

DOI: 10.15690/vramn709

М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Е.В. Комардина

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

# Методы молекулярной трансфузиологии в педиатрической интенсивной терапии критических состояний после кардиохирургических операций

*В последние годы в клинической практике педиатрических отделений интенсивной терапии все шире стали применяться методы молекулярной трансфузиологии, в первую очередь у детей, находящихся в критическом состоянии. Учитывая анатомо-физиологические особенности детского организма, выраженную тяжесть и быстрое прогрессирование полиорганных нарушений, проблема показаний, выбора методов и своевременного начала экстракорпоральной гемокоррекции является ключевой и определяющей результаты лечения. Сегодня наряду со всем спектром методик заместительной почечной терапии у детей успешно начали применяться процедуры альбуминового диализа и высокообъемного плазмафереза при острой дисфункции печени, экстракорпоральной мембранной оксигенации — при бивентрикулярной сердечной и/или дыхательной недостаточности; внедряются методики селективной сорбции эндотоксина при тяжелом грамотрицательном сепсисе.*

**Ключевые слова:** экстракорпоральная гемокоррекция, острое почечное повреждение, острая печеночная недостаточность, экстракорпоральная мембранная оксигенация, сепсис.

**(Для цитирования:** Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В. Методы молекулярной трансфузиологии в педиатрической интенсивной терапии критических состояний после кардиохирургических операций. *Вестник РАМН.* 2016;71(5):341–349. doi: 10.15690/vramn709)

341

## Актуальность

В последние годы в клинической практике педиатрических отделений интенсивной терапии все шире стали применяться методы молекулярной трансфузиологии, в первую очередь у детей, находящихся в критическом состоянии. Ранее считалось, что использование методов гемокоррекции в отделении интенсивной терапии сопряжено только с лечением острого почечного повреждения (ОПП). Известно, что у детей ОПП остается одним из серьезных осложнений, особенно в кардиохирургической практике, продлевая время пребывания пациента в реанимационном отделении до 3–4 нед и повышая летальность до 50–90% [1]. Однако лишь у 15% детей в отделении интенсивной терапии наблюдается изолированное нарушение функции почек, чаще их острая дисфункция встречается как составляющая синдрома полиорганной

недостаточности [2]. Правильный выбор эффективных методов протекции и замещения нарушенных функций органов, нацеленный на коррекцию водно-электролитного и метаболического дисбаланса, уменьшение проявлений эндо- и экзотоксикозов, а также других нарушений гомеостаза позволяет повысить выживаемость детей в критически тяжелом состоянии.

Специфическую когорту пациентов составляют дети, перенесшие открытые операции на сердце с использованием искусственного кровообращения. Примерно десятая часть этих пациентов в связи с развитием полиорганной недостаточности и инфекционно-септических осложнений в послеоперационном периоде нуждается в применении различных методик интра- и экстракорпоральной гемокоррекции в комплексе проводимой интенсивной терапии. При тяжелой сердечной и дыхательной недостаточности предпочтение отдается методикам вспо-

M.B. Yaroustovsky, M.V. Abramyan, E.V. Komardina

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

## Methods of Molecular Transfusion in Intensive Care of Critical States in Pediatric Postoperative Cardiac Surgery Patients

*Molecular techniques in transfusion medicine have become popular in the clinical practice of pediatric intensive care units when the patient needs blood purification, more recently, in children in critical condition. Considering the anatomical and physiological characteristics of the child's body, pronounced severity, and rapid progression of multiple organ disorders, the key problems defining the treatment results are instrument reading, choice and timely initiation of extracorporeal therapy. Today, along with the methods of renal replacement therapy in children albumin dialysis therapy and high-volume plasmapheresis are successfully applied in the treatment of acute liver dysfunction; extracorporeal membrane oxygenation — in the treatment of biventricular cardiac and/or respiratory failure. Selective endotoxin sorption methods (LPS-adsorption) are implemented in the treatment of severe gram-negative sepsis.*

**Key words:** blood purification, acute renal failure; critical illness children; epidemiology, acute liver failure, sepsis.

**(For citation:** Yaroustovsky MB, Abramyan MV, Komardina EV. Methods of Molecular Transfusion in Intensive Care of Critical States in Pediatric Postoperative Cardiac Surgery Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(5):341–349. doi: 10.15690/vramn709)

могательного кровообращения и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО); при доминировании явлений ОПП подключаются методики заместительной почечной терапии; тяжелая печеночная недостаточность нередко требует применения методики альбуминового диализа и плазмообмена; при инфекционно-септических осложнениях к интенсивной терапии подключают селективные технологии элиминации эндотоксина.

Проблемы наличия соответствующего оборудования и подготовленного медицинского персонала, ограничивающие широкое применение методик экстракорпоральной гемокоррекции в педиатрической интенсивной терапии, остались в прошлом. В настоящее время определенную техническую сложность сохраняет лишь вопрос создания у ребенка адекватного сосудистого доступа, обеспечивающего возможность проведения экстракорпоральной терапии в полном масштабе соответственно протоколу и поставленным клиническим задачам.

### Методики гемокоррекции при остром почечном повреждении у детей с полиорганной недостаточностью

Развитие полиорганной недостаточности у детей, как правило, сопровождается ОПП. Патогенетически обоснованными при этом становятся экстра- (гемодиализ, гемофильтрация) и интракорпоральные (перитонеальный диализ) методы гемокоррекции. Каждая методика имеет свои преимущества и ограничения, исходя из которых формируется алгоритм протокола терапии [3, 4].

