



ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ  
ИМ. АКАДЕМИКА  
Н.Н. БУРДЕНКО



Научно-исследовательский  
институт  
ОБЩЕЙ  
РЕАНИМАТОЛОГИИ РАМН

# 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



*Построить гошпиталь за Яузой рекой, против Немецкой слободы, в пристойном месте для лечения болящих людей...  
Мая 25 дня 1706 года.*



306 лет клинической  
работы ГВКГ им. Бурденко

4 декабря 1707 года



УКАЗ  
ПЕТРА ВЕЛИКОГО  
ПОСТРОИТЬ  
ГОСПИТАЛЬ  
ЗА ЯУЗОЙ РЕКОЙ  
В ПРИСТОЙНОМ  
МЕСТЕ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
БОЯЩИХ ЛЮДЕЙ.  
Мая 25 дня 1706г.

УКАЗ  
ПЕТРА ВЕЛИКОГО  
У ТОГО  
ЛЕЧЕНИЯ  
БЫТЬ  
ДОКТОРУ  
НИКОЛАЮ  
БИДЛОУ.  
Мая 25 дня 1706г.



**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*

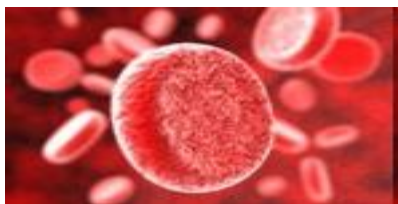
# ГИПОКСИЯ



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

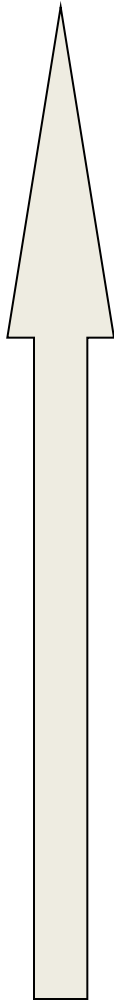
100 тыс.

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

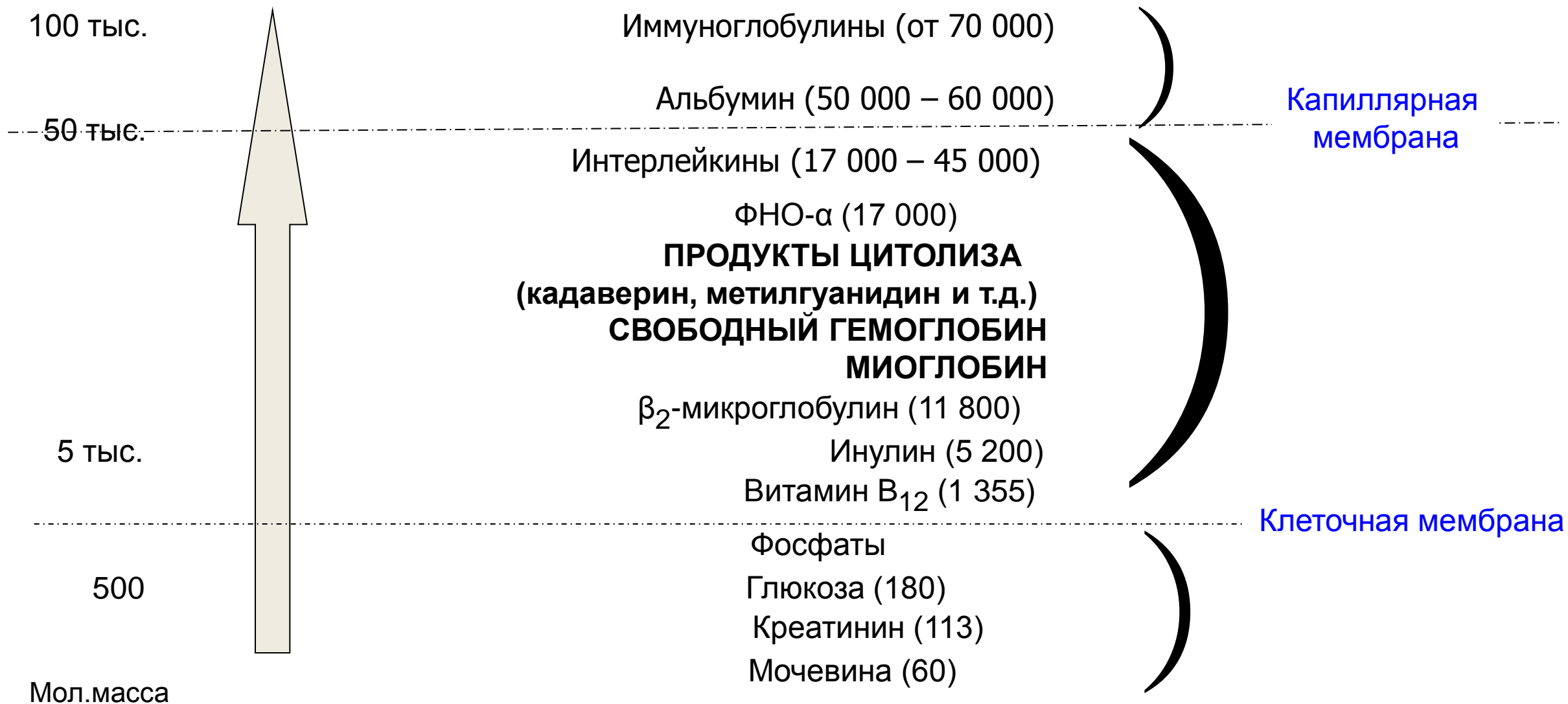
Мочевина (60)

«Large»

«Middle»

«Small»

# Размер эндогенных ТОКСИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ (D)



# «СРЕДНИЕ» МОЛЕКУЛЫ

Middle Molecule	Molecular Weight
$\beta$ 2 microglobulin ( $\beta$ 2m)	12 kDa
Cystatin C	13 kDa
Myoglobin	17 kDa
Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	18 kDa
Interleukin-6 (IL-6)	21 kDa
Ig-free light chain kappa (FLC kappa)	25 kDa
Interleukin-10 (IL-10)	37 kDa

## **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**

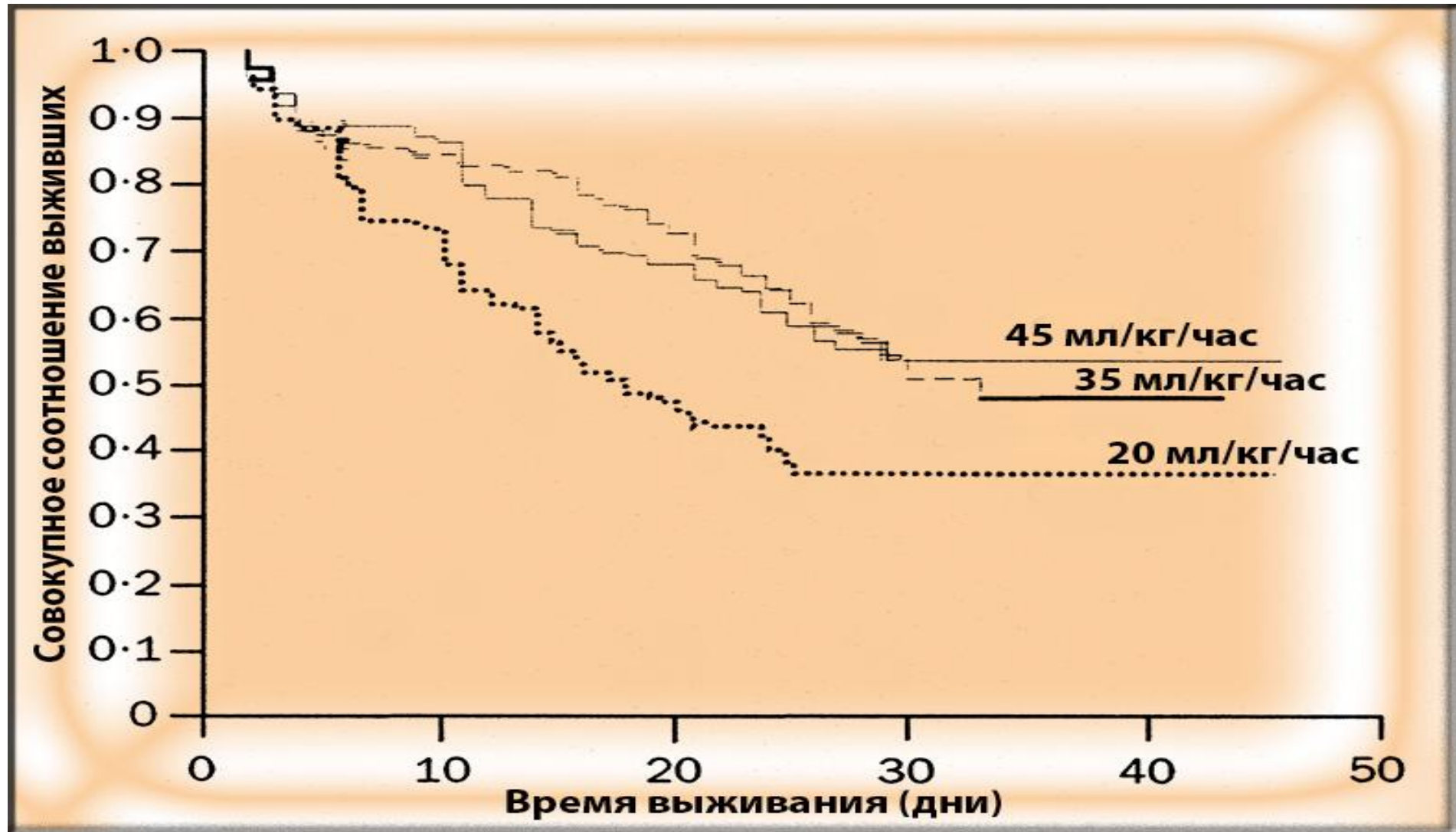
**ФИЗИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП  
(диффузия, конвекция)**

