

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СЕРЕДНЯКОВ КОНСТАНТИН ВЛАДИМИРОВИЧ

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА У ДЕТЕЙ**

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
Александрович Ю.С.

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии септического шока у детей (обзор литературы)	12
1.1. Место экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении септического шока у детей	12
1.2 Применение гемоперфузии с полимиксином при септическом шоке у детей	19
ГЛАВА 2. Пациенты и методы исследования	34
2.1. Характеристика пациентов	34
2.2. Методы исследования	38
2.3. Методы интенсивной терапии и экстракорпоральной гемокоррекции	41
2.4. Статистический анализ	45
ГЛАВА 3. Результаты исследования	46
3.1. Динамика лабораторных показателей при использовании экстракорпоральной гемокоррекции	46
3.2. Динамика функционального состояния органов и систем	51
3.2.1. Сердечно-сосудистая система	51
3.2.2. Дыхательная система	56
3.2.3. Центральная нервная система	59
3.2.4. Функция почек	62
3.2.5. Динамика тяжести состояния пациентов	64
3.2.6. Исходы лечения септического шока у детей при использовании экстракорпоральной гемокоррекции	67
3.2.7 Оценка эффективности гемоперфузии с полимиксином в комплексной терапии генерализованной формы менингококковой инфекции у детей	71

ГЛАВА 4. Прогнозирование исхода сепсиса у детей, нуждающихся в экстракорпоральной гемокоррекции	75
ГЛАВА 5. Осуждение результатов исследования	81
ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	95
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сепсис является основной причиной летальных исходов у детей, приводящей приблизительно к 7,5 миллионам смертей в год (Hartman M.E. et al., 2013; Ruth A. et al., 2014; Mathias B. et al., 2016; Souza D.C. et al., 2021). Наиболее тяжелым проявлением сепсиса является септический шок – состояние, сопровождающееся выраженным расстройством системной гемодинамики, перфузии тканей и клеточного метаболизма (Garcia P.C.R. et al., 2019). Рефрактерный септический шок является основной причиной развития синдрома полиорганной недостаточности, который встречается у 100% пациентов и является непосредственной причиной летального исхода (Александрович Ю.С. и соавт., 2018; Khilnani P. et al., 2006; Prusakowski M.K., Chen A.P., 2017).

По данным Всемирной организации здравоохранения сепсис является причиной летальных исходов при таких заболеваниях, как пневмония, инфекции ЖКТ, малярия и корь, для которых характерно тяжёлое течение (Weiss S.L. et al., 2015). Одним из наиболее опасных возбудителей внебольничного сепсиса и септического шока является менингококк (Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., 2015; Лекманов А.У. и соавт., 2021; Campsall P.A. et al., 2013). Летальность при генерализованной форме менингококковой инфекции (ГФМИ), по-прежнему, остается высокой – 8-15%, достигая при септическом шоке 40-80% (Stephens D.S. et al., 2007; Angus D.C., van der Poll N., 2013).

Только в США ежегодно с сепсисом госпитализируют 72000 детей. При этом показатель смертности составляет 25%, а экономические затраты на лечение оцениваются в 4,8 миллиарда долларов (Balamuth F. et al., 2014; Weiss S.L. et al., 2015; Baker A.H. et al., 2021).

Одной из перспективных терапевтических стратегий лечения септического шока у детей является экстракорпоральная гемокоррекция (ЭКГК), однако, в настоящее время она достаточно редко используется в рутинной клинической

практике, а большая часть публикаций посвящена взрослым пациентам, что и явилось основанием для настоящего исследования (Ким Т. Г. и соавт., 2021).

Степень разработанности темы исследования

Уникальные для пациентов детского возраста физиологические факторы сделали бесполезными первые попытки применить к ним протоколы лечения сепсиса, разработанные для взрослых. Дети отличаются от взрослых по патофизиологическим проявлениям, предрасполагающим заболеваниям и локализации первичных очагов инфекции, что требует иных подходов к диагностике и лечению сепсиса (Лекманов А.У. и соавт., 2020; Watson R.S., Carcillo J.A., 2005; Prusakowski M.K., Chen A.P., 2017).