#### Перитонеальный диализ

Острый перитонеальный диализ в качестве методики заместительной почечной терапии получил наибольшее распространение в интенсивной терапии у детей, особенно среди новорожденных и пациентов с низкой массой тела. Отсутствие необходимости в сосудистом доступе и в системной антикоагуляции обеспечили методу несомненные преимущества. Этот метод практически не оказывает

отрицательного воздействия на систему кровообращения и исключает возникновение синдрома дисэквилибрации. Кроме того, метод перитонеального диализа достаточно прост, эффективен и безопасен, не требует использования сложной дорогостоящей аппаратуры [5–7]. Показаниями к проведению перитонеального диализа являются нарушения водно-электролитного баланса (гиперволемиа и отечный синдром на фоне олиго-/анурии, гиперкалиемиа) и повышенное содержание в крови продуктов белкового обмена (азотемия). Перитонеальный диализ препятствует прогрессированию недостаточности кровообращения, что клинически проявляется улучшением гемодинамических параметров: постепенным повышением среднего артериального давления, возрастанием фракции выброса левого желудочка на фоне снижения инотропной поддержки, нормализацией давлений наполнения желудочков, снижением пред- и постнагрузки (центрального венозного давления и давления в левом предсердии) (рис. 1). Благоприятное воздействие медленной и постоянной фильтрации обеспечивает возможность достижения оптимального объема циркулирующей крови; с другой стороны, это способствует уменьшению отечного синдрома и тканевой гипергидратации, улучшению газообменной функции легких с повышением индекса оксигенации  $PO_2/FiO_2$ . Благодаря индивидуальному подбору программы/дозы перитонеального диализа и парентерального питания возможно прогнозирование течения ОПП со стабилизацией и дальнейшим поддержанием азотемии на благоприятном уровне [8].

#### Гемофильтрация и гемодиализ

Однако, как и у взрослых пациентов, в педиатрической практике чаще всего дисфункция почек является одной из составляющих синдрома полиорганной недостаточности, что требует значительного расширения показаний к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции у этой категории больных. Практически рутинными стали процедуры гемофильтрации и гемодиализа с целью замещения функций почек у детей с ОПП. Учитывая, что все реже в клинической практике встре-

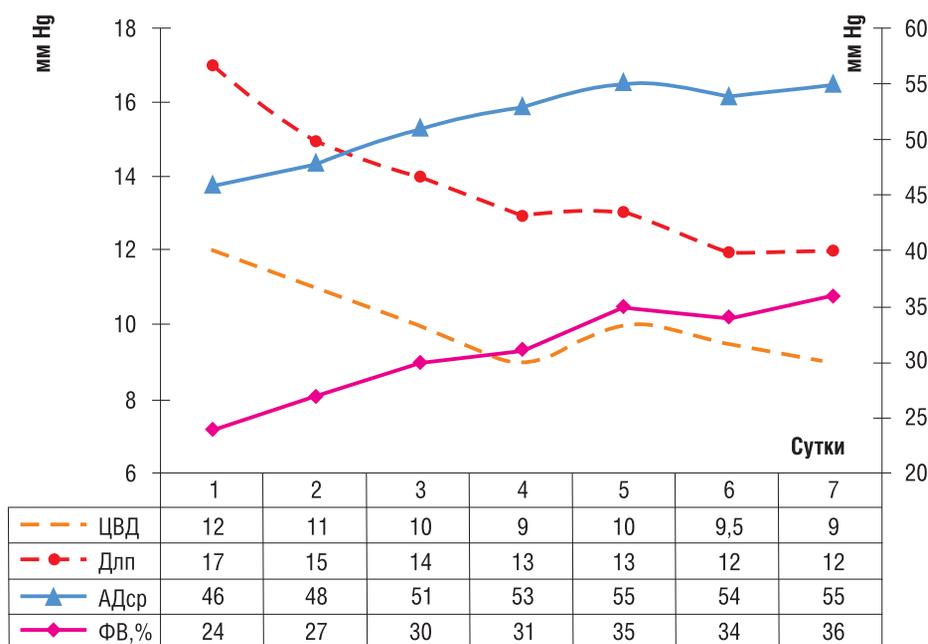


Рис. 1. Изменение гемодинамических параметров при проведении перитонеального диализа

Примечание. ЦВД — центральное венозное давление, Длп — давление в левом предсердии, АДср — среднее артериальное давление, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

чается изолированное повреждение почек, гемофильтрация/гемодиализ могут рассматриваться в качестве метода активной детоксикации в комплексе лечения более широкого спектра внепочечных осложнений в составе синдрома полиорганной недостаточности.

Необходимость в более «агрессивном» лечении диктуется недостаточной дозой перитонеального диализа при коррекции грубых метаболических и водно-электролитных нарушений с развитием тяжелого отека и гипергидратации тканей у детей, а также сохранением выраженного отрицательного азотистого баланса и стойкой высокой азотемии. При проведении гемофильтрации/гемодиализа благодаря управляемой ультрафильтрации практически всегда удается достичь необходимого жидкостного баланса и нужного уровня волемии. Для детей очень важна управляемость внутрисосудистым объемом крови, при фильтрации которого обеспечивается возможность притока жидкости из интерстициального пространства, поддерживая давление наполнения желудочков, пред- и постнагрузки. Нормализация уровней центрального венозного давления и давления в левом предсердии сопровождается параллельным повышением среднего артериального давления и фракции выброса левого желудочка, позволяющим в некоторых случаях рассмотреть вопрос об уменьшении кардиотонической поддержки. В отличие от перитонеального диализа сравнительно раньше удается стабилизировать рост и затем существенно снизить уровень азотемии; быстрее корректируются гиперкалиемия, грубые метаболические нарушения; обеспечивается больший клиренс экзо- и эндотоксинов. При проведении экстракорпоральной терапии следует особо тщательно выбирать режим антикоагуляции, особенно у кардиохирургических пациентов, в связи с опасностью развития нарушений со стороны свертывающей системы крови (возможны явления как гипо-, так и гиперкоагуляции с соответствующими дальнейшими осложнениями).

Известно, что в условиях анурии и тканевой гипергидратации практически невозможно выполнить инфузионно-трансфузионную терапию, даже в минимально необходимом объеме, прежде всего ввиду угрозы возникновения гиперволемии. Таким образом, дети, в частности младенцы первого года жизни, и когорты кардиохирургических больных представляют особую категорию пациентов. Тем не менее использование экстра- и интракорпоральных методов заместительной почечной терапии позволяет решать эту задачу.

