

# МУЛЬТИОРГАННАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ/ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

А. Ф. Ямпольский

Краевой нефрологический центр, Краснодар

## Multiple Organ Maintenance/Replacement Therapy

A. F. Yampolsky

Territorial Nephrology Center, Krasnodar

Представлен обзор данных о новых и комбинированных методах поддерживающей/заместительной терапии, используемых для лечения полиорганной недостаточности/дисфункции, в том числе и септического происхождения. Основой применения этой группы методов лечения является новая идеология использования известных ранее и вновь разработанных методов эфферентной терапии, которая позволяет существенно улучшить результаты лечения у наиболее тяжелого контингента больных в отделениях интенсивной терапии.

The paper reviews data on novel and combined maintenance/replacement therapies used to treat multiple organ failure/dysfunction, including those of septic origin. The basis of using these treatments is a new ideology of applying the earlier known and newly developed methods of efferent therapy that substantially improves the results of treatment in most seriously ill patients at intensive care units.

Настоящий обзор посвящен замещению и поддержке почечных функций с помощью современных комбинированных экстракорпоральных технологий, в первую очередь, у больных с мультиорганной недостаточностью/дисфункцией. Поводом к написанию его стали три общезвестных факта:

- полиорганная недостаточность и сопутствующая ей очень высокая летальность — наиболее сложная проблема в практике реаниматолога;
- методы органной поддержки и замещения с каждым годом приобретают все большее значение в терапии этих состояний, а комбинированные технологии позволяют принципиально улучшить результаты органного протезирования/поддержки в комплексе интенсивной терапии критических состояний;
- дефицит средств, квалифицированного персонала и высокие текущие нагрузки приводят к тому, что в повседневной практике интенсивной терапии используются только наиболее простые и наименее дорогостоящие технологии, соответственно, и их эффективность существенно снижается.

По нашему мнению, создание специализированных реанимационных структур и широкое знакомство практических врачей с лучшими результатами отечественных и зарубежных исследователей — наиболее естественный путь к внедрению сложных современных технологий интенсивной и поддерживающей/заместительной терапии.

Полиорганная недостаточность (ПОН) была впервые описана в середине 70-х годов А. Е. Ваце [1].

Полиорганная недостаточность стала ведущей причиной летальности, достигающей 65–90%, поэтому методы предупреждения её развития являются ключевыми в лечении пациентов в критических состояниях [2, 3].

Полиорганная недостаточность/дисфункция является не только наиболее частой причиной смерти у пациентов отделений интенсивной терапии, но и дает максимально высокую оценку тяжести состояния больных в различных оценочных и прогностических шкалах. Эти больные нуждаются в одном или чаще нескольких видах жизнеобеспечивающей терапии, в т.ч. инфузии вазоактивных препаратов, механической вентиляции легких, экстракорпоральной терапии (гемодиализе, экс-

тракорпоральной мембранной оксигенации крови (ЭКМО) [4] и др.), механической поддержке сердца (ВАБК).

Исследование А. Alarabi [5] продемонстрировало необходимость респираторной поддержки при ПОН в 90% случаев.

Самой частой причиной ПОН являются сепсис и септический шок [6].

Острая почечная недостаточность — только один акт трагедии под названием ПОН.

Хорошо известно, что увеличение числа органов, вовлеченных в последовательно развивающуюся полиорганную недостаточность/дисфункцию, приводит к росту летальности, тесно связанной с проблемой тяжести состояния [7].

Как показывает мировая практика и наш собственный опыт, для лечения изолированной острой почечной недостаточности (ОПН) вполне достаточно интермиттирующего гемодиализа, частота и продолжительность которого определяется скоростью катаболизма белка или различных вариантов перитонеального диализа (что диктуется конкретной клинической ситуацией), либо продолжительной гемофильтрацией с незначительными (28–30 мл/кг/час) объемами фильтрации/замещения субститутом, т.е. различных вариантов продолжительной почечной заместительной терапии (CRRT).

Что же мы можем предложить для лечения мультиорганной недостаточности/дисфункции?

В настоящее время для решения этих задач разработан комплекс технологий, получивший название мультиорганной заместительной/поддерживающей терапии (MORT/MOST).

Если пациенту необходимо замещение только одного органа — почек, достаточно использовать почечную заместительную терапию (RRT), но если требуется замещение или поддержка нескольких органов и/или систем, необходимы показания, технические и технологические средства, которые позволят реализовать мультиорганную заместительную/поддерживающую терапию.

Что же общего имеют жизненно важные органы и системы, являющиеся «мишенями» ПОН с одной стороны и методы экстракорпоральной терапии, с другой стороны? — конечно, кровь. Значит именно кровь и может быть тем самым предметом воздействия заместительных/поддерживающих технологий. И такой подход должен иметь, и имеет успех.