**Состав и качество растворов**



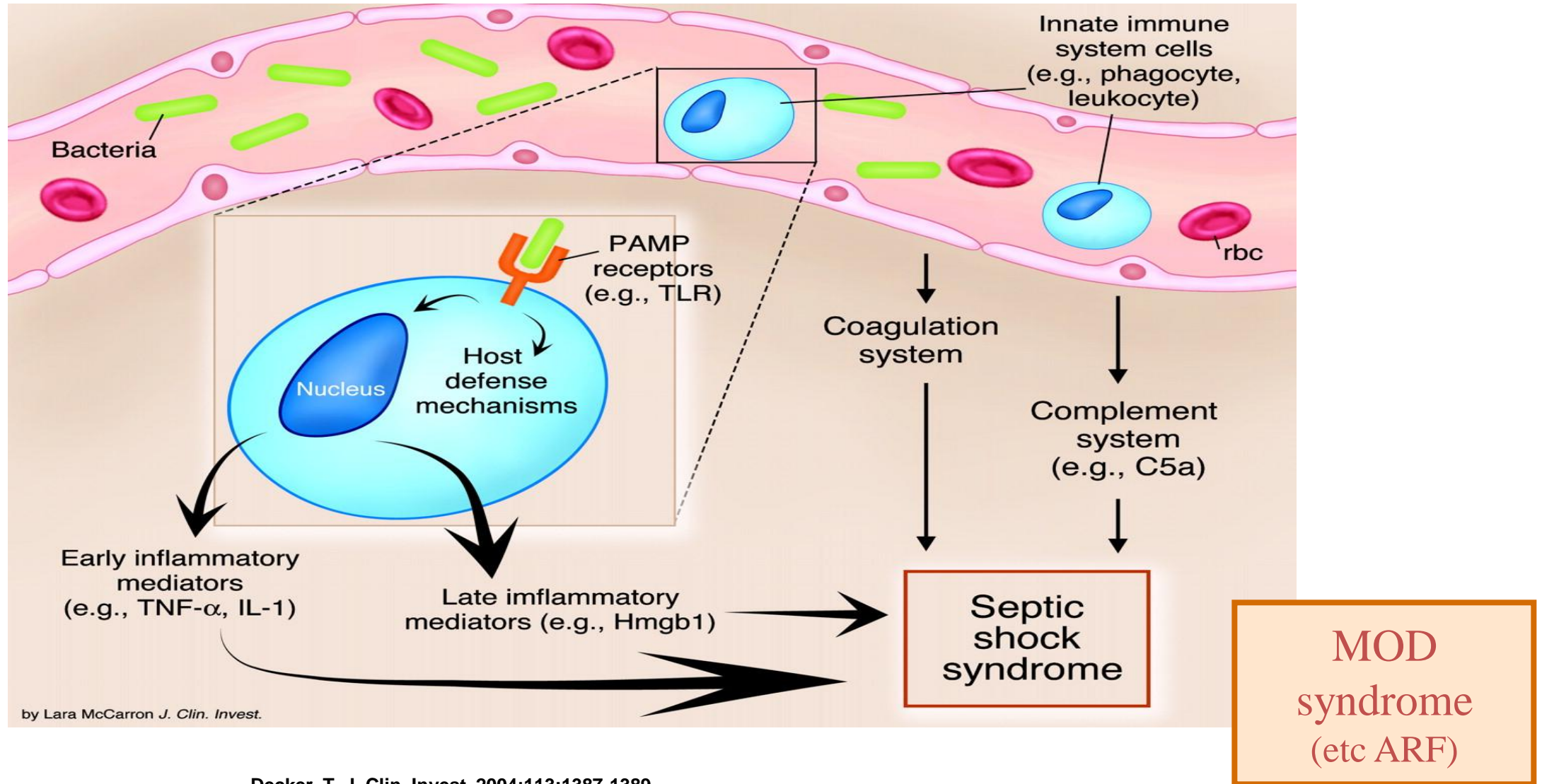
# Заместительная почечная терапия – значение дозы