### **Постоянная гемофильтрация у детей с тяжелой дыхательной и бивентрикулярной сердечной недостаточностью**

В связи со значительным расширением возможностей кардиохирургической помощи и утяжелением контингента детей, нуждающихся в коррекции сложных врожденных заболеваний сердца и магистральных сосудов, все чаще в ближайшем послеоперационном периоде применяется метод ЭКМО. Нередко у больных с тяжелой кардиопатологией диагностируется функциональная недостаточность почек, в первую очередь — неспособность поддерживать гомеостаз. Это приводит к нарушению водного баланса, в частности к задержке жидкости и патологическому распределению воды в организме, электролитным расстройствам (гиперкалиемия, гипокальциемия, гипо- и гипернатриемия), накоплению азотистых шлаков, активизации катаболических процес-

сов, метаболическим нарушениям. Тяжелая сердечная и/или дыхательная недостаточность, сопровождаемые гипоксией и кардиогенным шоком, обуславливающими развитие ОПП, являются этиопатогенетическими звеньями отека синдрома [9]. С другой стороны, при проведении ЭКМО у детей обращает на себя внимание большая площадь контакта крови с неэндотелизированной чужеродной поверхностью экстракорпорального контура. Уже с первых минут запускается цепь различных патологических реакций в организме (активируются ферментативные процессы, свертывающая система, система комплемента, нейтрофильный и тромбоцитарный ответ, запускается воспалительный каскад с появлением в русле большого количества циркулирующих вазоактивных медиаторов), что сопровождается нарушением гомеостаза и стимуляцией неспецифических реакций. Взаимодействия всего комплекса воспалительных субстанций и медиаторов способствуют запуску синдрома системной воспалительной реакции, характеризуемого повышением капиллярной проницаемости с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве и дальнейшим развитием дисфункций жизненно важных органов [10]. При этом в патогенезе отека синдрома у этой тяжелой категории пациентов определенная роль отводится экстравазации не только водного компонента крови, но более крупных молекул (например, альбумина). Таким образом, создаются предпосылки снижения артериального давления на фоне гиповолемии (потери объема внутрисосудистой жидкости) и уменьшения онкотического давления плазмы.

С одной стороны, при ОПП клиническая ситуация требует восполнения объема циркулирующей крови у ребенка и выполнения адекватной инфузионно-трансфузионной программы, с другой — синдромом низкого сердечного выброса и гипергидратация обуславливают ухудшение тканевой перфузии и оксигенации, приводя в итоге к развитию и прогрессированию полиорганной недостаточности. Этот комплекс причин лежит в основе развития нарушений водно-электролитного баланса и тяжелых метаболических расстройств [11].

Развитие тяжелого ацидоза не связано с обычной скоростью продукции водородных ионов (1 мЭкв/кг в сут), а, скорее всего, обусловлено выраженным катаболизмом и переходом на анаэробный путь метаболизма вследствие возникшей тканевой гипоксии. Нивелирование метаболического ацидоза инфузией растворов бикарбоната натрия сопряжено с риском развития гиперволемии и/или гипернатриемии, в связи с чем эта тактика не всегда применима и ограничена в клиническом успехе [12]. И именно параллельное проведение постоянной гемофильтрации с ЭКМО является оправданным и широкомасштабным методом коррекции сложного комплекса нарушений гомеостаза, особенно у пациентов детского возраста. Важно отметить, что в настоящее время при проведении заместительной почечной терапии в замещающих (субститутных) растворах в качестве буфера применяется бикарбонат (ранее широко использовались лактатсодержащие растворы). Это определяет успех проведения экстракорпоральной терапии, обеспечивая возможность коррекции метаболических нарушений за счет элиминации органических кислот и поступления щелочного компонента с замещающими растворами.

Гемофильтрация позволяет предотвратить развитие и прогрессирование синдрома полиорганной недостаточности, в том числе ОПП, снизить выраженность синдрома системного воспалительного ответа, обеспечивая эли-

минацию среднелекулярных субстанций, в том числе медиаторов воспаления. Помимо этого, применение высоких объемов замещающих жидкостей (более 30–35 мл/кг в час) может иметь большое значение для усиления лимфатического транспорта между межклеточным пространством и тканями, с одной стороны, и кровью — с другой, что обеспечивает снижение интенсивности провоспалительного каскада [13].

При проведении постоянной заместительной почечной терапии в контуре ЭКМО с первых же суток появляется возможность контролировать грубые водно-электролитные и метаболические нарушения, уровень азотемии. Протокол проведения гемофильтрации, в частности целевой скорости ультрафильтрации, выбирается на основании точной оценки волемии, о которой позволяют судить показатели центрального венозного давления, давления в левом предсердии и в легочной артерии, конечные диастолические объемы желудочков. Следует указать, что объем инфузионной и трансфузионной терапии, в том числе нутритивной поддержки, также оказывает влияние на выбор протокола проведения гемофильтрации. Так, уже через 1 сут после включения заместительной почечной терапии в контур ЭКМО нами были отмечены достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровней центрального венозного давления и давления в левом предсердии до 15 (14–17) и 16,5 (14–18,75) мм рт.ст. соответственно (рис. 2). При достижении значений центрального венозного давления 8–12 мм рт.ст. и давления в левом предсердии 10–14 мм рт.ст. процедуру заместительной почечной терапии переводили в режим изоволемической ультрафильтрации. Важно отметить, что выполнение гемофильтрации в режиме пассивной (неавтоматизированной) ультрафильтрации всегда сопряжено с неточным расчетом жидкостного баланса и опасно, особенно для детей с массой тела до 10 кг [12].

Постоянная гемофильтрация при ОПП как метод замещения функции почек аналогична поддержке дыхания с помощью искусственной вентиляции легких и ЭКМО при сердечной и дыхательной недостаточности. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции должно рассматриваться в качестве вспомогательного лечения, позволяющего пережить ребенку период до момента восстановления и функционирования собственных

почек. Процедура гемофильтрации является наиболее универсальной, поскольку не только замещает функции почек, но и корректирует нарушенный гомеостаз, приближая его к физиологичному, и не оказывает отрицательного влияния на функции других органов и систем пациента [14].