**Динамика параметров альбумина и маркеров интоксикации  
у больных с полиорганной недостаточностью ( $M \pm m$ )**

Показатель до и после процедуры	Значения показателей при различных методах заместительной терапии		
	гемодиализ ( $n=17$ )	гемодиализация ( $n=38$ )	гемофильтрация ( $n=15$ )
BSMM, у. е.			
до процедуры	885,0 $\pm$ 124,98	1158,6 $\pm$ 118,55 <sup>#</sup>	1344,5 $\pm$ 361,33 <sup>##</sup>
после процедуры	552,7 $\pm$ 138,3*	679,5 $\pm$ 85,04	583,5 $\pm$ 235,47 <sup>#</sup>
$\beta_2$ -микро-глобулин, мг/л			
до процедуры	24,33 $\pm$ 5,43	22,72 $\pm$ 4,20 <sup>#</sup>	23,15 $\pm$ 4,17 <sup>#</sup>
после процедуры	11,70 $\pm$ 3,30 <sup>#</sup>	11,77 $\pm$ 2,49 <sup>##,*</sup>	15,55 $\pm$ 0,92 <sup>##,*</sup>
Альбумин плазмы, г/л			
до процедуры	29,50 $\pm$ 2,03	26,63 $\pm$ 2,97 <sup>#</sup>	30,00 $\pm$ 1,31 <sup>##</sup>
после процедуры	29,25 $\pm$ 1,96	26,25 $\pm$ 3,08 <sup>#</sup>	30,00 $\pm$ 1,41 <sup>##</sup>
ЭКА, г/л			
до процедуры	15,40 $\pm$ 0,82	12,28 $\pm$ 2,71 <sup>#</sup>	11,50 $\pm$ 2,12 <sup>#</sup>
после процедуры	16,82 $\pm$ 1,83	15,07 $\pm$ 2,95 <sup>#</sup>	15,00 $\pm$ 5,66 <sup>##,*</sup>
РСА, %			
до процедуры	52,20 $\pm$ 4,03	46,11 $\pm$ 5,03	38,24 $\pm$ 5,32 <sup>##</sup>
после процедуры	57,02 $\pm$ 4,03	57,41 $\pm$ 6,55*	49,47 $\pm$ 16,31 <sup>##,*</sup>

**Примечание.** BSMM — вещества средней молекулярной массы. \* — достоверность полученных изменений на процедурах; #, ## — достоверность межгрупповых отличий ( $p < 0,05$ ) к столбцам 1 и 2.

Как сделать мультиорганную поддержку или замещение более совершенной технологией? Необходима комплексная система, используемая как платформа для различных методов поддерживающей и заместительной терапии, которая может обеспечить решение таких базовых задач, как:

- очищение крови и поддержка почечных функций;
- поддержка гомеостатического баланса;
- поддержка сердечной деятельности и сохранение гидроионного баланса;
- детоксикация и поддержка печени;
- протекция и поддержка легких;
- иммуномодуляция и эндотелиальная защита и поддержка;
- экстракорпоральная терапия сепсиса.

Исследования последних лет убедительно доказали, что разнообразные экстракорпоральные методы, диффузионные и конвективные, пролонгированные и интермиттирующие, способны обеспечить эффективное очищение крови [8]. Очевидно, высокообъемные гемофильтрация (HVHF) и гемодиализация (HVDHF) наиболее эффективны для очищения крови от водорастворимых метаболитов и токсинов.

Современные экстракорпоральные методы обеспечивают увеличение эффективной концентрации альбумина (ЭКА) за счет удаления гидрофобных компонентов эндотоксемии, улучшая, таким образом, его транспортные функции и собственно детоксикационные возможности (табл. 1), что подтверждается ростом резерва связывания альбумина (РСА).

Важно и другое — раньше мы имели несколько технологий, позволяющих реализовать какой-то вид терапии. Сегодня разработаны множество технологий для осуществления различных, в том числе комбинированных, методов лечения. Широкий спектр эффективности очищения крови современными экстракорпоральными методами позволяет индивидуализировать лечение.

Рассмотрим современные возможности замещения/поддержки жизненно важных органов и систем.

Какую помощь можно предложить пациенту с сердечной недостаточностью/дисфункцией?

Проблемы этих пациентов обусловлены гипергидратацией, дилатацией миокарда, диастолической дисфункцией. Наиболее частые причины сердечной недостаточности — снижение контрактильности или дилатация сердца, приводящие к снижению его ударного объема.

В этих случаях оптимальными экстракорпоральными методами являются медленная продолжительная ультрафильтрация (SCUF) или низкообъемная гемофильтрация (LVHF) с

мониторингом ОЦК. Именно SCUF и LVHF позволяют улучшить гемодинамику и контрактильность миокарда [9]. Существует несколько причин, обуславливающих это:

- уменьшение общего объема жидкости в сочетании с поддержанием оптимального ОЦК;
- нормализация давления наполнения полостей сердца;
- снижение пред- и постнагрузки;
- модуляция ренин-ангиотензиновой системы;
- удаление значительных количеств вазоактивных пептидов.

