

ВЫБОР РЕЖИМА ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ

А. Н. Кудрявцев, В. В. Кулабухов, А. Г. Чижов

Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27

The Selection Of Hemofiltration Regimen In Sepsis

A. N. Kudryavtsev, V. V. Kulabukhov, A. G. Chizhov

A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia,
27, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 117997, Russia

В статье представлены результаты применения различных режимов высокообъемной гемофильтрации у больных хирургического профиля с сепсисом.

Цель исследования: улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом за счет включения в комплексную интенсивную терапию различных режимов высокообъемной гемофильтрации.

Материалы и методы. Наблюдали 46 больных. У 24-х — проводили интермиттирующую сверхвысокообъемную гемофильтрацию (ИВН) с объемом замещения 100 мл/кг/час в течение 4 часов. У 22-х больных проводили продленную высокообъемную гемофильтрацию (СНВН), доза фильтрации — 50 мл/кг/час, длительность 48 часов.

Результаты. В группе ИВН 28-дневная летальность составила 29,2%, что значительно отличалось от группы СНВН (40,9%, соответственно). В ходе исследования были выявлены противопоказания к проведению ИВН у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м².

Заключение. На основании полученных данных можно полагать, что проведение ИВН показано пациентам с септическим шоком с индексом массы тела менее 25 кг/м². При проведении ИВН у больных с индексом массы тела более 25 кг/м² обязательным условием выполнения процедуры является поддержание скорости кровотока в пределах 320–350 мл/мин, что обеспечивает фракцию фильтрации не более 25% и предотвращает тромбирование гемофильтра. СНВН показана больным с тяжелым сепсисом, выраженностью органной дисфункции более 5,3 балла по шкале SOFA.

Ключевые слова: *тяжелый сепсис; септический шок; высокообъемная гемофильтрация; компоненты системы комплемента; доза ультрафильтрации; режимы гемофильтрации; смертность*

The results of a clinical trial using different high — volume hemofiltration regimens in surgical patients with sepsis is presented.

Objective: improvement the clinical outcomes by inclusion the various regimens of a high-volume hemofiltration in the intensive therapy of patients with sepsis and septic shock.

Materials and methods: The study enrolled 46 patients. Twenty-four patients underwent intermittent very high-volume hemofiltration (IHVH) with a replacement volume of 100 ml/kg/h for 4 hours and 22 patients were provided by continuous high-volume hemofiltration (CHVH) with an ultrafiltration dose of 50 ml/kg/h for 48 hours.

Results. In the IHVH group, 28-day mortality was 29,2% that was significantly differed from that in the CHVH group (40,9%). The investigation revealed that a body mass index of more than 25 kg/m² was a contraindications to IHVH.

Conclusion. There were positive changes in the patient's condition associated with the stabilization of the circulatory system and the normalization of the oxygen-transport function. These changes persisted during and after the IHVH and were similarly observed in the CHVH group. Patients with high body weight (more than 25 kg/m²) required special blood flow velocity regimen (320–350 ml per minute). Maintaining fraction of filtration for less than 25% and preventing thrombosis hemofilter during IHVH was crucial for effective treatment.

Адрес для корреспонденции:

Антон Кудрявцев
E-mail: katerpillar74@gmail.com

Correspondence to:

Mr. Anton Kudryavtsev
E-mail: katerpillar74@gmail.com

Key words: *sepsis; septic shock; high-volume hemofiltration; complement system components; ultrafiltration dose; hemofiltration regimens; mortality*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-43-55

Введение

Согласно современным представлениям сепсис является смертельно опасным патологическим процессом, проявлением которого является органная дисфункция, вызванная системной реакцией макроорганизма на инфекцию. В рутинной клинической практике выраженность органной дисфункции может быть оценена с использованием шкалы SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment – шкала оценки органной дисфункции при сепсисе) [1]. Сепсис объединяет в себе все универсальные механизмы критического состояния: необратимые расстройства метаболизма, интоксикационное повреждение органов и тканей, глобальный иммунологический конфликт. Рядом авторов синдром эндотоксикоза признается ведущим в патогенезе сепсиса [2]. В качестве наиболее характерной токсической субстанции при сепсисе выделяют продукты жизнедеятельности микрофлоры (экзо- и эндотоксины) изменяющие регуляторную систему организма, включающую биогенные амины, нейромедиаторы, тиреоидные и стероидные гормоны, антитела и иммунные комплексы, простагландины, факторы свертывающей и фибринолитической систем. Только соединений, объединенных под понятием «цитокины», можно выделить более 30: интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и т.д. [3]. К данной группе веществ относится и группа белков плазмы крови системы комплемента. Функция системы комплемента – активация процессов фагоцитоза и лизиса клеток (бактериальных и животных), которые атакуются антителами. В норме система комплемента находится в неактивном состоянии. При сепсисе она играет существенную повреждающую роль и характеризуется активацией провоспалительных цитокинов. Компоненты системы комплемента C3, C4 образуются в печени, макрофагах, фибробластах, лимфоидной ткани и коже. В ходе системного ответа на воспаление инфекционного генеза запускается альтернативный путь активации системы. Он отличается тем, что не нуждается в образовании комплекса антиген-антитело и стимулируется бактериальными антигенами, например, липополисахаридами. Активация завершается образованием мембрано-атакующего клеточного комплекса, что определяет массовый лизис не только бактериальных клеток, но и собственных клеток человека, находящихся в «зонах» активного ин-

Introduction

Sepsis is a lethal disease. According to current concept, sepsis is based on organ dysfunction caused by systemic response to infection. The organ dysfunction evaluation at two or more points on the SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) score can be related to increased mortality of patients with sepsis more than 10% [1].

Sepsis is a combination of the universal mechanisms of development of critical state: metabolic disorders, intoxication damage to organs and tissues, global immunological conflict. Endotoxemia is recognized as a leading part in the pathogenesis of sepsis [2]. The toxic substances in sepsis are purged by microflora vital activities (exo- and endotoxins) that alter the body's regulatory systems, including biogenic amine, neurotransmitters, thyroid and steroid hormones, antibodies, immune complexes, prostaglandins, factors of coagulation and fibrinolytic systems. We can call as «cytokines» more than 30 of these: interleukins, interferons, colony stimulating factors, tumor necrosis factor, etc. [3].

The complement system is a group of blood plasma proteins that consists of some 30 components. The functions of the complement system include activation processes of phagocytosis and lysis of cells (bacterial and animals) that are attacked by antibodies. In norm, the complement is in an inactive condition. In sepsis complement plays a significant role as one of the active pro-inflammatory factor. Components of complement (C3, C4) are produced by the liver, macrophages, fibroblasts, lymphoid tissue and skin.

Alternative pathway of complement is activated during systemic inflammatory response during infection. The antigen-antibody complexes and bacterial antigens such as lipopolysaccharides are stimulated by an alternative pathway. Activation creates attack complex of cell's membrane, which determines not only the massive lysis of bacterial cells, but also a person's own cells in the areas of active infection. The molecular mass of C3a component is about 10 000 Da, C4a – 11,200 Da. Satisfactory elimination the level of C3a and C4a components of the complement system may be achieved by high volume hemofiltration. Normal blood values (healthy volunteers) for C3a – 0.9–1.8 g / l, for C4a – 0.1–0.4 g/l [4]. Traditional detoxication infusion therapy can not to be used for toxins elimination at the failure of the natural ways to eliminate toxins, «capillary leak» syndrome, cardio-depressive syndrome, etc. [5]. Extracorporeal blood purification promotes correc-

фекционного процесса. Молекулярная масса С3а формы — около 10 000 Да, С4а — 11200 Да. Описана их удовлетворительная элиминация при высокообъемной гемофильтрации. Нормальные значения концентрации С3а и С4а в крови здоровых добровольцев 0,9–1,8 г/л, и 0,1–0,4 г/л соответственно [4].

