

Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Солдаткина А.О., Комардина Е.В.,
Назарова Е.И., Плющ М.Г., Рогальская Е.А.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛПС-АДСОРБЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СЕПСИСОМ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России, 121552, Москва, Россия

Сепсис остается одной из наиболее важных проблем современной интенсивной терапии в педиатрии. Эндотоксин как компонент клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов играет основную роль в патогенезе сепсиса. Целью настоящего исследования является анализ эффективности и безопасности селективной ЛПС-адсорбции в комплексной интенсивной терапии детей с сепсисом после открытых кардиохирургических операций.

Материал и методы. В период с 2015 по 2017 гг. в исследование были включены 10 детей в возрасте 9–48 месяцев и весом 6,2–14 кг. Критериями включения были: масса тела более 6 кг, клинические признаки сепсиса с микробиологически подтвержденным очагом грамотрицательной инфекции (гемокультура, бронхоальвеолярный лаваж), высокий уровень прокальцитонина (> 2 нг/мл), выраженная эндотоксинемия (показатель активности эндотоксина $> 0,6$). Интенсивная терапия включала инотропную и вазопрессорную поддержку, механическую вентиляцию лёгких, антибиотикотерапию препаратами широкого спектра.

Результаты. Каждому пациенту проводилось 2 сеанса гемоперфузии с иммобилизованным на картридже полимиксином В, продолжительность сеанса составила 180 мин. Экстракорпоральная терапия была начата в течение 24 ч. после постановки диагноза сепсис. В ходе лечения было отмечено улучшение гемодинамических показателей, индекса оксигенации, нормализация лейкоцитоза и температуры тела. После процедур ЛПС-адсорбции были обнаружены снижение концентрации ЛПС в соответствии с ЕАА, РСТ, пресепсином и уровнями СРБ. Была отмечена 28-дневная выживаемость у 9 из 10 пациентов.

Заключение. Наш опыт клинического использования селективной ЛПС-адсорбции позволяет предположить, что целесообразно включить этот метод экстракорпоральной терапии в комплексную интенсивную терапию сепсиса у детей после операций на сердце.

Ключевые слова: детский сепсис; врождённые пороки сердца у детей; кардиохирургия; полимиксин В; эндотоксин; селективная ЛПС-адсорбция, селективная гемоперфузия.

Для цитирования: Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Солдаткина А.О., Комардина Е.В., Назарова Е.И., Плющ М.Г., Рогальская Е.А. Первый опыт применения селективной ЛПС-адсорбции в комплексной интенсивной терапии детей с грамотрицательным сепсисом после кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62(5): 376-381. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-5-376-381>

Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Soldatkina A.O., Komardina E.V., Nazarov E.I., Plyushch M.G., Rogalskaya E.A.

PRELIMINARY REPORT REGARDING THE USE OF LPS-ADSORPTION IN COMPLEX INTENSIVE THERAPY FOR CHILDREN WITH GRAM-NEGATIVE SEPSIS AFTER HEART SURGERY

A.N. Bakulev National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery,
Moscow, 121552, Russian Federation

Background. Sepsis is still one of the most important problems of modern pediatric intensive care. As a component of the gram-negative cell wall, endotoxin plays a primary role in the pathogenesis of many cases of sepsis.

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness and safety of the selective LPS-adsorption in complex intensive care of children with sepsis after open heart surgery.

Material and methods. During 2015-2017 the study had included 10 children aged 9-48 months and weighing 6.2 – 14 kg. The inclusion criteria were: weight more than 6 kg, clinical signs of sepsis with microbiologically confirmed focus of gram-negative infection or/and gram-negative BAL and blood culture, elevated blood procalcitonin (PCT) > 2 ng/ml, LPS concentration according to the endotoxin activity assay (EAA) ≥ 0.6 . Intensive therapy included inotropic and vasopressor support, mechanical ventilation and broad-spectrum antibiotics.

Results. Each patient underwent 2 sessions of hemoperfusion with Polymyxin B-immobilized cartridge lasting a maximum of 180 minutes. Extracorporeal therapy was initiated within 24 hours after the diagnosis of sepsis was made. During the treatment the improvement of hemodynamic indices, oxygenation index, the normalization of leukocytosis and body temperature were noted. After the procedures of LPS-adsorption we found the decrease of LPS concentrations according to the EAA, PCT, presepsin and levels of CRP. It was noticed that 9 out of 10 patients have survived within 28 days after the procedures. One child died from a surgical problem.

Conclusion. Our experience with clinical use of selective LPS-adsorption suggests that it is reasonable to include this method of extracorporeal therapy in complex intensive care treatment of sepsis in children after heart surgery.

Keywords: pediatric sepsis; congenital heart disease children; cardiac surgery; polymyxin B; endotoxin; selective LPS-adsorption, selective hemoperfusion.

