

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
Специалист анестезиолог-
реаниматолог
Департамента здравоохранения

города Москвы
Проценко Д.Н.



Проценко Д.Н.
21.01.2020 2020 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №1



ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации
здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента
здравоохранения города Москвы»

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОГО
СЕПСИСА МЕТОДОМ ГЕМОПЕРФУЗИИ С ПОЛИМИКСИНОМ В

Методические рекомендации № 10

2020 г.

УДК: 616.94 - 002

ББК: 55.1

О- 62

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «НИИОЗММ Департамента здравоохранения города Москвы».

Патогенетическая терапия грамотрицательного сепсиса методом гемоперфузии с полимиксином В, М. 2019.- с. 33

Составители: д.м.н., профессор Никифоров Ю.В., к.м.н. Гутова Е.В., Хорина А.Ю, Кондрашова Л.А.

Рецензент: доктор медицинских наук, главный научный сотрудник
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Бабаев М.А.

Рецензент: доктор медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии-реанимации № 2

ГБУЗ Москвы им. С.С. Юдина ДЗМ Кричевский Л. А.

Предназначение: для врачей отделений реанимации и интенсивной терапии, хирургии.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения. За представленные данные в методических рекомендациях авторы несут ответственность

СОДЕРЖАНИЕ

Нормативные ссылки	3 стр.
Список сокращений	3 стр.
Введение	5 стр.
Дефиниции (определения)	7 стр.
Диагностические тесты	9 стр.
Сосудистый доступ и варианты подключения экстракорпорального контура	12 стр.
Антикоагуляция при проведении гемоперфузии	14 стр.
Мониторинг функции жизненно важных органов при проведении экстракорпоральной детоксикации	16 стр.
Сравнительная характеристика колонок для селективной сорбции липополисахаридов	17 стр.
PMX–гемоперфузия на колонке Тогауміхін (механизм действия)	18 стр.
Результаты применения PMX-гемоперфузии в клинической практике	19 стр.
Заключение. Клинические рекомендации по применению метода гемоперфузии с полимиксином В (показания, режимы процедуры)	23 стр.
Список использованных источников литературы	26 стр.
Приложения	30 стр.

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

- Методические рекомендации РАСХИ «Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям» от 2004 г.
- Международные рекомендации по ведению больных с сепсисом – рекомендации Европейского общества интенсивной терапии (ESICM, 2001), интернациональной организации Сепсис – Форум (ISF, 2003), конференции экспертов медицинских обществ (2001 SCCME/SICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference).
- Критерии и классификация сепсиса. На основании: Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) //JAMA. – 2016. – Т. 315. – №. 8. – С. 801-810.
- Международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016)
- Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии / Под ред. Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовского. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009. – 468 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – Артериальное давление

АС - Абдоминальный сепсис

АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время

БЭ – бактериальный эндотоксин

ГС - Гемосорбция

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕЭ - Единица эндотоксина

ИВЛ – Искусственная вентиляция легких

ИОПСС – Индекс общего периферического сопротивления сосудов

кДа – Килодальтон

КОС – Кислотно-основное состояние

ЛАЛ – Лимулюс амёбоцитный лизатный тест

ЛПС (LPS)– Липополисахарид

ОРДС – Острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОН – Полиорганный недостаточность

ПФ – Плазмаферез
СВО – Системный воспалительный ответ
СИ – Сердечный индекс
УО – Ударный объем
ЧД – Частота дыханий
ЧСС – Частота сердечных сокращений
ABG –arterial blood gas
BE – Base Excess
С – Complement
CRRT- постоянная почечно-заместительная терапия
CD14 – Cluster of Differentiation 14
ЕАА – Endotoxin Activity Assay (Анализ Активности Эндотоксина)
HLA-DR – поверхностный антиген
HMGB1 - амфотерин
Ig – Immunoglobulin (иммуноглобулин)
IL – Interleukin (интерлейкин)
KDIGO criteria – классификация острого почечного повреждения (3стадии)
MODS – Multiple Organ Disfunctin
NO – Nitrogen Oxide
PaCO₂– Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PAF- фактор активации тромбоцитов
PAI - ингибитор активатора плазминогена
PMX – PolyMixin
SOFA score –Sepsis-related Organ Failure Assessment
TLR – Toll-Like Receptor (Толл-подобный рецептор)
Treg – регуляторные Т-лимфоциты
TNF – Tumor necrosis factor
VIS –vasoactive inotropic score

ВВЕДЕНИЕ

Интенсивная терапия критических состояний*, в результате целого ряда технологических достижений, к настоящему времени оформилась в одно из наиболее приоритетных научно-практических направлений современной реаниматологии. В случае развития неконтролируемой фармакотерапией эндотоксемии у больных с грамотрицательным сепсисом и полиорганными нарушениями, патогенетически обоснованным является применение методов экстракорпорального очищения крови путем селективной гемоперфузии с полимиксином В. Применение селективной сорбции эндотоксина в комплексной терапии сепсиса у критически тяжелых больных имеет целый ряд организационно-технических и терапевтических особенностей, углубленное изучение которых является важным этапом профессиональной подготовки врачей анестезиологов-реаниматологов.

«*КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ - состояние больного, при котором расстройства физиологических функций и нарушения деятельности отдельных систем и органов не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной коррекции или замещения (Рябов Г.А.)» [9].

Цель и задачи методического пособия: представить современное понимание патофизиологии грамотрицательного сепсиса и возможности его патогенетической терапии методом гемоперфузии с полимиксином В.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным литературного источника: «Инфекция в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования» [19] распространенность инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии составляет - 34%; внебольничная инфекция - 45,1%, инфекция нозокомиальная - 54,9%. В ОРИТ сосредоточено - 96,3% инфицированных больных, в других отделениях стационара - 3,7%. Грамотрицательные бактерии в качестве ведущих возбудителей инфекций составляли 63,7% от всех случаев или 72,7% — среди бактериальных инфекций. Распространённость инфекций, связанных с грамм положительными бактериями, в общей этиологической структуре была почти в три раза ниже — 23,9%. Средний уровень летальности составил 12,7% (1 - 32%), в то время как у пациентов с инфекцией он был значительно выше 30,4% . (Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия 2011; Том 13 (4): 294-303). По данным НИИ ОЗММ ДЗ г. Москвы в отделениях реанимации для взрослых в 2018 году пролечено 376259 пациентов, у 12300 (3,7%) показанием для госпитализации явилась внебольничная пневмония. Летальность составила 12,2%. В структуре осложнений, приобретенных в процессе лечения в реанимационных отделениях стационара, гнойно-септические осложнения составили 65,5%. [7]

Особое место принадлежит сепсису. Сепсис с его многогранными клиническими проявлениями является классической моделью критического состояния, которое формируется под влиянием патогенных факторов и патоморфологических особенностей каждого отдельного пациента. Отличие сепсиса от инфекции заключается в отклоняющемся от нормы или нарушенным защитным ответом хозяина в сочетании с органной дисфункцией. Адекватная санация гнойного очага и антибактериальная терапия – важнейшие из компонентов комплексного лечения сепсиса, оказывающие влияние на пусковое звено патологического процесса – бактериальную инвазию. Моно-метода интенсивного лечения, который позволяет существенно изменить уровень выживаемости при сепсисе до сих пор не существует. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации позволяют бороться с полиорганной недостаточностью, элиминировать медиаторы воспаления, токсические субстанции, продукты тканевого метаболизма. Однако указанные методы

экстракорпоральной гемокоррекции малоселективны т. к. вместе с воспалительными медиаторами удаляются и противовоспалительные; с патологическими субстанциями удаляются и жизненно необходимые. Селективная гемосорбция липополисахаридов (ЛПС) позволяет оказывать избирательное действие на концентрацию эндотоксина – основного медиатора системного воспалительного ответа при сепсисе. [1, 57]

В настоящее время сепсис, несмотря на многолетние интенсивные исследования, направленные на оптимизацию патогенетически обоснованной терапии, остаётся одной из главных причин смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Тенденция к увеличению числа больных с тяжёлым сепсисом происходит в результате развития и широкого применения инвазивных медицинских технологий, расширения объёма оперативных вмешательств, бесконтрольного применения антибиотиков широкого спектра, увеличения количества микробов, устойчивых к антибиотикам и антисептикам.

Летальность при сепсисе остаётся очень высокой, достигая более чем 30% случаев при тяжёлом сепсисе и более 50% при септическом шоке. Летальность больных граммотрицательным сепсисом в два раза выше летальности больных сепсисом, вызванным грамположительной флорой. [36]

В последние годы в целях купирования системного воздействия ЛПС применяют методы его избирательного экстракорпорального удаления, к которым относится гемоперфузия на колонка с иммобилизованным на волокнах полимиксином В. В ряде многоцентровых исследований показано, что включение в комплекс лечения абдоминального сепсиса гемоперфузии с использованием колонок с полимиксином способствовало снижению активности индуцированного эндотоксином воспаления, росту выживаемости у данной категории больных. Вместе с тем, в разных исследованиях существуют расхождения в оценке клинических эффектов метода, что может быть связано с разнородностью групп больных. [58]

Успехи применения полимиксиновой сорбции привели к созданию ряда других устройств, предназначенных для удаления ЛПС и медиаторов воспаления, но для них требуется проведения исследований, как *in-vitro*, так и клинических, с целью определения эффективности этих устройств при удалении эндотоксина, выявления клинических эффектов применения и влияния на выживаемость пациентов при сепсисе и септическом шоке. Результаты последних исследований полимиксиновой гемоперфузии также показывают важность персонализированного подхода к такой терапии, необходимости определения пациентов, которым применение такого метода лечения принесёт наибольшую пользу, даст больше шансов на выживание. Важно, что при этом не может использоваться механистический перенос результатов, полученных на одном устройстве на устройства, имеющие другую конструкцию и принцип сорбции. [14]

ДЕФИНИЦИИ

СЕПСИС-3

В настоящее время мировым сообществом приняты новые критерии и классификация сепсиса. [59].

Определение: Сепсис – жизнеугрожаемая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию.

Патофизиологическая характеристика: Нарушение регуляции ответа макроорганизма на инфекцию проявляется повреждением собственных тканей и органов.

Критерии сепсиса: подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключают по индексу шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения.