Несостоятельность естественных путей элиминации токсинов, синдром «капиллярной утечки», кардиодепрессивный синдром при сепсисе не позволяют в полной мере использовать традиционную дезинтоксикационную инфузионную терапию [5]. Экстракорпоральное очищение крови способствует коррекции нарушений гомеостаза у данной категории больных. По данным некоторых исследований, от 67-и до 84-х процентов больных в отделениях реанимации нуждаются в проведении экстракорпоральной детоксикации [6–8]. С 1993 года гемофильтрация рассматривается как патогенетический метод лечения сепсиса и септического шока. В настоящее время сформулированы 2 наиболее эффективные стратегии гемофильтрации. Первая — продленная высокообъемная гемофильтрация (continuous high volume hemofiltration, CVHV) представляет собой непрерывное лечение (24–72 часа) с объемом замещения (дозой ультрафильтрации) 50–70 мл/кг в час. Вторая — интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация (intermittent high volume hemofiltration, IHVH) с дозой ультрафильтрации до 100–120 мл/кг в час проводится в течение 4–8 часов [9]. В последнее время накапливаются данные, указывающих на высокую клиническую эффективность указанных режимов гемофильтрации, что соотносится с повышением выживаемости больных с сепсисом [10–16]. Исследовательская практика породила ряд вопросов, касающихся практического применения данных режимов у больных сепсисом. Для их разрешения было предпринято рандомизированное проспективное клиническое исследование, оценивающее эффективность включения процедур непрерывной гемофильтрации большого объема и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации в комплексную терапию сепсиса у больных хирургического профиля. Исследование включало: 1) изучение динамики системного ответа на воспаление, ассоциированного с бактериальной инфекцией у больных с сепсисом в ходе проведения CHVH и IHVH; 2) оценку степени изменения концентрации провоспалительных цитокинов (С3а; С4а компоненты комплемента на фоне проведения экстракорпоральной детоксикации); 3) выявление изменения выраженности органной дисфункции; 4) описание технических особенностей проведения CHVH и IHVH у больных с сепсисом; 5) выработку рекомендации к применению различных режимов высокообъем-

tion of homeostasis in these patients. Patients in intensive care units require extracorporeal detoxification in 67–84% cases [6–8]. Hemofiltration has been considered as pathogenetic treatment of sepsis and septic shock since 1993. Currently, the two most effective hemofiltration strategies are employed: (a) continuous treatment with volume replacement (ultrafiltration dose) 50–70 mL / kg per hour during 24–72 hours (continuous high volume hemofiltration, CVHV) and (b) intermittent high volume hemofiltration (IHVH) with ultrafiltration dose to 100–120 ml / kg per hour for 4–8 hours [9]. Recent data demonstrate high clinical efficacy of these regimens of hemofiltration, which correlate with improved survival in patients with sepsis [10–18]. Research practice provides a number of problems related to the practical application of these hemofiltration regimens in patients with sepsis. The randomized prospective clinical study was undertaken to resolve them. The tasks of the research included:

1. Investigate the dynamics of systemic inflammatory response in patients with sepsis and septic shock in the course of CHVH and IHVH.
2. To assess the degree of changes in concentrations of pro-inflammatory factors (C3a; S4a complement components) following the extracorporeal detoxification procedure.
3. Determine changes in clinical parameters of organ dysfunction.
4. Describe technical features of CHVH and IHVH in patients.
5. Develop recommendations for the use of different regimens of high volume hemofiltration in patients with sepsis and septic shock.

The aim of study was the improvement the clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock due to the inclusion in the intensive therapy of various regimens of high volume hemofiltration.

Materials and Methods

The study was approved by the Problem's Commission of the Anesthesiology and Intensive Care of the A. V. Vishnevsky Institute of Surgery as a part of the research program for developing and implementing the innovative methods of treatment of infectious complications of surgical wound, burns and pathological scarring. The additional consent by Local Ethics Committee has not been required.

The inclusion criterion was the presence of the sepsis in patient. Exclusion criteria were: agonal condition of the patient; uncontrollable external or internal bleeding; patient age below 18 years old.

The screening of patients was performed at admission to the Intensive Care Unit (ICU). Forty-eight patients were selected for this study. The intra-abdominal infection was observed in most cases as a source of sepsis. The intra-abdominal infection was formed as complication of surgical intervention for malignant tumors of the abdominal cavity in 23 patients (47.9%), infection complications of pancre-

ной гемофильтрации у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных с сепсисом за счет включения в комплексную интенсивную терапию различных режимов высокообъемной гемофильтрации.

Материал и методы

Проведение исследования было одобрено на заседании проблемной комиссии «Анестезиология-реаниматология» ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России как часть научно-исследовательской работы учреждения по разработке и внедрению инновационных методов лечения инфекционных осложнений ран, в том числе хирургических, ожогов и патологических рубцов с использованием инвазивных технологий, технологий и продуктов регенеративной медицины. Дополнительного согласия локального этического комитета на проведение исследования не требовалось.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациента сепсиса. Критерии исключения: агональное состояние больного; неконтролируемое наружное или внутреннее кровотечение; возраст пациента до 18 лет. Скрининг больных проводили при поступлении в отделение реаниматологии. Всего к участию в исследовании было отобрано 48 больных. В большинстве наблюдаемых случаев источником бактериальной инфекции являлся интраабдоминальный очаг. У 23 (47,9%) больных злокачественными новообразованиями органов брюшной полости он сформировался в ходе осложненного течения послеоперационного периода, а у 16 больных (33,3%) — ввиду развития панкреонекроза в фазе гнойно-септических осложнений. У 9 (18,8%) больных источником сепсиса являлся инвазивный инфекционный процесс в зоне термического поражения.

При поступлении больных были выявлены: гипертермия 38,4 (SD 0,2)°C, тахикардия 95,1 (SD 5,4) ударов в минуту, артериальная гипотензия АД_{ср} 63,6 (SD 4,6) мм рт. ст. Из лабораторных признаков синдрома системного воспалительного ответа отмечали наличие у больных лейкоцитоза 10,7 (SD 4,8)×10⁹ л, при этом незрелые формы составляли 18,9 (SD 4,3)%, повышение уровня прокальцитонина (PCT) — 4,6 (SD 2,1) нг/мл. В среднем показателе гликемии у поступавших больных составили 8,8 (SD 0,4) ммоль/л. У всех отобранных в исследование больных отмечали наличие органной дисфункции. Среднее артериальное давление составляло 59,3 (SD 4,58) мм рт. ст., сатурация центральной венозной крови (SVO₂) — 63,21(SD 5,99)%. Содержание лактата в артериальной крови составляло в среднем 2,96 (SD 0,63) ммоль/л. Отмечали также тяжелую артериальную гипоксемию со снижением индекса оксигенации до 201,51(SD 50,92) мм рт. ст. На момент поступления у больных было обнаружено повышение МНО 2,1 (SD 0,7), средний уровень креатинина достигал 172,1 (SD 9,6) мкмоль/л, а мочевины 17,6 (SD 6,6) ммоль/л.

В ходе первых 60 минут пребывания в отделении реанимации у 2-х больных (1 больной с перитонитом и 1 больной с раневой инфекцией в области термического поражения) было отмечено развитие кровотечения,

атический некроз в 16 пациентах (33,3%). The burn wound infection was the source of sepsis in 9 patients (18,8%).

Clinical signs of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) included hyperthermia 38.4 (SD 0.2)°C, tachycardia 95.1 (SD 5.4) beats per minute, hypotension — MAP 63.6 (SD 4.6) mmHg. Laboratory signs of SIRS included increased level of leukocytes more than 10.7 (SD 4.8) × 10⁹ l (with «young neutrophils» of 18.9 (SD 4.3)%), raised level of procalcitonin (PCT) — 4.6 (SD 2.1) ng/mL. The average level of glucose was 8.8 (SD 0.4) mmol/L. The organ dysfunction have been found in all patients during the study. The mean arterial pressure was 59.3 (SD 4.58) mm Hg. The oxygen saturation of central venous blood was 63.21 (SD 5.99)%. The level of lactate in arterial blood was 2.96 (SD 0.63) mmol/L. Tachycardia was observed in all patients. The index of oxygenation was decreased to 201.51 (SD 50.92) mmHg. We observed the elevated values of International Normalized Ratio (INR) to 2.1 (SD 0.7). The average creatinine level was 172.1 (SD 9.6) mmol/l, and the urea level was 17.6 (SD 6.6) mmol/l.

The bleeding was observed in 2 patients (1 patient with peritonitis and 1 patient with burn wound infection) during the first 60 minutes after ICU admission. The surgery was required in these patients and they were excluded from the study.

All 46 patients (15 women, 31 men, average age 63.2 (SD 11.8), were divided by an adaptive randomization with the aid of a random number generator into two groups. Starting therapy combined with IHVH comprised the first group (n=24). The dose of filtration was 100 ml/kg/hour for 4 hours in the first group. The complex intensive therapy included CHVH (dose of filtration was 50 ml/kg/hour for 48 hours) was implemented in the second group of patients (n=22). The hemofiltration was started one hour after the admission of patients from both groups.