В педиатрическом протоколе по лечению септического шока и сепсис-ассоциированной органной дисфункции «*Surviving sepsis campaign*» авторы упоминают лишь два варианта ЭКГК: плазмообмен и заместительную почечную терапию (Weiss S.L., et al., 2020). Причем ПЗПТ упомянута только в контексте лечения гипергидратации больных, не отвечающих на ограничение инфузционной нагрузки и диуретическую терапию. Кроме того, авторы декларируют отсутствие преимуществ высокообъемных операций в сравнении со стандартными. К сожалению, в протоколе вообще не упоминаются сорбционные технологии. Как и в протоколе по лечения сепсиса 2016 года (Rhodes A. et al., 2016), методы ЭКГК не отнесены в группу методов I уровня доказательности.

Одним из наиболее эффективных методов лечения, применяющихся в комплексной интенсивной терапии септического шока и СПОН, является ЭКГК (Cutuli S.L. et al., 2016). Основными методиками ЭКГК, применение которых получило широкое распространение при коррекции жизнеугрожающих осложнений сепсиса, являются различные режимы продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) и гемоперфузия с полимиксином (РМХ-гемоперфузия). ПЗПТ позволяет не только протезировать детоксикационную функцию почек путем элиминации низкомолекулярных продуктов метаболизма, но и удалять из системного кровотока широкий спектр факторов эндогенной

интоксикации, высвобождающихся при системном воспалительном ответе и полиорганной недостаточности (Tokumasu H. et al., 2016; Riley A.A. et al., 2018). Гемоперфузия с полимиксином улучшает результаты лечения больных сепсисом (Yamashita C. et al., 2018). Гемоперфузию с полимиксином применяют с целью снижения концентрации эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови и нивелирования его патогенного потенциала, что позволяет достичь положительной динамики клинико-лабораторных показателей и улучшения исходов (Maede Y. et al., 2016; Nishizaki N. et al., 2017).

Несмотря на то, что ЭКГК зарекомендовала себя эффективным методом лечения септического шока, число исследований, посвященных ее применению у пациентов детского возраста, в настоящее время ограничено (Nishizaki N. et al., 2016, Yaroustovsky M. et al., 2021). В то же время, эффективность применения экстракорпоральных технологий пока нельзя считать окончательно доказанной. В частности, Hiroyuki K. et al., 2019, изучая эффекты полимиксиновой гемоперфузии у пациентов с быстропрогрессирующей интерстициальной пневмонией, не нашли убедительных данных, подтверждающих ее эффективность. Применение методов, направленных на элиминацию токсинов из крови всё еще остается спорным, и их результаты разнятся от исследования к исследованию. По данным мультицентрового рандомизированного исследования, проведенного D.M. Payen, такие методы как гемоперфузия с полимиксином не снижает летальность у больных с сепсисом (Payen D.M. et al., 2015).

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности рассматриваемой проблемы и обоснованности проведения исследования, направленного на оценку клинической эффективности различных методик экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии септического шока у детей.

Цель исследования

Улучшить результаты интенсивной терапии септического шока у детей с помощью применения методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Задачи исследования

1. Изучить динамику клинико-лабораторных показателей в зависимости от сроков начала экстракорпоральной гемокоррекции и степени выраженности полиорганной дисфункции.
2. Оценить влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на потребность в катехоламиновой и респираторной поддержке, длительность пребывания в стационаре и ОРИТ.
3. Определить эффективность применения полимиксиновой гемоперфузии в комплексной терапии генерализованной формы менингококковой инфекции у детей.
4. Оценить значимость шкал PRISM, pSOFA, VIS и лабораторных маркеров в прогнозировании исхода у детей с сепсисом, нуждающихся в экстракорпоральной гемокоррекции.