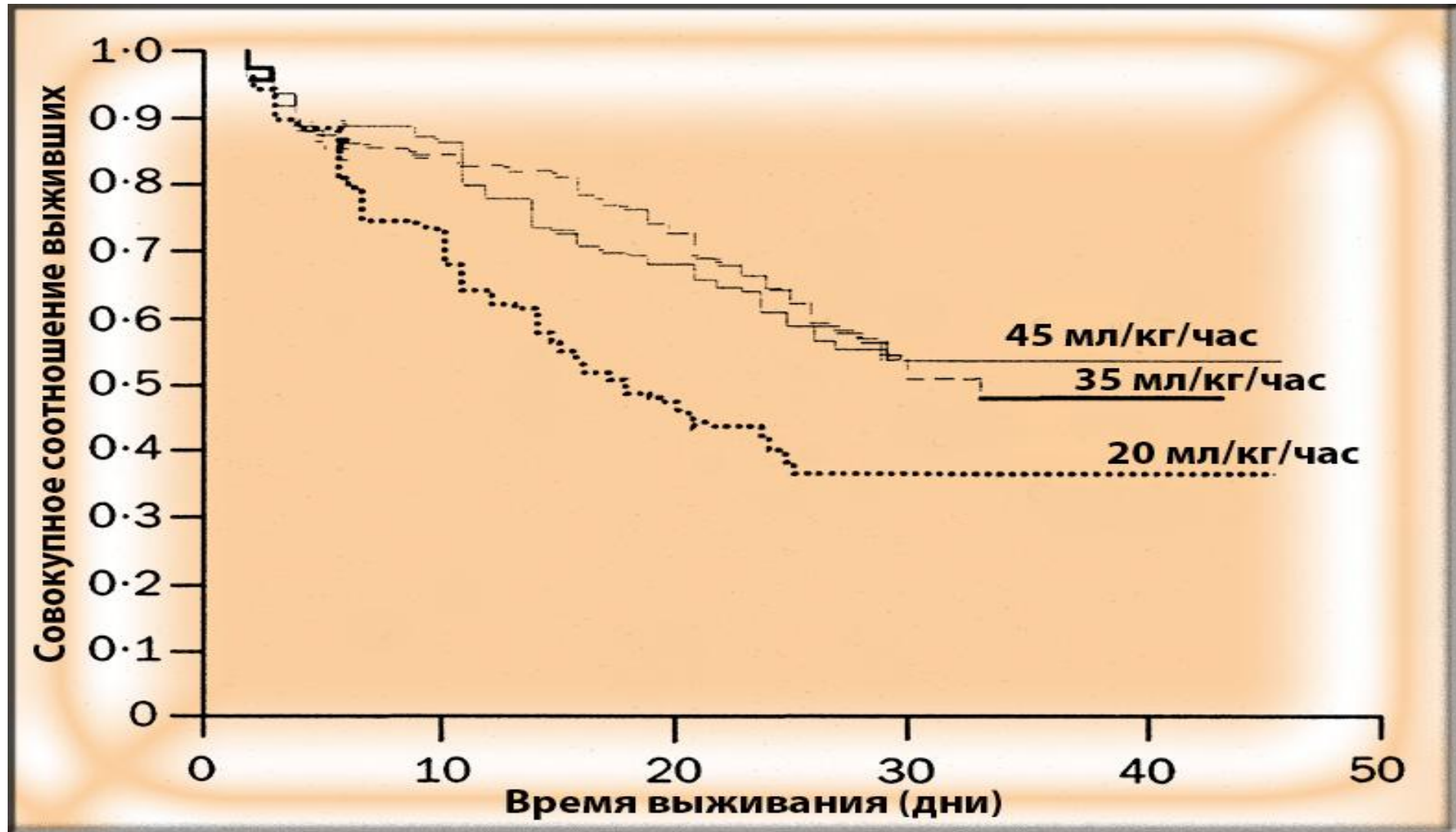




C. Ronco et al. *Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration*, Lancet, 356, 26 – 30, 2000

# Патогенетические механизмы полиорганной недостаточности при сепсисе



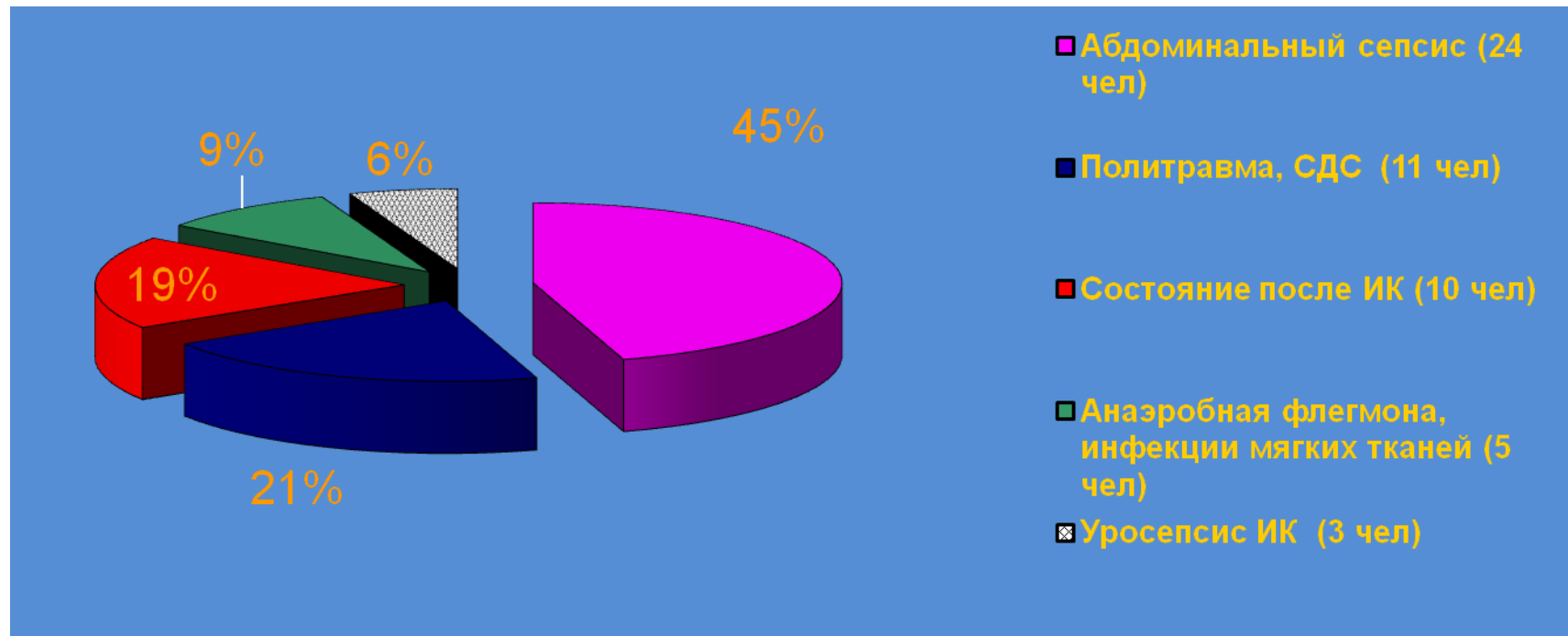


C. Ronco et al. *Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration*, Lancet, 356, 26 – 30, 2000



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

# Высокообъемная гемофильтрация при септическом шоке



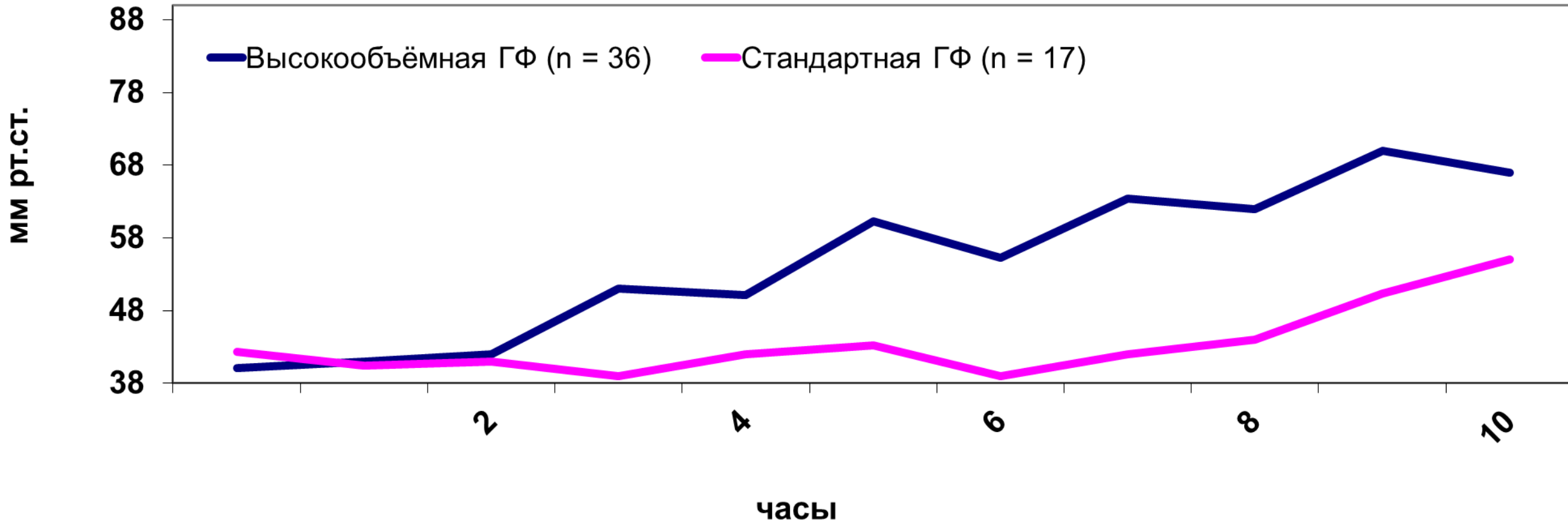
**APACHE II 29,1 ± 3,6 баллов**

**SAPS 53,9 ± 7,1 баллов**

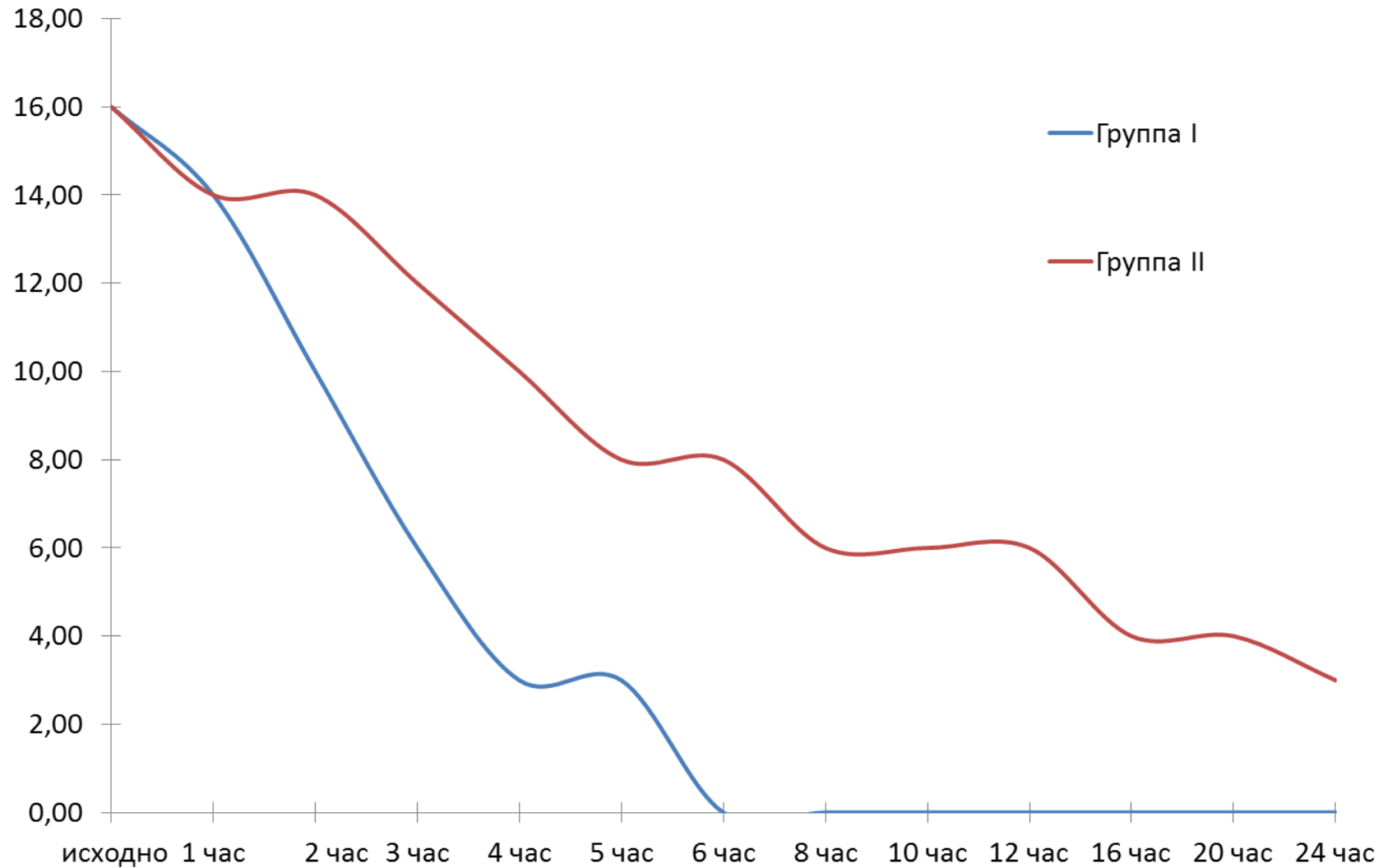
**ИНОТРОПНАЯ ПОДДЕРЖКА - 53 (100 %) БОЛЬНЫХ**