The average rate of the simplified assessment of acute disorders of physiological parameters (Simplified Acute Physiology Score, SAPS3) was 72.9 (SD 11.0) points at the time of admission to the ICU. The forecast of lethality reached the level 67.6% (SD17,4). The average value of SOFA (Sepsis-related Organ Failure) scores was 7,4 (SD 0.9) points.

The surgical treatment was performed for all patients in the study prior to transfer to the intensive care unit.

Hemofiltration started 60 minutes after admission to ICU after the completion of the screening time.

Hemofiltration was performed by veno-venous access, mainly through the femoral vein with a diameter of double-lumen dialysis catheter 13.5–14F. All patients underwent a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination. Statistically significant decrease in predicted mortality in this patient group served as indirect measure of treatment efficiency.

The complex intensive therapy was performed in all involved patients in accordance to recommendations of the Surviving Sepsis Campaign, 2008–2012 [19]. Discharges of the alleged source of infection were undergone by microbiological examination. Microbial associations were detected in 46.4% of cases. Gram-negative microorganisms dominated. *Pseudomonas aeruginosa* kept the leading position in a high diagnostic titer — 10⁷–10⁹ CFU/g. The Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was observed in 17 cases. Fungal flora was also isolated in 17

Таблица 1. Интегральная оценка органной дисфункции по шкале SOFA.
Table 1. The integral assessment of organ dysfunction by SOFA.

SOFA, score in the groups		P-level
IHVH	CHVH	
7.5 (SD 1.37)	7.4 (SD 0,01)	P>0.10

Note: CHVH – Continuous High Volume Hemofiltration; IHVH – Intermittent High Volume Hemofiltration.

Примечание: Score in groups – баллы в группах. Здесь, для табл. 2, 3 и рис. 1, 2: CHVH – непрерывная гемофильтрация большого объема; IHVH – интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация.

потребовавшего проведения оперативного вмешательства, они были исключены из исследования.

Включенные в исследование больные, 46 человек (15 женщин, 31 мужчина, средний возраст 63,2 (SD11,8)), были разделены методом адаптивной рандомизации с использованием генератора случайных чисел на 2 группы. В 1-й группе (24 человека—группа IHVH) лечение сочетали с интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрацией (доза фильтрации 100 мл/кг/час) в течение 4 часов. У 2-й группы больных (22 человека – группа CHVH) на фоне комплексной интенсивной терапии проводили продленную высокообъемную гемофильтрацию (доза фильтрации 50 мл/кг/час) в течение 48 часов. На момент поступления в отделение реаниматологии средние показатели упрощенной шкалы оценки острых расстройств физиологических параметров SAPS3 (Simplified Acute Physiology Score) составили 72,9 (SD11,0) баллов. Прогноз летальности достигал уровня 67,6% (SD17,4). Средняя оценка органной недостаточности составила по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) 7,4 (SD 0,9) балла (табл. 1).

Всем поступившим пациентам, до момента перевода в отделение реанимации, были выполнены санирующие оперативные вмешательства различной степени сложности.

Гемофильтрацию начинали через 60 минут от момента поступления в отделение. В независимости от режима, использовали вено-венозный доступ, преимущественно через бедренную вену (диаметр двухпросветного диализного катетера 13,5–14F). Больным проводили всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Прямым критерием эффективности служило статистически значимое снижение прогнозируемой летальности в данной группе больных.

Все участвующие в исследовании больные получали комплексную интенсивную терапию в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign: 2008-2012 [17]. Микробиологическому исследованию подвергли отделяемое предполагаемого источника инфекции. В 46,4% случаев выявляли микробные ассоциации, в которых преобладала грамотрицательная микрофлора. Ведущее место занимала *Pseudomonas aeruginosa* в высоком диагностическом титре – 10^7 – 10^9 КОЕ/г. Наличие метициллин-резистентного золотистого стафилококка отмечали в 17-и случаях. Грибковая флора была выделена также в 17-и случаях, преобладали микроскопические грибы рода *Candida* подсемейства *albicans*, поп-*albicans* обнаружены в 3-х случаях.

Определение C3 и C4 компонентов комплемента проводили в пробах плазмы крови, взятых до и после

cases. *Candida albicans* dominated among the microscopically detected fungi. Other *Candida species* were detected only in three cases.

Quantification of the C3 and C4 components of complement were determined in plasma samples before and after hemofilter and also in specimens harvested from the effluent prior to extracorporeal detoxification and every hour for 4 hours after the procedure started. The samples were studied by immunoturbidimetric method using the biochemical analyzer «OLYMPUS AU 640». The efficiency of the hemofilter was assayed by standard methods. The urea was assayed for markers of low-molecular substances. Monitoring parameters of the hemofiltration was performed at the expense of hardware hemoprocessor. The level of transmembrane pressure (TMP) was recorded hourly in the study.

Microsoft Access database was used to register the data from the study. Statistical analysis was performed by «STATISTICA 6.0» software package (StatSoft, USA). Data were presented as Mean with a standard deviation (SD). The samples in the study compared to the mean value (*Mean*) measures the variability in the form of standard deviations (*SD*-standard deviation). We Non-parametric alternative to the *t*-test, Mann-Whitney *U*-Test, was employed or the Wilcoxon Matched Pairs Test for dependent variables was used where necessary. Differences in the shape of the data distribution in a categorized histograms were properly rated.

Results and Discussion

Hyperthermia, tachycardia and hypotension occupied the most important place in the structure of clinical conditions in the studied groups of patients. Average lactate levels were 2.4 (SD 1.6) mmol/l and 2.6 (SD 0.5) mmol/l at the beginning of hemofiltration in IHVH and CHVH groups, respectively. The levels of cardiac index values were low and amounted to 2.4 (SD 0.1) and 2.4 (SD 0.3) l/min/m² in groups IHVH and CHVH, respectively. The critically reduced oxygen consumption index was 74.7 (SD 14.5) and 75.8 (SD 15.9) ml/(min×m²) in groups, respectively. Vasopressor support was carried out in both groups. Norepinephrine doses were ranging from 0.08 to 0.43 mcg/kg/min. We found high levels of systemic vascular resistance index (SVRI) in both groups: 2700.7 (SD 62.9) in IHVH group and 2653.5 (SD 196.2) din×sec×cm⁻⁵ in CHVH patients before the start of hemofiltration. Index of global end-diastolic volume (GEDVI) was defined as below the

гемофильтра; в эффлюэнте перед началом экстракорпоральной детоксикации и каждый час в течение 4-х часов от начала процедуры. Исследование выполняли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «OLYMPUS AU 640». По стандартным методикам определяли эффективность работы гемофильтра. В качестве маркера элиминации низкомолекулярных веществ использовали мочевины. Мониторинг параметров проведения гемофильтрации осуществляли за счет аппаратных средств гемопроцессора. Показатели трансмембранного давления (TMP) в исследовании фиксировали ежедневно.

Для регистрации полученных данных использовали базу данных Microsoft Access. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США). Выборки в исследовании сравнивали относительно средних значений (Mean) с мерами изменчивости в виде стандартных отклонений (SD-standard deviation), используя непараметрическую альтернативу *t*-тесту для независимых групп (учитывая общее количество наблюдений в исследовании $n < 100$) *U*-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney *U*-Test); при необходимости парных сравнений в пределах одной группы применяли критерий Вилкоксона для зависимых переменных (Wilcoxon Matched Pairs Test). В случае не подтверждения нулевой гипотезы об однородности данных, графическими средствами исследовали не только средние величины в категоризированной диаграмме размаха, но и различия в форме распределения данных в категоризированной гистограмме.