Научная новизна

Впервые исследовано влияние различных схем применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной интенсивной терапии на клинико-лабораторный статус, функциональное состояние органов и систем и исходы септического шока у детей.

Впервые для оценки тяжести состояния и динамического контроля у детей, которым проводилась экстракорпоральная гемокоррекция в составе комплексной интенсивной терапии септического шока, использована вазоактивно-инотропная шкала (VIS). Доказана эффективность применения гемоперфузии с полимиксином в программе комплексной экстракорпоральной гемокоррекции при лечении септического шока у детей с генерализованной менингококковой инфекцией. Продемонстрировано влияние сроков начала применения экстракорпоральной гемокоррекции на исход лечения септического шока у детей. Впервые обосновано применение алгоритма экстракорпоральной гемокоррекции,ключающего продленные методы

заместительной почечной терапии, а также сорбционные технологии. Впервые определена прогностическая значимость шкал оценки тяжести состояния и органной дисфункции у детей с сепсисом, которым проводилась экстракорпоральная гемокоррекция.

Практическая значимость работы

Обоснован и внедрен в практику алгоритм применения ЭКГК, включающий продленную вено-венозную гемодиафильтрацию и гемоперфузию с полимиксином в составе комплексной интенсивной терапии септического шока у детей. Показано, что использование продленной вено-венозной гемодиафильтрации и гемоперфузии с полимиксином в комплексной интенсивной терапии септического шока у детей обеспечивает максимально быстрое регрессирование острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностей, улучшение выживаемости пациентов. Уточнены показания и разработан алгоритм применения методов ЭКГК у детей с септическим шоком. Для прогнозирования исходов у детей с септическим шоком, которым проводилась ЭКГК созданы, апробированы и внедрены в клиническую практику регрессионные модели, основанные на оценках по шкалам PRISM, pSOFA, VIS и лабораторных маркерах.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины, в дизайне рандомизированного ретроспективного и проспективного исследования пациентов детского возраста с септическим шоком. Сбор и анализ данных проводились в соответствии с дизайном исследования, одобренного локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследовании использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы. Объект исследования – пациенты детского возраста с

септическим шоком, предметы исследования – методы экстракорпоральной гемокоррекции.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированное применение продленной вено-венозной гемодиафильтрации и гемоперфузии с полимиксином в комплексном лечении септического шока у детей с генерализованной менингококковой инфекцией достоверно увеличивает выживаемость.

2. Оценка по шкале pSOFA ≥ 11 баллов у детей с септическим шоком является абсолютным показанием для ранней экстракорпоральной гемокоррекции (продлённая вено-венозная гемодиафильтрация, полимиксиновая перфузия), что способствует уменьшению вероятности летального исхода в два раза.

3. Применение алгоритма, включающего раннее использование продленной вено-венозной гемодиафильтрации и гемоперфузии с полимиксином в комплексной интенсивной терапии септического шока у детей, позволяет снизить летальность, сроки лечения в ОРИТ и в стационаре.

Внедрение результатов работы

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в учебный процесс кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В.И. Гордеева ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, а также внедрены в практическую деятельность отделения реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно–клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико–биологического агентства России.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений и количеством анализируемых

признаков у каждого пациента, использованием современных методов обследования, репрезентативностью выборки, наличием группы сравнения, применением современных методов статистического анализа. Результаты исследования доложены и обсуждены на ежегодной научно-практической конференции «Турнеровские чтения. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста» (Санкт-Петербург, 2019, 2021); «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия. Михельсоновские чтения» (Москва 2015, 2017, 2019, 2021); «Санкт Петербургский септический форум» (Санкт-Петербург 2017, 2018, 2019), «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2018 2019, 2021); «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» (Москва, 2014, 2016, 2018); «Неотложная детская хирургия и травматология» (Москва, 2020); XIX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Москва, 2021).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева и кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано три статьи в журналах из перечня рецензируемых периодических изданий, рекомендованных для публикаций ВАК РФ, получено два патентных свидетельства.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристик пациентов, методов исследования и описания методов экстракорпоральной гемокоррекции, использованных в группах сравнения, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов,