**ИВЛ - 43 (81%) БОЛЬНЫХ**

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

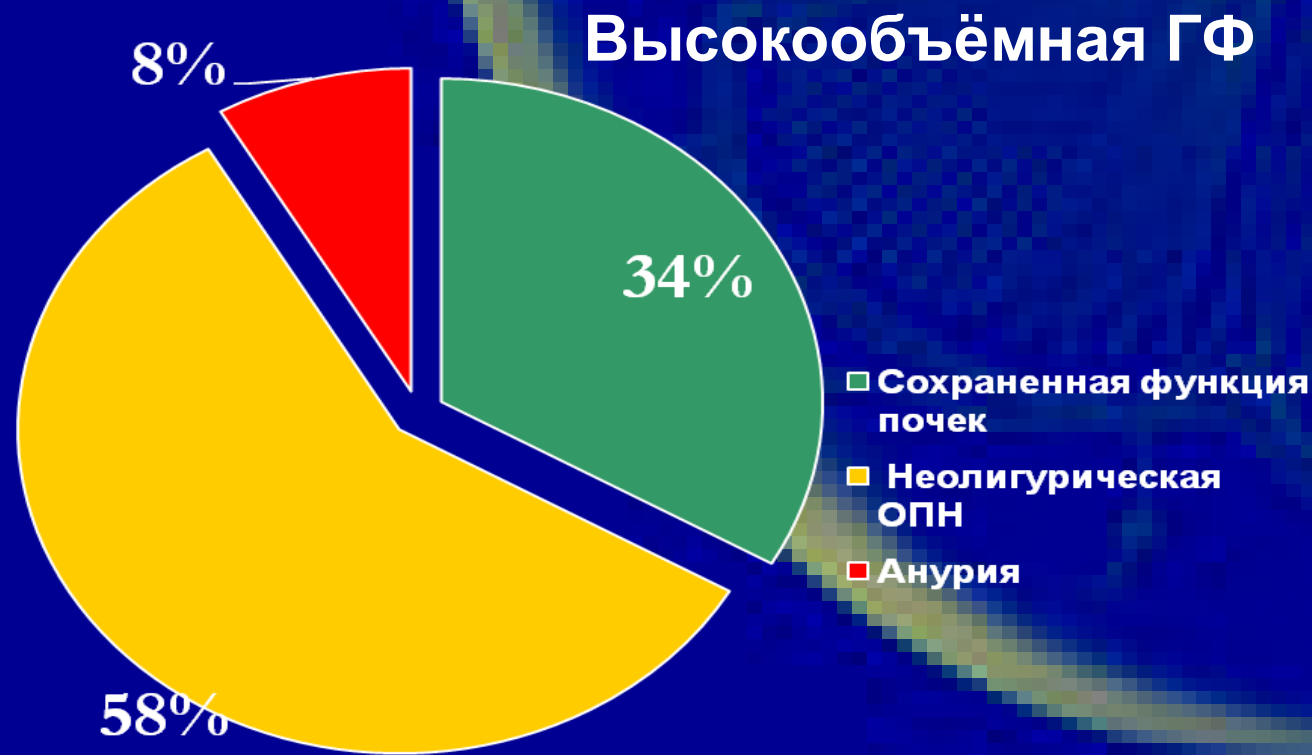


# Изменение дозы симпатомиметиков течение 1 суток по группам





*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%

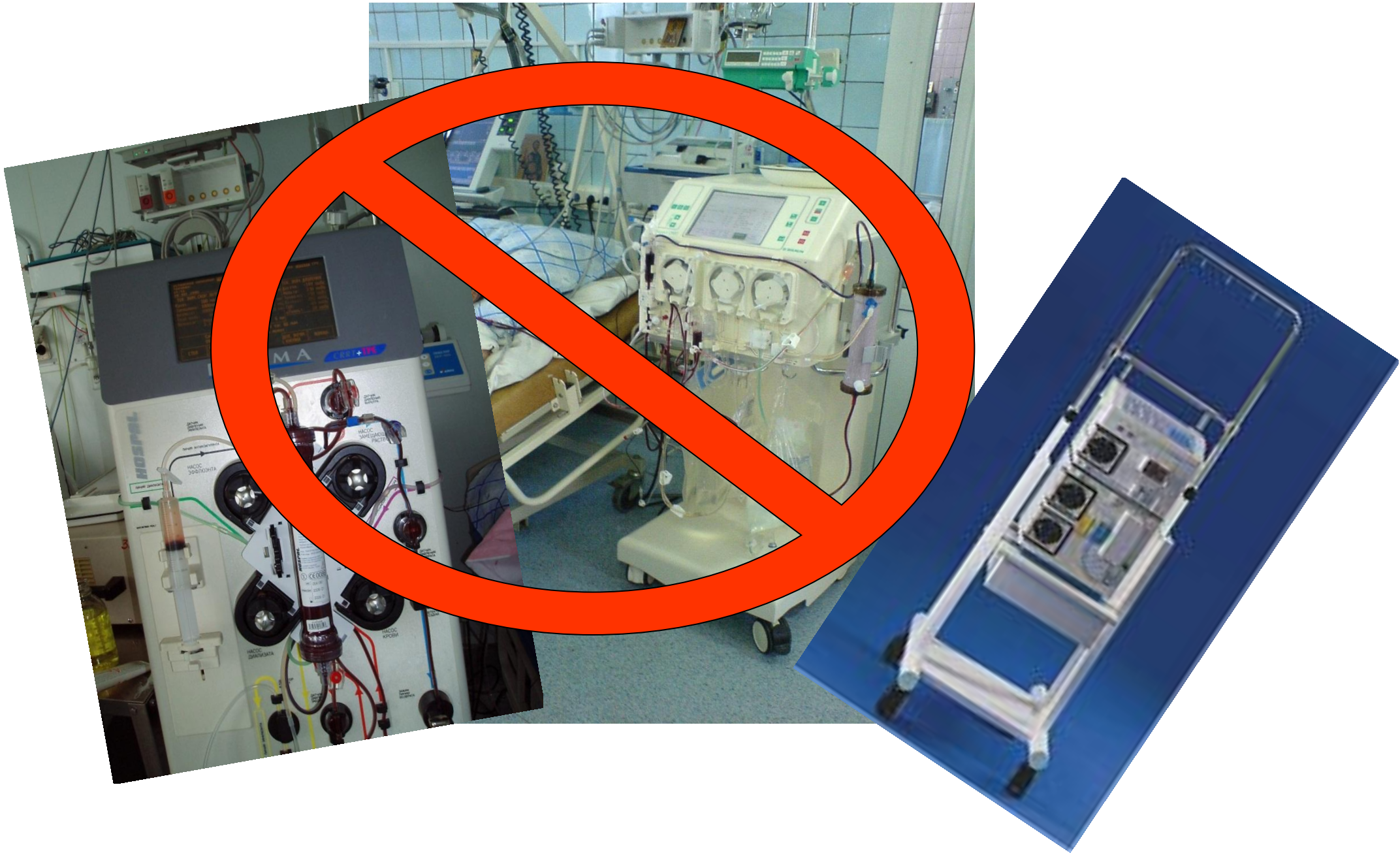
Неолигурическая ОПН – 14.5%

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

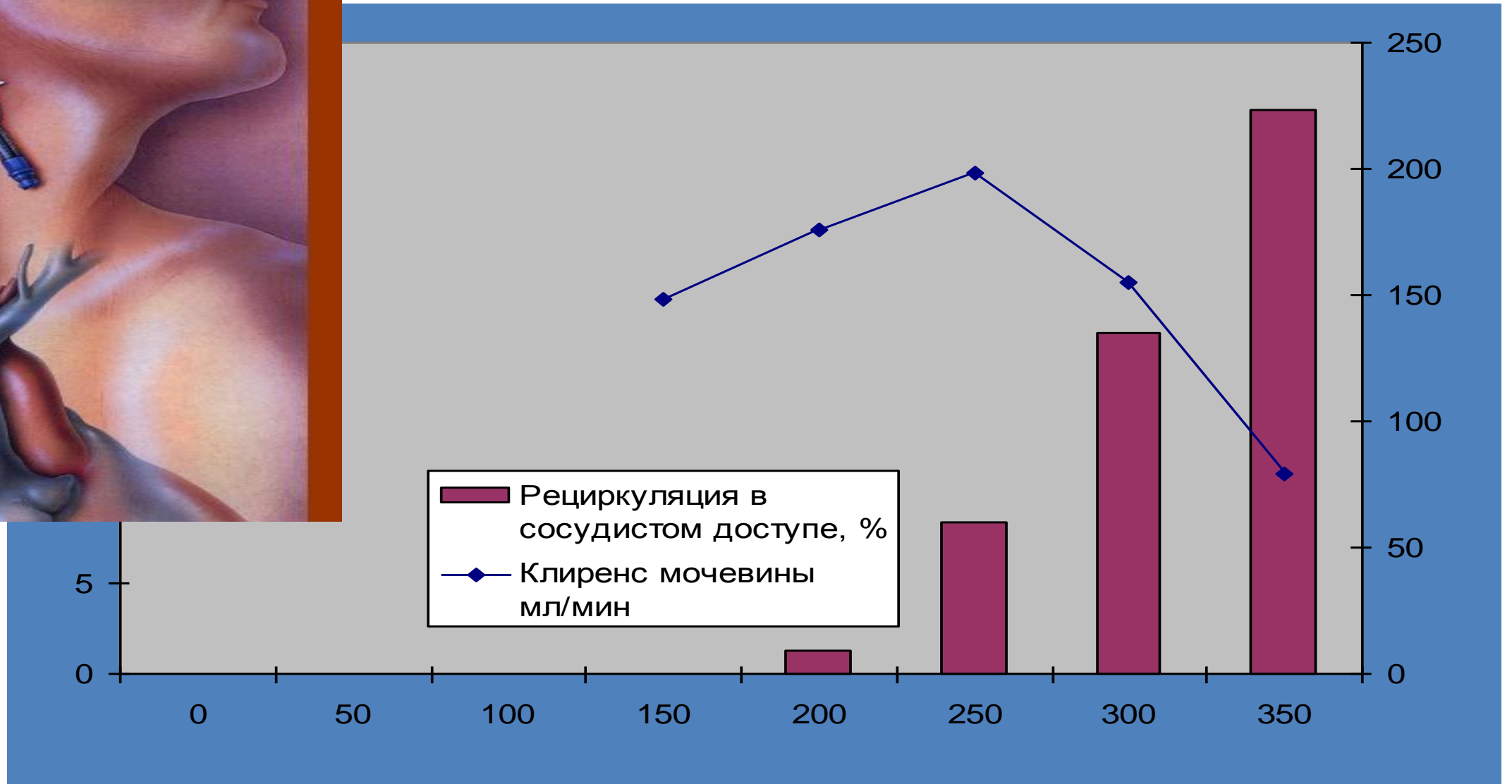
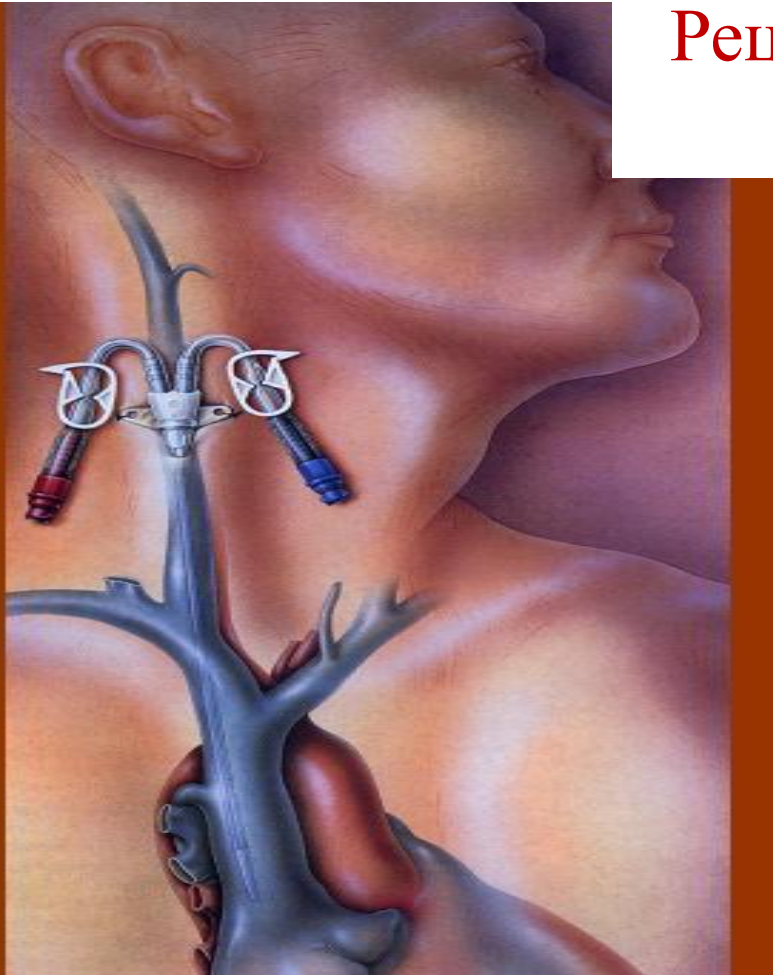
Высокообъемная гемофильтрация  
требует применения

- 1) специальной аппаратуры
- 2) сосудистого доступа.