Результаты и обсуждение

У всех исследованных больных отмечали гипертермию, тахикардию и артериальную гипотензию. К моменту начала гемофильтрации средние значения содержания лактата составляли 2,4 (SD 1,6) ммоль/л и 2,6 (SD 0,5) ммоль/л, при этом показатели сердечного индекса были низкими и составляли 2,4 (SD 0,1) и 2,4 (SD 0,3) л/мин/м² в группах IHVH и CHVH соответственно. Это определяло критически сниженные показатели индекса потребления кислорода до 74,7 (SD 14,5) и 75,8 (SD 15,9) мл/(мин×м²), соответственно в группах IHVH и CHVH. В обеих группах на фоне проводимой вазопрессорной поддержки (норадреналин в дозах от 0,08 до 0,43 мкг/кг/мин) отмечали достаточно высокие значения индекса общего периферического сопротивления: 2700,7 (SD 62,9) дин×сек×см⁻⁵ — в группе IHVH и 2653,5 (SD 196,2) — в группе CHVH. Индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), как показателя преднагрузки, определялся ниже нормального значения и не отличался в исследуемых группах (585,3 (SD 15,6) мл/м² — в группе IHVH и 590,9 (SD 50,5) мл/м² — в группе CHVH). Отмечали повышение индекса внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) до значения 10,02 (SD 0,52) мл/кг в группе IHVH и до значения 10,2 (SD 0,6) мл/кг — в группе CHVH. Инфузионная терапия у всех больных была продолжена на фоне сеанса

norm and did not differ in the studied groups (585.3 (SD 15.6) ml/m² in IHVH group and 590.9 (SD 50.5) ml/m² in CHVH patients). We found increased values of the extravascular lung water index (ELWI) to the level of 10.02 (SD 0.52) ml/kg in the group of IHVH and 10.2 (SD 0.6) ml/kg in CHVH group. Infusion therapy was continued on a background of extracorporeal detoxication in all patients. The statistically significant increase in GEDVI values was achieved after 4 hours of high volume hemofiltration in both groups (662.6 (SD 11.2) ml/m² in IHVH group and 668.3 (SD 30.3) ml/m² in CHVH patients). Satisfactory cardiac index values and stabilization of oxygen status were both observed after 4 hours of high volume hemofiltration in both groups. Differences between groups were absent. ELWI values decreased by the end of the first day therapy in IHVH group to the level of 8.5 (SD 0.4) ml/kg, and in CHVH group — to 8.4 (SD 0.3) ml/kg.

The starting concentration of complement component C3a in IHVH group was 2.1 (SD 0.4) g/l, in CHVH group — 2.2 (SD 0.4) g/l; for C4a — 0.6 (SD 0.1) and 0.7 (SD 0.1) g/l, respectively. To the end of the 1st hr from the beginning of the procedure, these concentrations decreased during hemofiltration in both groups, with no inter-group differences. The trend in reduced values of mediators of inflammation continued until the third hour of hemofiltration. The rate of falling of the levels of C3a and C4a complement components sharply decreased beginning from the fourth hour of hemofiltration in both groups. The said cytokine concentrations in effluent were not recorded starting from the third hour of hemofiltration in both groups. Cardiac index values were stabilized at increases by 50% in both groups (3.4 (SD 0.1) l/min/m² and 3.3 (SD 0.2) l/min/m², respectively) regardless of the type of the procedure in all patients as was observed up to 48 hours of therapy. Oxygen consumption index values were normalized to 134.4 (SD 17.0) ml/(min×m²) and 128.4 (SD 17.3) ml/(min×m²), respectively, at the end of a second day of the therapy. Vasopressor/inotropic support was stopped after 48 hours of the treatment.

All patients were treated at the same ICU during the study. The level of the hemofiltertransmembrane pressure, speed and volume of ultrafiltrate generation were discrete factors in the treatment program for all patients. Average rate ultrafiltrate in CHVH group was 176 liters by procedure, in the group of IHVH — 29.7 liters. The speed of formation of the ultrafiltrate in IHVH group was almost 2 times higher (7.4 versus 3.6 liters per hour). Higher starting rate of filtration clearance for the C3a and C4a components of the complement system was identified for the IHVH group.

The study revealed peculiarities of hemofiltration in patients with an increased body mass index

Таблица 2. Динамика исследуемых параметров.
Table 2. The dynamic of the study parameters.

Parameters	The Means (SD) of the parameters at the hours of study							
	IHVH, n=24				CHVH, n=22			
	0	4	24	48	0	4	24	48
CI, L/min/m ²	2,4* (0,1)	3,0* (0,1)	3,0 (0,2)	3,4 (0,1)	2,4* (0,32)	3,0* (0,1)	2,9 (0,2)	3,3 (0,2)
SVRI, din×sec×cm ⁻⁵	2700,7* (62,9)	2337,2 (123,3)	2291,0* (231,1)	1893,2 (119,8)	2653,5* (196,3)	2297,6 (55,37)	2280,3* (155,0)	1914,9 (97,9)
ELWI, ml/kg	10,02*(0,5)	12,5 (0,6)	8,5* (0,4)	8,3 (0,2)	10,2* (0,6)	12,6 (0,9)	8,4* (0,3)	8,2 (1,1)
Lactate, mmol/L	2,4* (1,6)	2,4 (0,2)	3,1 (0,4)	1,7* (0,4)	2,6* (0,5)	2,4 (0,0)	3,3 (0,4)	1,7* (0,1)
VO ₂ i, ml/(min×m ²)	74,7* (14,5)	102,5* (7,4)	104,3 (27,3)	134,4 (17,0)	75,8* (5,9)	107,2* (16,6)	94,4 (10,9)	128,4 (17,3)

Note: CI – Cardiac Index; SVRI – Systemic Vascular Resistance Index; ELWI – Extravascular Lung Water Index; VO₂i – Oxygen Consumption Index. * – Differences are significant, Mann-Whitney U-Test, P<0.05.

Примечание: Parameters – параметры; CI, L/min/m² – сердечный индекс (также для рис. 2); SVRI, – индекс общего периферического сопротивления din×sec×cm⁻⁵; ELWI, ml/kg – индекс внесосудистой воды в легких, мл/кг; Lactate, mmol/L – лактат, ммол/л и VO₂i, ml/(min×m²) – индекс потребления кислорода (также для рис. 2). The Means (SD) of the parameters at the hours of study – значение параметров (SD) по часам исследования.

экстракорпоральной детоксикации. Через 4 часа проведения высокообъемной гемофильтрации в обеих группах наблюдали достижение целевых показателей преднагрузки (ИГКДО 662,6 (SD 11,2) мл/м² в группе IHVH и 668,3 (SD 30,3) мл/м² – в группе CHVH), удовлетворительные значения сердечного индекса и стабилизации кислородного статуса. К концу 1-х суток снизились показатели индекса внесосудистой воды в легких в группе IHVH до значения 8,5 (SD 0,4) мл/кг, а в группе CHVH – до значения 8,4 (SD 0,3) мл/кг (табл. 2).

Стартовая концентрация C3a компонента комплемента в группе IHVH составляла 2,1 (SD 0,4) г/л, в группе CHVH – 2,2 (SD 0,4) г/л, C4a – 0,6 (SD 0,1) и 0,7 (SD 0,1) г/л, соответственно. В ходе гемофильтрации отмечали снижение названных концентраций на уровне входящего тракта гемофильтра уже к первому часу от начала процедуры, оказавшееся статистически значимым. Достоверных различий между группами зарегистрировано не было. Тенденция уменьшения концентрации исследованных медиаторов сохранялась вплоть до третьего часа гемофильтрации. С этого момента скорость падения уровней C3a и C4a компонентов комплемента резко замедлилась. На уровне третьего часа концентраций указанных цитокинов в эффлюэнте предложенными методами не регистрировали ни в группе IHVH, ни в группе CHVH. Вне зависимости от типа проводимой процедуры (IHVH или CHVH) у всех больных к 48 часам терапии удалось достигнуть стабилизации состояния с увеличением на 50% сердечного индекса (3,4 (SD 0,1) и 3,3 (SD 0,2) л/мин/м²), нормализации показателей индекса потребления кислорода (134,4 (SD 17,0) и 128,4 (SD 17,3) мл/(мин×м²), соответственно), отмены вазопрессорной и инотропной поддержки.

Величина трансмембранного давления гемофильтра, скорость и объем образуемого ульт-

(more than 25 kg/m²). Velocity of a blood flow was increased to 322.2 (SD 26.4) ml per minute in five patients from the IHVH group that was significantly higher than in patients with increased body mass in CHVH group (n=4). Despite this, fraction of filtration was higher than the recommended 25% and reached an average of 27.1±1.18% in the IHVH group? In which it was significantly higher than in CHVH group. A further increase in blood velocity led to significant problems with a vascular access and a pause in the extracorporeal detoxification session. The above circumstances contributed to significant hemoconcentration in the exhaust tract of hemofilter with increased hematocrit up to 38,6% (SD 4.6) one hour after the start of the procedure. It led to thrombosis of hemofilter and demanded his replacement in 3 patients from the IHVH group.