Еще одна важная проблема у больных с сердечной дисфункцией — нормализация водно-электролитного обмена. Почти все нарушения баланса натрия могут быть скорректированы уменьшением или увеличением употребления свободной воды. Некоторые электролитные нарушения могут быть скорректированы медикаментозно, но для лечения угрожающих жизни или рефрактерных к медикаментозной терапии нарушений, методом выбора является гемофильтрация (HF). Существенно важным аспектом HF является возможность диссоциировать количество удаляемой воды и натрия, что позволяет нормализовать концентрацию плазменного натрия и соотношения пулов жидкостей в организме.

Искусственная (механическая) вентиляция легких (ИВЛ) — одна из лучших технологий органного протезирования, особенно с учетом современной техники и разработанных режимов вентиляции. Однако, в части случаев, этого бывает недостаточно, даже с использованием высокого давления на вдохе и высокой концентрации кислорода. К тому же такие режимы ИВЛ могут быть травматичными и токсичными для легких. В первую очередь речь идет о больных с острым повреждением легких (ALI), нуждающихся в дополнительной экстракции углекислоты.

Основной идеей экстракорпоральной легочной поддержки (ECLS) у пациентов с ALI является удаление газов без возможной баротравмы легких. Для решения таких задач можно рекомендовать систему «Decarbonizer», состоящую из диализатора и оксигенатора, включенных последовательно в экстракорпоральный контур, с возможностью контроля объемного кровотока, потока диализирующей жидкости и давления кислорода. Система позволяет, в первую очередь, удалять углекислоту, а также улучшать газообмен в легких, уменьшая при этом отек стенок альвеол и степень локальной гипоксии. Система может использоваться в сочетании с традиционной и инвазивной ИВЛ.

Особый вклад в печальную статистику ПОН вносит печеночный компонент этого синдрома.

Таблица 2

Общая концентрация альбумина, активность ферментов (АсАТ, АлАТ), количество тромбоцитов и протромбиновый индекс у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью (медиана, 25 и 75 персентили)

Показатель	Значения показателей в различные сутки наблюдения				
	0	1-е	3-и	5-е	7-е
ОКА, г/л	34 (25–35)	33 (32–33)	37 (33–42) <sup>0,1</sup>	39 (34–41) <sup>0,1</sup>	44(36–46) <sup>0,1,3,5</sup>
АсАТ, мккат/л	24,1 (21,0–27,7)	7,2 <sup>0</sup> (6,5–8,4)	2,05 <sup>0,1</sup> (1,28–3,85)	0,97 <sup>0,1,3</sup> (0,87–1,94)	1,1 <sup>0,1,3</sup> (1–2,18)
АлАТ, мккат/л	40,5 (32,9–41,7)	28,33 <sup>0</sup> (24,8–29,2)	4,75 <sup>0,1</sup> (4,08–8,23)	4,51 <sup>0,1</sup> (3,71–4,95)	3,15 <sup>0,1,3,5</sup> (3,05–3,55)
Тромбоциты, тыс.	58 (33–97)	82 (45–146)	156 <sup>0,1</sup> (92–225)	199 <sup>0,1,3</sup> (149–307)	241 <sup>0,1,3,5</sup> (49–302)
Протромбиновый индекс, %	26 (19–58)	57 <sup>0</sup> (45–86)	68 <sup>0</sup> (52–88)	84 <sup>0,1</sup> (79–88)	81 <sup>0,1</sup> (78–86)
APACHE III, балл	112 (57,1–115,3)	61,57 <sup>0</sup> (47–73,92)	29,2 <sup>0,1</sup> (23,56–36,22)	—	7,86 <sup>0,1,3</sup> (6,85–20,96)

Примечание. ОКА — общая концентрация альбумина. <sup>0,1,3,5</sup> —  $p < 0,05$  к соответствующим суткам лечения.

Таблица 3

Показатели скорости катаболизма белка, тяжести состояния по шкале APACHE III и соответствующей летальности у больных с ОПН и ПОН

Параметры	СКБ < 1,7 г/кг/сут	СКБ ≥ 1,7 г/кг/сут
Общий белок (г/л)	61,21±1,59	58,27±1,87
Сывороточный альбумин (г/л)	29,07±1,80	26,91±1,99
СКБ (г/кг/сут)	1,06±0,09	2,45±0,22
APACHE III (балл)	57,07±5,04	72,27±6,22
Летальность (%)	36	82

Печень выполняет две основные группы функций:

- секреции (гормонов, белков, факторов коагуляции) и
- детоксикации, основанной на трансформации конечных продуктов метаболизма, гидрофобных и связанных с белками, в гидрофильные соединения, которые могут быть экскретированы почками.

Если у пациента развивается печеночная недостаточность или дисфункция, не трансформируемые и не удаляемые вещества накапливаются в крови. Казалось бы, вполне естественным в этих случаях использовать ГД или ГДФ для обеспечения детоксикации и печеночной поддержки. Однако, как показывает практика и многочисленные исследования, ни ГДФ, ни тем более ГД не обеспечивают достаточную детоксикацию и печеночную поддержку, не говоря уже о замещении функций печени.