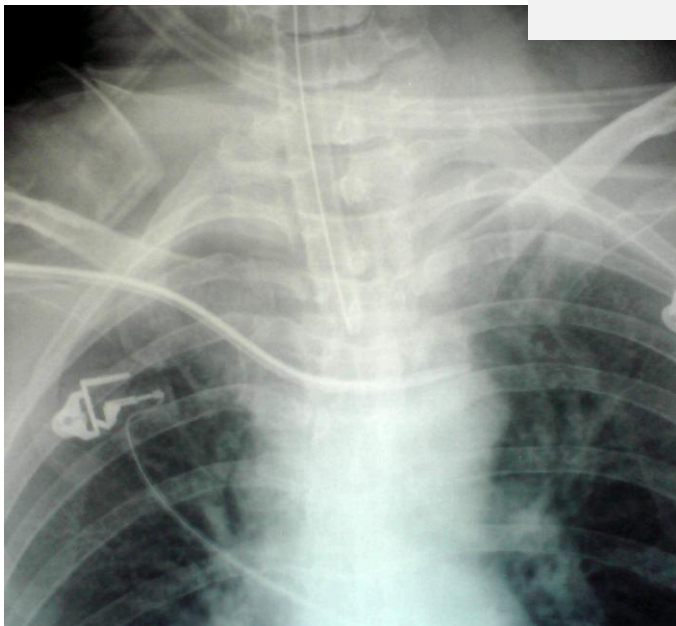




# Рециркуляции в сосудистом доступе при использовании стандартного двухпросветного катетера

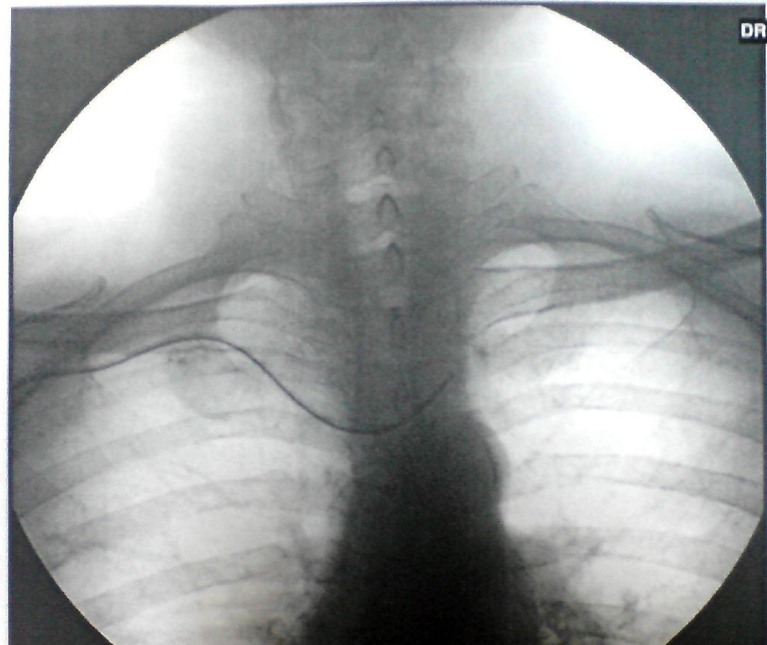


# Дислокация перфузионного катетера



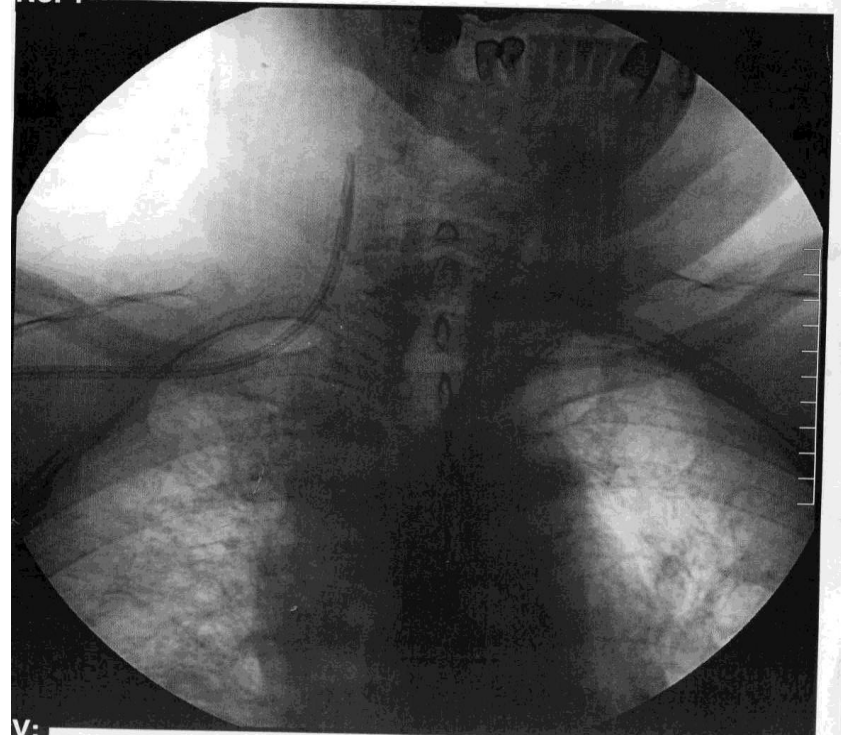
панов V.V.  
10940/37  
: 1948.01.07  
0.06.25 11:27  
1

kV:  
mAs:  
F:

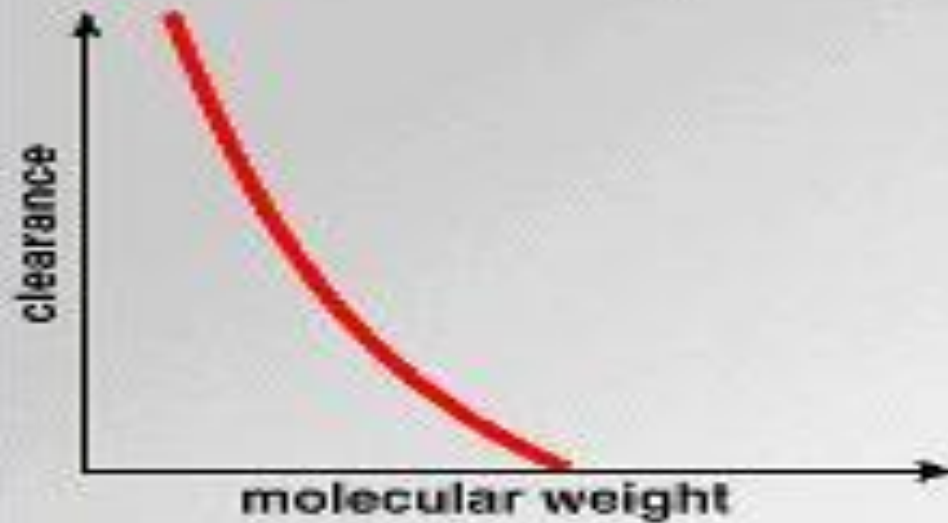


ID: 1133/39  
DoB: 1930.12.29  
2364  
DR - FLUOROSPOT H

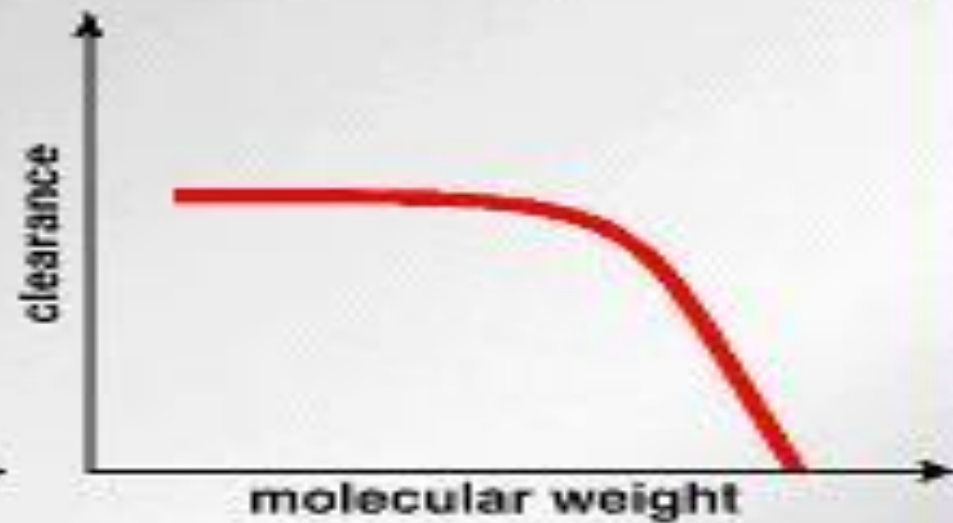
2007.02.03 18:15  
No. 1



## Diffusive transport



## Convective transport







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

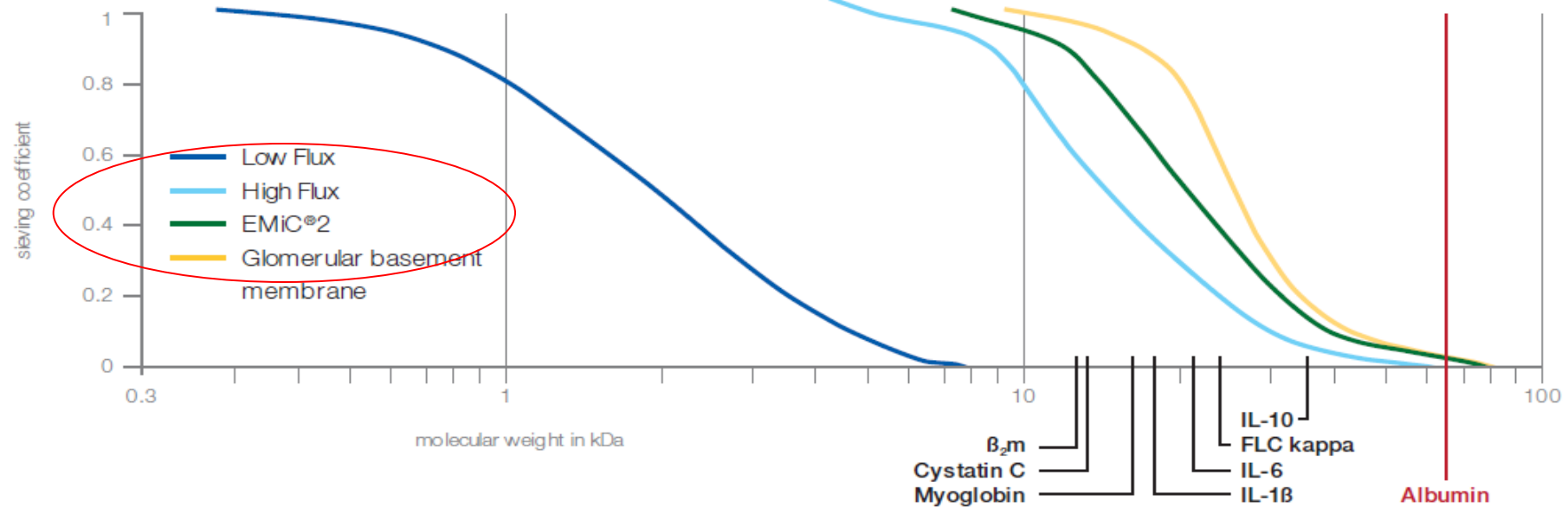
# Enhanced Middle Molecule Clearance

Эффективное удаление средних молекул

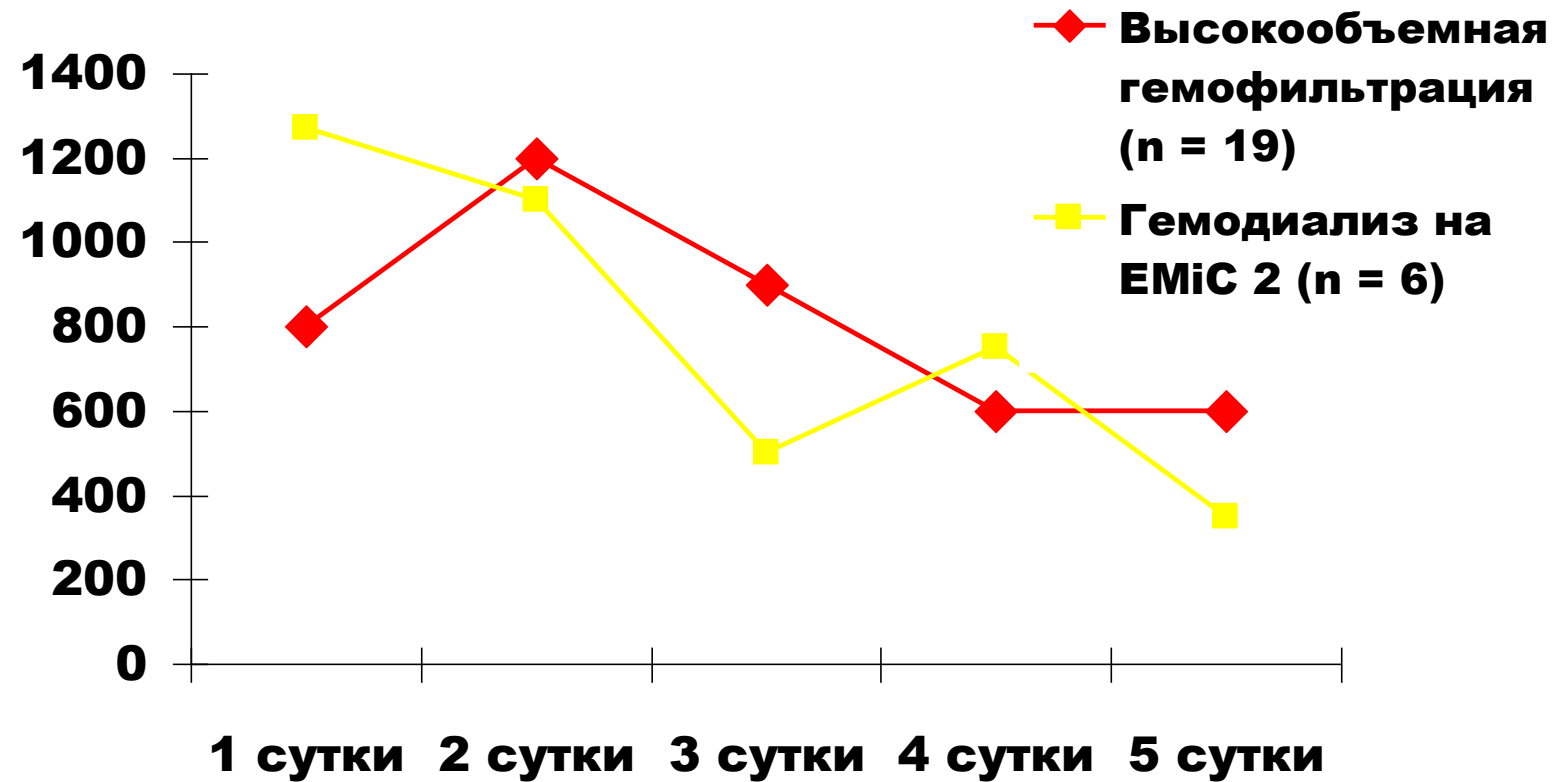
Ultraflux® EMiC®2

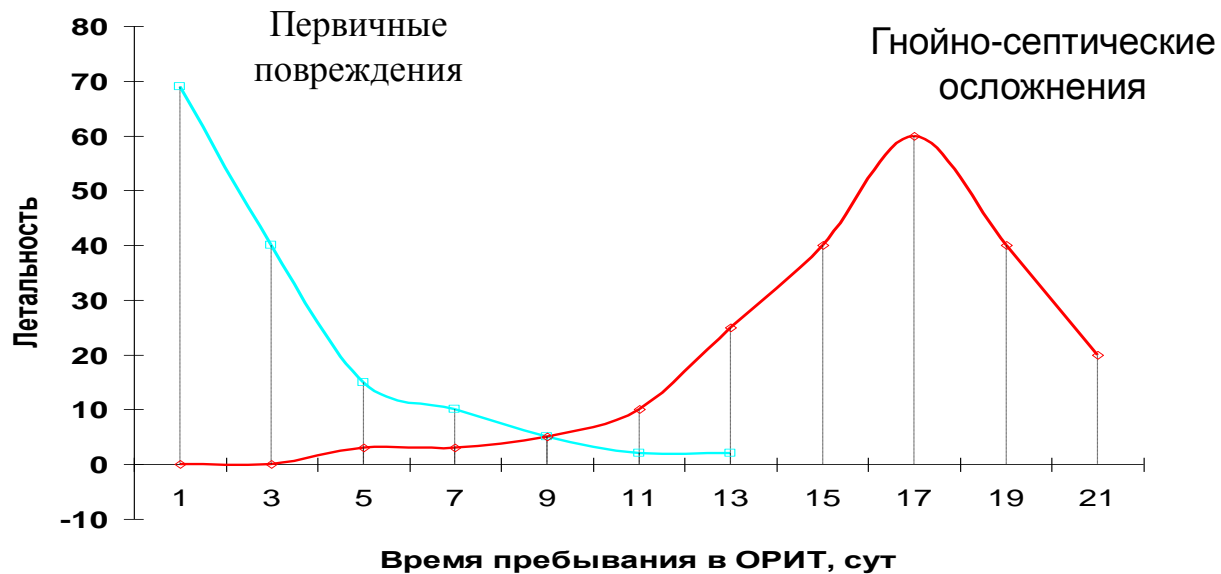
Сверхвысокопроницаемый капиллярный диализатор

## 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.*

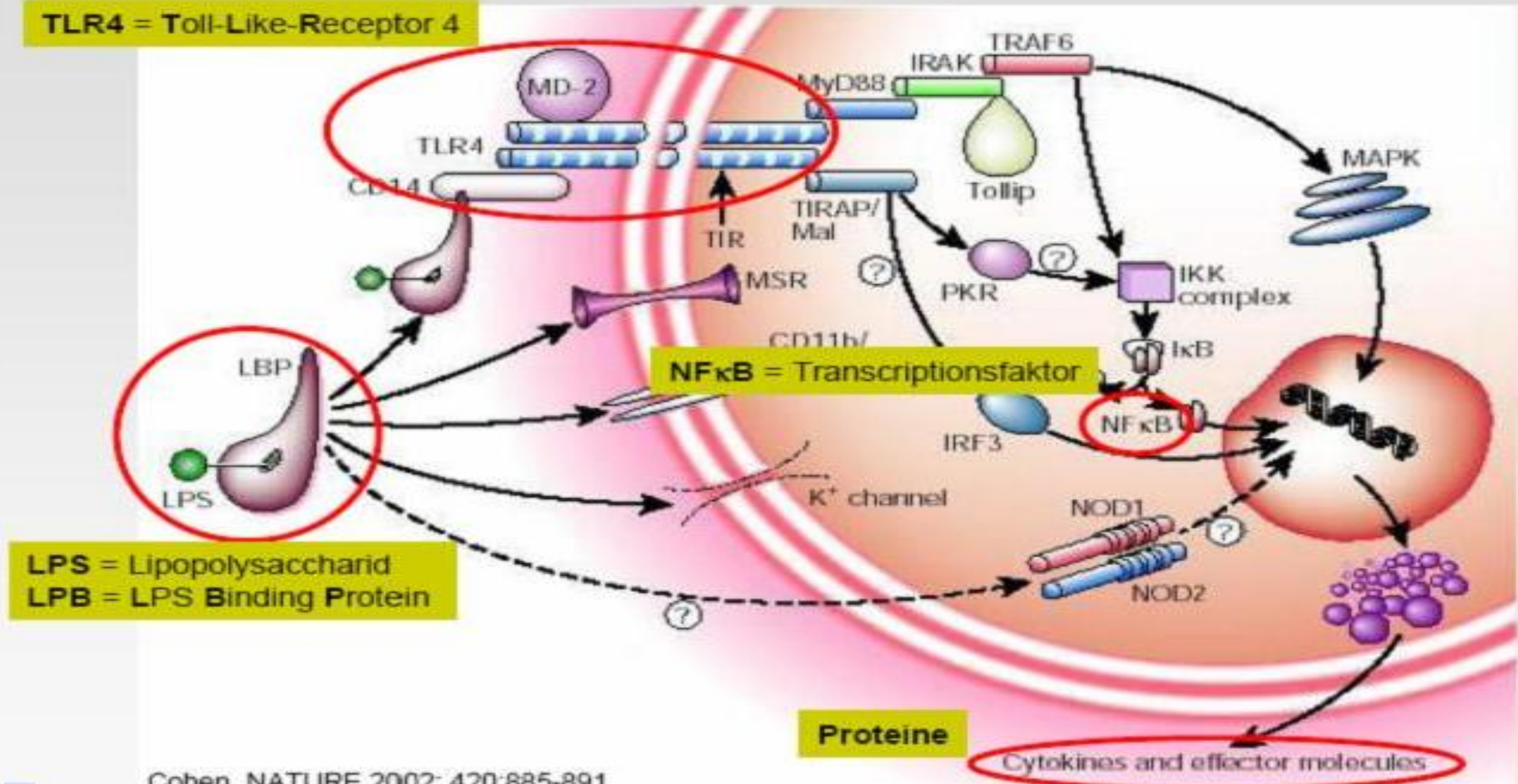
**Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L.**