практических рекомендаций и списка литературы, включающего 17 работ отечественных авторов и 123 зарубежные публикации. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 19 таблицами.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автором лично разработан дизайн и методология исследования, проведен сбор и статистический анализ первичного клинического материала. Им лично осуществлялись операции по экстркорпоральной гемокоррекции у всех пациентов, включенных в исследование, осуществлялось динамическое наблюдение за их состоянием после выполнения процедуры. Основные результаты исследования неоднократно докладывались им на научно-практических конференциях.

Благодарность

Автор выражает искреннюю благодарность заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН, профессору, доктору медицинских наук, президенту ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» Российской Федерации Юрию Владимировичу Лобзину за идею проведения данного научного исследования и всестороннюю поддержку на протяжении многих лет.

ГЛАВА 1

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА У ДЕТЕЙ

(обзор литературы)

1.1. Место экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении септического шока у детей

Своевременное применение методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) в интенсивной терапии септического шока у детей позволяет обеспечить высоко эффективную детоксикацию организма, устранив тяжелые нарушения гомеостаза, предотвратить развитие необратимых последствий генерализованного инфекционного процесса (Zappitell M., et al., 2008; Santiago M. et al., 2017).

В большинстве случаев методом выбора при лечении септического шока, как у детей, так и у взрослых, является гемодиафильтрация, которая сочетает в себе преимущества гемофильтрации и гемодиализа за счёт комбинации конвекционного и диффузационного механизмов массопереноса. Применение данного метода позволяет удалить из системного кровотока не только низкомолекулярные продукты метаболизма (мочевина, креатинин, калий и др.), но и обеспечить высокий клиренс среднемолекулярных факторов эндогенной интоксикации, которые в значительном количестве синтезируются при синдроме системного воспалительного ответа в структуре сепсиса. К данным факторам относятся многочисленные медиаторы воспаления, продукты катаболизма и альтерации тканей, бактериальные токсины. Разработанные в последние годы высокопроницаемые и сверхвысокопроницаемые гемофильтры, обеспечивают удаление факторов эндогенной интоксикации с широким диапазоном молекулярных масс, что повышает детоксикационную эффективность экстракорпоральной гемокоррекции (Fleming G.M. et al., 2012;

Aygun F. et al., 2019; Guzzo I. et al., 2019).

Большинство авторов отмечают значительные преимущества применения продленных методов ЭКГК по сравнению с интермиттирующими при лечении септического шока (Symons J.M. et al., 2007; Baird J.S., Wald E.L., 2010; Murphy H.J., Selewski D.T., 2019). К ним относят меньший риск развития гемодинамических нарушений, более тщательный контроль водно-электролитного баланса, снижение вероятности развития терминальной почечной недостаточности. Лучшая переносимость продленных операций ЭКГК у пациентов с нестабильной гемодинамикой связана с более плавным изменением осмотического градиента и меньшей скоростью удаления избытка жидкости. Использование ЭКГК устраняет необходимость ограничения приема жидкости и позволяет проводить необходимую инфузационно-трансфузционную терапию у детей с полиорганной недостаточностью (Flores F.X. et al., 2008; Andersson A. et al., 2019).

В качестве одной из основных целей ЭКГК в составе комплексной интенсивной терапии септического шока у детей является устранение гиперволемии и гипергидратации (Sutherland S.M. et al., 2010; Selewski D.T. et al., 2012; Gulla K.M. et al., 2015). Доказано, что перегрузка жидкостью является независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов, находящихся в критическом состоянии, поэтому устранение данного фактора риска является наиболее важной задачей лечения септического шока у детей (Vincent J.L. et al., 2006; Bouchard J. et al., 2009; Vaara S.T. et al., 2012; Cortina G. et al., 2019). V. Modem и соавт. (2015) продемонстрировали снижение частоты летальных исходов в группе детей, находящихся в критическом состоянии, которым проводили продленную ЭКГК с перегрузкой жидкостью (Modem V. et al., 2015). Ряд исследователей указывают на улучшение оксигенации и исходов лечения детей с сепсисом и септическим шоком, находящихся на ИВЛ в связи с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне проведения продленной заместительной почечной терапии. Большинство авторов связывают данный эффект с устранением гипергидратации, что способствует нивелированию