Идеальная система для протезирования детоксицирующих функций печени, по мнению R. Bellomo [10], должна работать на потоке крови в пределах 600–800 мл/мин и иметь возможность удалять жирорастворимые, водорастворимые и связанные с белками метаболиты и токсины в очень широком спектре. Обеспеченный клиренс этих веществ должен составлять не менее 600–700 мл/мин, что невозможно обеспечить ГД или ГДФ.

К сожалению, пока что таких систем не существует. Но созданы и используются в клинической практике, в первую очередь, для лечения печеночной и печеночно-клеточной недостаточности, устройства как с метаболической активностью — клеточные биореакторы, например «Модуляр» — экстракорпоральная печеночная система (MELS), и без метаболической активности, такие как молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система (MARS) и Prometheus.

Основой системы Prometheus является плазмофильтр Albuflow, позволяющий отсекаать белковые молекулы на уровне альбумина в «альбуминовый» контур. Последний включает массообменник с адсорбентом и ионообменной смолой, на которых происходит очищение альбумина, лигандизированного с токсичными метаболитами.

Другая система — MARS [11] использует в качестве диализирующей жидкости донорский альбумин, который через полупроницаемую мембрану особого гемофильтра MARS-flux захватывает токсичные лиганды. Эти вещества затем фиксируются на поверхности гранул сорбента и катионообменной смолы, включенных в контур альбумина. Последним этапом системы является гемодиализ или гемодиализация, которые кроме детоксикации вносят значимый вклад в коррекцию осмолярности, электролитов, КОС, гидратации.

По материалам нашего исследования [12] основными эффектами «альбуминового» диализа является купирование цитолиза гепатоцитов и быстрая стабилизация собственной функции печени к 1–3-м суткам после процедуры. Это подтверждается достоверным и значимым снижением балльной оценки тяжести состояния по шкале APACHE III (некоторые данные приведены ниже в табл. 2). Летальность у больных с печеночной и печеночно-клеточной недостаточностью снизилась с 40 до 27,3% при использовании «альбуминового диализа» в комплексе интенсивной терапии.

MELS — «Modular extracorporeal liver support» — экстракорпоральная система печеночной поддержки, отличается наличием клеточного модуля — центрифуги, содержащей живые печеночные клетки донорской печени.

MELS позволяет обеспечить улучшение неврологического статуса, элиминацию неконъюгированного билирубина (клиренс 20–40 мл/мин), ароматических аминокислот, некоторых цитокинов, снижение концентрации сывороточного аммиака.

Гиперметаболизм, обусловленный и провоцируемый, в том числе, и гипертермией, успешно корригируется у пациентов с MODS/MOF при проведении ГФ/ГДФ, изменением температуры субституата и/или диализата.

Скорость катаболизма белка (СКБ) у пациентов с ПОН является объективным критерием для оценки характера белкового метаболизма и адекватности мембранных эфферентных методов, доступна для широкого использования в практике интенсивной терапии, позволяет избежать типичных ошибок в выборе протоколов и методов эфферентной терапии [13] (табл. 3).

Управляемая нормотермия позволяет снизить летальность в этой группе больных на 7–10%, обеспечивая негативный или нейтральный термальный энергетический баланс, что особенно важно при тяжелой гипо- и гипертермии.

Обратимся теперь к проблеме применения экстракорпоральной терапии при сепсисе. Сепсис обусловлен избытком в системе циркуляции продуктов, которые в норме проявляют аутокринный или максимум, паракринный эффект. Когда эти вещества начинают проявлять эндокринный эффект, мы получаем настоящую цитокиновую бурю.

R. Bellomo [14] предположил, что сепсис может иметь несколько вариантов, сходных с синдромом хронической уремии (см. схему).

Это сходство может быть использовано как для подтверждения «гуморальной теории» сепсиса, так и для обоснова-

Признак	Уремия	Сепсис
Органные дисфункции, индуцированные токсемией	+	+
Индуцированное токсемией диссеминированное воспаление	+	+
Медиаторы токсемии неизвестны доподлинно и полностью	+	+
Экстракорпоральная элиминация используется и клинически эффективна	+	?

ния использования экстракорпоральных технологий в комплексе интенсивной и поддерживающей/заместительной терапии.

Очень часто пациенты, имеющие сепсис и, соответственно, активированный цитокиновый каскад, имеют и условия для развития ОПН.

Имеющийся у септических больных выброс цитокинов, активация моноцитов и адгезия лейкоцитов в совокупности с дисбалансом эндотелинов, лейкотриенов, тромбоксанов и оксида азота приводят к эндотелиальной дисфункции. Следующие за этими изменениями снижение «эффективной» волеми и потеря ауорегуляции в почках, нарушение соотношения внутрипочечного и общего кровотока и снижение концентраций  $O_2$  приводят к гипоперфузии и гипоксии в поверхностных отделах мозгового слоя. Соответственно, когда развивается септический шок, острая почечная недостаточность идет следом!