Starting filtration clearance of C3a and C4a complement components was higher in IHVH group than in CHVH group. The elimination rate of tested substances was reduced during the procedure in both groups. The concentration of these substances decreased in the blood of patients with no significant difference between the groups. It did not correlate with the value of the transmembrane pressure. There were no significant differences between the IHVH and CHVH techniques in clearance of C3a and C4a complement components starting from the second hour of the hemofiltration. The membrane's sieving coefficient for C3a and C4a complement components acquired zero rate at the third phase of the study in both group. We found only adsorption clearance for these cytokines at the third hour of the procedure in both group.

C3a and C4a complement components were determined in subnormal concentrations in the blood of all patients after the fourth hour of treatment (C3 – 0.6 (SD 0.1) g/L, C4 – 0.2 (SD 0.1) g/l). These result may demonstrate the continuing synthesis of inflammatory substances during SIRS. The rate of elimination

рафильтрата оказались единственными дискретными факторами проводимой лечебной программы в исследуемых группах. При CHVH в среднем за процедуру получали до 176 литров ультрафильтрата, в группе IHVH — 29,7 литра, но скорость образования ультрафильтрата в группе IHVH была практически в 2 раза выше (7,4 против 3,6 л/час). Это определяло более высокий стартовый показатель фильтрационного клиренса для C3а и C4а компонентов системы комплемента в группе IHVH.

В ходе исследования были выявлены особенности проведения гемофильтрации у больных с индексом массы тела (более 25 кг/м²). У 5-и больных группы IHVH скорость кровотока пришлось увеличивать до 322,2 (SD 26,4) мл/мин, что было достоверно выше, чем у больных с повышенной массой тела в группе CHVH ($n=4$). Несмотря на это, при проведении IHVH фракция фильтрации превышала рекомендуемые 25% и достигала в среднем 27,1 (SD1,18)%, что значимо превышало показатели в группе CHVH. Дальнейшее увеличение скорости кровотока приводило к значительным проблемам с сосудистым доступом и паузам в проведении сеанса экстракорпоральной детоксикации. Вышеперечисленные обстоятельства определили значительную гемоконцентрацию в выходящем тракте гемофильтра с повышением гематокрита до 38,6% (SD4,6), через час после начала процедуры, что в 3-х случаях привело к тромбированию гемофильтра и потребовало его замены.

В группе IHVH стартовые показатели фильтрационного клиренса C3а и C4а компонентов комплемента превышали таковые в группе CHVH. В дальнейшем, скорости элиминации исследуемых веществ уменьшались в обеих группах. При этом концентрации указанных веществ в крови больных уменьшались параллельно, не имея достоверного различия между группами, и не корректировали с величиной трансмембранного давления. Ко второму часу гемофильтрации клиренс маркерных цитокинов в исследовании не имел достоверных отличий между IHVH и CHVH группами. К 3-у этапу исследования при обеих методиках коэффициент просеивания для C3а и C4а компонентов комплемента приобретал нулевые значения. К 3-у часу процедуры при обеих методиках сохранялся также только адсорбционный клиренс изучаемых цитокинов.

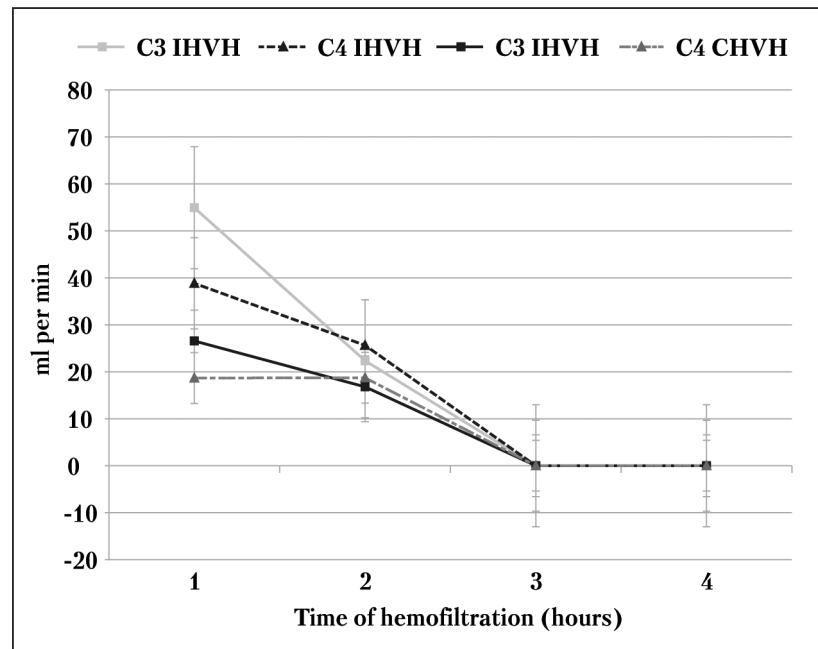


Рис. 1. Фильтрационный клиренс C3а и C4а компонентов комплемента.

Fig. 1. Filtration clearance C3a and C4a complement components.

Примечание: ml per min — мл в мин. Здесь и для рис. 2: Time of hemofiltration (hours) — время гемофильтрации (часы).

of low molecular weight substances (as determined in urea) remained constant during the study and had no differences in both groups. The dynamic of clinical changes in IHVH group did not differ from the CHVH group, even when IHVH had been discontinued. Therefore, the positive changes in hemodynamics, renal function, elimination of nitrogen's metabolism products and concentrations of markers of inflammation were similar in both groups. The only statistically significant differences between groups included the rate of an ultrafiltrate and the level of a transmembrane pressure. These differences demonstrated more clinical benefits in the IHVH group than in the CHVH group.

The average time of stay of patients in ICU was 13.9 (SD 13.4) days. 30 patients survived during the 90 day observation period, 16 patients died. Twenty-eight day mortality in patients in IHVH group was significantly lower than in patients from CHVH group. Mortality was significantly lower than predicted by SAPS 3 scoring in both groups.

The data showed a statistically significant positive clinical response to the treatment program in both groups of patients as determined by the main criterion of the effectiveness for the study.

We observed the significant difference in the actual and proportional 28 day mortality between groups. Data argue for the superiority of intermittent high volume hemofiltration (IHVH) in treatment of patients with sepsis. These findings do not contradict the results of previous studies of the dose-dependent effect of hemofiltration in patients with sepsis and septic shock [20–23].

