адекватная плановая коррекция диспротеинемии предотвращает развитие гипоальбуминемии и при Prometheus-терапии, когда это наиболее вероятно [16]. Следует отметить, что потери факторов свертывания в ходе Prometheus-терапии, описанные В. Meijers и соавт. [17], не приводят к развитию клинически значимых геморрагических осложнений.

Обе рассматриваемые методики ЭКМГ демонстрируют эффективный клиренс общего билирубина (составляющий, по нашим данным, 8,6% для MARS и 33% для Prometheus-терапии), а применение Prometheus обеспечивает значимое снижение неконъюгированного билирубина (29%) [16]. Аналогичный клиренс общего билирубина получен и другими исследователями: 23% при альбуминовом диализе и 26–59% при выполнении Prometheus [18–20].

284

Целесообразно также оценивать динамику сывороточных аминотрансфераз, которая, по нашим данным, была положительной: снижение аспаратаминотрансферазы составило 15 и 8%, аланинаминотрансферазы — 43 и 26% при MARS и Prometheus-терапии соответственно [16]. По данным литературы, при токсической этиологии острой печеночной недостаточности снижение аминотрансфераз после применения ЭКМГ достигает 40–55% [21].

Информативным маркером состояния синтетической функции печени может служить концентрация сывороточной холинэстеразы. Изолированный синтез в гепатоцитах и короткий период полураспада (до 2 ч) позволяют считать данный фермент достаточно точно отражающим степень синтетической дисфункции. Кроме того, применение ЭКМГ сопровождается повышением уровня антитромбина III (31% при MARS, 51% при Prometheus-терапии [16]), что подтверждает положительное влияние данных методик на синтетическую функцию печени.

На фоне проводимых процедур гемокоррекции наблюдается значимая положительная динамика концентраций мочевины и креатинина, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности обеих методик в элиминации водорастворимых токсических субстанций и позволяет применять их при наличии ОПП и острой печеночной недостаточности в составе СПОН.

Таким образом, данные литературы и собственный клинический опыт позволяют не только считать методики MARS и Prometheus безопасными и эффективными, но и рекомендовать их применение в комплексной интенсивной терапии пациентов с острой печеночной недостаточностью в составе СПОН.

### Современная концепция экстракорпоральной терапии сепсиса

Сепсис и тяжелый сепсис — одни из самых распространенных причин летальности у пациентов, находящихся в критическом состоянии в ОИТ. И, несмотря на снижение летальности при сепсисе вследствие совершен-

ствования методов интенсивной терапии, число пациентов такой категории только увеличивается [22].

Эндотоксин грамотрицательных бактерий является триггерной молекулой тяжелого сепсиса, инициирующей системную воспалительную реакцию с массивным выбросом медиаторов воспаления, активацией факторов системы гемостаза, комплемента. Результатом этого становятся дисрегуляция иммунной системы и развитие СПОН [23]. Для улучшения результатов интенсивной терапии необходимы разработка и применение современных высокотехнологичных методов лечения сепсиса, к которым, безусловно, следует отнести и процедуры экстракорпоральной гемокоррекции [24].

Современные методы молекулярной гемокоррекции позволяют проводить этиопатогенетическую терапию сепсиса, с одной стороны, элиминируя этиотропный агент — молекулы эндотоксина (за счет селективной адсорбции липополисахарида, ЛПС), с другой стороны — удаляя эффекторные субстанции системного воспаления, замещая функции пораженных органов и систем, восстанавливая гомеостаз организма при помощи процедур комбинированной плазмофильтрации и адсорбции (Coupled Plasma Filtration Adsorption, CPFA), конвекционно-фильтрационных методик с применением сверхвысокопроницаемых мембран [25, 26].

Сочетанное применение в экстракорпоральном контуре комбинаций сорбционных и фильтрационных методик — либо ЛПС-адсорбция + CPFA, либо ЛПС-адсорбция + гемодиализация (ГДФ) с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров — является патогенетически обоснованным методом лечения [25, 26]. Совмещение в едином контуре различных технологий гемокоррекции позволяет расширить спектр удаляемых молекул, приводя к взаимному усилению лечебного воздействия входящих в нее процедур. Наличие в составе сочетанной терапии фильтрационных методик (CPFA, ГДФ с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров) оправдано благодаря их способности корректировать водно-электролитные, метаболические нарушения, уремию, нередко сопровождающие сепсис-ассоциированную полиорганную дисфункцию [27–29]. ЛПС-адсорбция при помощи колонок Toxamixim является эффективной процедурой, воздействующей одновременно на бактериальный эндотоксин, молекулы-посредники развития системной воспалительной реакции и на активированные клетки иммунной системы посредством сорбции и афереза. Для гемоперфузии с использованием колонок с иммобилизованным полимиксином В также характерно плейотропное иммуномодулирующее действие — ценный терапевтический эффект в условиях тяжелого сепсиса, когда возможна трансформация гипервоспаления в иммуносупрессию или их параллельное течение.