For citation: Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Soldatkina A.O., Komardina E.V., Nazarov E.I., Plyushch M.G., Rogalskaya E.A. preliminary report regarding the use of LPS-adsorption in complex intensive therapy for children with gram-negative sepsis after heart surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology)* 2017; 62(5): 376-381. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-5-376-381>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. Thanks. The authors sincerely thank Toray Medical care company(Japan) and B/B Medical (Russia) for the opportunity for gratuitous use of cartridges Toraymyxin PMX-05R for this study.

Received 01 June 2017
Accepted 28 August 2017

Сепсис остаётся одной из самых актуальных проблем современной медицины и одной из ведущих причин детской смертности в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Данные ретроспективного обсервационного исследования, проводившегося с 2000 по 2012 гг. в Австралии и Новой Зеландии и изучавшего смертность пациентов при сепсисе и септическом шоке среди критических пациентов разных возрастных групп в 171 отделениях интенсивной терапии (ОИТ), указывают на снижение абсолютной смертности при одновременном росте распространённости этой патологии [1]. В США распространённость сепсиса в детской популяции также растёт и составила 0,56/1000 в 1995 г., 0,63/1000 в 2000 г. и 0,89/1000 в 2005 г., среди которых доля новорождённых – 9,7/1000, детей до 1 года – 2,25/1000, от года до 17 лет – 0,23 – 0,52/1000 [2]. Возрастание случаев сепсиса, безусловно, связано с более широким использованием в последние годы диагностических и терапевтических инвазивных методик, улучшением выживаемости тяжёлых больных, в том числе с преморбидным фоном, увеличением количества иммунологически скомпрометированных пациентов, ростом полирезистентной микрофлоры и повышением случаев ассоциации микроорганизмов. Особую группу риска составляют новорождённые с низкой массой тела и дети с хроническими заболеваниями. В этиологии раннего неонатального сепсиса существенную роль играет микрофлора родовых путей, в последующем сепсис у детей вызывают те же возбудители, что и у взрослых.

Основная роль в патогенезе сепсиса отводится эндотоксину – липополисахариду (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который, взаимодействуя с распознающими его рецепторами, обеспечивает ответ организма с запуском синтеза про- и противовоспалительных медиаторов. При неконтролируемом ССВО и сепсисе развивается состояние иммунодисрегуляции, приводящее к диффузному повреждению эндотелия, гипоперфузии тканей, диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию, полиорганной недостаточности и септическому шоку [3].

На современном этапе лечение сепсиса и септического шока является комплексным мероприятием и должно начинаться как можно раньше от начала развертывания клинической картины и постановки диагноза. Достижение за короткий промежуток времени стабилизации показателей витальных функций является основой принципа «ранней целенаправленной терапии». Комплексная терапия включает в себя санацию очага инфекции, антибактериальное (противовирусное, противогрибковое) лечение, стабилизацию гемодинамики (инфузионная терапия, вазопрессорные, инотропные препараты), респираторную поддержку, гормональную и иммунокорректирующую терапии, про-

Для корреспонденции:

Михаил Борисович Ярустовский, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского, рук. отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии с дневным стационаром нефрологического профиля. E-mail: mbyar@yandex.ru

For correspondence:

Mikhail B. Yarustovsky, Prof. Deputy Director of Burakovsky Institute for cardiac surgery, Head Department of Detoxication and Endoscopy of Burakov National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: mbyar@yandex.ru

Information about authors:

Yarustovsky M.B., <http://orcid.org/0000-0002-1849-4745>
Abramyan M.V., <http://orcid.org/0000-0001-6200-7855>
Soldatkina A.O., <http://orcid.org/0000-0003-1514-9396>
Komardina E.V., <http://orcid.org/0000-0002-4997-5218>
Nazarov E.I., <http://orcid.org/0000-0001-5130-1709>
Plyushch M.G., <http://orcid.org/0000-0002-0359-0195>
Rogalskaya E.A., <http://orcid.org/0000-0003-3327-1723>