Не удивительно, что в клинической практике лечение для очищения крови при острой почечной недостаточности (ГФ, ГДФ) часто применяется у септических больных. Может быть экстракорпоральные методы лечения дают эффект и в купировании септического процесса?

В 1995 году были получены данные о значимом для системных эффектов клиренсе цитокинов. Выяснилось, что можно удалять некоторые медиаторы, но не было понятно, как этим воспользоваться.

Идея удаления этих веществ для излечения септических пациентов была очень соблазнительной, особенно как способ мультиорганной поддержки.

Позднее были апробированы технологии больших объемов эксфузии и увеличения проницаемости мембраны.

A. Davenport 2004 [15] обнаружил, что септические пациенты получают преимущество в выживаемости при более высоких объемах эксфузии и возмещения на процедуре гемофильтрации. Кроме того, был обнаружен дозозависимый эффект объемов эксфузии на стабилизацию артериального давления и снижение доз вазопрессоров.

Важным достижением является разработка гемосорбентов, позволяющих элиминировать не только медиаторы, но и эндотоксин. Это массообменники с гемосорбентом «Cytosorb», покрытым полимиксином В и «Alteco LPS». Последний уже был использован для снижения плазменных концентраций медиаторов во время кардиохирургических операций с кардио-пульмональным байпасом и доказал свою эффективность.

Исследованы возможности некоторых комбинированных экстракорпоральных технологий.

Например, использование сорбентов вместе с ГФ/ГДФ для увеличения клиренса медиаторов.

Гемосорбция может применяться как изолированно, так и в комплексе эфферентной терапии с учетом нозологии и состояния больного. При отравлении ядовитыми грибами гемокарбоперфузия может быть эффективной только в случае поступления больного не позднее 2–3-х суток после употребления бледной поганки и при активности АлАТ и АсАТ не превышающей 5 мккат/л [16].

Применение гемосорбции у септических больных после адекватной хирургической санации септических очагов позволяет блокировать фазное течение септического процесса и достаточно быстро перевести его в анаболическую фазу [17].

Характеризуя заместительные методы лечения при печеночной и почечно-печеночной недостаточности, Samir S. Awad [18] дает следующую статистику выживаемости больных с острой почечно-печеночной недостаточностью: гемосорбция и плазмаферез — 35%, гемодиализация и экстракорпоральная перфузия печени — 57%. Как видим, гемодиализация не уступает в эффективности лечению объемным плазмаферезом, обладая при этом гораздо более высокой доступностью метода в клинике.

При изучении эффектов процедуры сочетанной плазмафильтрации — адсорбции было выявлено улучшение системного сосудистого сопротивления и сердечного индекса, рост артериального давления и снижение дозы вазопрессоров.

Кроме того, сочетанная плазмафильтрация-адсорбция и гемодиализация (CPF-A+HDF) позволяет избежать нежелательных потерь, устранить контакт эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов с сорбентом и предупредить сорбент-индуцированную тромбоцитопению.

Обнаружено, что плазма после плазмофильтра и сорбента существенно менее токсична, чем до массообменников, это показывает, что вещества, ингибирующие клетки при сепсисе и ПОН, вероятно, находятся в плазме.

Человеческие моноциты у септических пациентов имеют сниженную способность к продукции цитокинов при стимуляции *in vitro*. Однако не существует единого мнения о том, связано ли это с истощением клеток для продолжения продукции цитокинов или клетки ингибированы высокими концентрациями циркулирующих цитокинов. Соответственно, следует ли стремиться к снижению уровня циркулирующих цитоки-

## Классификация экстракорпоральных методов на основании идентификации молекулярной массы элиминировемых веществ по отношению к молекулам-маркерам

Газообразные вещества	Ионы вода	Низкомолекулярные вещества	Вещества средней молекулярной массы	Низкомолекулярные белки	Крупномолекулярные белки
O <sub>2</sub>	натрий	мочевина	вит. В <sub>12</sub>	инулин	альбумин
CO <sub>2</sub>	калий	креатинин		β <sub>2</sub> -МГ	γ-глобулин
	кальций			α <sub>1</sub> -МГ	
	<500 Д		500—5000 Д	5—45 кД	>45 кД

  

↑	↑	↑	↑	↑	↑
ЭКМО					
Low-flux-гемодиализ, ультрафильтрация					
Перитонеальный диализ					
High-flux-гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация					
Плазмаферез					