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

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

# Endotoxin: Signalerkennung und -transduktion

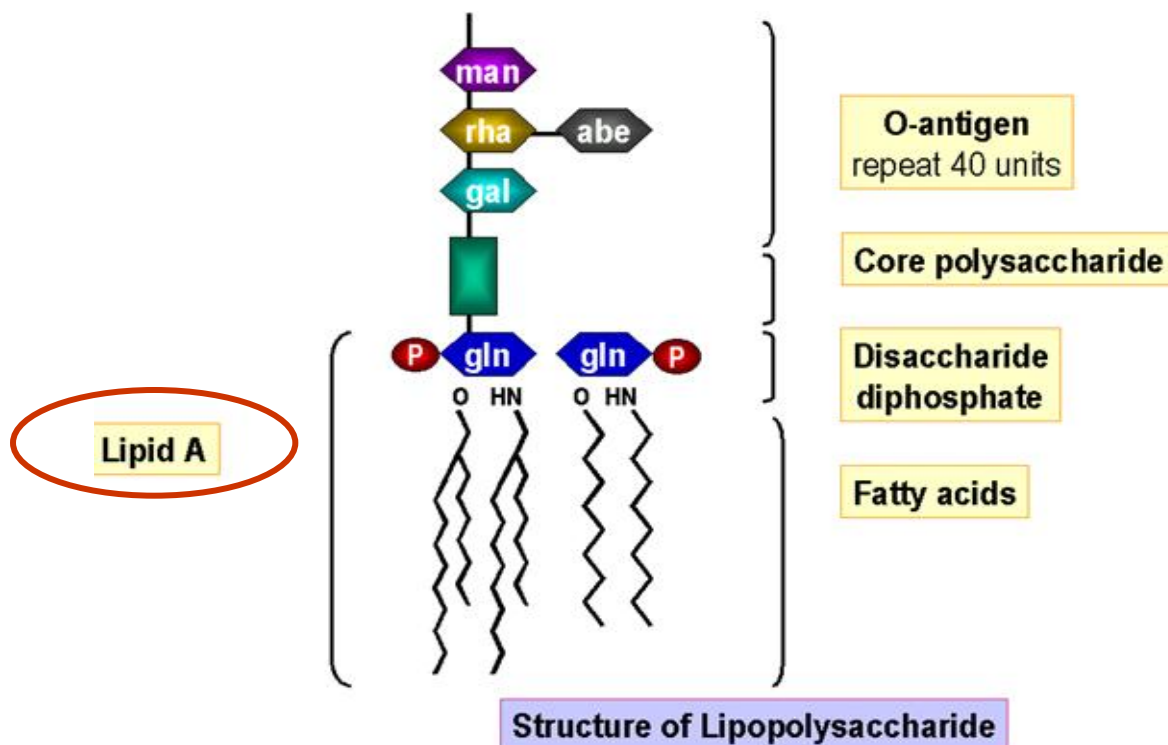
TLR4 = Toll-Like-Receptor 4



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



Полимиксин В



мол. масса от 2 до 1000 kDa



Пептидная сорбция

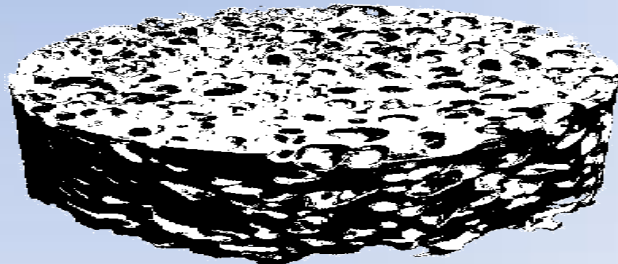
# Селективные колонки для элиминации ЛПС



**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 полистироном и полипропиленовым сопряженным волокном

Диаграмма строения Тореймиксина PMX-F

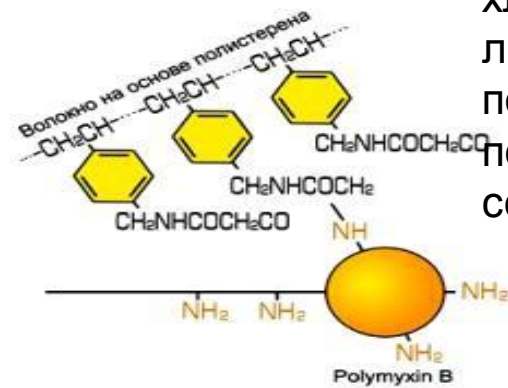


Рис.1

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

Волокна PMX-F через электронный микроскоп

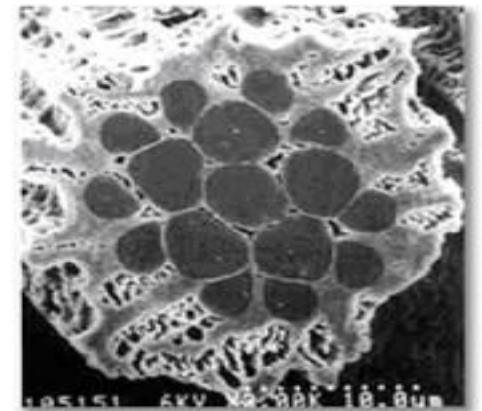
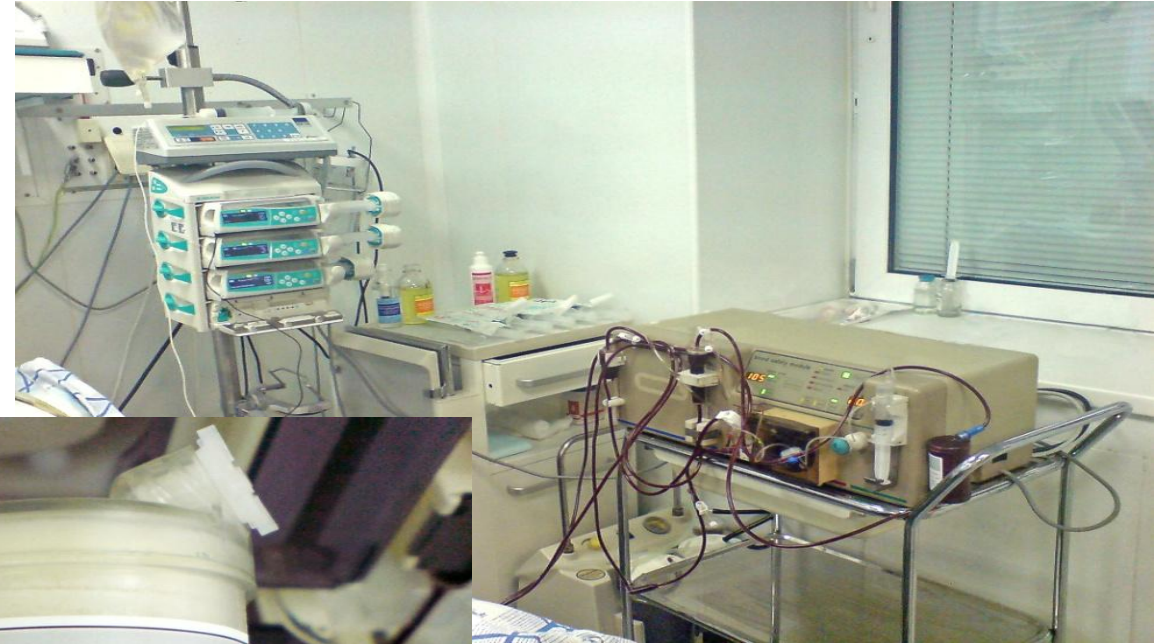
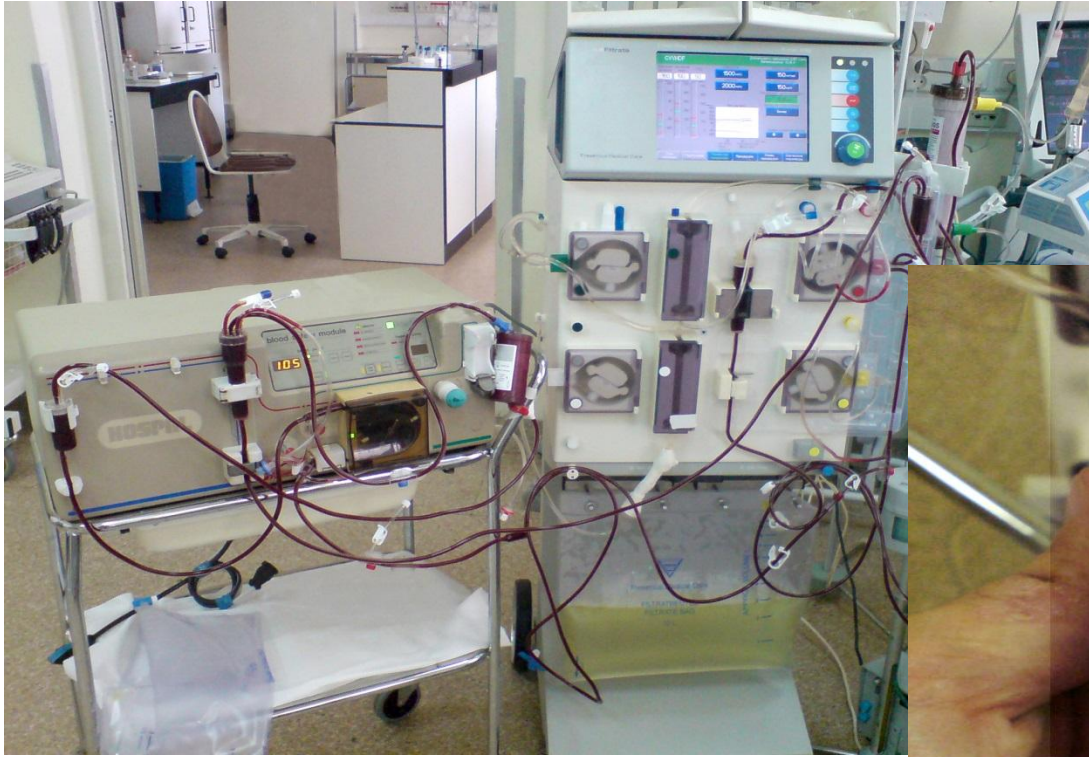