Септический шок:

Септический шок – клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания АДср. более 65 мм рт. ст. Шкала Quick SOFA (Экспресс SOFA) ЧД ≥ 22 ; изменения ментального статуса; АДсис ≤ 100 мм рт. ст.

Инфекция: воспалительная реакция на присутствие микроорганизмов или инвазия этими микроорганизмами тканей, которые в норме являются стерильными.

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР, SIRS): системная воспалительная реакция, возникающая в результате действия инфекции или неинфекционного агента.

Синдром Системной Воспалительной Реакции (ССВР), определяется наличием как минимум двух из следующих четырех признаков:

- Лихорадка или гипотермия (температура тела выше 38°C или ниже 36°C) - тахикардия (частота сердечных сокращений свыше 90 ударов в минуту).

- Учащенное дыхание (частота дыхания свыше 20 в мин. Или PaCO₂ ниже 4,3 кПа (32 мм.рт.ст.).

- Число лейкоцитов свыше 12.000 /мм³, ниже 4.000 /мм³ или при содержании в крови более 10% незрелых (палочкоядерных) форм лейкоцитов.

Липополисахарид (ЛПС; англ. *lipopolysaccharide*) — макромолекула, состоящая из полисахарида, ковалентно соединённого с липидом, основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Эндотоксин - это продукт расщепления внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Он представляет собой комплекс, состоящий из сложного углевода и липида, взаимодействующий с конкретным видом клеточных рецепторов. Такое соединение состоит из трех частей: липида А, молекулы олигосахарида и антигена. Именно первый компонент, попадая в кровоток, вызывает наибольший повреждающий эффект. Липополисахарид (ЛПС) является важным инфекционным триггером воспаления. Доказана корреляция между концентрацией ЛПС в системном кровотоке, частотой и степенью выраженности органных нарушений, а также уровнем летальности при грамотрицательном сепсисе. Циркулирующий эндотоксин воздействует на многие биологические системы организма, активируя клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, нейтрофилы), эндотелиоциты,

системы комплемента и коагуляции, провоцируя высвобождение множества медиаторов. [55]

Сорбция (от лат. Sorbeo — поглощаю) — поглощение твёрдым телом либо жидкостью различных веществ из окружающей среды. Поглощаемое вещество, находящееся в среде, называют сорбатом (сорбтивом), поглощающее твёрдое тело или жидкость — сорбентом.

По характеру поглощения сорбата сорбционные явления делятся на два типа: адсорбцию — концентрирование сорбата на поверхности раздела фаз или его поглощение поверхностным слоем сорбента и абсорбцию — объёмное поглощение, при котором сорбат распределяется по всему объёму сорбента.

Гемосорбция является современным методом удаления токсичных для клеток организма веществ из крови пациента. Осуществляется процедура вне организма путем прокачивания потока крови через патрон, заполненный сорбентом (**процедура гемоперфузии**). Как правило, весь объем циркулирующей крови пропускается через сорбционный патрон. Критичными параметрами для лечебной эффективности являются тип сорбента, его объем, количество повторных процедур; они индивидуализируются в зависимости от выявленных патологических нарушений и состояния больного, оцениваемого в лечебном учреждении.

Селективные гемосорбенты. К селективным, т.е. способным удалять конкретные токсиканты из тока крови, могут быть отнесены сорбенты с доказанной способностью удалять определенные нежелательные биологически активные молекулы. При этом удаление конкретных молекул может быть основано на: (а) высокоспецифичных аффинных взаимодействиях между специфическим лигандом (например антителом) и удаляемой молекулой (селективная сорбция), и (б) менее специфичных, но достаточно аффинных, разнообразных физикохимических взаимодействиях («полуселективная сорбция»).

Селективная гемосорбция липополисахаридов - операция экстракорпоральной очистки крови, заключающаяся в избирательном удалении из циркулирующей крови эндотоксина грамм - отрицательных бактерий. В основе метода полимиксиновой сорбции лежит перфузия крови в замкнутом экстракорпоральном контуре, состоящим из кровопроводящих магистралей и колонки для полимиксиновой сорбции, в которой происходит очистка крови методом адсорбции. Кровь и её компоненты остаются в контуре и возвращаются пациенту [1, 58].

Полимиксин В

Фармакологическое действие.

Антибиотик полипептидной структуры. Механизм действия обусловлен главным образом блокадой проницаемости цитоплазматической мембраны бактериальных клеток, что приводит к их деструкции. Активен в отношении большинства грамм отрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*; особенно активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. К полимиксину В также чувствителен *Vibrio cholerae* (за исключением *Vibrio cholerae eltor*), *Coccidioides immitis*, но в основном грибы проявляют резистентность к данному антибиотику. Обычно устойчивы *Serratia marcescens*, *Providencia spp.*, *Bacteroides fragilis*. Не активен в отношении *Proteus spp.*, *Neisseria spp.*, облигатных анаэробных и грамм положительных бактерий [17].

Неблагоприятные реакции на полимиксин В

Взаимодействия лекарств: В случае введения полимиксина В одновременно с анестетиками, мышечными релаксантами или аминогликозидами, в результате взаимодействия лекарств может произойти дыхательная недостаточность, вызванная курареподобным парализующим эффектом (нервно-мышечное блокирующее действие).

Медицинский персонал должен уделять достаточное внимание одновременному применению этих лекарств.

Неблагоприятные лекарственные реакции: Серьезные неблагоприятные лекарственные реакции: Шок, глухота, дыхательная недостаточность в результате нервно-мышечного блокирующего действия.

Прочие неблагоприятные лекарственные реакции: нарушение почечной функции, парестезия, головокружение, головная боль, летаргия, атаксия, нарушение зрения, сыпь, зуд, тошнота, рвота, анорексия, диарея, ощущение мурашек по телу, онемение языка, онемение губ.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

С-реактивный белок (СРБ, C-Reactives protein – CRP) – довольно старый лабораторный тест, который, как и СОЭ, показывает, что в организме происходит острый воспалительный процесс. Обычными методами СРБ обнаружить не удастся, в биохимическом анализе крови повышение его концентрации проявляется увеличением α -глобулинов, которые он, наряду с другими острофазными протеинами, представляет.

Главной причиной появления и возрастания концентрации С-реактивного протеина являются острые воспалительные заболевания, которые дают многократное (до 100 раз) увеличение этого острофазного белка *уже через 6 — 12 часов от начала патологического процесса.*

Интерлейкин 6 (англ. Interleukin-6, IL-6) — медиатор, который может действовать как про- и противовоспалительный цитокин. Синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. Особенно его роль велика при травматическом поражении ткани, ожогах и других повреждениях, ведущих к воспалению. [8, 13, 48]

Прокальцитониновый тест:

Прокальцитонин – это предшественник гормона кальцитонин. Концентрация циркулирующего в крови прокальцитонина чрезвычайно низкая. У здоровых и доноров она определяется на уровне 0,01 нг/мл. При тяжелых бактериальных инфекциях он может возрасти от 20 до 200 нг/мл. Концентрация прокальцитонина в 1,6 нг/мл является пороговой для разделения лихорадок бактериальной и не бактериальной природы. При тяжелых инфекциях высокие уровни, а особенно отсутствие снижения показателей прокальцитонина на фоне лечения антибиотиками, имеет серьезное прогностическое значение. [4, 5, 54]

Основные показания к назначению исследования:

- Ранняя диагностика сепсиса, тяжелых бактериальных инфекций;

- Ранняя диагностика инфекционных осложнений
- При остром панкреатите дифференциальная диагностика стерильного и инфицированного панкреонекроза, оценка риска полиорганной недостаточности;
- Мониторинг состояния, эффективности лечения, оценка прогноза у пациентов с тяжелым сепсисом, тяжелыми бактериальными инфекциями;
- Дифференциальная диагностика этиологии лихорадки неясного генеза

Пресепсин (ПСП)

Пресепсин – это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и, септического шока. Впервые был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, Япония. Специальные исследования показали, что ПСП повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но практически не повышается при вирусных. [6, 40]

Механизм образования пресепсина:

Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14. mCD14-рецептор связывается с различными бактериальными лигандами, в числе которых: а) компоненты грамотрицательных бактерий, основной из них – липополисахарид (ЛПС, эндотоксин, один из основных компонентов клеточной стенки); б) компоненты грамположительных бактерий; в) компоненты грибов. Рецептор mCD14 может самостоятельно связываться с ЛПС и включать сигнал активации макрофагов, однако специальный липополисахаридсвязывающий белок (ЛСБ, LBP – lipopolysaccharide binding protein) повышает эффективность такого связывания в 100–1000 раз. In vivo при низком уровне ЛПС (малом количестве бактерий, которое может быстро возрасть) ЛСБ заблаговременно "усиливает" сигнал для активации воспалительного ответа. Но необходимо учитывать, что кроме эндотоксина грамотрицательных бактерий ЛСБ также специфически связывается с компонентами клеточной стенки: грамположительных бактерий, микобактерий, микоплазм, спирохет и грибов.

Продукция ПСП при индукции сепсиса и при его течении отличается от таковой, характерной для конвенциональных маркеров сепсиса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ (прокальцитонин) и СРБ (С-реактивный белок), и связан преимущественно с активацией фагоцитоза. ПСП может помочь в диагностике сепсиса до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию, и прогнозировать благоприятные и неблагоприятные исходы. При хирургии, травмах и ожогах в отсутствие присоединения инфекции ПСП не повышается.

Для стратификации пациентов, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии, были предложены следующие пограничные значения исходных уровней ПСП (пг/мл): < 200 — очень низкий риск развития сепсиса; 200–300 — низкий риск развития сепсиса; 300–500 — умеренный риск развития сепсиса; 500–1000 — сепсис; ≥ 1000 — септический шок.

Метод определения эндотоксинемии

Определение концентрации эндотоксина в крови позволяет количественно оценить поступление липополисахарида.

Выявление эндотоксина в крови внесено в номенклатуру медицинских услуг под кодом А09.05.107.001 «Экспресс-диагностика общего рода и видов эндотоксинов в крови и ее компонентах» (приказ Минздравсоцразвития России от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», приказ Минюста России от 24.01.2012 №23010). Услуга включена в стандарты медицинской помощи (приложение 1).