Таблица 4

## Шкала выявления органной/системной недостаточности в комплексе ПОН

№ п/п	Орган/система Маркеры недостаточности/значения	Степень недостаточности		
		0 (отсутствует)	1 (поддерживающая терапия)	2 (заместительная терапия)
1	<b>Сердечно-сосудистая</b>			
	1. САД (ммHg) с	> 70	≥70	<70
	2. инфузионной поддержкой и/или допамином (мкг/кг/мин) и/или нитроглицерином (мкг/мин)	Нет	Да	Да
	3. желудочковая тахикардия и/или фибрилляция	Нет	≤20	>20
	4. ***PAR	Нет	Да	Да
		≤10	10,1–20,0	≥20,1
2	<b>Дыхательная</b>			
	1. ЧДД (вдохов/мин)	9–39	≤8 или ≥40 или	—
	2. PaCO <sub>2</sub> (ммHg)	≤49	≥50 или	≥50 при
	3. Дыхание спонтанное/ИВЛ	спонтанное	ИВЛ≥72 часов с РЕЕР 5–10 при FiO <sub>2</sub> ≤0,4	ИВЛ≥72 часов с РЕЕР≥11 при FiO <sub>2</sub> >0,4
	4. PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (ммHg)	>250	250–120	< 120
	5. *AaDO <sub>2</sub> (ммHg)	< 250	250–350	>350
3	<b>Почечная</b>			
	1. СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	>40	40–12	<12
	2. Креатинин (мкмоль/л)	<200	200–500	>500
	3. Диурез (мл/24 часа)	>500	<500	<200
	4. Необходимость в диализе	отсутствует	отсутствует	имеется
4	<b>Печеночная</b>			
	1. Билирубин (мкмоль/л)	<300	300–500	>500
	2. АлАТ (SGOT) (мккат/л)	<5	5–15	>15
	3. Печеночная энцефалопатия	отсутствует	имеется	кома
	4. ****Баллы по Чайльду-Пью	≤6	7–9	≥10
5	<b>РАСК</b>			
	1. тромбоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	>120	120–40	<40
	2. фибриноген (г/л)	>1,8	1,8–0,9	< 0,9
	3. Протромбиновый индекс (%)	>60	60–40	<40
6	<b>Нутритивная</b>			
	1. альбумин (г/л)	>25	24–19	≤18
	2. **потеря массы тела (%/24 часа)	≤0,5	0,5–1,0	≥1,1
	3. **** СКБ (г/кг/24 часа)	≤1,9	2–3,6	≥3,7
7	<b>Иммунная</b>			
	1. лейкоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	>2500	2500–1000	<1000
	2. лимфоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	>800	800–400	<400
	3. IgM (мг/л)	≥0,4	0,39–0,2	≤0,19
8	<b>Церебральная</b>			
	шкала Глазго (баллов)	≥12	11–7	≤6
9	<b>Гематологическая</b>			
	Гемоглобин (г/л)	≥70	69–50	≤49

**Примечание.** \* — AaDO<sub>2</sub> = 713FiO<sub>2</sub> – PaCO<sub>2</sub> – PaO<sub>2</sub>.

\*\* — без учета дегидратации (диуретики, ультрафильтрация).

\*\*\* — PAR (pressure – adjusted heat rate) = ЧСС × ЦВД/САД, где ЦВД в мм Hg, САД = АДД + 1/3 АД пульсового.

\*\*\*\* — СКБ =  $149,7 \times \{U_{r0} \times [(V + \Delta M)/V] - U_{r1} + [(V_m \times U_{gm})/V] / t\} + 0,17$ , где 149,7 — коэффициент, конвертирующий отношение из ммоль/л/мин к уровню катаболизированного белка в г/кг массы тела в сутки; 0,17 — коэффициент обязательных потерь азота через кожу и т. д.; U<sub>r0</sub> — концентрация мочевины в начале исследования; U<sub>r1</sub> — концентрация мочевины в крови через 6–24 часа после начала исследования (ммоль/л); t — время исследования (минут); U<sub>gm</sub> — мочевины мочи (ммоль/л); ΔM — прибавка массы за период времени между исследованиями мочевины (U<sub>r1</sub> и U<sub>r2</sub>) (г); V — объем распределения мочевины — 0,58 от массы тела (М); V<sub>m</sub> — объем мочи (мл) за период исследования.

\*\*\*\*\* — печеночно-клеточная дисфункция по Child-Pugh [21].

нов, или предпочтительнее направить усилия на модуляцию активности моноцитов?

После введения эндотоксина в эксперименте на животных наблюдаются пики концентраций различных веществ, включая про- и противовоспалительные медиаторы.

В рамках гуморальной теории сепсиса предложены два варианта — последовательных и параллельных изменений концентраций про- и противовоспалительных цитокинов. «Последовательная» теория предполагает развитие событий: стимул — начало

системной воспалительной реакции — затем стимуляция встречного противовоспалительного ответа; «параллельная» теория описывает одновременное развитие у больного системного про- и противовоспалительного ответа на стимулирующий фактор.

Как же может выглядеть наиболее продуктивная идея лечения сепсиса?

Если мы блокируем LPS, блокируем TNF, нас все равно постигнет неудача, потому что имеются и другие субстанции, поражающие органые функции.