некардиогенного отека легких (Elbahlawan L. et al., 2010; Boschee E. et al., 2014; Sutherland S.M. et al., 2014; de Galasso L. et al., 2016).

Еще одной важной задачей ЭКГК в комплексном лечении септического шока является элиминация из системного кровотока факторов эндогенной интоксикации. В ряде клинических и экспериментальных исследований продемонстрировано эффективное удаление фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), а также других медиаторов воспаления и бактериальных токсинов (Peng Y. et al., 2005; Shi J. et al., 2014; Angus D.C. et al., 2015).

В случае, клинически значимой цитокинемии (цитокиновый шторм), высокую эффективность демонстрирует операция сорбции цитокинов с использованием колонки «CytoSorb». Использование сорбционной колонки «Cytosorb» в сочетании с продленной вено-венозной гемодиафильтрацией при септическом шоке у детей сопровождается быстрой стабилизацией гемодинамики в первые 48 часов лечения и значительным снижением концентрации интерлейкинов 6 и 10 (Bottari G. et al., 2020).

Ряд авторов указывают на необходимость раннего применения ЭГК при лечении септического шока у детей (Mouncey P.R. et al., 2015; Wierstra B. et al., 2016; Zarbock A. et al., 2016). K.M. Gulla и соавт. (2015) оценили эффективность применения продленной гемодиафильтрации у 27 детей в возрасте 11 лет с септическим шоком и ПОН. Все пациенты на момент начала терапии получали инотропную и вазопрессорную поддержку двумя и более препаратами, находились на ИВЛ. Авторами установлен более высокий уровень выживаемости у детей, которым ЭКГК была начата в течение 48 часов от поступления в ОРИТ по сравнению с пациентами, где данная методика использовалась позднее: 61,1% против 33,3%; $p = 0,0001$ (Gulla K.M. et al., 2015).

По данным одноцентрового ретроспективного исследования, где были проанализированы результаты лечения 311 детей, находившихся в критическом состоянии и получавших продлённую заместительную почечную терапию, установлено, что выжившие и умершие пациенты имели достоверные различия

по таким показателям, как время начала продлённой заместительной терапии от моментов поступления в стационар и госпитализации пациента в ОРИТ. В группе выживших медианы данных показателей составили 4 и 3 дня, соответственно, а в группе умерших – 16 и 7 дней (Riley A.A. et al., 2018). Аналогичные результаты были продемонстрированы и в работе Khandelwal P. et al., (2015), где были изучены исходы лечения семнадцати детей с септическим шоком.

Лучшие результаты лечения септического шока у детей при раннем использовании ЭКГК в виде высоких показателей выживаемости, вероятнее всего обусловлены быстрым устранением гемодинамических нарушений и синдрома полиорганной дисфункции у пациентов педиатрических ОРИТ (Akcan Arikan A. et al., 2015; Gaudry S. et al., 2016).

Известно, что у 87% детей максимальное число органных дисфункций развивается в течение 72 часов после поступления в ОРИТ. При этом 88,4% от всех летальных исходов, произошедших в течение первой недели пребывания в стационаре, стали следствием прогрессирования ПОН (Proulx F. et al., 1994).

Таким образом, раннее применения максимально эффективных методов интенсивной терапии, в том числе ЭКГК, особенно важно при лечения септического шока у детей. Подобный подход позволяет повысить вероятность предотвращения прогрессирования ПОН и улучшить исходы лечения (Cruz A.T. et al., 2011; Bailey M. et al., 2014; Smith S. et al., 2016).