Endotoxin Activity Assay — ЕАА. Анализ активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay – ЕАА), является количественным методом и обладает высокой чувствительностью. Основным реагентом ЕАА являются антиэндотоксинные антитела – иммуноглобулин М. Если эндотоксин присутствует в образце крови, он связывается антителами, после чего распознаётся комплементарными рецепторами и поглощается нейтрофилами. Количество испускаемого света пропорционально количеству эндотоксина, присутствующего в образце крови. [35]

Интерпретация результатов ЕАА:

ЕАА < 0,40 – характеризует низкую концентрацию эндотоксина в крови и невысокий риск развития инфекционно-септических осложнений.

ЕАА 0,40-0,59 – характеризует средний уровень концентрации эндотоксина в крови и представляет повышенный риск развития тяжелого сепсиса

ЕАА > 0,60 – характеризует высокий уровень концентрации эндотоксина в крови и представляет высокий риск развития тяжелого сепсиса [46]

Интерпретация и принятие решений по результатам иммунотеста на активность эндотоксина должна проводиться при строго в соответствии с анамнезом и клинической картиной больного при установленном диагнозе сепсиса и оценке тяжести течения критического состояния по шкалам MODS, SOFA, qSOFA, APACHE II [11, 22] Тест рекомендовано применять при определении показаний к проведению патогенетического лечения (напр. РМХ-гемоперфузия) и оценке результатов проведенного лечения только в сочетании с оценкой состояния по вышеупомянутым шкалам, а также изменения зависимости от вазопрессорной поддержки. [15, 18, 27]

ЕАА – является единственным количественным лабораторным тестом утвержденным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

В Российской федерации тест система зарегистрирована 18.08.2009 г. (№ФСЗ 2009\04982)

СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП И ВАРИАНТЫ ПОДСОЕДИНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КОНТУРА

После принятия решения о проведении сеансов экстракорпоральной детоксикации, необходимо выбрать способ соединения линий экстракорпорального контура с магистральными сосудами пациента. Адекватно выбранный сосудистый доступ является существенным моментом успешного проведения гемоперфузии.

Вено венозное подсоединения экстракорпорального контура (ЭКК) (наиболее широко применяемое) подразумевает забор крови в ЭКК из системы нижней или верхней полой вены (НПВ, ВПВ) и возврат ее в венозное русло пациента через одну из центральных или периферических вен достаточного диаметра.

Преимущества вено-венозного доступа:

1. Методикой пункции и катетеризации центральных вен владеют все врачи отделений реанимации
2. Не проводится системная антикоагуляция в период между процедурами
3. Гемодинамическая стабильность процедуры в случаях использования двухпросветного катетера

Недостатки вено-венозного доступа:

1. Ограниченная скорость кровотока по ЭКК
2. Высокая частота (20-70%) тромбоза катетера
3. Осложнения пункции, катетеризации центральных вен
4. Осложнения воспалительного, и инфекционного характера обусловленные эксплуатацией катетера
5. Ограничение времени нахождения катетера (5-10 дней) и необходимость осуществления иного сосудистого доступа
6. Рециркуляция части объема крови больного в случаях применения двухпросветного катетера (снижение эффективности детоксикации)

В настоящее время используют, как правило, доступы, которые осуществляют путем пункции вены и проведения катетера в верхнюю или нижнюю полую вену методом Сельдингера. Выполнение пункционной катетеризации центральных вен осуществляет врач анестезиолог – реаниматолог, владеющий в совершенстве техникой процедуры, обладающий необходимыми теоретическими знаниями и неукоснительно соблюдающий методические правила установки катетеров в центральные вены.

Катетеризацию ВПВ осуществляют через внутреннюю яремную или подключичную вены; катетеризацию НПВ через бедренную вену. Современные катетеры для проведения экстракорпоральных методов детоксикации изготавливаются из полиуретана, что определяет их высокие эксплуатационные качества и увеличивает время эффективной эксплуатации за счет термопластичности, низкого повреждающего действия на сосуд и снижения тромбогенности просвета катетера. Различные фирмы производители предлагают на медицинском рынке одно и двухпросветные полиуретановые катетеры различных модификаций, которые различаются между собой формой, длиной, наружным диаметром; диаметром внутреннего просвета; количеством, формой, диаметром и локализацией перфоративных отверстий в дистальной части катетера.

Общая характеристика двухпросветных катетеров для взрослых

- диаметр наружный 12-14 Fr
- максимальная скорость потока крови – 100 - 200 мл/мин

- давление крови на возврате (венозное давление) менее 150 мм рт. ст.
- Рециркуляция 2-5 %

При выборе длины катетера следует помнить о расстоянии от места пункции вены до оптимального расположения дистального конца катетера. Оптимальным положением перфорированных отверстий катетера при яремном или подключичном доступе является просвет верхней полой вены и 1-2 см в полости правого предсердия; при бедренном доступе – просвет нижней полой вены. В таблице представлены рекомендуемые сосудистые доступы для катетеров различной длины.

Длина катетера	Венозный доступ
12,5 см	Правая яремная/правая подключичная
15 см	Правая и левая яремная/правая и левая подключичная
20 см	Правая яремная/правая подключичная
24 см	Бедренная вена

По мнению большинства исследователей, и практикующих врачей приоритеты при выборе сосудистого доступа для начала проведения ЭКД посредством двух просветного катетера следует расставлять в следующем порядке:

1. Внутренняя яремная вена справа,
2. Внутренняя яремная вена слева,
3. Подключичная вена справа и слева,
4. Катетеризация НПВ через бедренные вены.

Эти рекомендации в зависимости от клинической ситуации и материального обеспечения процедуры могут быть подвергнуты обоснованной коррекции.

В ряде случаев предпочтительнее использовать одно просветные венозные катетеры, которые позволяют осуществлять проведение процедуры на более высоких скоростях циркуляции крови через ЭКК т.к. при одном и том же внешнем диаметре, внутренний диаметр больше у однопросветного катетера. Выбор места пункции и катетеризации центральной вены одно просветным катетером определяется всегда индивидуально и зависит от количества уже установленных центральных катетеров т.е. наличия «свободных» мест для пункции, клинического состояния места пункции (инфицирование, повреждение кожных покровов, наличие трахеостомы, гематомы), состояния катетеризируемых сосудов (тромбофлебит, флеботромбоз, тромбоз).

После достижения адекватного сосудистого доступа, для сохранения его высоких эксплуатационных качеств, медицинскому персоналу следует соблюдать комплекс мероприятий по уходу за установленным катетером:

- а) катетер к коже фиксируют подшиванием,
- б) строго соблюдают профилактику инфекционных и воспалительных осложнений,
- в) в период между проведением сеансов ЭКД не используют катетер для забора проб крови и проведения инфузионной терапии; производят «тугое» заполнение и периодическое промывание каналов катетера раствором антикоагулянта.
- г) в случаях нарушения гемореологических свойств крови проводят их системную коррекцию.

АНТИКОАГУЛЯЦИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГЕМОПЕРФУЗИИ

При контакте крови с экстракорпоральным контуром (ЭКК) происходит активация тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, в этой связи применение антикоагулянтов для профилактики тромбообразования в контуре является обязательным. Адекватная антикоагуляционная терапия играет ключевую роль в эффективности работы фильтра при удалении жидкости и растворенных в ней веществ, общей продолжительности работы фильтра и, следовательно, результатах лечения больного. В случаях не эффективной антикоагуляции нарушается фильтрация, возникают условия для тромбоза капилляров фильтра, а чрезмерная антикоагуляция способствует кровотечению. Частота кровотечений при проведении ЭКД на фоне применения антикоагулянтов регистрируется в 5-26% случаев [31].

Антикоагуляция при гемоперфузии на колонках с иммобилизованным полимиксином В проводится в соответствии с рекомендациями руководства пользователя. [37]

1. Для РМХ-гемоперфузии рекомендуются следующие дозы гепарина:

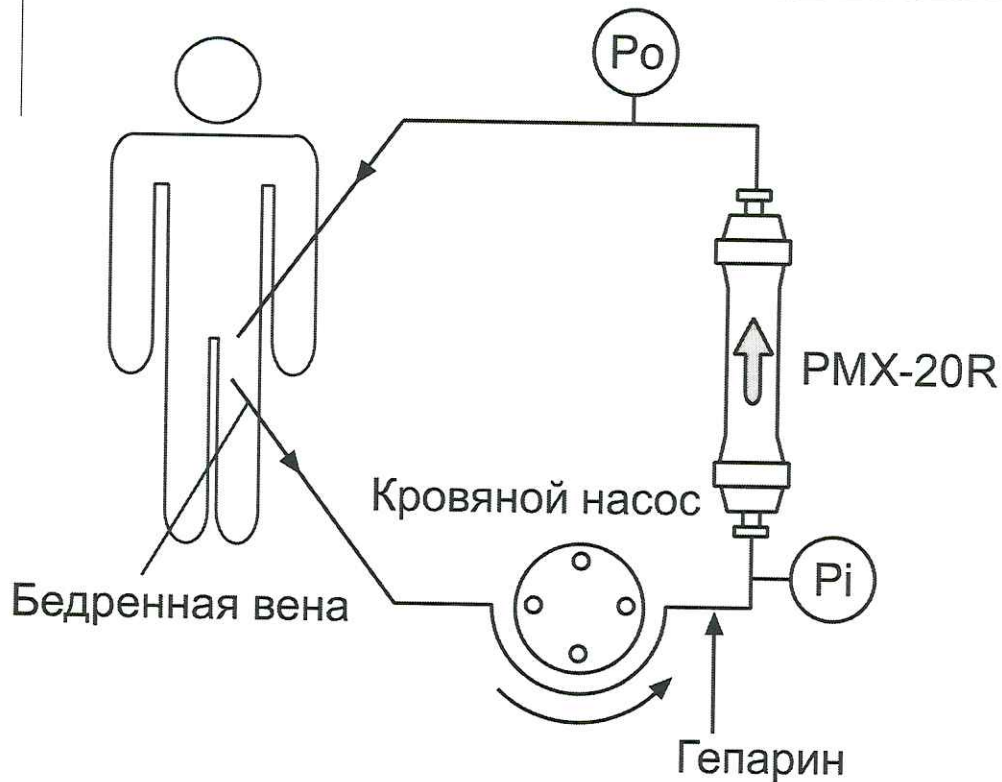
- Болюс - 3.000 Ед.
- Поддерживание - 20 Ед./кг вес тела/час

Для заполнения перед процедурой используется раствор гепарина (2.000 Ед./500 мл. физиологического раствора).