Таблица 5

## Шкала тяжести состояния и выбор MOST – MORT

Тяжесть состояния в шкалах APACHE II – SOFA	10	15	20	25	30
Шкала MOST – MORT	1	2	3	4	5
Методы экстракорпоральной терапии	RRT	RRT SCUF	RRT SCUF PSS	RRT SCUF PSS LS	RRT SCUF PSS LS CPTS
Летальность (%)	< 20	45–50	70–80	85–90	90–100
Пораженные органы				печень	печень + легкие
		сердце	сердце	сердце	сердце
	почки	почки	почки	почки	почки

Таблица 6

## Аббревиатуры и соответствующие им наименования эфферентных процедур, используемых в англоязычной литературе

CPFA	coupled plasma filtration-adsorption	сочетанная плазмофильтрация-адсорбция
PF-DS	paired filtration-dialysis-sorption	сочетанная фильтрация-диализ-сорбция
LVHF	low volume hemofiltration	низкообъемная гемофильтрация
MVHF	middle volume hemofiltration	среднеобъемная гемофильтрация
HVHF	high volume hemofiltration	высокообъемная гемофильтрация
ECLS	extracorporeal lung support	экстракорпоральная поддержка легких
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System	молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система
PROMETEUS	Selective plasma filtration-adsorption & hemodialysis	Селективная плазмофильтрация – адсорбция и гемодиализ
MELS	«modular» extracorporeal liver support	экстракорпоральная печеночная система
IHD	intermittent hemodialysis	интермиттирующий гемодиализ
DHD	daily hemodialysis	ежедневный гемодиализ
SLED	slow low effective hemodialysis	медленный низкоэффективный гемодиализ
MPS-PT	membrane plasmaseparation – plasma treatment	мембранная плазмосепарация – плазмообмен
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	экстракорпоральная мембранная оксигенация крови
HD	hemodialysis	гемодиализ
HP	hemoperfusion	гемоперфузия (гемосорбция)
RRT	renal replacement therapy	почечная заместительная терапия
HP-HD	hemoperfusion-hemodialysis	гемоперфузия (гемосорбция) – гемодиализ
SCUF	Slow continuous ultrafiltration	медленная продолжительная (постоянная) ультрафильтрация
CVVH	Continuous veno-venous hemofiltration	продолжительная (постоянная) вено-венозная гемофильтрация
CVVHD	continuous veno-venous hemodialysis	продолжительный (постоянный) вено-венозный гемодиализ
CVVHDF	continuous veno-venous hemodiafiltration	продолжительная (постоянная) вено-венозная гемодиализация
HV-CVVH	high volume – continuous veno-venous hemofiltration	высокообъемная продолжительная (постоянная) вено-венозная гемофильтрация
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
CCPD	continuous cyclical-assisted peritoneal dialysis	постоянный аппаратный перитонеальный диализ
NIPD	nocturnal intermittent peritoneal dialysis	ночной прерывистый перитонеальный диализ
TPD	tidal peritoneal dialysis	приливной перитонеальный диализ
BTC	blood temperature control	контролируемая (например, диализом) температура крови
NIMLV	noninvasive mechanical lung ventilation	неинвазивная механическая вентиляция легких

То, что нам нужно — это, по выражению Клаудио Ронко [19], «магический щит» для неселективной блокады всех этих разнообразных субстанций или, по крайней мере, снижения пиковых концентраций медиаторов.

В рамках гипотезы пиковых концентраций, предполагается, что методы ГФ и ГДФ позволяют снизить высокие концентрации не только про-, но и противовоспалительных медиаторов, стабилизируя состояние пациента и нормализуя иммунный гомеостаз.

Если дело обстоит именно так, наша задача заключается не только в замещении органных функций, но в блокировании септического каскада в возможно более ранней фазе развития. Именно использование возможностей MOST/MORT позволяет проводить индивидуальную пролонгированную протективную терапию сепсиса.

Большая часть медиаторов воспалительного каскада укладывается в зону от 5 до 45 кД, что соответствует коэффициентам просеивания гемофильтров и гемодиализаторов, оп-

ределяемым по маркерам: инулин — 5,2 кД,  $\beta_2$ -микроглобулин ( $\beta_2$ -МГ) — 11,8 кД,  $\alpha_1$ -микроглобулин ( $\alpha_1$ -МГ) — 33,0 кД,  $\alpha_1$ -гликопротеин ( $\alpha_1$ -ГП) — 41,0 кД [20].

Для полноценного использования экстракорпоральных технологий, прежде всего, необходимо представить их спектр и возможности. Основываясь на принципиальных особенностях экстракорпоральной терапии, нами предложена схема выбора методов экстракорпоральной терапии по модели молекул-маркеров (см. табл. 4).