В ряде работ показано, что включение ЭКГК в комплексную интенсивную терапию септического шока у детей до развития выраженного острого почечного повреждения позволяет значительно улучшить результаты лечения (Bailey D. et al., 2007; Ali T. et al., 2010; Sanchez-Pinto L.N. et al., 2015; Fitzgerald J.C. et al., 2016; Kaddourah A. et al., 2017).

В проспективном исследовании, куда вошло 84 ребенка весом 10 кг и менее, находившихся на лечении в ОРИТ, было установлено, что одним из независимых предикторов неблагоприятного исхода является снижение темпа диуреза до начала продлённой заместительной почечной терапии (Askenazi D.J.

et al., 2013).

По данным L.W. Hayes и соавт. (2009), изучавших результаты применения ПЗПТ у 96 детей, уровень летальности был значительно выше среди тех пациентов, ПЗПТ которым начинали после развития ПОН. В группе умерших частота ПОН составила 100%, а среди выживших – 69% ($p=0,0003$) (Hayes L.W. et al., 2009).

O.D. Kara и соавт. (2014) опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором описывается успешное применения продленной гемодиафильтрации у детей, находившихся на лечении в ОРИТ. У всех пациентов имел место СПОН, поэтому им были проведена ЭКГК. Было установлено, что у 100% пациентов (36 детей) наблюдалось положительное влияние операций, заключающееся в улучшении клинических и лабораторных показателей, снижении риска летального исхода.

В последние годы частота её использования для лечения септического шока у детей, неуклонно растет. Анализ баз данных информационных систем США, охватывающих результаты лечения детей с января 2004 по декабрь 2012 гг. в 15% от всех лечебных учреждений, оказывающих стационарную педиатрическую помощь, показал, что она применялась у 19,0% пациентов с септическим шоком и ПОН (Ruth A. et al., 2015).

Важным фактором, обуславливающим особенности проведения ЭКГК у детей, являются технические аспекты выполнения операций экстракорпоральной гемокоррекции, значимость которых повышается при лечении пациентов детского возраста, находящихся в тяжелом состоянии. Несмотря на то, что основные принципы ЭКГК у детей и взрослых схожи, большинство авторов указывают на необходимость наличия специально обученного персонала для работы с детьми. При этом рекомендуемое соотношение числа медсестер и пациентов составляет 1:1, что позволяет повысить эффективность интенсивного наблюдения при проведении ЭКГК. Подобные меры необходимы в связи с отсутствие речевого контакта с детьми раннего возраста и пациентами, находящимися на ИВЛ; высокой вероятностью

быстрой декомпенсации жизненно важных функций у детей в критическом состоянии (Sutherland S.M. et al., 2013).

Существенным аспектом применения ЭКГК в педиатрии является использование специального оборудования. Аппараты для продлённой заместительной почечной терапии должны быть оснащены системой волюметрического контроля ультрафильтрации и насосом крови, откалиброванным для проведения операций младенцам и новорожденным (Hanudel M.R. et al., 2014; Ronco C. et al., 2014; Deep. A. et al., 2016).

Для проведения ЭКГК детям разных возрастных групп диапазон скорости работы насоса крови должен находиться в пределах от 20 до 300 мл/мин. Строгий контроль объема ультрафильтрации позволяет избежать таких осложнений, как гипер- или дегидратация, которые могут развиться у детей даже при небольшой погрешности в количестве выводимой жидкости (Santiago M. et al., 2010; Santhanakrishnan A. et al., 2013; Peruzzi L. et al., 2014).