Максимальная разрешенная доза для любого больного составляет 2.000 Ед./час.

2. Дозы гепарина, приведенные выше, и активированное время свертывания (АСТ), приведенное ниже, являются общими рекомендациями. Полную ответственность за определение точного количества, частоты и метода применения гепарина несет прописывающий / лечащий врач, который должен основываться на клиническом состоянии больного.
3. Доза гепарина может регулироваться в течение или по окончании РМХ-ДНР на основе клинических наблюдений; АСТ и/или парциального тромбопластинового времени (РТТ) (протромбин). Инфузия гепарина регулируется непрерывно в соответствии с измерениями АСТ или РТТ. Поддерживайте АСТ или РТТ в границах 150-180 сек. или 50-60 сек. с максимумом в 240 сек. или 100 сек. соответственно. Кровь для измерения АСТ или РТТ должна браться из первого отверстия для отбора проб на входной линии.

Схема 1. Экстракорпоральной контур РМХ-В НР



Для проведения процедуры гемоперфузии необходимо иметь в наличии :

- насос для экстракорпоральной циркуляции со скоростью потока крови 20-200 мл/мин., мониторы давления крови на входе и выходе, инфузионный насос для введения антикоагулянтов. Эту функцию может также выполнять любой аппарат «искусственная почка», аппараты для непрерывной замещающей почечной терапии (НЗПТ), а также самостоятельный насос для гемоперфузии.
- Гемоперфузионные кровопроводящие магистрали, совместимые с гемоперфузионным насосом или с иным используемым оборудованием, в стерильной и апиrogenной упаковке. Проведение процедуры на магистралях/наборах/аппаратуре для экстракорпоральной процедуры каждого конкретного производителя должна проводиться с учётом рекомендаций данных в инструкции данного производителя.
- Двухпросветный катетер 12F или 14F для введения в бедренную, яремную или подключичную вену.

МОНИТОРИНГ ФУНКЦИИ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГЕМОПЕРФУЗИИ

- Клиническое состояние пациента
 - Сознание (шкала Глазго – кома)
 - Вес
 - Степень гидратации
 - Баланс жидкости
 - Температура
1. Система гемостаза
 - гемоглобин, гематокрит
 - АСТ (activated clotting time)
 - АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)
 - Время свертывания по Ли – Уайт
 - Количество тромбоцитов следует определять до процедуры и каждые 2 часа ее проведения
 - Тромбиновое время
 - Протромбиновый индекс
 - Фибриноген
 - Антитромбин III
 - Визуальный контроль возможных источников кровотечения (место пункции сосудов, ЛОР – органы, мочевыводящие пути, желудок и 12 п.к., послеоперационная рана.)
 2. Респираторная система
 - частота дыханий
 - дыхательный объем
 - фракция вдыхаемого кислорода
 - насыщение артериализованной капиллярной крови кислородом (HvO_2)
 - напряжение кислорода в артериальной крови (p_aO_2)
 - насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (Hv_aO_2)
 - напряжение углекислого газа в артериальной крови (p_aCO_2)
 3. Система кровообращения
 - ЧСС, ритм сердца
 - Артериальное давление
 - Центральное венозное давление (ЦВД)
 4. Гомеостаз
 - рН артериальной, венозной крови и мочи
 5. Мониторинг параметров гемоперфузии (on-line)
 - скорость кровотока (Q_v)
 - давление в артериальной линии ЭКК (вход в колонку ЛПС)
 - давление в венозной линии ЭКК (выход из колонки ЛПС)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛОНОК ДЛЯ СОРБЦИИ ЛПС

В настоящее время в клинической практике отделений реанимации и интенсивной терапии в РФ представлены следующие устройства (колонки) для селективной сорбции ЛПС.

- Десепта – ЛПС (НПП Биотех – М, Россия). Адсорбент в колонке- гранулы сверхсшитого полистерола с афинным к ЛПС лигандом.
- Токсипак (НПФ Покард, Россия). Адсорбент в колонке- гранулы агарозы с афинным к ЛПС лигандом.
- Alteco-LPS (Alteco Med.АВ, Швеция). Адсорбент в колонке – полиэтиленовые диски с афинным к ЛПС лигандом.
- Тогаумухин (Тогау ind. Сог., Япония). Адсорбент в колонке – полистирольные волокна с аффиным к ЛПС лигандом + полимиксин В.

По данным НИИ ОЗММ ДЗМ в 2018 году в медицинских организациях ДЗ города Москвы у 167 пациентов с сепсисом произведено 277 процедур ЛПС сорбции. Учитывая небольшой практический опыт применения ЛПС сорбции, и отсутствие многоцентровых исследований их лечебной эффективности в отечественной клинической практике, нами принято решение ознакомить специалистов по экстракорпоральной детоксикации с наибольшим опытом и результатами международных исследований по применению колонок Тогаумихин у пациентов с граммотрицательным сепсисом. [29, 32, 33, 38, 39, 53, 60]

РМХ-ГЕМОПЕРФУЗИЯ НА КОЛОНКЕ ТОРАУМУХИН.

На настоящий момент в клинической практике используется несколько колонок для гемосорбции как отечественного, так и импортного производства. Исторически первой колонкой для экстракорпоральной терапии сепсиса является Тогаумухин™ (Тогау Medical Co. Ltd., Япония), которая применяется в Японии для лечения сепсиса с 1994 года. Картридж построен следующим образом: полимиксин В ковалентно иммобилизован на волокне из полистирола, что позволяет селективно удалять БЭ и при этом не происходит вымывания лиганда в кровь. Иммобилизация осуществляется благодаря реакции между аминогруппой фрагмента диаминомасляной кислоты; при этом содержание полимиксина В составляет 5 мг на 1 г полистирола.

Параметры колонки: объем — 135 мл, вес сорбента — 56 г, стерилизация — перегретым паром под давлением, скорость тока — 80—120 мл/мин (оптимально — 100 мл/мин), время процедуры гемосорбции от 2-х часов и более. [20, 57]

Механизм действия:

1. Прямое удаление эндотоксина.
Тореймиксин – наиболее специфическое и мощное устройство для удаления эндотоксина при сепсисе\септическом шоке. (1) 2-х часовая процедура перфузии на колонке Тореймиксин снижает уровни эндотоксина на 72% (2) и 84% . [57]
2. Снижение уровня про- и противовоспалительных медиаторов (цитокины).
Торамиксин снижает уровни противовоспалительных цитокинов в плазме. После двух сеансов гемоперфузии на колонке торамиксин уровни цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 и ФНО –альфа снижаются на 53%, 73% и 71% соответственно.

3. Снижение числа клеток воспаления (прямая адсорбция лейкоцитов) [62]
Торамиксин избирательно поглощает активированные лейкоциты (нейтрофилы, моноциты), а также иммунные клетки, участвующие в воспалительном ответе. После двух часов перфузии уровни нейтрофилов и моноцитов снижаются на 22,6% и 32,6% соответственно. [43, 49]
4. Снижение тромбогенной активности
Тореймиксин снижает риск тромбоза при сепсисе. Применение колонки тореймиксин снижает PAI-1 на 51,4% за 24 часа, на 60,8% за 48 часов и на 62,3% за 72 часа. [44]
5. Снижение проапоптической активности
Тореймиксин инактивирует проапоптические факторы циркулирующие в крови. Тореймиксин снижает содержание в плазме факторов, активирующих каспазу в культуре клеток почечных канальцев. [2, 57]
6. Иммуномодуляция
Тореймиксин увеличивает экспрессию HLA-DR в моноцитах и CD16 в гранулоцитах примерно на 81% и 77% соответственно экспрессию антигенов HLA-DR и CD16. [51, 52]

Эффективность картриджа Toramuxin PMX-20R с иммобилизированным полимиксином В.

Для того чтобы оценить эффективность колонки «Тораумухин» (PMX) в аспекте нейтрализации ЛПС, необходимо рассмотреть два понятия.

1-"эндотоксиновая нагрузка", обозначает количество эндотоксина в кровотоке пациента с (эндотоксическим) септическим шоком. Если рассматривать эндотоксин *Escherichia coli*, то концентрация соответствующего ЛПС в крови достигает 7,0 нг/мл или 70 ЭЕ/мл (ЭЕ - единицы эндотоксина). Следовательно, для мужчины с массой тела 70 кг (ОЦК = 5 л) эндотоксиновая нагрузка при септическом шоке составляет 350000 ЭЕ.

2-"адсорбционная способность устройства" (АСУ). АСУ определяет количество ЭЕ, которые может удалить из кровотока один картридж PMX.

Таким образом, в клинических условиях, одно устройство PMX в рамках стандартного сеанса способно нейтрализовать приблизительно 300000 ЭЕ. Этот показатель соответствует уровню эндотоксиновой нагрузки (350000 ЭЕ). [46, 47, 50].

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ LPS СОРБЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

EUPHAS

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование проводилось в Италии в 10 медицинских учреждениях с 2004 по 2007 год [30].

Контрольная группа: стандартная медицинская помощь, принятая в данном медицинском учреждении.

Группа, получавшая PMX-гемоперфузию: стандартная медицинская помощь плюс 2 сеанса PMX-гемоперфузии.

Пациенты: Тяжёлый сепсис или септический шок вследствие абдоминальной инфекции, требующей неотложного хирургического вмешательства.

Первичная конечная точка: Изменение СрАД и потребности в вазопрессорах.

Вторичная конечная точка: Отношение PaO_2 / FIO_2 (фракция вдыхаемого кислорода), изменение дисфункции органов, измеренное с помощью балльной оценки недостаточности органов (SOFA), и 28-дневная смертность.

Основные результаты: В исследование вошли 64 пациента (34 в группе PMX и 30 в контрольной группе). СрАД увеличилось (от 76 до 84 мм рт.ст.; $p = 0,001$), а потребность в вазопрессорах снизилась (инотропный индекс, 29,9–6,8; $p = 0,001$) через 72 часа в группе PMX, но не в контрольной группе (СрАД, от 74 до 77 мм рт.ст.; $P = 0,37$; инотропный индекс от 28,6 до 22,4; $P = 0,14$). Соотношение PaO_2 / FIO_2 увеличилось (с 235 до 264; $P = 0,049$) в группе полимиксина В, но не в группе со стандартным лечением (с 217 до 228; $P = 0,79$).