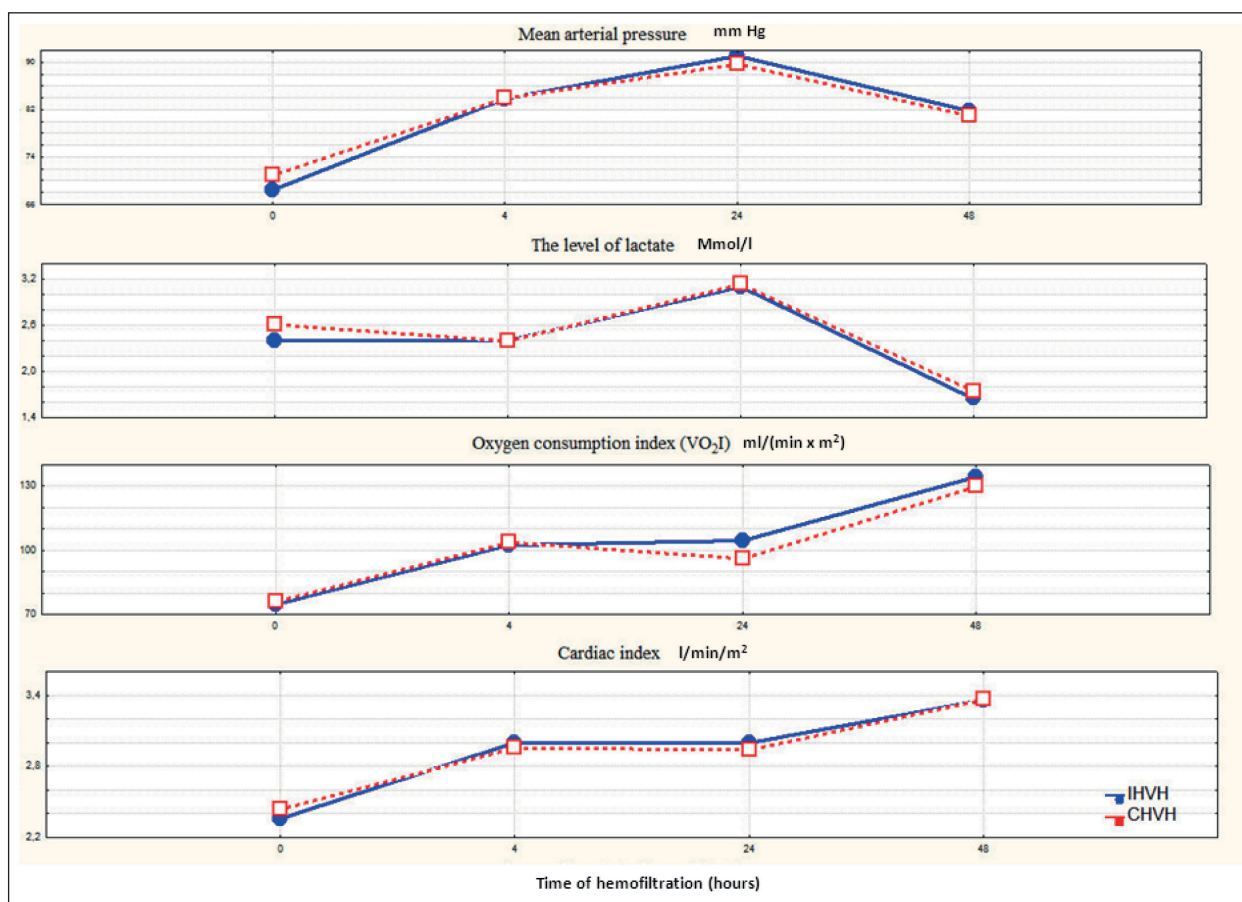


Рис. 2. Сравнительная динамика исследуемых показателей.

Fig. 2. The comparative dynamic of study parameters.

Примечание: Mean arterial pressure mm Hg — среднее артериальное давление мм Hg.

При этом, в крови у всех больных С3а и С4а компоненты комплемента продолжали определять в субнормальных концентрациях (С3 — 0,6 (SD 0,1) г/л, С4 — 0,2 (SD 0,1) г/л), что свидетельствовало о сохраняющейся генерации веществ данной группы в ходе системной воспалительной реакции. В ходе исследования скорость элиминации низкомолекулярных веществ (мочевины) оставалась относительно постоянной и не имела отличий в обеих группах.

Примечательным является то, что динамика значений клинических параметров не отличалась в группах IHVH и CHVH даже тогда, когда сверхвысокообъемная гемофильтрация была прекращена.

Таким образом, в ходе исследования было отмечено, что, несмотря на прекращение сверхвысокообъемной гемофильтрации в группе IHVH, позитивные изменения в гемодинамике, азотовыделительной функции почек и концентрации маркеров воспаления имели равнозначный с группой CHVH характер. Статистических различий между группами выявлено не было. Скорость образования ультрафильтрата, уровень трансмембранного давления, соответствующие условиям проведения сверхвысокообъем-

At the other hand, the hemofiltration regimens showed similar effects in timing of hemodynamic parameters stabilization, rate of cancellation of vasopressors and normalization of oxygen-transport function. The obtained results comply the results of O. Joannes-Boyau and colleagues in IVOIRE study [24].

Discrete factors between groups in the treatment program in our study included the level of the transmembrane pressure at the membrane of the hemofilter, the volume of the ultrafiltrate and the speed of the ultrafiltrate creation. We observed the greater positive transmembrane gradient during of IHVH than CHVH. However, the increase of the transmembrane pressure was accompanied by an increase in the ultrafiltrate production and led to increasing the hemofilter ΔP (pressure gradient). The latter was related to the increased risk of clotting of the hemofilter. The difference between the studied factors increased by the end of IHVH procedure. It might be explained by more intensive formation of the «protein cakes» by protein and blood cells at the inside surface of a hemofilter membrane. This situation could have a negative impact for the level of the sieving coefficient for the membrane. Under these condition, the further increase in the trans-

Таблица 3. Соотношение числа выживших и умерших пациентов в исследуемых группах.
Table 3. The proportion of survivor and non-survivor patients in the groups.

Groups	Total	Survivors N (%)	Non-survivors N (%)
IHVH	24	17 (70.83)	7 (29.17)
CHVH	22	13 (59.09)	9 (40.91)*

Note: * – Differences are significant, Mann-Whitney *U*-Test, $P < 0.05$.

Примечание: Total – общее количество больных; Survivors – выживших; Non-survivors – умерших. * – различия достоверны Mann-Whitney *U*-Test, $p < 0,05$.

ной гемофильтрации (IHVH), оказались определяющими в отношении основного клинического критерия эффективности сравниваемых методов экстракорпоральной детоксикации.

Среднее время пребывания больных в отделении реанимации составило 13,9 (SD 13,4) дней. В течение 90-дневного периода наблюдения выжило 30 человек, умерло 16. 28-дневная летальность в группе IHVH была достоверно ниже прогнозируемой по SAPS 3, а также ниже летальности в группе CHVH (табл. 3).

Наличие достоверных различий в фактической и пропорциональной 28-дневной летальности между группами свидетельствовало о преимуществе интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации (IHVH) в комплексном лечении больных с тяжелым сепсисом. Полученные данные не противоречили результатам предшествующих исследований о дозозависимом эффекте гемофильтрации, проводимой у больных с сепсисом и септическим шоком [18–21]. В то же время, влияние исследованных режимов высокообъемной гемофильтрации на сроки стабилизации гемодинамических показателей, скорость отмены вазопрессоров и нормализацию кислородо-транспортной функции оказалось равнозначным, что соответствовало результатам O. Joannes-Boyau с соавторами, полученными в IVOIRE study [22].

Величина трансмембранного давления гемофильтра, скорость и объем образуемого ультрафильтрата оказались единственными дискретными факторами проводимой лечебной программы в исследуемых группах. В целом ожидалось достижение большего положительного трансмембранного градиента при проведении IHVH, однако, фактические данные показали, что рост трансмембранного давления, сопровождаемый увеличением производства ультрафильтрата в единицу времени, приводит к росту ΔP гемофильтра, указывающего на возрастающий риск тромбирования последнего. Разница между показателями исследуемых факторов возрастала к концу процедуры IHVH, что, скорее всего, объяснялось более интенсивным формированием феномена «protein cake» из адсорбированного полиризованного белка и форменных элементов крови на внутренней, обращенной к крови поверхности мембраны гемофильтра при более высокой скоро-

membrane pressure can be provided only by the increased blood flow. However, in reality it is restricted by opportunity of the vascular access, particularly, for patients with a body mass index of 25 kg/m² and more. These problems were not present in earlier studies [25, 26]. Concentrations of C3a and C4a complement components decreased not evenly in both groups. The starting clearance C3a and C4a complement components by IHVH exceeded those in patients under the CHCH. Thereafter, the elimination rates of C3a and C4a complement components decreased in both groups evenly. The concentration of these substances decreased in parallel in the blood of the patients. No significant differences between groups were found. Concentrations of components did not correlate with the value of the transmembrane pressure. This evidence is consistent with the data by J. V. Di Carlo and colleagues [27] confirming the results by I. Yakovleva on significant variability of plasma concentrations of cytokines in sepsis patients under the hemofiltration [28]. The parameters of inflammation showed a decrease in the intensity of the flowing of systemic inflammation patterns in patients in both groups. Changes in procalcitonin values differed from the conventional parameters in patients in this study. The most active reduction of plasma levels of procalcitonin happened at the fourth hour of the study. It was the result of elimination of substances by hemofiltration and as a result of anti-inflammatory effect of extracorporeal detoxification [29]. The plasma concentrations of procalcitonin did not exceed the value of 2 ng/ml by the first day in both groups. The hemofiltration was terminated in IHVH group at that time. This was probably due to effective influence of water-soluble substances on intercellular communications within the interstitial pool. In addition, lower level leukocytosis was observed in the group of patients IHVH on 24th hour of the study. The level of leukocytes has not been changed significantly neither to 24th nor to 48th hour in patients from the CHVH group. The findings showed the potential of IHVH as highly efficient, specialized treatment of systemic inflammation. It can prevent from the progression of organ dysfunction. This statement is confirmed by the positive dynamics of parameters of the circulatory system and normalization of the oxygen-transport function of the patients in this study.