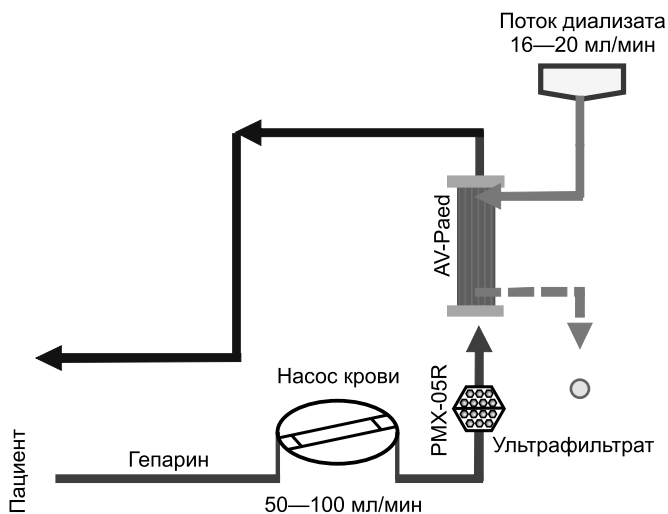
филактику тромбоэмболий, стрессовых язв желудочно-кишечного тракта, нутритивную поддержку и экстракорпоральную терапию [4]. Несмотря на существенное расширение применяемых методик, которые направлены на купирование различных проявлений этой тяжёлой патологии, летальность сохраняется достаточно высокой [1, 2, 5]. Кроме того, сепсис оказывает влияние на отдалённые результаты лечения. Так, Czaja и соавторы (2009), изучив более 7000 случаев детского сепсиса, установили почти 50%-ю частоту повторных госпитализаций после перенесённого сепсиса в течение 3 мес. после первого эпизода и 6,5%-ю смертность этой группы пациентов в отдалённом периоде [6]. Это, в свою очередь, стимулирует поиск и внедрение новых технологий в комплексную терапию сепсиса. До недавнего времени в детской клинической практике возможности экстракорпоральных методов в лечении сепсиса ограничивались в основном применением гемофильтрации. Методы малопоточной заместительной почечной терапии предполагают элиминацию среднемолекулярных субстанций, в частности, медиаторов воспаления при ССВР. Однако ряд исследователей показывают существенное различие между продукцией и возможным клиренсом процедуры, что ограничивает применение гемофильтрации в лечении сепсиса [7–9]. В качестве инновационной методики последнего времени предлагается экстракорпоральная терапия, направленная на удаление ЛПС и снижение активации выброса медиаторов воспаления путём селективной сорбции эндотоксина на картридже с иммобилизованным полимиксином В [10]. Данный картридж был официально зарегистрирован в Японии в 1994 году, где процедуры селективной гемоперфузии включены в национальную систему медицинского страхования, а с 2002 г. картридж Toгамухин-PMX-20R начал использоваться при терапии сепсиса в Европе [11, 12].

В ННПЦССХ накоплен достаточно успешный опыт применения экстракорпоральных сорбционных методик удаления эндотоксина при сепсисе у взрослых пациентов после кардиохирургических операций с использованием картриджей Toгамухин-PMX-20R [13, 14]. Однако применение такого картриджа у детей невозможно в силу большого объёма заполнения экстракорпорального контура. В Японии были разработаны картриджи оптимального размера, вначале для детей с массой тела от 10 до 30 кг – Toгамухин-PMX-05R, а в последующем и для новорождённых – Toгамухин-PMX-01R. В зарубежной литературе описаны единичные случаи применения гемоперфузии с применением картриджей с иммобилизованным на волокнах полимиксином В в лечении сепсиса у детей [15, 16]. В отечественной литературе авторы статьи не нашли сообщений о применении селективной сорбции эндотоксина при сепсисе в педиатрии.

Целью настоящего исследования является анализ эффективности и безопасности селективной ЛПС-адсорбции в комплексной интенсивной терапии детей с сепсисом после открытых кардиохирургических операций.

Материал и методы. За период с июня 2015 по апрель 2017 гг. в Институте кардиохирургии им. В.И. Бураковского ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ 10 детей в возрасте от 9 до 48 мес с массой тела от 6,2 до 14 кг с инфекционно-септическими осложнениями после «открытых» операций на сердце были включены в предварительный анализ по изучению эффективности и безопасности применения процедуры селективной ЛПС-адсорбции эндотоксина с использованием картриджей Toгамухин-PMX-05R (Toгау, Япония).

Решение о проведении настоящего проспективного одноцентрового исследования было принято на основании постановления Учёного совета ННПЦССХ им. Бакулева МЗ РФ (протокол № 3 от 13.02.2014) и одобрено местным Этическим комитетом (протокол № 65 от 02.06.2015).



Сочетанная экстракорпоральная терапия: ЛПС-адсорбция и гемодиализ с использованием фильтров AV-Paed.

Все включенные в исследование дети перенесли хирургические вмешательства по поводу сложных врождённых пороков сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК), умеренной гипотермии и фармакологической кардиоopleгии (радикальная коррекция открытого атриовентрикулярного канала, реконструкция путей оттока из правого желудочка при атрезии лёгочной артерии, радикальная коррекция тетрады Фалло). У двоих детей в последующем возникла необходимость в повторном оперативном вмешательстве.

Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде для поддержания системной гемодинамики требовалась кардиотоническая поддержка двумя и более инотропными и вазопрессорными препаратами (адреналин использовался у всех пациентов, в 4 случаях также применялся дофамин, в 1 – добутамин, в 1 – милринон, в 2 – левосимендан). В связи с развитием дыхательной недостаточности пациентам проводилась пролонгированная искусственная вентиляция лёгких. В двух наблюдениях было выявлено острое почечное повреждение (ОПП), требующее проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). У двоих детей в связи с развитием бивентрикулярной сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде применялась вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

Проявления сепсиса были диагностированы в среднем на 7,5 (4,25–9,75) сутки пребывания в ОРИТ после операции.

Критерии включения для проведения процедур селективной ЛПС-адсорбции были следующими: дети с массой тела более 6 кг с клиническими и лабораторными признаками сепсиса и септического шока, в частности, выраженная эндотоксинемия (показатель активности эндотоксина > 0,6), высокий уровень прокальцитонина (> 2 нг/мл), положительная микробиологическая картина грамотрицательной инфекции (гемокультура, бронхоальвеолярный лаваж). Критериями исключения были: масса тела менее 6 кг, наличие несанированного очага инфекции, продолжающееся кровотечение, терминальная сердечная недостаточность, некорригированный порок сердца, признаки тяжёлого поражения ЦНС.