Показатели SOFA улучшились в группе с PMX, но не в группе со стандартным лечением (изменение SOFA, -3,4 против -0,1; $P = 0,001$).

28-дневная смертность составила 32% (11/34 пациентов) в группе PMX и 53% (16/30 пациентов) в группе со стандартным лечением (отношение скорректированных рисков [ОСР], 0,43; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,20-0,94; скорректированная ОСР 0,36; 95% ДИ 0,16-0,80).

Необходимо отметить, что исследование было преждевременно остановлено по требованию этического комитета, поскольку высокая выживаемость в группе PMX была слишком заметна и было решено, что нельзя лишать возможности лечения с PMX пациентов, набравшихся в контрольную группу.

EUPHAS2

Материал: В период с января 2010 до декабря 2014 г. исследование EUPHAS 2 охватило 57 центров, собрав ретроспективные данные о 357 пациентах (297 в Европе и 60 в Азии), страдавших от тяжелого сепсиса и септического шока, вызванных доказанным или подозреваемым инфицированием грамотрицательными бактериями. Все пациенты получили как минимум один цикл экстракорпорального выведения эндотоксинов посредством PMX-гемоперфузии. [33, 60]

Результаты: Септический шок был диагностирован у 305 (85,4%) пациентов. Источник инфекции чаще всего бывал абдоминальным (44,0%) и легочным (17,6%). В 60,6% случаев патогеном оказывались грамотрицательные бактерии. Отдельные

показатели шкалы SOFA значительно улучшились по сравнению с исходными через 72 часа после первого цикла РМХ-гемоперфузии: сердечно-сосудистые ($2,16 \pm 1,77$ после $3,32 \pm 1,29$, $p < 0,0001$), респираторные ($1,95 \pm 0,95$ после $2,40 \pm 1,06$, $p < 0,001$) и почечные ($1,84 \pm 1,77$ после $2,23 \pm 1,62$, $p = 0,013$). Общая 28-дневная выживаемость достигла 54,5% (60,4% при абдоминальной и 47,5% при легочной инфекции). Частота 28-дневной выживаемости пациентов с абдоминальной инфекцией, которые получали РМХ-гемоперфузию в пределах 24 часов после постановки диагноза септического шока, составила 64,5%. 28-дневная выживаемость пациентов со значительным улучшением сердечно-сосудистых показателей после РМХ-гемоперфузии составила 75% по сравнению с 39% у пациентов без их улучшения ($p < 0,001$). Анализ регрессии Кокса показал, что колебание сердечно-сосудистых, респираторных и коагуляционных показателей шкалы SOFA является независимой ковариатой по отношению к 28-дневной выживаемости. По сравнению с азиатскими пациентами у европейских наблюдалась лучшая 28-дневная выживаемость (58,8 против 34,5%, $p = 0,003$), в ОИТ (59 против 36,7%, $p = 0,006$) и госпитальная (53,2 против 35%, $p = 0,02$). Однако обе популяции были крайне гетерогенны в отношении источников инфекции и тяжести состояния при поступлении.

Таблица 1. Изменение переменных через 72 часа после РМХ-гемоперфузии

Пациенты	t_0 N = 357	t_{72} N = 299	p (Уилкоксона)
Шкала SOFA	$12,4 \pm 4,2$	$10,5 \pm 5,3$	<0,001
Сердечно-сосудистые показатели SOFA	$3,32 \pm 1,29$	$2,16 \pm 1,77$	<0,001
Почечные показатели SOFA	$2,23 \pm 1,62$	$1,84 \pm 1,77$	0,013
Печеночные показатели SOFA	$1,22 \pm 1,28$	$1,19 \pm 1,30$	0,80
Респираторные показатели SOFA	$2,40 \pm 1,06$	$1,95 \pm 0,95$	<0,001
Коагуляционные показатели SOFA	$1,33 \pm 1,29$	$1,67 \pm 1,38$	0,004
Инотропные показатели (число)	30 (11,9 – 72,5)	6,0 (0,0 – 22)	<0,001
Лактат, ммоль/л	3,4 (1,9 – 6,0)	1,9 (1,3 – 2,9)	<0,001
Тромбоциты, 10^3 /мкл	117 (56 – 220)	86 (40 – 163)	<0,001

Нормально распределенные данные приведены как средние \pm СО, а ненормально распределенные – как медианные (интерквартильный размах)

Таблица 2 . Характеристики европейских пациентов (n=297)

Европейцы	t_0	t_{72}	P (Уилкоксон)
Показатели SOFA	$11,8 \pm 3,9$	$10,2 \pm 5,1$	0,001
Сердечно-сосудистые показатели SOFA	$3,4 \pm 1,2$	$2,2 \pm 1,8$	< 0,001
Почечные показатели SOFA	$2,2 \pm 1,6$	$1,8 \pm 1,8$	0,02
Печеночные показатели SOFA	$1,1 \pm 1,2$	$1,1 \pm 1,3$	0,92
Респираторные показатели SOFA	$2,3 \pm 1,0$	$1,9 \pm 0,9$	< 0,001
Коагуляционные показатели SOFA	$1,3 \pm 1,3$	$1,7 \pm 1,4$	0,004
Инотропное число	30 (11,9 - 70)	6,0 (0,0 - 20,3)	< 0,001
Лактаты, ммоль/л	3,4 (1,9 - 5,8)	1,9 (1,2 - 2,8)	< 0,001
Тромбоциты, 10^3 /мкл	121 (55,5 - 231)	84 (35,3 - 166,8)	0,001

Нормально распределенные данные приведены как средние \pm СО, а не нормально распределенные – как медианные (интерквартильный размах).

Вывод: EUPHAS 2 – крупнейшее регистровое исследование клинического применения РМХ-гемоперфузии в лечении сепсиса вне Японии. Анализ данных подтвердил обоснованность РМХ-гемоперфузии для лечения сепсиса в повседневной клинической практике, продемонстрировав клинические преимущества, вызванные выведением эндотоксинов, без серьезных побочных отрицательных эффектов, связанных с экстракорпоральной техникой

ABDO-MIX

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование проводилось в 18 отделениях интенсивной терапии во Франции с 2010 по 2013 год. [53]

Контрольная группа: стандартная медицинская помощь, принятая в данном медицинском учреждении.

Группа, получавшая РМХ-гемоперфузию: стандартная медицинская помощь плюс 2 сеанса РМХ-гемоперфузии.

Пациенты: Взрослые пациентов с септическим шоком, перенесшие неотложную хирургическую операцию для лечения перитонита, подтвержденного визуально.

Первичная конечная точка: Смертность на 28-й день.

Вторичная конечная точка: Смертность на 90-й день, снижение степени выраженности недостаточности органов на основе баллов по оценке последовательной недостаточности органов (SOFA).

Основные результаты: Из 938 обследованных пациентов в исследование были включены (рандомизированы) 243 пациента. Одиннадцать пациентов были исключены из-за отказа от участия, и 232 пациента (113 в группе РМХ и 119 в контрольной группе) находились под наблюдением до 90 дней.

Смертность на 28 день в группе РМХ НР (n = 119) составила 27,7 против 19,5% в обычной группе (n = 113), p = 0,14 (OR 1,5872, 95% ДИ 0,8583–2,935).

Смертность на 90-й день составила 33,6% в РМХ-НР против 24% в обычных группах, p = 0,10 (ИЛИ 1,6128, 95% ДИ 0,9067–2,8685); снижение показателя SOFA со дня 0 до дня 7 составляло -5 (от -11 до 6) в РМХ-НР против -5 (от -11 до 9), p = 0,78. Не было никаких существенных различий в частоте нежелательных явлений между двумя группами.

Однако мы можем предположить, что 28-дневная смертность, зарегистрированная в обеих группах, была значительно ниже, чем в более крупных исследованиях (от 32,7 до 53% для схожих групп пациентов) [29, 30, 33, 38, 39].

Среди 220 проведенных сеансов РМХ преждевременное прерывание перфузии наблюдалось в 25 случаях (11%), в основном, во время первого сеанса преимущественно из-за свертывания крови в контуре. В общей сложности 2 сеанса РМХ были завершены только у 81 из 119 пациентов (69,8%). Это могло стать результатом нарушения методики проведения антикоагуляции - инфузия гепарина в ABDO-MIX составила 2000–4000 Ед. против предписанных 3000 Ед. болюсно + 20 Ед./кг/ч во время сеанса РМХ-гемоперфузии. [29, 53]

EUPHRATES

В ходе испытания EUPHRATES было изучено влияние гемоперфузии с полимиксином В (РМХ-гемоперфузия) на смертность среди пациентов с септическим шоком и эндотоксемией, определенной как EAA \geq 0,6. В отношении 28-дневной смертности не было выявлено каких-либо различий. Однако испытание показало, что у

некоторых пациентов с септическим шоком выраженность активности эндотоксинов достигала крайних значений ($EAA \geq 0,9$). При ретроспективном анализе мы оценили влияние РМХ-гемоперфузии на состояние пациентов с септическим шоком и показателями активности эндотоксина в диапазоне 0,6–0,89. [38, 39]

Методы: Ретроспективный анализ испытания EUPHRATES с участием 194 пациентов с $EAA \geq 0,6-0,89$, получивших два курса лечения (с РМХ или плацебо). Дополнительными ожидаемыми результатами являлись изменения САД, кумулятивный вазопрессорный индекс (CVI), среднее снижение ЕАА, количество дней без искусственной вентиляции (VFD), количество дней без диализа (DFD) и длительность пребывания в стационаре. Проанализированные субпопуляции делились по локализации и типу инфекции, а также выделялись те, исходная доза норэпинефрина для которых составляла $> 0,1$ мкг/кг/мин.