сти ультрафильтрации. Данное обстоятельство могло негативно сказаться на уровне коэффициента просеивания для данной мембраны. В этих условиях дальнейший рост трансмембранного давления мог быть обеспечен только постоянным увеличением скорости кровотока, что было ограничено возможностями сосудистого доступа, особенно в отношении больных в индексом массы тела в 25 кг/м². В более ранних исследованиях подобные проблемы представлены не были [23, 24]. Скорость снижения концентраций исследуемых веществ в обеих группах не была равномерной. В группе IHVH стартовые показатели фильтрационного клиренса превышали таковые в группе CHVH, что связано с более высоким гидростатическим трансмембранным давлением при проведении гемофильтрации по данной методике. В дальнейшем, скорости элиминации C3a и C4a компонентов комплемента снижались в обеих группах. При этом концентрации указанных веществ в крови больных уменьшались параллельно, не имея достоверного различия между группами, и как оказалось в дальнейшем, не коррелировали с величиной трансмембранного давления. Наличие подобного феномена в полной мере соответствовало данным, полученным J. V. Di Carlo с сотрудниками в исследовании по подтверждению факта возможности диффузного дрейфа водорастворимых связанных с воспалением частиц из межклеточного пространства в свободную циркуляцию за счет увеличения в 20–40 раз лимфатического дренажа на фоне высоких доз постдилюции [25]. Данная динамика так же повторяла результаты работы И. И. Яковлевой, показавшей значительную вариабельность и разнонаправленность плазменных концентраций цитокинов у больных сепсисом на фоне гемофильтрации [26]. Динамика исследуемых параметров воспалительного процесса свидетельствовала об уменьшении интенсивности протекающего системного воспаления у больных в обеих группах. Изменение показателей прокальцитонина у больных в исследовании отличалась от общепринятых параметров. Наиболее активное снижение плазменного содержания прокальцитонина происходило к 4-у часу исследования, что являлось результатом, как элиминации вещества при гемофильтрации, так и противовоспалительного действия экстракорпоральной детоксикации [27]. Несмотря на то, что в группе IHVH гемофильтрация была прекращена, уже к 1-м суткам исследования плазменная концентрация прокальцитонина у больных данной группы не превышала 2 нг/мл и не отличалась от таковой у больных в группе сравнения. Вероятно, это определялось эффективным воздействием сверхвысокообъемной гемофильтрации на интерстициальный пул водорастворимых субстанций межклеточного взаимодействия (cell-to-cell com-

Conclusion

CHVH and IHVH similarly provided the limiting effect on the course of SIRS during treatment of patients with severe sepsis and septic shock. IHVH is more effective in removing C3a, C4a complement components in the tested patients. Beneficial changes in condition of patients were associated with the stabilization of circulatory system and the normalization of the oxygen-transport function that both persisted during and after the IHVH. These changes were similarly observed in patients of the CHVH group. Patients with high body weight (more than 25 kg/m²) required maintaining the levels of blood flow velocity within the 320–350 ml per minute. Maintaining fraction of filtration less than 25% and preventing thrombosis hemofilter during IHVH seem critical for sepsis patients.

For patients with a body mass index less than 25 kg/m² with septic shock IHVH is recommended. This regimen of hemofiltration should be considered as beneficial for the sepsis patients since it prevents/declines the organ dysfunction in sepsis. The technical features of hemofiltration in this mode requires a strict individual approach to its application.

CHVH is recommended for patients with severe sepsis at organ dysfunction scoring more than 5.3 by SOFA.

munication), синтезируемых активными тканевыми моноцитами, что снижало синтез прокальцитонина в гепатоцитах и в клетках жировой ткани. Кроме того, к 24-м часам проведения исследования было отмечено снижение уровня лейкоцитоза у больных группы IHVH. У больных группы CHVH данный показатель достоверно не изменился ни к 24-м, ни к 48-и часам. Полученные данные свидетельствовали о таких потенциальных возможностях сверхвысокообъемной гемофильтрации (IHVH), как получение высокоспециализированной «обрывающей» системное воспаление терапии, способной предотвращать прогрессирование органной дисфункции. Это было подтверждено данными о положительной динамике показателей системы кровообращения и нормализации кислородо-транспортной функции у больных в исследовании.

Заклучение

В результате проведенного исследования выявлено, что CHVH и IHVH в комплексной терапии больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком оказывают равнозначное ограничивающее влияние на течение системного воспалительного ответа, IHVH более эффективна в отношении уда-

ления С3а, С4а компонентов комплемента у больных в исследованных группах.

На основании полученных данных можно полагать, что проведение ИВН показано при развитии септического шока у пациентов с индексом массы тела менее 25 кг/м². При проведении ИВН у больных с повышенной массой тела (индекс массы тела более 25 кг/м²) обязатель-

ным условием выполнения процедуры является поддержание скорости кровотока в пределах 320–350 мл/мин, что обеспечивает фракцию фильтрации не более 25% и предотвращает тромбирование гемофильтра.

СНВН показана больным с тяжелым сепсисом, выраженностью органной дисфункции более 5,3 балла по шкале SOFA.

Литература

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. PMID: 26903338
2. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунной терапии. Киев: Анна-Т; 2007: 296.
3. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. СПб: Гиппократ; 1998: 156.
4. Cole L., Bellomo R., Hart G., Journois D., Davenport P., Tipping P., Ronco C. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 100–106. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200201000-00016>. PMID: 11902250
5. Саидханов Б.А., Гутникова А.Р., Абдуллаева М.А., Зиямуддинов Н.А. Влияние окислительной модификации гемосорбента на эффективность очищения крови у больных с полиорганной недостаточностью. *Эфферентная терапия*. 2009; 15 (3–4): 28–31.
6. Lee K.H., Wendon J., Lee M., Da Costa M., Lim S.G., Tan K.C. Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using the predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin. *Liver Transpl.* 2002; 8 (7): 591–593. <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2002.34148>. PMID: 12089711
7. Macias W.L., Mueller B.A., Scarim S.K., Robinson M., Rudy D.W. Continuous venovenous hemofiltration: an alternative to continuous arteriovenous hemofiltration and hemodiafiltration in acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 18 (4): 451–458. [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80113-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80113-2). PMID: 1928064
8. Neveu H., Kleinknecht D., Brivet F., Loirat P., Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11 (2): 293–299. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027256>. PMID: 8700363
9. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Critical care nephrology. Elsevier Health Sciences; 2008: 1848.
10. Ronco C., Tetta C., Mariano F., Wratten M.L., Bonello M., Bordoni V., Cardona X., Inguaggiato P., Pilotto L., d'Intini V., Bellomo R. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif. Organs.* 2003; 27 (9): 792–801. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x>. PMID: 12940901
11. Яковлева И.И., Тимохов В.С., Ляликоса Г.В., Пестряков Е.В., Мороз В.В., Муравьев О.Б., Сергеев А.Ю. Высокообъемная гемодиализация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNF- α . *Анестезиология и реаниматология*. 2001; 2: 46–48. PMID: 11494901
12. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>
13. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Бажина Е.С. Влияние экстракорпоральной детоксикации на тканевую перфузию при септическом шоке. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (5): 65–67. PMID: 26852583
14. Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>
15. Хорошилов С.Е., Белобородова Н.В., Никулин А.В., Бедова А.Ю. Влияние экстракорпоральной детоксикации на уровень ароматических микробных метаболитов в сыворотке крови при инфекционных осложнениях. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 6–14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-6-14>
16. Девнозавиши Ш. Ш., Федоровский Н. М. Пролонгированная низкопоточная гемодиализация (ПРИСМА) в комплексном лечении хирургического эндотоксикоза. *Клин. анестезиология и реаниматология*. 2004; 1 (3): 16.