### Методики экстракорпоральной гемокоррекции при острой печеночной недостаточности у детей в критическом состоянии

Острая печеночная недостаточность у детей является редким, но тяжелым и угрожающим жизни состоянием. Этиология изменяется в зависимости от возраста. У 40% младенцев острая печеночная недостаточность обусловлена врожденными нарушениями обмена веществ, в 60% — вирусным гепатитом и желтухой новорожденных. В более старшем возрасте в половине случаев этиологическим фактором печеночной недостаточности являются вирусный и токсический гепатит, в то время как в остальных случаях причина остается неизвестной [15]. До 1/3 детей выздоравливают благодаря применению заместительной и поддерживающей терапии, остальным пациентам требуется трансплантация печени [16]. В связи с расширением возможностей трансплантологии и хирургии в различных областях медицины (например, в кардио-, нейрохирургии) все больше стали применяться методы экстракорпоральной поддержки и замещения функций печени для преодоления критического интервала: одни — до восстановления функции органа, другие — в качестве «моста» к трансплантации печени.

В настоящее время известны основные методы поддерживающей гемокоррекции — молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (Molecular adsorbent recirculation system, MARS), фракционированная сепарация и адсорбция плазмы (Fractionated plasma separation and adsorption, Prometheus), высокообъемный плазмообмен (возможно в сочетании с гемодиализом или гемофильтрацией), однопроводной альбуминовый диализ (Single-pass albumin dialysis, SPAD). До сих пор не выполнено ни одного контролируемого исследования среди

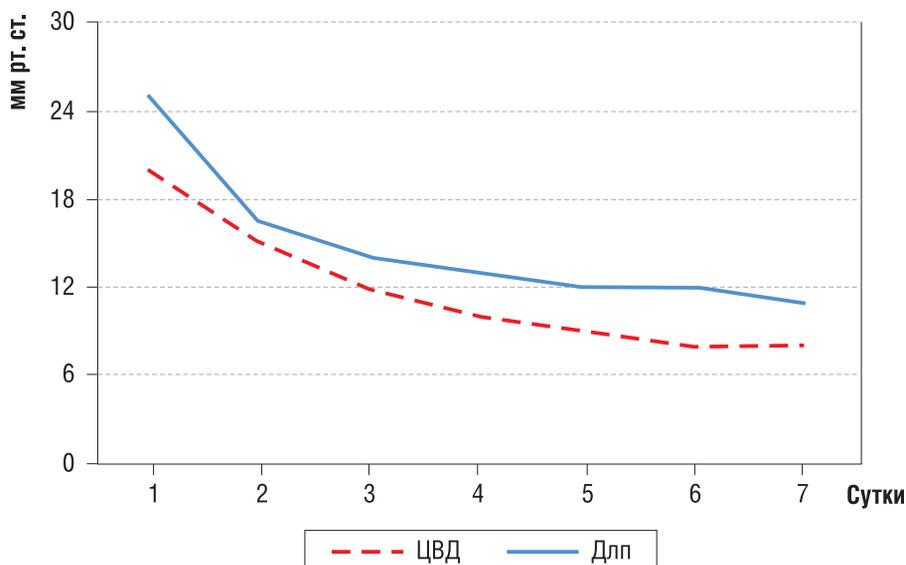


Рис. 2. Динамика давления в левом предсердии (Длп) и центрального венозного давления (ЦВД) при проведении постоянной гемофильтрации в контуре экстракорпоральной мембранной оксигенации

детей по применению какого-либо из вышеуказанных методов [17, 18]. У взрослых пациентов благоприятное влияние этих процедур на клинико-лабораторные показатели объясняется удалением vasoактивных веществ и токсинов, что приводит к улучшению перфузии органов и тканей, показателей гемодинамики, снижению портальной гипертензии, улучшению функции почек, снижению внутричерепного давления и печеночной энцефалопатии и т.д. Накопленный опыт применения у взрослых позволяет рекомендовать применение методик экстракорпоральной поддержки печени в педиатрической практике [18, 19].

Методика, предполагающая использование 20% раствора альбумина в качестве диализирующего, иначе называется альбуминовым диализом. Процесс осуществляется на высокобиосовместимой мембране с дальнейшей «очисткой» диализирующего раствора адсорбцией при прохождении через картридж с активированным углем и колонку с анионообменной смолой, а также диффузионным методом при перфузии через диализатор. Другими словами, в комплексе MARS-контура объединены разные экстракорпоральные технологии. Сочетание альбуминового контура с традиционным бикарбонатным диализом обеспечивает селективное удаление субстанций, связанных с альбумином, и одновременный контроль уровня водорастворимых молекул [20, 21].

В НИЦСХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ впервые в отечественной клинической практике метод MARS-терапии успешно был применен у детей после радикальной коррекции врожденных пороков сердца. В рамках синдрома полиорганной недостаточности наряду с сердечной (фракция выброса левого желудочка < 40%, потребность в инотропной поддержке), дыхательной и почечной недостаточностью у пациентов развивалась и тяжелая печеночная дисфункция. Консервативная терапия печеночной недостаточности была безуспешной: наблюдались прогрессирующий рост уровня билирубина (до 500 мкмоль/л), цитолитический синдром с повышением уровней аланин- и аспартатаминотрансфераз (более 200 ЕД/л). Положительная динамика при проведении MARS-терапии у детей была более очевидна, чем у взрослых: так, проявления желтухи снижались уже к окончанию процедуры (через 16–18 ч), что свидетельствует об эффективной элиминации билирубина и желчных кислот. Данный факт, возможно, объясняется благоприятным соотношением площади поверхности тела ребенка и сорбционной емкости колонок с активированным углем и ионообменной смолой. Так, снижение общего билирубина у ребенка массой тела менее 6 кг (возраст 4 мес) составило ~ 75% к окончанию процедуры, и эти изменения сохранялись почти на том же

уровне спустя 12 ч. Причем наблюдаемое к окончанию процедуры снижение неконъюгированной фракции (на 80%) продолжалось, а спустя 12 ч достигло почти 90% от исходного уровня. Динамика конъюгированной фракции билирубина оказалась несколько менее значимой: на 70% непосредственно к завершению процедуры и на 55% через 12 ч (рис. 3). У второго ребенка (2,5 года, масса тела 12 кг) динамика снижения уровня общего билирубина к концу процедуры составила 30%, через 12 ч после ее завершения — 27%. Конъюгированная фракция уменьшилась на 28 и 20% соответственно, а значения неконъюгированной фракции, как и ожидалось, продолжали уменьшаться на следующие сутки после прекращения MARS-терапии [22].