В 80% случаев источником инфекции была вентилятор-ассоциированная пневмония, подтвержденная клиническими, рентгенологическими и лабораторными данными. При бактериологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа положительные посевы были диагностированы у половины детей (*Klebsiella pneumoniae* – в 3 случаях, в 1 случае – *Chryseobacterium meningosepticum*, в 1 случае – *Sternotrophomonas maltophilia*). Положительная гемокультура была выявлена в трёх наблюдениях (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *E. coli*). Медиастинит и эмпиема плевры явились источником сепсиса в одном случае, с выявленной в перикардиальной жидкости и в крови *E. coli*. В одном наблюдении наличие эндотоксинемии было обусловлено трансло-

кацией микроорганизмов из кишечника при развитии сопутствующей динамической кишечной непроходимости.

У двоих детей с ОПП методом выбора ЗПТ стали ежедневные сеансы гемофильтрации или гемодиализа с применением фильтров с высокопроницаемой мембраной из полисульфона – AV-Paed (Fresenius, Германия). Авторами статьи был выбран протокол сочетанного проведения гемофильтрации/гемодиализа с селективной гемосорбцией в едином экстракорпоральном контуре, где картридж Toгамухин-PMX-05R устанавливался последовательно до гемофильтра (см. рисунок).

В качестве специфического и раннего маркера генерализованной бактериальной инфекции использовался тест на прокальцитонин (PCT). При повышенном значении PCT (> 2 нг/мл) оценивалась активность эндотоксина (ЕАА), адекватность ответа нейтрофилов по уровню «Response», уровни пресепсина (ПСР) и С-реактивного белка (СРБ). Оценка показаний для проведения ЛПС-адсорбции и выбор пациентов в группу исследования в некоторых случаях были индивидуализированы. Так, в одном из наблюдений пациент после ЭКМО с выраженными клиническими признаками сепсиса на фоне динамической кишечной непроходимости был включен в исследование, несмотря на умеренную активность эндотоксина (0,52), поскольку остальные лабораторные критерии однозначно указывали на развитие бурного инфекционного процесса: концентрация PCT составила 17,6 нг/мл, ПСП – 4394 пг/мл, лейкоцитоз до $19 \cdot 10^9/\text{л}$.

Комплексная интенсивная терапия сепсиса у всех детей включала гемодинамическую и респираторную поддержку, антибактериальную, противогрибковую и иммунокорректирующую терапии, профилактику тромбозов, защиту желудочно-кишечного тракта, адекватную нутритивную поддержку. Иммунокорректирующая терапия с применением иммуноглобулинов назначалась 80% исследуемых пациентов. Выбор антибактериальной терапии базировался на результатах определения чувствительности микроорганизмов к используемым лекарственным препаратам и был представлен преимущественно антибиотиками широкого терапевтического спектра действия из группы карбапенемов, фторхинолонов, цефалоспоринов, оксазолидинонов. В комплексную интенсивную терапию сепсиса также были включены экстракорпоральные процедуры селективной ЛПС-адсорбции с применением картриджа Toгамухин-PMX-05R, с иммобилизованным на полистироловых волокнах антибиотиком Полимиксин В.

Проведение исследования было разделено на 2 этапа: первый – в течение 24 ч с момента постановки диагноза сепсиса и до начала первой процедуры селективной ЛПС-адсорбции, второй – через 12–18 ч после окончания процедур сорбции.

Методика ЛПС-адсорбции

В качестве сосудистого доступа для проведения ЛПС-адсорбции использовалась бедренная вена, в которую по методу Сельдингера под контролем УЗИ (Mindray, Китай) устанавливался 2-просветный катетер (5 или 6,5 Fr в зависимости от массы тела ребёнка). Процедура проводилась с использованием аппарата MultiFiltrate (Fresenius, Германия). Экстракорпоральный контур и картридж-Toгамухин-PMX-05R для проведения гемоперфузии по протоколу и рекомендациям фирмы-производителя промывались двумя литрами 0,9%-го хлорида натрия (NaCl), затем 0,5 л гепаринизированного (2500ЕД гепарина) 0,9% NaCl, после чего 0,5 л негепаринизированного 0,9% NaCl. В качестве экстракорпорального контура при проведении сочетанной процедуры использовался комплект детских магистралей с объёмом заполнения 30мл (Fresenius, Германия).

Уровень антикоагуляции подбирался с учётом исходного состояния свёртывающей системы крови и показателей активированного времени свёртывания (ACT) до и во время процедуры. В качестве антикоагулянта использовался гепарин, средняя доза которого составила 19 (15–23,5) Ед/кг/ч. Показатель ACT находился в диапазоне 165,5 (138–208) с.

В процессе процедуры для повышения сорбционного клиренса скорость кровотока поддерживалась в пределах 20–40 мл/мин (2–5 мл/кг/мин). Длительность одного сеанса гемосорбции составляла 180 мин.