Мы знаем, что многие органы и системы вовлекаются в полиорганную недостаточность, в т. ч. септического генеза, приводя к критически высокой летальности. Мы знаем, что эти состояния очень хорошо описываются различными шкалами тяжести состояния. Но в этих шкалах нет места для выбора технологий, которые мы могли бы использовать для экстракорпорального лечения. Ниже представлен упрощенный вариант шкалы выбора возможных вариантов комбинированных экстракорпоральных технологий у

наиболее тяжелого контингента больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью или дисфункцией (см. табл. 5).

Итак, сегодня существует полифункциональная аппаратура, технологии и необходимые компоненты для различных методов экстракорпоральной терапии, в том числе комбинированных методов органного/системного замещения и/или поддержки, некоторые из которых представлены в настоящем сообщении.

Необходимо, чтобы эти технологии нашли более широкое и обоснованное клиническое применение в клинической практике.

В англоязычной литературе используется стандартизованная аббревиатура различных экстракорпоральных методов лечения, часто это не позволяет полноценно использовать такую информацию. Ниже приведена аббревиатура названий некоторых методов с пояснениями на английском и русском языках (см. табл. 6).

## Литература

1. Baue A. B. Multiple, progressive or sequential systems failure: a syndrome of the 1970s. Arch. Surg. 1975; 110: 779–781.
2. Никифоров Ю. В., Лебедева Р. Н., Чудаков И. Е., Грязнов С. В. Внепочечное очищение крови у больных с полиорганной недостаточностью: результаты, прогностические критерии. Анестезиология и реаниматология 1997; 3: 45.
3. Jacobs C. Membrane biocompatibility in the treatment of acute renal failure: what is the evidence in 1996? Nephrology Dialysis Transplantation 1997; 12 (1): 38–42.
4. Bengtsson J., Bake B., Johansson A., Bengtson J. P. End-tidal to arterial oxygen tension difference as an oxygenation index. Acta Anaesth. Scand. 2001; 45 (3): 357–363.
5. Alarabi A., Nystrom S. O., Stahle E., Wikstrom B. Acute renal failure and outcome of continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD) and continuous hemofiltration (CAVH) in elderly patients following cardiovascular surgery. Geriatr. Nephrol. Urol. 1997; 7 (1): 45–49.
6. Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit. Care Med. 2004; 32 (3): 858–873.
7. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P., Zimmerman J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit. Care Med. 1985; 13: 818–829.
8. Ronco C., Bellomo R. Renal replacement methods in acute renal failure. In: Davison A. M., Cameron J. S., Grunfeld J. P. et al. (eds.) Oxford textbook of clinical nephrology. 2nd ed. N. Y.: Oxford University Press; 1998; 2. 1586–1589.
9. Didier J. Continuous hemofiltration in the intensive care unit. Taylor & Francis; 1st ed.; 1997.
10. Ronco C., Brendolan A., Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the treatment of acute renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation 1998; 13 (6): 79–85.
11. Mitzner S. R., Stange J., Klammt S. et al. Albumin dialysis «MARS». Clinical results in extracorporeal treatment of hepatorenal syndrome. Hepatology 1999; 30: 418a.
12. Ямпольский А. Ф., Еремеева Л. Ф. Заместительная терапия при синдроме печеночной недостаточности. Анестезиология и реаниматология 2006; 6: 26–30.
13. Ямпольский А. Ф. Определение скорости катаболизма белка у больных с острой почечной недостаточностью. Учебное пособие. Краснодар; 2005.
14. Bellomo R., Tipping P., Boyce N. Interleukin-6 and interleukin-8 extraction during continuous venovenous hemodiafiltration in septic acute renal failure. Ren. Fail. 1995; 17 (4): 457–466.
15. Davenport A. Replacement and dialysate fluids for patients with acute renal failure treated by continuous veno-venous hemofiltration and/or haemodiafiltration. In: Ronco C., Bellomo R., Brendolan A. Sepsis, kidney and multiple organ dysfunction. Basel: Karger; 2004. 144: 317–328.
16. Ямпольский А. Ф. Алгоритм диагностики и лечения отравлений ядовитыми грибами. Учебное пособие. Краснодар; 2005.
17. Гуревич К. Я., Костюченко А. Л. Современная концепция применения методов эфферентной терапии при эндогенной интоксикации. Эндогенные интоксикации. Тез. Междунар. Симпоз. СПб.: 1994. 89–94.
18. Awad S. S., Rich P. B., Kolla S. et al. Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin. ASAIO Journal 1997; 43: 745–749.
19. Blood purification in intensive care: 2nd international course on critical care nephrology, Vicenza; Proceedings (Contributions to nephrology); Ronco C., Bellomo R., Greca G. L. A. (eds.) Hardcover: S. Karger Publishers; 2001. 132.
20. De-Boer A. W., Schroder C. H., Reddingius R. E. et al. Peritoneal protein loss in children with nephrotic syndrome during peritoneal dialysis. Nephrology Dialysis Transplantation 1998; 13 (9): 2348–2350.
21. Pugh R. N. H., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. British J. Surgery 1973; 60: 649–650.

Поступила 09.04.07