Методика CPFA нацелена на неселективное удаление растворимых медиаторов воспаления (IL1 $\beta$ , 6, 8, 10, 18, TNF  $\alpha$ , CRP, VEGF и др.), что обеспечивается комплексом различных механизмов массопереноса, таких как диффузия, конвекция, адсорбция, комплекс которых выполняет и иммуномодулирующую роль. К преимуществам CPFA относится прохождение плазмы (а не крови) через сорбционную колонку, что позволяет увеличить время контакта с сорбционной поверхностью, улучшив тем самым эффективность процедуры, а также возможность проведения гемофильтрации [27, 30].

Методика ГДФ с применением сверхвысокопроницаемых фильтров (например, EMIc2) аналогична стандартной ГДФ, изменен только размер пор мембраны (40 kDa),

что и обеспечивает увеличение клиренса субстанций с низкой и средней молекулярной массой, не приводя к потерям альбумина и факторов свертывания. Эти фильтры аналогичны по проницаемости порам базальной гломерулярной мембраны почек, что позволяет сделать предположение о более физиологичном характере его терапевтического воздействия [31–33].

Как описывалось выше, результаты ранее опубликованных исследований отечественных и зарубежных авторов продемонстрировали эффективность отдельного использования или ЛПС-адсорбции, или конвекционно-диффузионных процедур с применением сверхвысокопроницаемых мембран на течение сепсиса [24, 25, 29, 33]. В своей работе мы поставили перед собой задачу изучить целесообразность и эффективность абсолютно нового сочетания экстракорпоральных процедур:

- 1) ЛПС-адсорбции и гемодиализации с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров;
- 2) ЛПС-адсорбции с CPFA у больных с развитием в послеоперационном периоде септического процесса.

Анализ проведенных в НЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ в период с 2009 по 2015 г. исследований по применению нового протокола этиопатогенетической экстракорпоральной гемокоррекции (ЛПС-адсорбция + CPFA либо ЛПС-адсорбция + ГДФ с ЕМiC2) в составе комплексного лечения кардиохирургических пациентов с тяжелым грамотрицательным сепсисом показал, что сочетанная терапия безопасна и эффективна у такой тяжелой когорты пациентов [25, 26, 34, 35]. Отмечена нормализация показателей гемодинамики на фоне тенденции снижения доз вазопрессорной и кардиотонической поддержки, хотя изменения последних были статистически незначимы. Рост среднего показателя артериального давления при ЛПС-адсорбции в сочетании с CPFA составил 12%, при этом мы наблюдали значимое снижение вазопрессорной поддержки (доза норадреналина была уменьшена вдвое — с 0,2 (0,15–0,3) до 0,1 (0,05–0,15),  $p=0,024$ ). Улучшение оксигенирующей функции легких, отмеченное при рентгенологическом исследовании, подтверждалось и повышением индекса оксигенации после цикла сочетанной экстракорпоральной терапии на 36% при ЛПС-адсорбции + ГДФ с ЕМiC2 и на 28% при ЛПС-адсорбции + CPFA. Одним из механизмов благоприятного воздействия на оксигенацию крови является уменьшение интенсивности инфильтративно-воспалительного процесса легочной ткани на фоне проводимой гемокоррекции [35].

Параллельно с вышеуказанными изменениями показателей гемодинамики и респираторной функции легких было изучено воздействие методов молекулярной гемокоррекции на параметры, определяющие прогрессирование септического процесса, и выявлено достоверное снижение активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay, EAA) и уровня прокальцитонина [34].

Аналогичная динамика маркеров инфекционного процесса наблюдалась нами при сочетанном применении ЛПС-адсорбции с CPFA. Так, показатель EAA снизился на 30% (с 0,77 до 0,53,  $p=0,003$ ), а показатель прокальцитонина — на 55% (с 6,23 до 2,83 пг/мл,  $p=0,005$ ). Благоприятное влияние на течение инфекционного процесса подтверждалось также течение положительной динамикой уровня лейкоцитоза и снижением температуры тела. Наряду с этими изменениями уменьшение интенсивности системного воспалительного фона подтверж-

дено наметившейся тенденцией к снижению уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов в обоих вариантах сочетанной экстракорпоральной гемокоррекции.