Картридж для селективного удаления эндотоксина из крови – Toгамухин PMX-05R представляет собой инертные полистироловые волокна ковалентно связанные с молекулами полимиксина В. Полимиксин В – антибактериальный препарат

Таблица 1

Динамика клинических показателей до и после проведения процедур селективной ЛПС-адсорбции

Показатель	1 этап	2 этап	p
АД _{средн.} , мм рт.ст.	65,5 (63,5–74,8)	80,5 (76,3–83,5)	0,012
ЧСС, уд. в мин	141 (126–146)	135 (126–141)	0,19
Адреналин, мкг/кг/мин	0,05 (0,048–0,07)	0,05 (0,05–0,06)	0,92
Температура тела, °С	37,9 (36,2–38,5)	36,8 (36,6–37,1)	0,07

с мощным бактерицидным действием в отношении грамотрицательных бактерий, реализующимся за счёт вытеснения катионов кальция и магния из ЛПС клеточной стенки микроорганизмов, кроме того, полимиксин обладает высоким сродством к эндотоксину и высокой связывающей активностью по отношению к активному центру эндотоксина – липиду А (гидрофобными и ионными связями). В клинической практике системное применение полимиксина В ограничивается высоким риском нефро- и нейротоксичности [17]. Безопасность и исключение десорбции полимиксина В в кровь обеспечивается прочной ковалентной связью полимиксина с полипропиленовыми волокнами, усиленными связью с полипропиленовыми волокнами [18].

Гидродинамические свойства картриджа таковы, что венозная кровь пациента поступает через центральный цилиндрический канал, откуда распределяется в радиальном направлении через волоконный материал с адсорбированным полимиксином В, затем попадает в сборочную камеру и возвращается в системный кровоток больного [19]. Таким строением картриджа с большой площадью поверхности и пористостью волокон объясняется высокая сорбционная способность колонок. Поскольку объём заполнения картриджа составляет 40 мл, а магистралей экстракорпорального контура – 30 мл, для профилактики волевических расстройств детям с массой тела менее 10 кг требовалось заполнить контур перед процедурой 50 мл 20%-го альбумина или донорской кровью, а за 30 мин. до окончания сеанса гемоперфузии с целью возврата полного объёма экстракорпорального контура проводить стимуляцию диуреза или дополнительную ультрафильтрацию в случае проведения сочетанных процедур.

На этапах исследования анализировалось общее клиническое состояние пациентов, а также проводился мониторинг гемодинамических (АД, ЧСС, ЦВД, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке) и респираторных параметров (индекс оксигенации, РЕЕР, Рпик), контроль газового состава крови и кислотно-основного равновесия, стандартные биохимические показатели, общий анализ крови, исследование гемостаза, бактериологическое исследование крови и мокроты. Эффективность терапии оценивалась дополнительно на основании динамики уровней РСТ, ПСП, активности эндотоксина ЕАА (метод хемилюминисценции), нейтрофильного ответа. Изучалась 28-дневная выживаемость.

Статистический анализ выполнен с использованием 20-й версии программы SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL). Рассчитанные величины представлены в виде медианы, межквартильных отклонений (25th–75th) и в процентах. Данные проанализированы с использованием U-теста по методу Манна–Уитни. Значение *p* менее 0,05 считалось статистически значимым. Полученные данные представлены в виде медианы и в процентах.

Результаты. В процессе проведения исследования 10 пациентам было проведено 22 процедуры селективной ЛПС-адсорбции. Одному ребенку ввиду тяжести основной и сопутствующей патологии (состояние после ЭКМО, пневмония, перитонит) и выраженности септического процесса было проведено 4 процедуры гемоперфузии в сочетании с гемофильтрацией.

Анализируя полученные результаты исследования, в первую очередь следует подчеркнуть достаточную безопасность проведения процедур ЛПС-адсорбции, так как ни в одном из случаев в процессе селективной сорбции авторами статьи не были диагностированы гемодинамические нарушения, тромбирования экстракорпорального контура, кровотечения в результате использования анти-

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей до и после проведения процедур селективной ЛПС-адсорбции

Показатель	1 этап	2 этап	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	13,3 (9,2–20,1)	11,5 (9,4–20,4)	0,65
Прокальцитонин, нг/мл	5,11 (2,48–19,48)	1,24 (0,76–2,14)	0,11
ЕАА	0,75 (0,68–0,97)	0,6 (0,33–0,8)	0,013
«Response», %	87 (79–93)	95 (88–97)	0,012
Пресепсин, пг/мл	914 (673–2812)	525 (288–3343)	0,44
СРБ, мг/л	3,41 (1,37–5,95)	1,5 (1,04–3,67)	1,0
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	164 (81–257)	132 (67–253)	0,5

коагуляции, отсутствовали анафилактические реакции на применение картриджа.