Один из важных аспектов включения альбуминового диализа, как и других методов экстракорпоральной гемокоррекции, в комплекс интенсивной терапии пациентов кардиохирургического профиля, особенно у детей, — изучение их влияния на гемодинамику и респираторные показатели с учетом того, что декомпенсация этих систем представляет собой пусковой фактор развития синдрома полиорганной недостаточности. Наш опыт свидетельствует не только об отсутствии отрицательного воздействия MARS-терапии на систему кровообращения, но и о благоприятном положительном влиянии на показатели гемодинамики, сопровождаемых к тому же уменьшением инотропной поддержки.

Важно отметить, что при проведении экстракорпоральных процедур у детей особое значение имеет профилактика гипотермии, которая часто приводит к возникновению выраженного периферического спазма, возрастанию постнагрузки, что приводит к угнетению производительности сердца. При выполнении MARS-процедур у детей мы настоятельно рекомендуем использовать теплообменник, устанавливать высокую температуру на подаче бикарбонатного диализата (38–39°C) в аппарате «искусственная почка», а также использовать другие средства физического обогрева и исключения потерь тепла.

Ни один из методов не способен в достаточной мере обеспечить полное замещение детоксикационной функции печени, поскольку требуется одновременное удаление альбуминсвязанных субстанций с большим объемом распределения в организме и водорастворимых низкомолекулярных веществ без потерь полезных соединений (факторов роста гепатоцитов, необходимых для восстановления функций собственного органа) [22]. Методика MARS-терапии может рассматриваться в качестве успешного метода поддержки и замещения при печеночной недостаточности как изолированно, так и в составе синдрома полиорганной недостаточности [23].

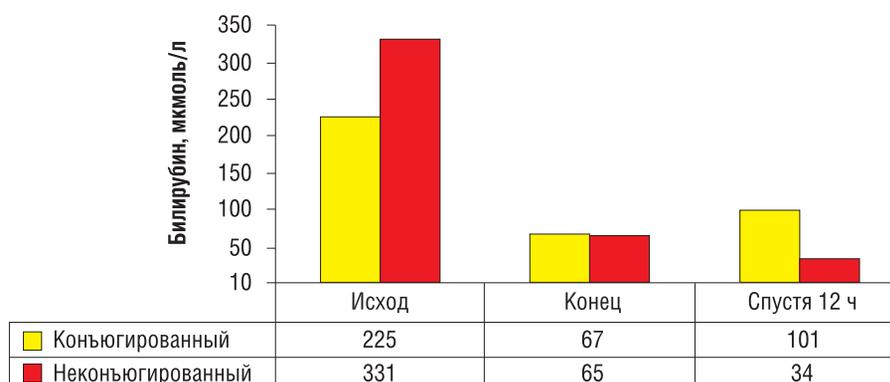


Рис. 3. Динамика фракций билирубина при проведении MARS-терапии (пациент, возраст 4 мес)

### Современная концепция применения методов молекулярной гемокоррекции у детей с сепсисом

По общемировым оценкам, сепсис не теряет лидирующих позиций в причинах смертности: летальность среди младенцев и детей достигает ~1,6 млн в год. Наибольшую распространенность детский сепсис приобрел в развивающихся странах. В США уровень тяжелого детского сепсиса неуклонно повышается: 0,56/1000 в 1995 г., 0,63/1000 в 2000 г. и 0,89/1000 в 2005 г., увеличиваясь в основном за счет неонатального инфицирования. Сепсис встречается у 9,7/1000 новорожденных, 2,25/1000 детей первого года жизни и 0,23–0,52/1000 детей в возрасте от 1 до 19 лет. В США ежегодно фиксируются до 42 тыс. случаев тяжелого сепсиса, а госпитальная смертность оценивается в 10,3% [24, 25].

Средняя стоимость лечения ребенка с тяжелым сепсисом в США составляет более 40 тыс. долл./мес [25]. Czaja и соавт. ретроспективно изучили более 7000 случаев тяжелого сепсиса у детей. Обращала на себя внимание большая частота госпитализаций, сравнительно худшие отдаленные результаты [24].

Очевидно, что сепсис остается важной проблемой общественного здравоохранения как в слаборазвитых, так и в странах с высоким уровнем оказания медицинской помощи, поэтому следует приложить все возможные усилия для проведения новых исследований и внедрения в практику достигнутых результатов.

Сепсис у детей вызывают те же возбудители, что и у взрослых, но с иной локализацией и сопутствующими заболеваниями. В НЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, как и во всем мире, за последние 10 лет отмечается тенденция к снижению частоты выделения грамположительных микроорганизмов и возрастанию частоты обнаружения грамотрицательных бактерий при микробиологических исследованиях [26].

В структуру мембраны грамотрицательных бактерий входит молекула липополисахарида (ЛПС), выступающая в роли одной из основных триггерных молекул запуска и поддержания сложного каскада патологических реакций при сепсисе [27]. Липополисахарид поступает в циркуляцию как из очагов инфекции, так и из естественных резервуаров при определенных условиях (например, из желудочно-кишечного тракта, в частности после искусственного кровообращения у детей). В русле липополисахарида (эндотоксин), выступающий в роли этиологического фактора септического процесса, взаимодействуя с иммунной системой, активирует синтез и выброс целого каскада медиаторов, обуславливающих патогенез сепсиса и его клиническое течение [28, 29].