References

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. PMID: 26903338
2. Kozlov V.K. Sepsis: etiologiya, immunopatogenez, kontseptsiya sovremennoy immunoi terapii. [Sepsis: etiology, immunopathogenesis, concept of modern immunotherapy]. Kiev: Anna-T; 2007: 296. [In Russ.]
3. Ketlinsky S.A., Kalinina N.M. Immunologiya dlya vracha. [Immunology for physician]. Sankt-Peterburg: Gippokrat; 1998: 156. [In Russ.]
4. Cole L., Bellomo R., Hart G., Journois D., Davenport P., Tipping P., Ronco C. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 100–106. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200201000-00016>. PMID: 11902250
5. Saidkhanov B.A., Gutnikova A.R., Abdullaeva M.A., Ziyamuddinov N.A. Vliyaniye oksidativnoy modifikatsii gemosorbenta na effektivnost ochishcheniya krovi u bolnykh s poliorgannoi nedostatochnostyu. [Influence of oxidative modification of a hemosorbent on efficiency of clarification of blood at patients witpolyorgan insufficiency]. *Efferentnaya Terapiya*. 2009; 15 (3–4): 28–31. [In Russ.]
6. Lee K.H., Wendon J., Lee M., Da Costa M., Lim S.G., Tan K.C. Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using the predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin. *Liver Transpl.* 2002; 8 (7): 591–593. <http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2002.34148>. PMID: 12089711
7. Macias W.L., Mueller B.A., Scarim S.K., Robinson M., Rudy D.W. Continuous venovenous hemofiltration: an alternative to continuous arteriovenous hemofiltration and hemodiafiltration in acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 18 (4): 451–458. [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80113-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80113-2). PMID: 1928064
8. Neveu H., Kleinknecht D., Brivet F., Loirat P., Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11 (2): 293–299. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027256>. PMID: 8700363
9. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Critical care nephrology. Elsevier Health Sciences; 2008: 1848.
10. Ronco C., Tetta C., Mariano F., Wratten M.L., Bonello M., Bordoni V., Cardona X., Inguaggiato P., Pilotto L., d'Intini V., Bellomo R. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif. Organs.* 2003; 27 (9): 792–801. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x>. PMID: 12940901
11. Yakovleva I.I., Timokhov V.S., Lyalikosa G.V., Pestryakov E.V., Moroz V.V., Muravyev O.B., Sergeev A.Yu. Vysokoobemnaya gemodiafiltratsiya v lechenii sepsisa i poliorgannoi nedostatochnosti: dva sposoba eliminatsii TNF- α . [High-volume hemodiafiltration in the treatment of sepsis and multiple organ failure: 2 methods of the elimination of TNF-alpha]. *Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2001; 2: 46–48. PMID: 11494901. [In Russ.]
12. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferentnoe lechenie kriticheskikh sostoyaniy. [Efferent treatment for critical conditions. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 30–41. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-30>. [In Russ.]
13. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Bazhina E.S. Vliyaniye ekstrakorporalnoi detoksikatsii na tkanevuyu perfuziyu pri septicheskom shoke. [Influence of extracorporeal detoxification methods on tissue perfusion in septic shock]. *Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2015; 60 (5): 65–67. PMID: 26852583. [In Russ.]
14. Bazhina E.S., Nikulin A.V., Khoroshilov S.E. Ekstrakorporalnye metody lecheniya abdominalnogo sepsisa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Extracorporeal treatments for abdominal sepsis. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (5): 45–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>. [In Russ.]
15. Khoroshilov S.E., Beloborodova N.V., Nikulin A.V., Bedova A.Yu. Vliyaniye ekstrakorporalnoi detoksikatsii na uroven aromatischeskikh

17. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1): 296–327. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000298158.12101.41> PMID: 18158437
18. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccini P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000; 356 (9223): 26–30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02430-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02430-2). PMID: 12371727
19. Klouche K., Cavadore P., Portales P., Clot J., Canaud B., Béraud J. J. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNFalpha and IL6 plasma concentrations. *J. Nephrol.* 2001; 15 (2): 150–157. PMID: 12018631
20. Boussekey N., Chiche A., Faure K., Devos P., Guery B., d'Escrivan T., Georges H., Leroy O. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1646–1653. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1127-3>. PMID: 18542921
21. Honoré P.M., Jacobs R., Boer W., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., Van Gorp V., Collin V., Spapen H.D. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. *Blood Purif.* 2011; 33 (1–3): 44–51. <http://dx.doi.org/10.1159/000333837>. PMID: 22179226
22. Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P., Bagshaw S.M., Grand H., Canivet J.L., Dewitte A., Flamens C., Pujol W., Grandoulier A.S., Fleureau C., Jacobs R., Broux C., Floch H., Branchard O., Franck S., Rozé H., Collin V., Boer W., Calderon J., Gauche B., Spapen H.D., Janvier G., Ouattara A. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (9): 1535–1546. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2967-z>. PMID: 23740278
23. Ratanarat R., Brendolan A., Piccini P., Dan M., Salvatori G., Ricci Z., Ronco C. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit. Care.* 2005; 9 (4): R294–R302. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3529>. PMID: 16137340
24. Фомин А.М., Ватазин А.В., Круглов Е.Е., Кошелев Р.В., Чемерис А.Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов гемодиализации при полиорганной недостаточности у больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости. *Альманах клин. медицины.* 2009; 20: 71–76.
25. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int. J. Artif. Organs.* 2005; 28 (8): 777–786. PMID: 16211527
26. Яковлева И.И., Тимохов В.С., Молчанова Л.В., Пестряков Е.В., Мороз В.В., Муравьев О.Б., Сергеев А.Ю. Кинетическое моделирование при постоянной гемодиализации у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология.* 2002; 6: 52–55. PMID: 12611159
27. Meisner M. Procalcitonin-biochemistry and clinical diagnosis. 1st ed. Bremen: UNI-MED; 2010: 125.
- микробных метаболитов в суворотке крови при инфекционных осложнениях. *Общая реаниматология.* [Impact of extracorporeal detoxification on the serum levels of microbial aromatic acid metabolites in sepsis. *General Reanimatology.* 2015; 11 (5): 6–14. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-6-14>. [In Russ.]]
16. Devnozashvili Sh.Sh., Fedorovsky N.M. Prolongirovannaya nizkopotchnaya gemodiafiltratsiya (PRISMA) v kompleksnom lechenii khirurgicheskogo endotoksikoza. [Prolonged low-flow hemodiafiltration (PRISMA) in complex treatment of surgical endotoxemia]. *Klinicheskaya Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2004; 1 (3): 16. [In Russ.]
17. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.L.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1): 296–327. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000298158.12101.41> PMID: 18158437
18. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccini P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000; 356 (9223): 26–30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02430-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02430-2). PMID: 12371727
19. Klouche K., Cavadore P., Portales P., Clot J., Canaud B., Béraud J. J. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNFalpha and IL6 plasma concentrations. *J. Nephrol.* 2001; 15 (2): 150–157. PMID: 12018631
20. Boussekey N., Chiche A., Faure K., Devos P., Guery B., d'Escrivan T., Georges H., Leroy O. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1646–1653. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1127-3>. PMID: 18542921
21. Honoré P.M., Jacobs R., Boer W., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., Van Gorp V., Collin V., Spapen H.D. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. *Blood Purif.* 2011; 33 (1–3): 44–51. <http://dx.doi.org/10.1159/000333837>. PMID: 22179226
22. Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P., Bagshaw S.M., Grand H., Canivet J.L., Dewitte A., Flamens C., Pujol W., Grandoulier A.S., Fleureau C., Jacobs R., Broux C., Floch H., Branchard O., Franck S., Rozé H., Collin V., Boer W., Calderon J., Gauche B., Spapen H.D., Janvier G., Ouattara A. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (9): 1535–1546. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2967-z>. PMID: 23740278
23. Ratanarat R., Brendolan A., Piccini P., Dan M., Salvatori G., Ricci Z., Ronco C. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit. Care.* 2005; 9 (4): R294–R302. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3529>. PMID: 16137340
24. Fomin A.M., Vatazin A.V., Kруглов E.E., Koshelev R.V., Chemeris A.N. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti razlichnykh metodik gemofiltratsii pri poliorgannoi nedostatochnosti u bolnykh s gnoino-septicheskimi oslozheniyami zabolevaniy organov bryushnoi polosti. [Comparative estimation of different hemofiltration methods efficacy in patients with multiple organ failure associated with pyoseptic complications of abdominal diseases]. *Almanakh Klinicheskoi Meditsiny.* 2009; 20: 71–76. [In Russ.]
25. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int. J. Artif. Organs.* 2005; 28 (8): 777–786. PMID: 16211527
26. Yakovleva I.I., Timokhov V.S., Molchanova L.V., Pestyakov E.V., Moroz V.V., Muravyev O.B., Sergeev A.Yu. Kineticheskoe modelirovaniye pri postoyannoi gemofiltratsii u bolnykh s sepsisom i poliorgannoi nedostatochnostyu. [Kinetic modeling during continuous hemodiafiltration in patients with sepsis and multiorgan failure]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2002; 6: 52–55. PMID: 12611159. [In Russ.]
27. Meisner M. Procalcitonin-biochemistry and clinical diagnosis. 1st ed. Bremen: UNI-MED; 2010: 125.

Поступила 25.12.15

Submitted 25.12.15