Результаты: В группе РМХ через 28 дней умерло 23 пациента из 88 (26,1%) против 39 из 106 (36,8%) в группе плацебо [ОР 10,7%, ОШ 0,52, 95% ДИ (0,27, 0,99), $P = 0,047$]. Без поправки на исходные переменные, $P = 0,11$. 28-дневная выживаемость в группе РМХ была выше, чем в группе плацебо [ОШ 0,56 (95% ДИ 0,33, 0,95) $P = 0,03$]. При сравнении РМХ-гемоперфузии с плацебо первая продемонстрировала большее изменение САД [медиана (МКР) 8 мм рт. ст. (- 0,5, 19,5) против 4 мм рт. ст. (- 4,0, 11) $P = 0,04$] и VFD [медиана (МКИ) 20 дней (0,5, 23,5) против 6 дней (0, 20), $P = 0,004$]. Медианное изменение ЕАА в популяции было - 12,9% (диапазон: повышение 49,2% - снижение 86,3%). Смертность в группе с показателями ЕАА выше медианы была для РМХ-гемоперфузии 6/38 (15,7%) против плацебо 15/49 (30,6%), $P = 0,08$.

Популяция: В протокольную группу вошло 194 пациента с исходной ЕАА между 0,60 и 0,89. Локализация инфекции чаще всего была интраабдоминальной [68/194 (35,1%)] и легочной [67/194 (34,5%)]. Результаты посевов из всех участков показали, что грамположительные микроорганизмы присутствовали у 53/194 (27,3%) пациентов, а грамотрицательные - у 36/194 (18,6%). Доля пациентов, все посева материала которых не дали бактериального роста, составила 61/194 (31,4%).

Подгрупповой анализ: У пациентов с исходной дозой норэпинефрина $> 0,1$ мкг/кг/мин из группы РМХ-гемоперфузии наблюдалось статистически значимое снижение 28-дневной смертности по сравнению с плацебо. РМХ-гемоперфузия: 17/69 (24,6%) против плацебо 34/85 (40,0%), $P = 0,02$. 28-дневная смертность, в зависимости от источника инфекции, была: интраабдоминальная локализация [РМХ 3/25 (12%) против плацебо 11/43 (26%) $P = 0,18$] и легочная [РМХ 10/31 (32%) против плацебо 16/38 (42%), $P = 0,40$]. У пациентов с отрицательными результатами посева отмечалась статистически значимое преимущество в 28-дневной выживаемости для группы РМХ-гемоперфузии по сравнению с плацебо - 6/30 (20%) против 13/31 (41,9%), $P = 0,04$.

В группе РМХ-гемоперфузии о неблагоприятных событиях (НС) сообщили 72,7% пациентов (64/88), тогда как в группе плацебо – 61,3% (65/106). Самым частым неблагоприятным событием в обеих группах было утяжеление сепсиса/септического шока; в группе РМХ-гемоперфузии таких событий наблюдалось 13 у 88 пациентов (15%), а в группе плацебо – 16 у 106 (16%). Было отмечено одно серьезное неблагоприятное событие (СНС), которое рассматривалось как связанное с использованием РМХ-картриджа (гипотензия), а в группе плацебо таковых не наблюдалось. Два серьезных НС в группе РМХ-гемоперфузии были связаны с применением диализного катетера (тромбоз глубоких вен и венозная эмболия), чего не наблюдалось в группе плацебо. Три СНС при РМХ-гемоперфузии – с введением гепарина [анемия, эмболия и гепариновая тромбоцитопения], а в группе плацебо отмечено одно СНС (субарахноидальное кровоизлияние).

Полученные результаты являются гипотезообразующими; опираясь на исследовательский ретроспективный анализ испытания EUPHRATES, они демонстрируют измеряемые реакции у пациентов с септическим шоком и $EAA \geq 0,6-$

$0,89$ в виде изменения среднего артериального давления, количества дней без гемоперфузии с полимиксином В.

В сентябре 2019 года начато исследование **TIGRIS**, являющееся продолжением EUPHRATES. В него включены только пациенты с эндотоксемией в диапазоне $0,6-0,9$ EA при прочих прежних условиях (2 колонки по 2 часа, MODS > 9). Результаты исследования будут обобщены с полученными ранее данными EUPHRATES. [61]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечебное действие селективной сорбции ЛПС проявляется в элиминации эндотоксина как из циркулирующей крови, так и из интерстициального сектора. Колонки ToxaTuxin, предназначенные для селективного удаления эндотоксина обладают всеми необходимыми свойствами для проведения эффективного и безопасного лечения сепсиса: высокая адсорбционная способность и темп сорбции, структурная стабильность, совместимость с кровью (отсутствие механического и химического повреждения крови).

Мультицентровое плацебо-контролируемое исследование EUPHRATES, в котором отсутствие системного воспаления не являлось критерием исключения, а уровень эндотоксина в крови определялся с помощью EAA-теста, подтверждают высокую эффективность селективной сорбции ЛПС. Несмотря на то, что применение селективной сорбции ЛПС является патогенетически обоснованным методом, изолированная элиминация эндотоксина из циркулирующей крови при уже запущенном медиаторном каскаде не может привести к полному регрессу системного воспаления. Поэтому целесообразно сочетать методики экстракорпоральной детоксикации для удаления как триггера патологического процесса, так и последствий эндотоксинемии и гиперактивации иммунной системы на самом раннем этапе её развития. Сочетание селективной сорбции ЛПС и ГДФ патогенетически обосновано: элиминация эндотоксина из крови позволит удалить триггер цепочки патологических реакций, тогда как ГДФ уменьшит концентрацию медиаторов, запускающих септические каскады, и позволит уменьшить проявление гипоксии.

Таким образом, применение экстракорпоральных методов детоксикации позволяет уменьшить или элиминировать циркулирующие токсические субстанции, снизить функциональную нагрузку на физиологическую систему детоксикации, смоделировать утраченную функцию органа, направленную на элиминацию токсинов для предотвращения развития ПОН.

- Концепция «золотого часа» гемоперфузии с полимиксином В .

Группа исследователей (De Rosa S, Villa G, Ronco C., 2019) [34] считает, что жизненно необходимым и достаточным для диагностики и лечения эндотоксического шока в течении «золотого часа», могут быть (являются) контроль источника инфекции, выделение микробиологической культуры, введение антибиотиков, мониторинг активности эндотоксина и целевое использование гемоперфузии с PMX-B. Нейтрализация эндотоксина с помощью терапии PMX-B HP может предотвратить или уменьшить физиологические (в основном гемодинамические) нарушения, обычно наблюдаемые во время эндотоксического шока. Недооценка этой концепции может привести к запоздалому и бесполезному лечению.

Согласно самым последним данным, полученным в ходе крупных рандомизированных исследований, пациенты с септическим шоком с баллом MODS > 9 и уровнем активности эндотоксина (ЕАА) в диапазоне от 0,6 до 0,9 являются теми, кого можно лечить наиболее эффективно методом PMX-B гемоперфузией. Авторы настоятельно рекомендуют начинать экстракорпоральное удаление эндотоксина в течение 4 часов после взятия источника инфекции под контроль и начала антибактериальной терапии. Далее следует продолжать мониторинг ЕАА. Применение экстракорпоральной терапии ограничено у пациентов с тяжелым рефрактерным шоком (VIS > 35) прогрессирующей органной недостаточностью (SOFA) > 15) и/или высоким уровнем ЕАА (выше 0,9).

Кроме того, авторы настоятельно рекомендуют поддерживающую постоянная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) после лечения PMX-гемоперфузии, когда одновременно возникает и прогрессирует острое ОПП (KDIGO ≥ 3). В этих условиях могут рассматриваться высоко адсорбционные гемодиафильтры. Например, oXiris (AN69ST) представляет собой мембрану AN69 с поверхностным покрытием PEI и иммобилизованным гепарином, способным не селективно поглощать про- и противовоспалительные цитокины. Таким образом, первый терапевтический подход при рефрактерном эндотоксическом шоке представлен PMX-гемоперфузией, за которым следует, если необходимо, целевая CRRT, и затем планирование второго сеанса PMX-гемоперфузии через 18–24 часа после первого (схема № 2).

Таким образом, можно выделить три стадии «золотого часа», в которых пациент с высоким риском эндотоксического шока, может извлечь наибольшую пользу из экстракорпорального удаления эндотоксина.

На ранней стадии, сразу после контроля источника, PMX-B HP может быть выбором лечения, сопровождаемым и другими методами фармакологической и экстракорпоральной терапии. Когда развивается органная недостаточность, экстракорпоральные методы лечения эффективно замещают или поддерживают функцию нескольких органов, таких как сердце, почка, печень и легкие.

Динамический контроль источника инфекции, антибактериальная терапия с оценкой функции почек, потребности в вазопрессорах и уровня ЕАА может играть роль в персонализации лечения (выборе метода ЭКД) для каждого конкретного пациента. пациента в каждый временной момент его пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, что повышает результативность лечения пациентов с грам отрицательным сепсисом. Аналитический обзор отечественных и международных клинических и научных исследований позволяет сформулировать рекомендации по методике применения процедуры сорбции липополисахарида из крови и экстракорпоральной антибиотикотерапии полимиксином В (ПМХ-гемоперфузия). [3, 10, 12, 16, 21, 23-26, 28, 41, 42, 45, 56].

PMX-гемоперфузия показана пациентам:

- с множественной органной дисфункцией (МОД) (показатель по шкале SOFA 6 и более баллов), инфекционного генеза, системно-воспалительный ответ (СВО) 2 и более признака, отсутствие снижения уровня прокальцитонина (ПКТ) более 2 нг/мл при динамическом контроле, осложненной нарушениями перфузии органов (среднее АД 65 мм.рт.ст и выше поддерживается инфузией катехоламинов), лактат артериальной крови имеет тенденцию к увеличению (более 2 ммоль/л) и выраженной эндотоксемией (активность эндотоксина по ЕАА тесту $\geq 0,6$).
- с множественной органной дисфункцией (МОД) (показатель по шкале SOFA 6 и более баллов), инфекционного генеза (системно-воспалительный ответ (СВО) 2 и более признака, отсутствие снижения при динамическом контроле уровня прокальцитонина более 2 нг/мл), с уровнем активности эндотоксина по ЕАА тесту $< 0,4$ в сочетании с крайне низкими значениями «ответа» нейтрофилов ($R < 0,4$).

Режимы проведения лечения.