В связи с отсутствием на сегодняшний день доказательной базы по клиническому применению специфической лекарственной терапии сепсиса с использованием анти-эндотоксиновых и антицитоклиновых антител [30] создана почва для поиска новых методов и технологий лечения сепсиса. В частности, внедрение в комплексную интенсивную терапию экстракорпоральных технологий в качестве адьювантной терапии сепсиса является перспективным подходом для элиминации пусковых и эффекторных молекул, ответственных за каскад патофизиологических реакций. Таким образом, современные методы молекулярной гемокоррекции, в частности метод селективной адсорбции эндотоксина, нацелены в первую очередь на удаление пускового этиотропного субстрата — эндотоксина.

В НЦССХ за период 2007–2015 гг. накоплен опыт лечения тяжелого сепсиса у взрослых пациентов мето-

дом селективной ЛПС-адсорбции с применением картриджей Toraumuxin-PMX-20R (Toraу, Япония), о чем свидетельствует ряд научных сообщений и статей в зарубежной и отечественной печати [31, 32]. В данном сорбционном картридже на волоконистой основе иммобилизован антибиотик полимиксин В, обладающий высокой связывающей способностью к одному из фрагментов молекулы липополисахарида — липиду А, за счет чего и происходит элиминация эндотоксина из кровотока. Также стоит отметить способность данной методики снижать количество активированных лейкоцитов и медиаторов воспаления посредством афереза и неспецифической сорбции.

Опыт использования экстракорпоральных методик в лечении сепсиса у детей достаточно скудный и, более того, ограничивается технологиями в рамках заместительной почечной терапии [33]. Нет никаких сообщений о применении сорбционных технологий, в частности селективно-направленных, в терапии сепсиса у детей после открытых операций на сердце. Применение меньшего по объему и сорбционной емкости картриджа с иммобилизованным полимиксином В (Toraumuxin-PMX-0,5R) в экстракорпоральной терапии у детей является абсолютно новой технологией, которая позволит существенно снизить летальность от инфекционно-септических осложнений у детей. Опыт применения процедур селективной сорбции эндотоксина имеется только в Японии, где в группу исследуемых пациентов вошли и дети с абдоминальной патологией. Учеными была установлена безопасность и высокая эффективность применения картриджей Toraumuxin-PMX-0,5R [34, 35].

Принцип применения селективной сорбции у детей является абсолютно инновационным как для российского, так и для мирового здравоохранения. При изучении отечественных литературных источников по базе электронной Национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine National Institutes of Health, NeLH) нами были найдены единичные публикации о применении вышеуказанных экстракорпоральных методик у детей с септическими осложнениями, и ни одной — об использовании у детей после кардиохирургических вмешательств.

На сегодняшний день в НЦССХ имеется начальный опыт клинического применения селективной ЛПС-адсорбции в терапии сепсиса у детей после коррекции сложных врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Селективная адсорбция эндотоксина проводилась с применением картриджей с иммобилизованным на волокнах полимиксином В Toraumuxin-PMX-0,5R. По 2 процедуры ЛПС-адсорбции (продолжительность 180 мин) получили четверо детей в возрасте 9–14 мес с массой тела 6,5–12,5 кг. Послеоперационный период у всех пациентов осложнился сепсисом. Источником инфекции у троих из них была пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких, у одного — эмпиема плевры, грамотрицательная этиология которых была определена при микробиологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа и крови. Решение о включении процедур селективной ЛПС-адсорбции в комплексную терапию было принято на основании клинических и лабораторных данных по решению консилиума врачей.

Клиническое состояние пациентов характеризовалось наличием признаков синдрома системного воспалительного ответа с труднокорректируемыми фармакологическими и физическими методами гипертермией (38,7–39°C), лейкоцитозом/лейкопенией  $4,5–21 \times 10^9/\text{л}$ ,

субкомпенсированным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания с повышением уровня D-димера до 530–680 нг/мл. При лабораторных исследованиях определялись высокие концентрации маркеров системной инфекции и эндотоксемии: прокальцитонин 3,65–130 пг/мл, пресепсин 415–1300 пг/мл, уровень активности эндотоксина (Endotoxin activity assay, EAA) 0,59–1,0. В структуре органной недостаточности превалировал сердечно-легочный компонент, что требовало многокомпонентной кардиотонической и вазопрессорной терапии, инфузии левосимендана, искусственной вентиляции легких с поддержанием высокого положительного давления на выдохе.

На фоне экстракорпоральной терапии отмечалось умеренное увеличение индекса оксигенации, уменьшение интенсивности инфекционного процесса, что характеризовалось нормализацией температуры тела и количества лейкоцитов в периферической крови, снижением уровня эндотоксемии (динамика EAA), значимым уменьшением концентрации прокальцитонина и пресепсина (табл.).

Трое детей на 9–21-е сутки после экстракорпоральной терапии сепсиса были переведены из отделений интенсивной терапии в хирургические и в дальнейшем успешно выписаны из стационара. Один пациент умер спустя 1 сутки после 2-го сеанса ЛПС-сорбции, что было связано с острой парапротезной фистулой, потребовавшей экстренной хирургической коррекции, после чего наблюдались полиорганная недостаточность и развитие отека головного мозга.

При правильном соблюдении протокола и должной технике выполнения процедуры селективной сорбции частота потенциальных рисков сведена к 0%. В ходе применения данного метода побочных явлений, сопровождающихся риском для больного, нами не выявлено, что подтверждается и результатами экспериментальных и клинических исследований [34, 35]. Полученные нами результаты инновационной терапии методом селективной адсорбции эндотоксина у детей средней возрастной группы свидетельствуют о ее клинической эффективности и безопасности, что позволит в дальнейшем рассмотреть вопрос о возможности применения этого метода у младенцев и детей первого года жизни (<10 кг).