Рис.2





## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

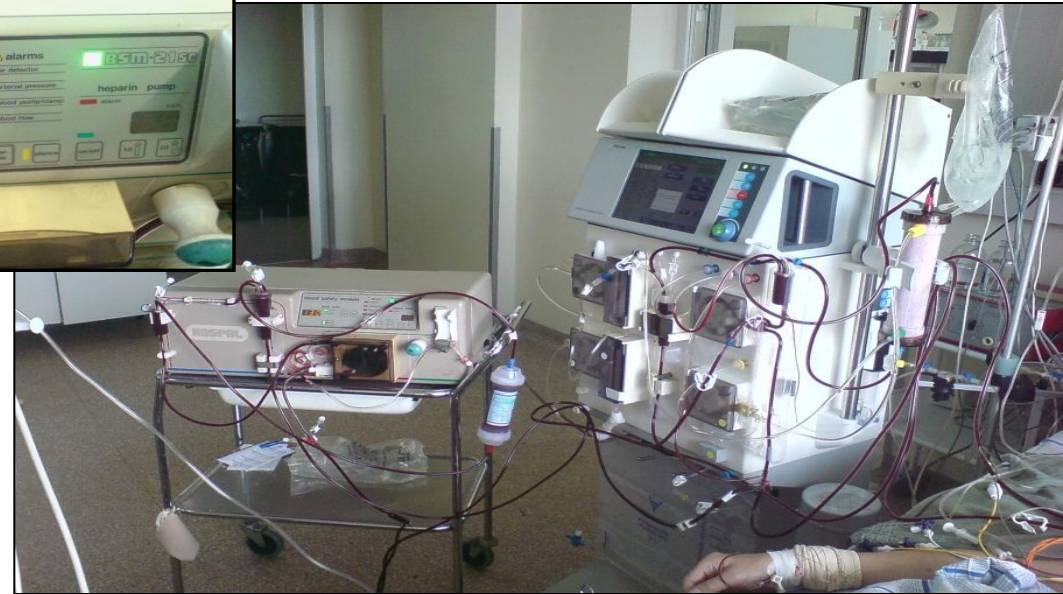
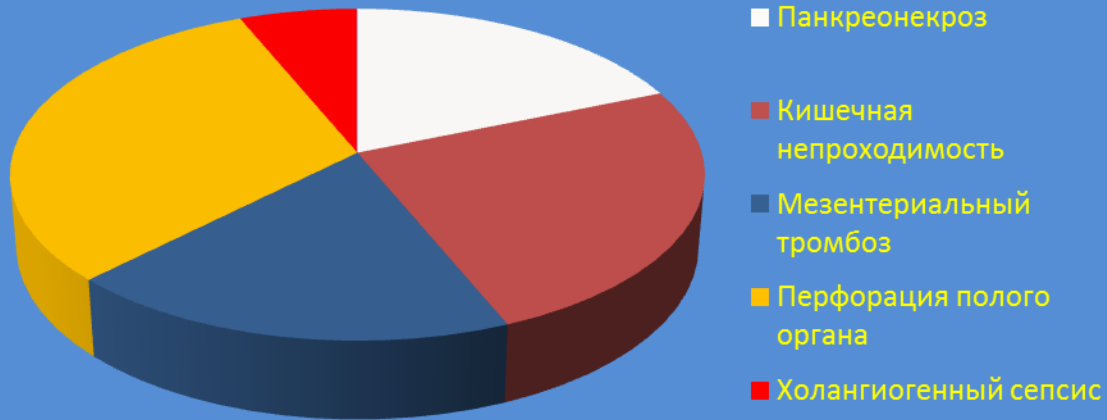
Кол-во больных (n)	29
Пол (М/Ж, n)	21/8
Возраст (годы)	52 ± 13
Оценка исходного состояния по SOFA (баллы)	18,2 ± 4,9

## ЛПС-СОРБЦИЯ

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

Аппарат

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

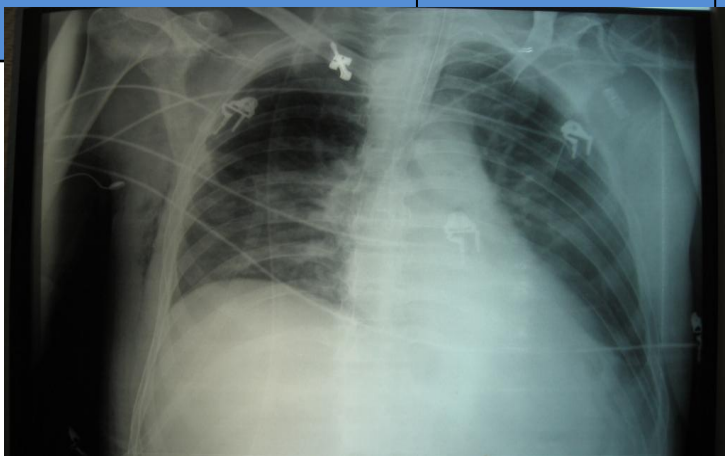


## Влияние ЛПС-сорбции на показатели активности системного воспаления и периферическую гемодинамику

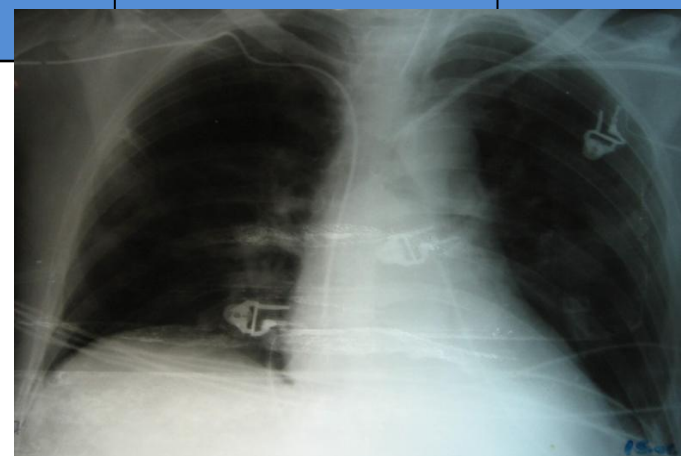
ПОКАЗАТЕЛИ	ЗНАЧЕНИЯ (M±σ)		
	Исходно	После сорбции	Кратность снижения
Эндотоксин (LAL-тест, EU/ml)	8,7 ± 4,3	3,14 ± 2,8*	2,4
Прокальцитонин (нг/мл)	23,7 ± 15	14,8 ± 8,9*	1,6
Общий лейкоцитоз	17,4 ± 9,3	13,2 ± 6,1*	1,3
ЛИИ (по Кальф-Калифу)	11,0 ± 4,3	7,3 ± 2,9*	1,5
Аксиллярная термометрия (° С)	38,5 ± 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



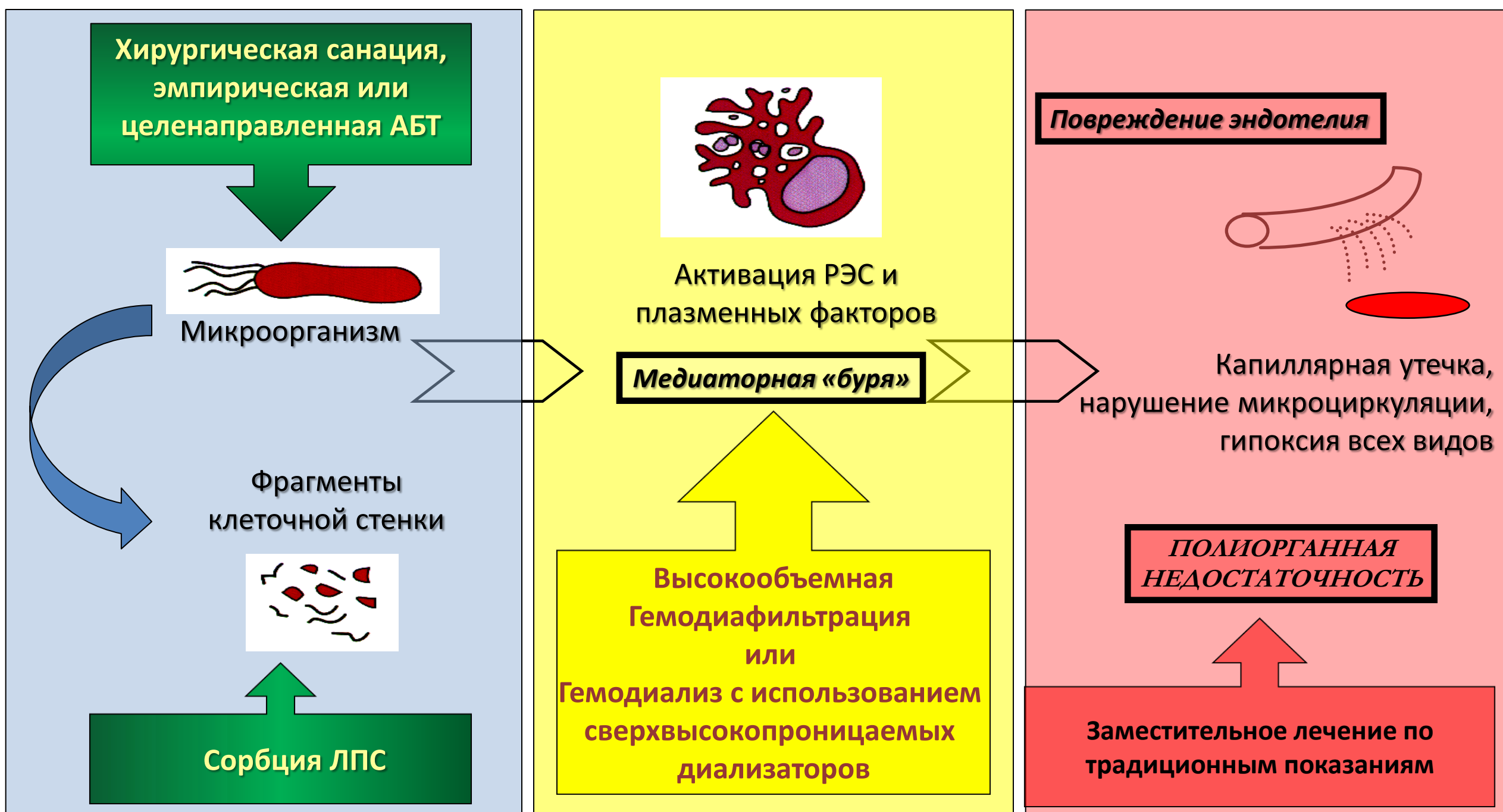
Через 36 часов

# 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, ЕАА, 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 !**