Селективная ЛПС-адсорбция эндотоксина сопровождалась улучшением показателей гемодинамики. Уровень среднего артериального давления возрос в среднем на 18,6% от исходных значений на фоне прежней инотропной и вазопрессорной поддержки. ЧСС значимо не менялась (урежение на 4,3%). Оксигенирующая функция лёгких оценивалась по показателю индекса оксигенации и по результатам наблюдений улучшилась на 8,2% от исходных значений.

Температура тела после цикла процедур экстракорпоральной терапии вернулась к нормальным физиологическим значениям (с исходной 37,9 до 36,8°С) на фоне прежней антибактериальной терапии (табл. 1).

В результате проведённых процедур регистрировалась отчётливая положительная динамика в отношении маркеров бактериальной инфекции. Уровень ЕАА снизился в среднем на 20%, РСТ на 76%, ПСП на 42,5%, СРБ на 54%, «Response» вырос на 8%. В свою очередь, лейкоцитоз снизился на 13,9%. Уровень тромбоцитов в результате проведения процедур снижался незначительно (табл. 2).

Бактериологическое исследование биологического материала спустя трое суток после проведения процедуры дало отрицательные результаты в 30% случаев по сравнению с микробиологическими исследованиями, проведенными до начала сорбционной терапии.

28-дневная выживаемость после проведения экстракорпоральной терапии составила 90%. Один ребёнок умер в результате развития тяжёлой сердечной недостаточности после повторного хирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения по поводу остро развившейся фистулы протеза митрального клапана.

Обсуждение. Накопленный нами опыт успешного применения селективной ЛПС-адсорбции с использованием картриджей Toгамухin-PMX-20R у взрослых пациентов с септическими осложнениями после кардиохирургических операций, позволил рассмотреть возможность включения данной процедуры в состав комплексной интенсивной терапии сепсиса у детей с применением соответствующего массы тела ребёнка картриджа Toгамухin-PMX-05R. Включение впервые в отечественной практике данного метода экстракорпоральной гемокоррекции в комплексную интенсивную терапию сепсиса у детей после открытых кардиохирургических операций предполагало оценить не только его эффективность, но и, в первую очередь, безопасность.

Улучшение ряда наблюдаемых нами клинко-лабораторных данных при проведении селективной ЛПС-адсорбции, прежде всего, связано с эффективной элиминацией эндотоксина как основного этиопатогенетического фактора прогрессирования инфекционного процесса, вызванного Грамотрицательными микроорганизмами.

При развитии гемодинамических нарушений на фоне сепсиса у детей, нами отмечена преимущественная потребность пациентов в инотропной, чем в вазопрессорной поддержке. Это может быть объяснено наличием исходной депрессии сократимости миокарда после хирургической травмы, существующим до операции состоянием с перегрузкой объемом или давлением [20]. Кроме того, при сепсисе часто развивается неишемическая систолическая дисфункция миокарда, связанная с токсическим влиянием бактериальных продуктов и медиаторов воспаления на фоне адекватной коронарной перфузии и метаболической активности кардиомиоцитов [21]. В результате проведения селективной ЛПС-адсорбции мы наблюдали улучшение гемодинамических показателей, что отразилось в увеличении уровня среднего артериального давления на фоне прежней потребности в инотропной поддержке. Многие авторы описывают аналогичное положительное воздействие селективной гемоперфузии на систему кровообращения при сепсисе и септическом шоке [22].

При оценке оксигенирующей функции лёгких на фоне проведения гемоперфузии с полимиксином В нами была зарегистрирована положительная динамика в отношении индекса оксигенации. В основе механизма воздействия данного метода гемокоррекции на функцию лёгких лежит снижение проницаемости эндотелия лёгочных сосудов, супрессия продукции оксида азота, уменьшение активности и секвстрации моноцитов, а также агрессивных молекул воспалительного каскада [23–27].

В качестве специфического, чувствительного и раннего маркера генерализованной бактериальной инфекции для включения пациентов в группу исследования нами использовался тест на РСТ. В настоящее время очевидно, что использование данного теста в качестве инструмента ранней диагностики и мониторинга развития сепсиса на фоне бактериальной инфекции значительно улучшает результаты лечения больных [28]. Тест на РСТ включен во многие международные и региональные рекомендации по диагностике и лечению сепсиса и септического шока, как один из основных диагностических маркеров [29]. Зарегистрированное нами значимое снижение уровня РСТ позволяет судить о благоприятном влиянии проводимой экстракорпоральной терапии на активность и течение инфекционного процесса.