**Таблица.** Динамика клинико-лабораторных показателей при проведении селективной ЛПС-адсорбции у детей

Показатель	Пациент № 1		Пациент № 2		Пациент № 3		Пациент № 4	
	До	После	До	После	До	После	До	После
АДср	88	80	66	81	62	63	63	74
ЧСС	119	110	126	139	169	146	127	111
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	1,4	1,1	3,0	4,0	1,0	1,5		
Температура	38,7	39	39	36,8	39	37,4	36	36,4
РСТ	18	-	130	32	0,6	0,5	3,65	0,69
EAA	0,59	-	0,97	0,8	1,0	0,2	0,94	0,8
Ответ нейтрофилов	93	-	78	85	75	95	83	83
Пресепсин	415	-	1300	85	892	725		342
Лейкоциты	21	-	4,5	7,6	5,0	9	15,4	40
Исход	Умер (повтор. операция в связи с фистулой протеза)		Выписан		Выписан		Выписан	

*Примечание.* АДср. — среднее артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, РСТ — прокальцитонин, EAA — уровень активности эндотоксина.

## Заключение

Целенаправленное внедрение за последние 15 лет в клиническую практику педиатрической интенсивной терапии критических состояний современных методов молекулярной трансфузиологии свидетельствует об их безусловной эффективности. Эти методы позволяют за короткий промежуток времени осуществить коррекцию эндотоксикозов, обусловленных развитием острого почечного и печеночного повреждений и инфекционно-септическими осложнениями; существенно изменить показатели гемодинамики и респираторной функции. Применение методик интра- и экстракорпоральной гемокоррекции позволяет улучшить результаты комплексной интенсивной терапии полиорганной недостаточности и сепсиса, уменьшить длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, снизить летальность у критически тяжелых детей с врожденными пороками сердца после радикальных кардиохирургических операций.

## Конфликт интересов

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

## Источники финансирования

Исследование проводилось в рамках выполнения целевой комплексной темы Центра сердечно-сосудистой хирургии «Патогенетическое обоснование применения современных методов молекулярной трансфузиологии у больных с заболеваниями сердца и сосудов», которая входит в государственное задание и финансируется из государственного бюджета Российской Федерации.

## Участие авторов

М.Б. Ярустовский — разработка концепции, дизайна и методологии исследования; М.В. Абрамян — анализ результатов и подготовка рукописи к публикации; Е.В. Комардина — сбор клинических и лабораторных данных, анализ результатов исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Харькин А.В. *Комплексная интенсивная терапия у новорожденных после кардиохирургических вмешательств*: Дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2008. — 261 с. [Har'kin AV. *Kompleksnaya intensivnaya terapiya u novorozhdennykh posle kardiokhirurgicheskikh vmeshatel'stv*. [dissertation] Moscow; 2009. 261 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/kompleksnaya-intensivnaya-terapiya-u-novorozhdennykh-posle-kardiokhirurgicheskikh-vmeshatels>. Ссылка активна на 12.07.2016.
2. Gulla KM, Sachdev A, Gupta D, et al. Continuous renal replacement therapy in children with severe sepsis and multiorgan dysfunction - a pilot study on timing of initiation. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(10):613–617. doi: 10.4103/0972-5229.167044.
3. Bridges BC, Askenazi DJ, Smith J, Goldstein SL. Pediatric renal replacement therapy in the intensive care unit. *Blood Purif*. 2012;34(2):138–148. doi: 10.1159/000342129.
4. Goldstein SL. Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury. *Semin Dial*. 2011;24(2):187–191. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00834.x.
5. Банкетов Я.В. *Клинические аспекты применения перитонеального диализа у детей с острой почечной недостаточностью после коррекции врожденных пороков сердца*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2002. — 145 с. [Banketov YaV. *Klinicheskie aspekty primeneniya peritoneal'nogo dializa u detei s ostroi pochechnoi nedostatochnost'yu posle korrektsii vrozhdennykh porokov serdtsa*. [dissertation] Moscow; 2002. 145 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/klinicheskie-aspekty-primeneniya-peritonealnogo-dializa-u-detei-s-ostroi-pochechnoi-ndostat>. Ссылка активна на 12.07.2016.
6. Зверев Д.В., Музуров А.Л., Долецкий А.С. Перитонеальный диализ при острой почечной недостаточности у детей // *Анестезиология и реаниматология*. — 2002. — №1 — С. 32–35. [Zverev DV, Muzurov AL, Doletskii AS. Peritoneal'nyi dializ pri ostroi pochechnoi nedostatochnosti u detei. *Anesteziol Reanimatol*. 2002;(1):32–35. (In Russ.)]
7. Панкратенко Т.Е., Музуров А.Л., Зверев Д.В. и др. Заместительная почечная терапия у детей раннего возраста с острой и хронической почечной недостаточностью // *Нефрология и диализ*. — 2012. — Т.14. — №1 — С. 48–56. [Pankratenko TE, Muzurov AL, Zverev DV, et al. Renal replacement therapy in babies with acute and chronic renal failure. *Nephrology and dialysis*. 2012;14(1):48–56. (In Russ.)]
8. Ponce D, Balbi AL, Amerling R. Advances in peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Blood Purif*. 2012;34(2):107–116. doi: 10.1159/000341648.
9. Bunchman TE. *ECLS and the kidney*. In: Van Meurs K, Lally KP, Peek G, Zwischenberger JB, editors. *ECMO extracorporeal cardiopulmonary support in critical care*. 3rd ed. Ann Arbor, Michigan: Extracorporeal Life Support Organization; 2005. p. 485–492.
10. Абрамян М.В. *Модифицированная ультрафильтрация в ближайшем постперфузионном периоде у новорожденных и грудных детей*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2000. — 138 с. [Abramyan MV. *Modifitsirovannaya ul'trafil'tratsiya v blizhaishem postperfuzyonnom periode u novorozhdennykh i grudnykh detei*. [dissertation] Moscow; 2000. 138 p. (In Russ.)]
11. Fleming GM, Askenazi DJ, Bridges BC, et al. A multicenter international survey of renal supportive therapy during ECMO: the Kidney Intervention During Extracorporeal Membrane Oxygenation (KIDMO) group. *ASAIO J*. 2012;58(4):407–414. doi: 10.1097/MAT.0b013e3182579218.
12. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Шаталов К.В. и др. Постоянная гемофильтрация у пациентов детского возраста с бивентрикулярной недостаточностью, находящихся на экстракорпоральной мембранной оксигенации, после кардиохирургических операций // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2013. — №1. — С. 3–9. [Yarustovsky MB, Abramyan MV, Shatalov KV, et al. The continuous hemofiltration applied to children patients with biventricular failure and who have been placed under extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery. *Grud Serdechnososudistaia Khir*. 2013;(1):3–9. (In Russ.)]
13. Peng Z, Singbartl K, Simon P, et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm. *Contrib Nephrol*. 2010;165:322–328. doi: 10.1159/000313773.
14. Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. *Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии*. — М.: НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2009. — 468 с. [Bokeriya LA, Yarustovsky MB. *Rukovodstvo po ekstrakorporal'nomu ochishcheniyu krovi v intensivnoi terapii*. Moscow: NTs SSKh im. A.N. Bakuleva RAMN; 2009. 468 p. (In Russ.)]
15. Cochran JB, Losek JD. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(2):129–135. doi: 10.1097/PEC.0b013e3180308f4b.
16. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(5):575–581. doi: 10.1097/01.mpg.0000158524.30294.e2.
17. Rosenthal P. Is the molecular adsorbent recirculating system the answer for children with acute liver failure? *Liver Transpl*. 2015;21(3):277–278. doi: 10.1002/lt.24045.
18. Schaefer B, Schmitt CP. The role of molecular adsorbent recirculating system dialysis for extracorporeal liver support in children. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(9):1763–1769. doi: 10.1007/s00467-012-2348-9
19. 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. [Yarustovsky 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.)]
20. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Albumin dialysis using the molecular adsorbent recirculating system. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10(6):777–783. doi: 10.1097/00041552-200111000-00008.
21. Vaid A, Chweich H, Balk EM, Jaber BL. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO J*. 2012;58(1):51–59. doi: 10.1097/MAT.0b013e31823fd077.
22. 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.)]
23. Novelli G, Rossi M, Morabito V, et al. Pediatric acute liver failure with molecular adsorbent recirculating system treatment. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1921–1924. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.05.075.
24. Czaja AS, Zimmerman JJ, Nathens AB. Readmission and late mortality after pediatric severe sepsis. *Pediatrics*. 2009;123(3):849–857. doi: 10.1542/peds.2008-0856
25. Hanna W, Wong HR. Pediatric sepsis: challenges and adjunctive therapies. *Crit Care Clin*. 2013;29(2):203–222. doi: 10.1016/j.ccc.2012.11.003.
26. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. *Микробиологический мониторинг в кардиохирургическом стационаре — опыт за 10 лет // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. — 2012. — Т.13. — №5. — С. 68–76. [Popov DA, Vostrikova TYu. *Mikrobiologicheskii*