Процедура должна:

- начинаться в ранние сроки (первые 6-8 часов) от момента установления диагноза МОД инфекционного генеза (см. показания);
- проводится только после определения уровня активности эндотоксина и ответа нейтрофилов (ЕАА тест);
- проводится изолированно или параллельно (последовательное подключение) с другими экстракорпоральными методами жизнеобеспечения (заместительная почечная терапия (ЗПТ), экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) и др.);
- длительность одного сеанса лечения составляет 2 и более часа;
- кратность проведения процедуры зависит от динамики клинико-лабораторных показателей (тяжесть по шкале SOFA, ЕАА, R, ПКТ, показатели СВО, уровень лимфоцитов и другие) и у пациентов с первичными значениями ЕАА в промежутке 0,6-0,89 составляет 2 процедуры с разницей в 12 часов. Необходимость в дальнейшем применении метода определяется на основании клинико-лабораторной диагностики через 24 после окончания процедуры;
- особую группу составляют пациенты с исходными показателями ЕАА более 0,9 – перспективность проведения экстракорпоральной детоксикации и заместительной почечной терапии;
 - тестирования аппарата;
 - установка сета для ЗПТ и картриджа для PMX – гемоперфузии в соответствии с модификацией аппарата;
 - промывка контура крови, картриджа для селективной сорбции эндотоксина;
 - подключение пациента к аппарату;
 - выполнение основных и дополнительных назначений;
 - отключение PMX картриджа и его утилизация;
 - продолжение ЗПТ и/или другой экстракорпоральной терапии.

В связи с тем, что состояния пациентов, которым планируется выполнение гемоперфузии с полимиксином В, определяется множественными органными дисфункциями, и требует поддержки жизненно-важных функций организма, данную процедуру следует выполнять в условиях отделений анестезиологии и реанимации, реанимации и интенсивной терапии. Процедуру выполняет врач анестезиолог-реаниматолог и медицинская сестра-анестезист.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса // *Общая реаниматология*. - 2015. – Т. 11, № 5. – С. 45-66.
- [2] Боровкова Н.В., Александрова И.В., Хватов В.Б. и др. Иммуномодулирующий эффект экстракорпоральной гемокоррекции у больных с хирургическим сепсисом // *Анестезиология и реаниматология*. – 2009. – No 3. – С. 37–40.
- [3] Ватазин А.В., и соавт. Селективная адсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе. М.; 2011: 132.
- [4] Вельков В.В. Пресепсин — новый высокоэффективный биомаркер сепсиса // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2012; № 2 (42): 56–62.
- [5] Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной диагностике. *Клинико-лабораторный консилиум*. Научно-практический журнал. Ч.1. 2008; 1: 46–52.
- [6] Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной диагностике. *Клинико-лабораторный консилиум*. Научно-практический журнал. Ч.2. 2009; 1: 34–48.
- [7] Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б.. Сепсис: клинко-патофизиологическая концепция, диагностика и интенсивная терапия. *Consilium Medicum*. Хирургия. (Прил.) 2017; 7.1: 8-14
- [8] Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б., Бражник Т.Б., Сергеева Н.А. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // *Инфекции в хирургии*. – 2007. – Т. 5. – No 1. – С. 17–24.
- [9] Гипоксия критических состояний. Под ред. Г.А.Рябова. М. : Медицина, 1988. С.288.
- [10] Зимин В.Ю.; Селективная сорбция эндотоксина в комплексном лечении больных тяжелым сепсисом. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 5: 65–69.
- [11] Копицина М.Н., Морозов А.С., Бессонов И.В., Писарев В.М. Методы определения бактериального эндотоксина в медицине критических состояний. *Общая реаниматология* - 2017; 13(5): 109-120
- [12] Кулабухов В.В., Чижов А.Г., Кудрявцев А.Н., Селективная липополисахаридная гемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии грамотрицательного сепсиса. *Неотложная медицина*. 2010; 3: 60–65
- [13] Мороз В.В., Голубев А.М. Сепсис: принципы диагностики. *Общая реаниматология* 2013; 9 (6): 5-7. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной диагностике. *Клинико-лабораторный консилиум*. Научно-практический журнал. Часть 1. 2008; 6: 46–52.
- [14] Морозов А.С., Бессонов И.В., Нуждина А.В., Писарев В.М. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор) // *Общая реаниматология*. 2016. №6.
- [15] Плющ М.Г., Самсонова Н.Н., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Ярустовский М.Б. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах. *Инфекции в хирургии* № 2 2011: 27-31.
- [16] Попок З.В. Селективная сорбция эндотоксина в комплексной интенсивной терапии у больных после кардиохирургических операций: дисс. канд. мед. Наук М., 2011: 111–116. 468 с.

- [17] Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н., Смоленск 2007.
- [18] Рогальская Е.А. Диагностическое и прогностическое значение современных биохимических маркеров септических осложнений у больных после операций на сердце и сосудах. (автореф. дис. канд. мед. Наук); РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ. – М., 2017. – 24 с.
- [19] Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. с соавт. Инфекции в ОРИТ России: Результаты национального многоцентрового исследования // КМАХ. 2011. №4.
- [20] Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. Под ред. Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовского. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2016.
- [21] Ушакова Н.Д., Кит О.И., Маслова А.А., Меньшина А.П. Экстракорпоральная детоксикация при абдоминальном сепсисе у онкологических больных. Общая реаниматология.- 2018, 14(2): 25-34
- [22] Хватов В. Б., Боровкова Н. В., Александрова И. В., Рей С. И., Ильинский М. Е., Абакумов М. Ш., Хубутин М. П., Перцев А. С., Методы определения бактериального эндотоксина в медицине критических состояний (обзор). Общая реаниматология. 2017; 13(5), 109-120
- [23] Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. Общая реаниматология. 2009; 6: 83–87.
- [24] Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. // Общая реаниматология. 2012г.:8(4):30-40
- [25] 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.
- [26] Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плющ М.Г. Эффективность применения селективной гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В при комплексном лечении инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2009; 6: 27–34.
- [27] Ярустовский М.Б., Самсонова Н.Н., Рогальская Е.А., Климович Л.Г., Плющ М.Г., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., Ниязатов А.А. Экспресс-диагностика уровня эндотоксемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология. 2013; 3: 25-29.
- [28] 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.
- [29] Antonelli M et al. Polymyxin B hemoperfusion in septic shock: just look at the evidence! Intensive Care Med (2015) 41:1731-2
- [30] Antonelli M, Fumagalli R, Cruz DN et al.; EUPHAS Study Group: PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. Contrib Nephrol 2010;167:83–90.
- [31] Claire-Del Granado, R., Macedo, E. et al. Anticoagulation, delivered dose and outcomes. Hemodial Int, (2014) 18: 641-649. doi:[10.1111/hdi.12157](https://doi.org/10.1111/hdi.12157)

- [32] Cruz DN, de Cal M, Piccinni P, Ronco C: Polymyxin-B hemoperfusion and endotoxin removal: lessons from a review of the literature. *Contrib Nephrol* 2010;167:77–82.
- [33] Cutuli S, Artigas A., Fumagalli R., Ronco C., Antonelli M. et al. The EUPHAS 2 Collaborative Group Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann. Intensive Care* (2016) 6:77
- [34] De Rosa S, Villa G, Ronco C. The golden hour of polymyxin B hemoperfusion in endotoxic shock. The basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis. *Artif Organs*. 2019; 00:1-3.
- [35] Foster D.M., Derzko A.N., Keffer J.H. Can sepsis be better defined? Contribution of a novel assay for endotoxin. *Clin. Microbiol. Newslet.* 2004; 26 (3): 17-21. DOI: 10.1016/S0196-4399(04)90010-4
- [36] Hira Iftikhar, Chengda Zhang, Girish Balachandran Nair. Role of Respiratory Pathogens in Disease Outcomes in Hospitalized Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest*, 2018; 154 (4): 445A DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.405
- [37] Instruction for use of Toraymyxin, Toray Medical Co., Ltd.
- [38] Klein D.J., Foster D., Schorr C.A. et al. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 218.
- [39] Klein D.J., Foster D., Walker P.M. et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial *Intensive Care Medicine*, 2018, pp 1–8.
- [40] Kojika M., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores // *Med. Postgrad.* 2010; 48: 46–50.
- [41] Kulabukhov V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52: 1024 –1025.
- [42] Kulabukhov V., Chizhov A. The use of a novel technique for adsorption of lipopolysaccharide in combined therapy of patients with severe gram negative sepsis. Grenada. Spain: 28th Internat. Symp on Intensive Care and Emergency Medicine. 2008: 78.
- [43] Kumagai T, Takeyama N, Yabuki T et al., Apheresis of activated leukocytes with an immobilized polymyxin B filter in patients with septic shock, *Shock*, vol. 34, no. 5, pp. 461–466, 2010.
- [44] Kushi H., Miki T., Okamoto K. et al. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation, *Critical Care*, vol. 9, no. 6, pp. R653– R661, 2005.
- [45] Lee C.T., Tu Y.K., Yeh Y.C. et al; Behalf of the NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR). Effects of polymyxin B hemoperfusion on hemodynamics and prognosis in septic shock patients. *J. Crit. Care.* 2018; 43:202–206.
- [46] Marshall J., Foster D., Vincent J. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study // *J. Infect. Dis.* - 2004. - Vol. 190. - P. 527-534.
- [47] Monti G, Terzi V, Mininni M et al. Polymyxin B hemoperfusion in high endotoxin activity level septic shock patients. *Critical Care* 2008; 12(Suppl 2):P458, DOI: 10.1186/cc6679.