Анализ динамики эндотоксинемии показал отчетливое снижение исходного уровня эндотоксина по сравнению с показателями, полученными на следующие сутки после завершения цикла процедур ЛПС-адсорбции. По данным 9 рандомизированных, контролируемых и 10 наблюдательных исследований, на фоне селективной ЛПС-адсорбции уровень эндотоксина в крови взрослых пациентов снижался на 33–80% по сравнению с исходными показателями [10]. Тест на определение уровня активности эндотоксина (ЕАА) основан на реакции моноклональных антител к липиду А эндотоксина. Образовавшийся комплекс антиген-антитело активизирует нейтрофилы, которые вырабатывают активные формы кислорода, измеряемые с помощью хемилюминесцентной реакции с люминолом [30]. Дополнительным параметром в тесте ЕАА является «Response», характеризующий способность нейтрофилов к окислительному ответу. В целом нами отмечена положительная динамика уровня «Response». В одном из наблюдений рост нейтрофильного ответа после проведения двух сеансов селективной ЛПС-адсорбции составил 47,2% от исходного, что свидетельствует о выраженном повышении функциональной способности нейтрофилов. Одним из критериев оценки выраженности инфекционного процесса нами был выбран сравнительно новый высокоспецифичный и высокочувствительный маркер сепси-

са – ПСП. ПСП представляет собой фрагмент рецептора макрофагов CD 14, образующийся при активации фагоцитоза инфицирующими бактериями и грибами. Оценивая динамику пресепсина в результате проведения селективной гемоперфузии можно сделать вывод о снижении тяжести фагоцитоза. Включение в комплекс лабораторных исследований значений «Response» и ПСП повышает информативность оценки эндотоксинемии и эффективность проводимой терапии [31].

Полученные нами первые результаты проведения инновационной терапии методом селективной сорбции эндотоксина у детей после кардиохирургических операций, а также прослеженная 90% 28-дневная выживаемость, дают возможность предполагать о достаточной безопасности и эффективности процедур.

Основываясь на первые полученные нами оптимистичные результаты, было решено продолжить изучение эффективности использования селективной ЛПС-адсорбции в комплексной интенсивной терапии детей с сепсисом после кардиохирургических операций.

ВЫВОДЫ

1. Первые результаты включения селективной ЛПС-адсорбции в комплексную интенсивную терапию сепсиса у детей с врожденными пороками сердца после кардиохирургических операций дают возможность считать данный метод безопасным для лечения этой тяжелой категории пациентов.

2. Процедуры ЛПС-адсорбции сопровождаются улучшением показателей гемодинамики и оксигенирующей функции лёгких у детей с септическими осложнениями после кардиохирургических операций.

3. Применение процедур ЛПС-адсорбции улучшает лабораторные маркеры инфекционно-септического процесса, в частности снижает уровни прокальцитонина, эндотоксина, пресепсина и повышает способность нейтрофилов к оксидативному взрыву.

4. Включение экстракорпоральных методов гемокоррекции, направленных на селективную адсорбцию циркулирующего эндотоксина, в комплексную интенсивную терапию сепсиса способствует повышению выживаемости у детей с тяжелыми ВПС после кардиохирургических операций, что свидетельствует о необходимости продолжения исследования для подготовки обоснованных клинических рекомендаций применения селективной ЛПС-сорбции в педиатрии.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность компаниям Toya Medical Care (Япония) и В/В Medical (Россия) за предоставленную возможность безвозмездного использования картриджей Toyaupxin PMX-05R для проведения настоящего исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 2, 5–12, 14–19, 22–31 см. REFERENCES)

3. Ронко К. Роль адсорбции при поддержке или замещении функции почек при сепсисе и полиорганной недостаточности. В кн.: *Сборник трудов VI конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии»*. М.; 2008: 11–5.
4. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б., Ярошецкий А.И. Сепсис: патогенез и современные методы интенсивной терапии. В кн.: Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., ред. *Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии*. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2009: 273–300.
13. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А. и др. Селективная гемоперфузия при грамотрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций: проспективное рандомизи-