Включение в комплексную терапию сепсиса методов сочетанной молекулярной гемокоррекции позволяет оптимизировать результаты лечения этой тяжелой когорты пациентов и увеличить показатель 28-дневной выживаемости на 65% в группе ЛПС-адсорбции + ГДФ с ЕМiC2 и на 75% в группе ЛПС-адсорбции + CPFA.

Эффективность предложенной нами концепции этиопатогенетической экстракорпоральной терапии грамотрицательного сепсиса подтверждается полученными благоприятными результатами у кардиохирургических пациентов, отличающихся исходной тяжестью состояния и грозным течением септических осложнений. Комбинированные методы молекулярной гемокоррекции могут действовать двояко на этиопатогенетический механизм развития септического процесса. С одной стороны, селективная LPS-сорбция позволяет элиминировать триггерный фактор развития сепсиса — бактериальный эндотоксин, а с другой — воздействовать на выброс в кровотоке медиаторов воспаления после активации иммунокомпетентных клеток.

## Заключение

В настоящей статье коротко освещены некоторые аспекты применения современных методов молекулярной трансфузиологии в интенсивной терапии. За последние несколько десятилетий в связи с широким внедрением методов экстракорпоральной гемокоррекции в клиническую работу врачей различных специальностей, и прежде всего в практику интенсивной терапии, произошли огромные изменения в подходе к выбору методов молекулярной трансфузиологии у больных, находящихся в критическом состоянии. Применение методов молекулярной трансфузиологии позволяет нормализовать молекулярный состав крови у больных с нарушениями гомеостаза, выраженным эндотоксикозом, не оказывая при этом отрицательного влияния на систему кровообращения и дыхания, что чрезвычайно важно для кардиохирургических больных. Нивелируя триггерные субстанции, обуславливающие течение инфекционного процесса и поддерживающие активность воспалительного каскада, методы гемокоррекции обеспечивают контроль течения септического процесса на молекулярном уровне.