- monitoring v kardiokhirurgicheskom stationare — opyt za 10 let. *Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2012;13(5):68–76. (In Russ.)]
27. Marshall JC. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis. *Contrib Nephrol*. 2010;167:1–13. doi: 10.1159/000315914.
  28. Berthet J, Damien P, Hamzeh-Cognasse H, et al. Human platelets can discriminate between various bacterial LPS isoforms via TLR4 signaling and differential cytokine secretion. *Clin Immunol*. 2012;145(3):189–200. doi: 10.1016/j.clim.2012.09.004.
  29. Bosmann M, Ward PA. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol*. 2013;34(3):129–136. doi: 10.1016/j.it.2012.09.004.
  30. Cross AS. Anti-endotoxin vaccines: back to the future. *Virulence*. 2014;5(1):219–225. doi: 10.4161/viru.25965.
  31. Yarustovsky M, Abramyan M, Krotenko N, et al. Endotoxin adsorption using polymyxin B immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 2014;37(4):299–307. doi: 10.5301/ijao.5000322.
  32. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П. и др. Опыт применения селективной адсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом после открытых операций на сердце // *Анестезиология и реаниматология*. — 2014. — №3. — С. 39–46. [Yarustovsky MB, Abramyan MV, Krotenko NP, et al. Experience of use of endotoxin selective adsorption in patients with heavy sepsis after open-heart surgery. *Anesteziol Reanimatol*. 2014;(3):39–46. (In Russ).]
  33. Liu JP, Wang XW, Qie LP. Disease indicators for sepsis and analysis of sepsis treatment in children using the continuous blood purification technique. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):5685–5693. doi: 10.4238/2015.May.25.21.
  34. Hirakawa E, Ibara S, Tokuhisa T, et al. Septic neonate rescued by polymyxin B hemoperfusion. *Pediatr Int*. 2013;55(3):e70–72. doi: 10.1111/ped.12029.
  35. Morishita Y, Kita Y, Ohtake K, et al. Successful treatment of sepsis with polymyxin b-immobilized fiber hemoperfusion in a child after living donor liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2005;50(4):757. doi: 10.1007/s10620-005-2569-x.
  36. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В., Назарова Е.И. Гемокоррекция в педиатрической интенсивной терапии / Сб. материалов X Юбилейной международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». — М.; 2016. — С. 38. [Yarustovsky MB, Abramyan MV, Komardina EV, Nazarova EI. Gemokorreksiya v pediatricheskoi intensivnoi terapii. (Conference proceedings) X Yubileynaya mezhdunarodnaya konferentsiya «Aktual'nye aspekty ekstrakorporal'nogo ochishcheniya krovi v intensivnoi terapii». Moscow; 2016. p. 38. (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 .

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1849-4745>

**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.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6200-7855>

**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.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4997-5218>