- [48] Murugan R., Karajala-Subramanyam V., Lee M. et al.; Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) investigators. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int.* 2010; 77 (6): 527–535.
- [49] Nishibori M, Takahashi H.K, Katayama H. et al., “Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column, *Acta Medica Okayama*, vol. 63, no. 1, pp. 65–69, 2009.
- [50] Novelli G, Rossi M, Poli L et al. Valutazione precoce dell’endotossinemia in pazienti affetti da sepsi nel periodo post operatorio mediante lo spectral’s EAA™ endotoxin activity assay XXXIII Congresso nazionale SITO, Milano 13-15 Dicembre 2009.
- [51] Ono S., Kimura A., Hiraki S. et al., Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers, *Surgery*, vol. 153, no. 2, pp. 262–271, 2013.
- [52] Ono S., Tsujimoto H., Matsumoto A. et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber, *American Journal of Surgery*, vol. 188, no. 2, pp. 150–156, 2004.
- [53] Payen D.M. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* (2015) 41:975-84
- [54] Popov D.A., Ovseenko S.T., Vostrikova T.Yu. Procalcitonin as a predictor of bacteremia in the postoperative period of cardiac patients // *Anesthesiology and Reanimatology*. – 2014. – No 2. – P. 4–9.
- [55] Rietschel E.T., Kirikae T., Schade F.U. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function // *FASEB J.* — 1994. — Vol. 8. — P. 217–225.
- [56] Ronco C., D’Intini V., Bellomo R. et al. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 2: 87–91.
- [57] Ronco C., Piccini P., Rosner M.H. Эндотоксемия и эндотоксический шок. Патогенез, диагностика и лечение. – М.: Издатель Балабанов И.В., 2012
- [58] Shimizu T., Miyake T., Tani M. History and current status of polymyxin B immobilized fiber column for treatment of severe sepsis and septic shock. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2017; 1 (2): 105–113.
- [59] Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Т. 315. – №. 8. – С. 801-810).
- [60] The Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in the Abdominal Sepsis 2 (EUPHAS2) Collaborative Group. Polymyxin B hemoperfusion in clinical practice: the picture from an unbound collaborative registry. *Blood Purif.* 2014;37 Suppl 1:22-25.
- [61] Toshiaki Iba & David J. Klein. The wind changed direction and the big river still flows: from EUPHRATES to TIGRIS. *Journal of Intensive Care*, volume 7, Article number: 31 (2019)
- [62] Zagli G, Bonizzoli M, Spina R et al. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anesthesiol.* Jun;76(6):405-12. Epub 2010 Apr 12. PubMed PMID: 20473253. [60]

Схема 2

De Rosa S, Villa G, Ronco C.

The golden hour of polymyxin B hemoperfusion in endotoxic shock.

The basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis.

Artif Organs. 2019; 00:1-3.

<p>1. Комплексное исследование крови пациента (при поступлении в ОРИТ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Микробиологическое исследование крови (посевы) • Биохимическое исследование крови • Функциональные печеночные тесты • Коагуляция • Газовый состав крови, КОС • Лактат крови <p>Критерии KDIGO</p>
<p>2. Диагностические критерии шока (первые 4 часа нахождения в ОРИТ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Лактат > 2 ммоль\л • VIS > 15 • SOFA score > 10 • Прокальцитониновый тест • EAA > 0,6 <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • EAA < 0,6 + положительный посев на грамм минус инфекцию
<p>3. ЭНДОТОКСИНОВЫЙ ШОК ПОДТВЕРЖДЕН</p>	

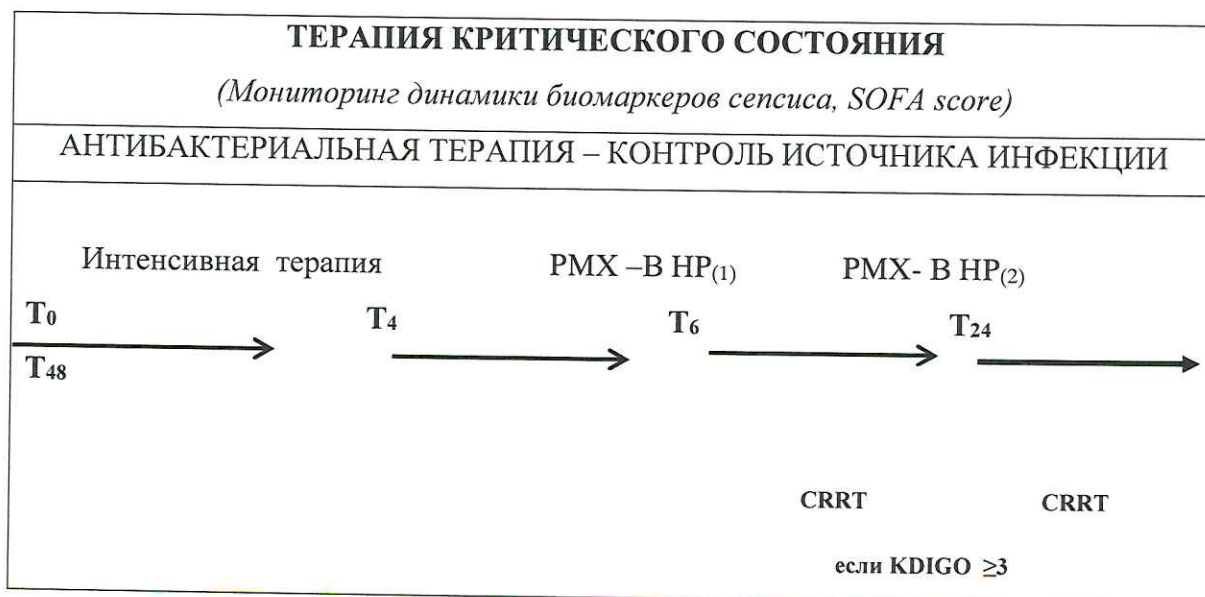


Схема 3

ЕАА и Toraymixin – алгоритм применения в Италии

(G.Guadagni и P. Bragano)

ШОК ВСЛЕДСТВИЕ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА	ШОК ВСЛЕДСТВИЕ СЕПСИСА ИЗ ИНОГО ИСТОЧНИКА
--	--

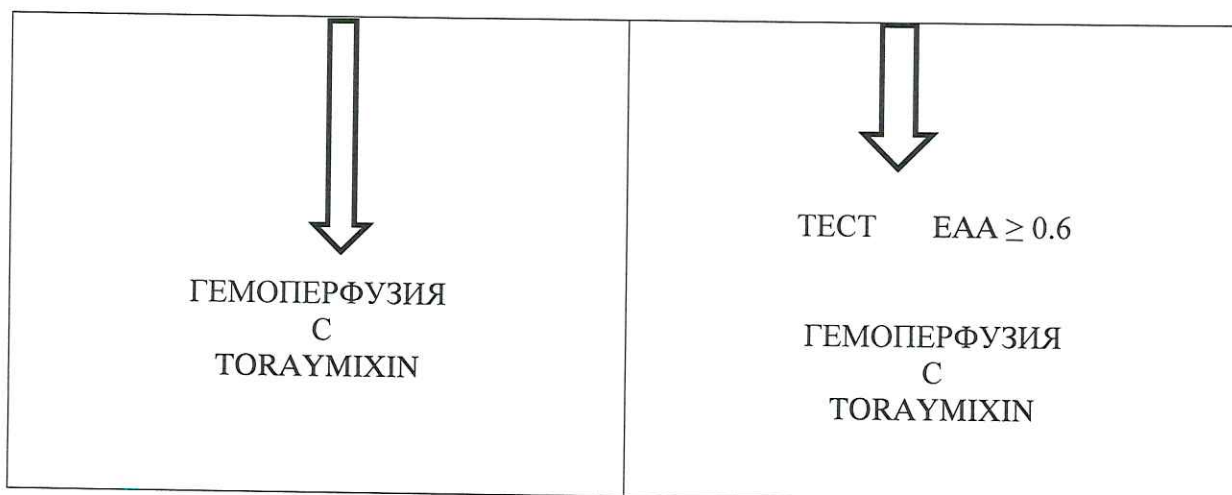
(потребность в вазопрессорах в течение не менее 6 часов)

- Контроль источника инфекции
- Адекватные реанимационные мероприятия (инфузионно-трансфузионная и вазопрессорная терапия)
- Ранняя антибактериальная терапия (антибиотики)



Ухудшение состояния пациента в первые 6-12 часов после хирургического вмешательства с наличием по меньшей мере 2 следующих клинико-лабораторных симптомов:

- ✓ Увеличение потребности в вазопрессорах
- ✓ Уровень лактата > 3 ммоль\л
- ✓ ОПЛ (p_aO_2/FiO_2) < 300 мм.рт. ст)
- ✓ Уменьшение экскреции мочи (отрицательный диурез)
- ✓ Увеличение SOFA на 2 пункта



Приложение 1. Исследование эндотоксина в крови включено в следующие стандарты медицинской помощи:

№ приказа	Стандарт
Приказ МЗ РФ №669 от 25.10.2007 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с перитонитом
Приказ МЗ РФ №659 от 19.10.2007 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным стрептококковой септициемией, другой септициемией, кандидозной септициемией
Приказ МЗ РФ №699 от 13.11.2007 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с острым панкреатитом
Приказ МЗ РФ №733 от 01.12.2005 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием гортани
Приказ МЗ РФ №374 от 22.05.2006 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием ротоглотки
Приказ МЗ РФ №374 от 22.05.2006 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием грушевидного синуса
Приказ МЗ РФ №377 от 22.05.2006 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием основания языка, злокачественным новообразованием других и неуточненных частей языка
Приказ МЗ РФ №378 от 22.05.2006 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием дна полости рта
Приказ МЗ РФ №379 от 22.05.2006 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием нижней части глотки
Приказ МЗ РФ № 371 от 22.05.2006 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием околоушной слюнной железы, злокачественным новообразованием других и неуточненных больших слюнных желез
Приказ МЗ РФ № 778 от 20.11.2006 г.	Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием гортани (при оказании специализированной помощи)
Приказ МЗ РФ, № 816н от 09.11.2012 г.	Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при псевдотуберкулезе и иерсиниозе средней степени тяжести
Приложение к приказу МЗ РФ № 1370н от 24.12.2012 г., № 26845 от 06.02.2013 г.	Стандарт специализированной медицинской помощи детям при брюшном тифе тяжелой степени тяжести
Приложение к приказу МЗ РФ № 1369н от 24.12.2012 г., № 26972 от 11.02.2013 г.	Стандарт специализированной медицинской помощи детям при брюшном тифе средне-тяжелой степени тяжести
Приложение к приказу МЗ РФ № 1379н от 24.12.2012 г., № 27131 от 15.02.2013 г.	Стандарт специализированной медицинской помощи детям при амебиазе средней степени тяжести
Приложение к приказу МЗ РФ № 1265н от 20.12.2012 г., № 27332 от 26.02.2013 г.	Стандарт специализированной медицинской помощи детям при диарее и гастроэнтерите, предположительно инфекционных, средней степени тяжести
Приложение к приказу МЗ РФ № 1374н от 24.12.2012 г., № 27783 от 20.03.2013 г.	Стандарт специализированной медицинской помощи детям при амебиазе тяжелой степени тяжести