Научное обоснование эффективности использования этих методов у пациентов в критическом состоянии способствовало развитию и внедрению новых процедур молекулярной гемокоррекции, предварительные результаты применения которых дают весьма оптимистические прогнозы лечения пациентов с полиорганной недостаточностью и сепсисом. Безусловно, большие многоцентровые рандомизированные исследования различных методов молекулярной трансфузиологии позволят абсолютно объективно определить дифференцированные показания к их применению в зависимости от исходной патологии и состояния пациентов.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рагимов А.А. Настоящее, проблемы и перспективы трансфузиологии // *Вестник РАМН*. — 2012. — Т. 67. — №10. — С. 70–76. [Ragimov AA. The state of art, problems and future of transfusiology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(10):70–76. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i10.419.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756–766. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813–818. doi: 10.1001/jama.294.7.813.
4. Bellomo R, Ronco C. *Continuous renal replacement therapy: hemofiltration, hemodiafiltration or hemodialysis*. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, editors. *Critical care nephrology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1354–1358.
5. Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2007;156:32–38. doi: 10.1159/000102013.
6. Palevsky PM. Renal replacement therapy in acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(1):76–84. doi: 10.1053/j.ackd.2012.09.004.
7. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit Care*. 2015;19:146. doi: 10.1186/s13054-015-0850-8.
8. Ярустовский М.Б., Григорьянц Р.Г., Страхов Д.Г., и др. Современный вариант заместительной почечной терапии у больных с синдромом полиорганной недостаточности после операций на сердце и сосудах // *Анестезиология и реаниматология*. — 2002. — №1. — С. 49–54. [Yaroustovsky MB, Grigor'yants RG, Strakhov DG, et al. Sovremenniy variant zamestitel'noi pochechnoi terapii u bol'nykh s sindromom poliorgannoi nedostatochnosti posle operatsii na serdtse i sosudakh. *Anesteziol Reanimatol*. 2002;(1):49–54. (In Russ).]
9. Бабаев М.А. *Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения*: дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2011. — 255 с. [Babaev MA. *Sindrom poliorgannoi nedostatochnosti posle serdchno-sosudistykh operatsii v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya*. [dissertation]. Moscow; 2011. 255 p. (In Russ).]
10. Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(8):522–531. doi: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00005.
11. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, et al. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs*. 2002;26(2):103–110. doi: 10.1046/j.1525-1594.2002.06822.x.
12. Oppert M, Rademacher S, Petrasch K, Jorres A. Extracorporeal liver support therapy with Prometheus in patients with liver failure in the intensive care unit. *Ther Apher Dial*. 2009;13(5):426–430. doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00761.x.
13. Гептнер Р.А. *Альбуминовый диализ в интенсивной терапии больных с синдромом полиорганной недостаточности после операций на сердце и сосудах*: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. — 169 с. [Geptner RA. *Al'buminovy dializ v intensivnoi terapii bol'nykh s sindromom poliorgannoi nedostatochnosti posle operatsii na serdtse i sosudakh*. [dissertation]. Moscow; 2009. 169 p. (In Russ).]
14. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, et al. Detoxifying capacity and kinetics of Prometheus a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif*. 2005;23(5):349–358. doi: 10.1159/000086885.
15. Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support—how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(5):267–276. doi: 10.1038/ncpneph0466.
16. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В., и др. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при острой печеночной недостаточности у пациентов после кардиохирургических вмешательств // *Анестезиология и реаниматология*. — 2014. — Т. 59. — №5 — С. 4–10. [Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Komardina EV, et al. Artificial liver support devices in patients with acute liver failure after cardiac surgery. *Anesteziol Reanimatol*. 2014;59(5):4–10. (In Russ).]
17. Meijers BK, Verhamme P, Nevens F, et al. Major coagulation disturbances during fractionated plasma separation and adsorption. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2195–2199. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01909.x.
18. Gong D, Ji D, Zhu D, et al. Efficient removal of serum bilirubin by a novel artificial liver support system using albumin convection: a pilot study. *Blood Purif*. 2012;34(3-4):201–208. doi: 10.1159/000342111.
19. Senturk E, Esen F, Ozcan PE, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *J Clin Apher*. 2010;25(4):195–201. doi: 10.1002/jca.20238.
20. Donati G, La Manna G, Cianciolo G, et al. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif Organs*. 2014;38(2):125–134. doi: 10.1111/aor.12106.
21. Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, et al. Results of treatment of acute liver failure patients with use of the prometheus FPSA system. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3079–3081. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.08.024.
22. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308–1316. doi: 10.1001/jama.2014.2637.
23. Marshall JC. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis. *Contrib Nephrol*. 2010;167:1–13. doi: 10.1159/000315914.
24. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2209–2220. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.
25. Yaroustovsky M, Abramyan M, Krotenko N, et al. A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis. *Blood Purif*. 2015;39(1-3):210–217. doi: 10.1159/000371754.
26. Yaroustovsky M, Abramyan M, Krotenko N, et al. Combined extracorporeal therapy for severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Blood Purif*. 2014;37(1):39–46. doi: 10.1159/000357015.
27. Berlot G, Agbedjro A, Tomasini A, et al. Effects of the volume of processed plasma on the outcome, arterial pressure and blood procalcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treated with coupled plasma filtration and adsorption. *Blood Purif*. 2014;37(2):146–151. doi: 10.1159/000360268.
28. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase I randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):296–304. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.05.003.
29. Rimmele T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care*. 2011;15(1):205. doi: 10.1186/cc9411.
30. Formica M, Olivieri C, Livigni S, et al. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2003;29(5):703–708. doi: 10.1007/s00134-003-1724-0.
31. Lee D, Haase M, Haase-Fielitz A, et al. A pilot, randomized, double-blind, cross-over study of high cut-off versus high-flux dialysis membranes. *Blood Purif*. 2009;28(4):365–372. doi: 10.1159/000235961.

32. Morgera S, Haase M, Kuss T, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2006;34(8):2099–2104. doi: 10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9.
33. Naka T, Haase M, Bellomo R. ‘Super high-flux’ or ‘high cut-off’ hemofiltration and hemodialysis. *Contrib Nephrol.* 2010;166:181–189. doi: 10.1159/000314871.
34. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., и др. Новая концепция сочетанного применения экстракорпоральных методов гемокоррекции в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций // *Анестезиология и реаниматология.* — 2015. — Т. 60. — №5. — С. 75–80. [Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Krotenko NP, et al. The new concept of combined use of extracorporeal blood correction in complex intensive therapy of severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Anesteziol Reanimatol.* 2015;60(5):75–80. (In Russ).]
35. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П. и др. Этиопатогенетическая экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций // *Анестезиология и реаниматология.* — 2013.— №5. — С. 34–41. [Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Krotenko NP, et al. Etiopathogenetic extracorporeal treatment of severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Anesteziol Reanimatol.* 2013;(5):34–41. (In Russ).]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ярустовский Михаил Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ НЦССХ

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел.: +7 (495) 414-75-68, e-mail: mbyar@yandex.ru

**Абрамян Марина Владимировна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ НЦССХ

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел.: +7 (495) 414-75-03, e-mail: mar-abr@rambler.ru

**Кротенко Николай Петрович**, кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ НЦССХ

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел.: +7 (495) 414-75-02, e-mail: npkrotenko@gmail.com

**Комардина Екатерина Викторовна**, младший научный сотрудник отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ НЦССХ

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, тел.: +7 (495) 414-75-03, e-mail: nesluchainost@mail.ru