- рованное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 55(6): 60–5.
20. Хенсли Ф.А., Мартин Д.Е., Грэвли Г.П. *Практическая кардиоанестезиология*. Пер. с англ. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.
 21. Кузьков В.В., Киров М.Ю. *Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: Монография*. Архангельск: Северный государственный медицинский университет; 2015: 571–665.
- REFERENCES
1. Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., Pilcher D., Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311(13): 1308–16.
 2. Randolph A.G., McCulloh R.J. Pediatric sepsis. Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*. 2014; 5(1): 179–89.
 3. Ronco C. The role of adsorption with the support or replacement of kidney function in sepsis and multiple organ failure. In: *Proceedings of the VI Conference «Actual Aspects of Extracorporeal Blood Purification in Intensive Care» [Sbornik trudov VI konferentsii «Aktual'nye aspekty ekstrakorporal'nogo ochishcheniya krvi v intensivnoy terapii»]*. Moscow; 2008: 11–5. (in Russian)
 4. Gel'fand B.R., Protsenko D.N., Gel'fand E.B., Yaroshetskiy A.I. Sepsis: pathogenesis and modern methods of intensive care. In: Bokeriya L.A., Yarustovskiy M.B., ed. *Manual on Extracorporeal Blood Purification in Intensive Care [Rukovodstvo po ekstrakorporal'nomu ochishcheniyu krvi v intensivnoy terapii]*. Moscow: NTSSKh named after A.N. Bakuleva RAMN; 2009: 273–300. (in Russian)
 5. Tabbutt S. Heart failure pediatric septic shock: utilizing inotropic support. *Crit. Care Med*. 2001; (29): S231–6.
 6. Czaja A.S., Zimmerman J.J., Nathens A.B. Readmission and late mortality after pediatric severe sepsis. *Pediatrics*. 2009; (123): 849–57.
 7. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Int. Care Med*. 2007; (33): 409–13.
 8. Payen D., Mateo J., Cavaillon J.M., Fraise F., Floriot C., Vicaut E., et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit. Care Med*. 2009; 37(3): 803–10.
 9. Honore P.M., Jacobs R., Boer W., Joannes-Boyau O., De Regt J., De Waele E., et al. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. *Blood. Purif*. 2012; 33(1-3): 44–51.
 10. Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R., de Cal M., Polanco N., Corradi V., et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*. 2007; (11): R47.
 11. Tani T., Shoji H., Guadagni G., Perego A. Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin B-immobilized fiber cartridge. *Contrib. Nephrol*. 2010; 167: 35–44.
 12. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Brienza N., Donati A., et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301(23): 2445–52.
 13. Yarustovskiy M.B., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Popov D.A., et al. Selective hemoperfusion with gram-negative severe sepsis in patients after cardiac surgery: a prospective randomized study. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2010; 55(6): 60–5. (in Russian)
 14. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N., Popov D., Plyushch M., Popok Z. Endotoxin adsorption using polymyxin B immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery. *Int. J. Artif. Organs*. 2014; 37(4): 299–307.
 15. Hirakawa E., Ibara S., Tokuhisa T., Hiwatashi S., Hayashida Y., Maede Y., et al. Septic neonate rescued by polymyxin B hemoperfusion. Division of Neonatology, Perinatal Medical Center, Kagoshima City Hospital, Kagoshima, Japan. *Pediatr. Int*. 2013; 55(3): e70–2.
 16. Morishita Y., Kita Y., Ohtake K., Kusano E., Hishikawa S., Mizuta K., et al. Successful treatment of sepsis with polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in a child after living donor liver transplantation. *Dig. Dis. Sci*. 2005; (50): 757.
 17. Kubin C.J., Ellman T.M., Phadke V., Haynes L.J., Calfee D.P., Yin M.T. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J. Infect*. 2012; (65): 80–7.
 18. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther. Apher. Dial*. 2003; (7): 108–14.
 19. Fiore B., Soncini M., Vesentini S., Penati A., Visconti G., Redaelli A. Multiscale analysis of the Toraymyxin adsorption cartridge. Part II: computational fluid-dynamic study. *Int. J. Artif. Organs*. 2006; (29): 251–60.
 20. Hensley F.A., Martin D.E., Gravlee G.P. *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
 21. Kuz'kov V.V., Kirov M.Yu. Invasive Monitoring of Hemodynamics in Intensive Care and Anesthesiology: Monograph [Invasivnyy monitoring gemodinamiki v intensivnoy terapii i anesteziologii: Monografiya]. Arkhangel'sk: Severnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2015: 571–665. (in Russian)
 22. Tanaka Y., Okano K., Tsuchiya K., Yamamoto M., Nitta K. Polymyxin B Hemoperfusion Improves Hemodynamic Status in patients with sepsis with Both Gram-negative and non-Gram-negative bacteria. *J. Clin. Exp. Nephrol*. 2016; (1): 4.
 23. Abe S., Azuma A., Mukae H., Ogura T., Taniguchi H., Bando M., et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multi-center retrospective analysis. *Intern. Med*. 2012; 51(12): 1487–91.
 24. Hara S., Ishimoto H., Sakamoto N., Mukae H., Kakugawa T., Ishimatsu Y., et al. Direct hemoperfusion using immobilized polymyxin B in patients with rapidly progressive interstitial pneumonias: a retrospective study. *Respiration*. 2011; 81(2): 107–17.
 25. Takahashi G., Hoshikawa K., Matsumoto N., Shozushima T., Onodera C., Kan S., et al. Changes in serum S100A12 and sRAGE associated with improvement of the PaO(2)/FiO(2) ratio following PMX-DHP therapy for postoperative septic shock. *Eur. Surg. Res*. 2011; 47(3): 135–40.
 26. Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho T., Aoe K., Ogata Y., Katayama H., et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine*. 2013; 61(1): 84–9.
 27. Mitaka C., Tsuchida N., Kawada K., Nakajima Y., Imai T., Sasaki S. A longer duration of polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion improves pulmonary oxygenation in patients with septic shock. *Shock*. 2009; (32): 478–83.
 28. Chan T., Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2011; 11(5): 487–96.
 29. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3): 304–77.
 30. Romaschin A.D., Harris D.M., Ribeiro M.B., Paice J., Foster D.M., Walker P.M., et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J. Immunol. Methods*. 1998; 212(2): 169–85.
 31. Yaroustovsky M., Rogalskaya E., Plyushch M., Klimovich L., Samsonova N., Abramyan M. The Level of Oxidative Neutrophil Response When Determining Endotoxin Activity Assay: A New Biomarker for Defining the Indications and Effectiveness of Intensive Care in Patients with Sepsis. *Int. J. Inflamm*. 2017; 2017: 3495293.

Поступила 01.06.17

Принята к печати 28.08.17