В настоящее время применяются фильтры и кровепроводящие магистрали для проведения ЭКГК у детей, которые позволяют существенно сократить объем заполнения экстракорпорального контура. Применение данных расходных материалов сопровождается существенно меньшей вероятностью развития артериальной гипотензии на этапе инициации процедуры и избавляют от необходимости применения донорской крови для первичного заполнения контура (Coulthard M.G. et al., 2014). Важным аспектом безопасного применения педиатрических кровепроводящих магистралей является их полная совместимости с аппаратом для экстракорпоральной гемокоррекции. Большинство авторов указывают на то, что объем заполнения экстракорпорального контура не должен превышать 10% от ОЦК ребенка. При отсутствии возможностей для соблюдения указанного соотношения, рекомендуют заполнять контур донорской эритроцитарной массой, разведенной физиологическим раствором до достижения уровня гематокрита, равного 35% (Lopez-Herce J. et al., 2010; Askenazi D. et al., 2016).

H. Shiga и соавт. (2010) отмечают, что эффективное применение ЭКГК у

детей связано с рядом проблем, обусловленных их антропометрическими особенностями (малый вес по сравнению со взрослыми). Авторы указывают на возможность эффективного и безопасного применения ЭКГК даже у новорожденных детей, если принимать во внимание имеющиеся проблемы и знать способы их устранения. Описывая свой опыт применения ЭКГК у детей, исследователи утверждают, что основным фактором достижения успеха является тщательное соблюдение следующих условий проведения операций ЭКГК: применение минимального объема экстракорпорального контура; использование коллоидных растворов или цельной крови для его заполнения; обеспечение и поддержание оптимального сосудистого доступа; выбор антикоагулянта; контроль физиологических параметров пациента и температуры компонентов экстракорпорального контура. Авторы делают вывод о том, что применение ЭКГК в педиатрической интенсивной терапии вполне безопасно и демонстрирует высокую клиническую эффективность, так же, как и у взрослых пациентов (Shiga H. et al., 2010).

Решающее значение для успешного применения ЭКГК в составе лечения сепсиса с ПОН и септического шока у детей является тщательный подбор параметров операции. По данным литературы, в большинстве случаев скорость кровотока должна составлять от 3 до 10 мл/мин/кг. Предпочтительная скорость потока диализата и субституата при этом находится в пределах 10-20 мл/мин/м². Важным аспектом применения ПЗПТ в составе интенсивной терапии сепсиса и септического шока является выбор режима операции (de Galasso L. et al., 2019). Как и при лечении взрослых, большинство авторов склоняется к целесообразности проведения гемофильтрации и гемодиафильтрации, так как применение данных методик обеспечивает не только эффективную элиминацию низкомолекулярных токсинов и избытка воды, но и высокий клиренс среднемолекулярных факторов эндогенной интоксикации, что способствует более эффективному замещению функции физиологических органов детоксикации и купированию ПОН, а также стабилизации гемодинамических показателей при септическом шоке (Liu I.D. et al., 2013).

1.2. Применение гемоперфузии с полимиксином при септическом шоке у детей

Впервые гемоперфузия с использованием полимиксина В, как метод экстракорпоральной гемокоррекции, была разработана компанией «Toray» (Токио, Япония) в 1994 году. После этого многие исследовательские группы начали изучение картриджей на основе полимиксина В (Mitaka C., Tomita M., 2011; Ronco C. et al., 2014). Были получены данные, подтверждающие положительный эффект применения гемоперфузии с полимиксином у пациентов с сепсисом. Первый согласованный подход к терапии с использованием РМХ-гемоперфузии (англ. Polymyxin B direct hemoperfusion, PMX-DHP) был описан в 2005 г. (Vincent J.L. et al., 2005).

Патофизиологические обоснование метода состоит в связывании ЛПС из цельной крови с помощью полимиксина В, фиксированного на полистереновом волокне колонки. Ковалентное соединение полимиксина В с поверхностью несущего волокна на основе полистирола связывает и инактивирует эндотоксин в крови, нивелируя его токсичность. Следовательно, своевременное применение полимиксиновой адсорбции эндотоксина (до 24 часов от момента развития эндотоксинемии) потенциально способно обеспечить блокаду цитокинового каскада и развития полиорганной дисфункции (Попок З.В., 2010; Klein D.J. et al., 2018).

На сегодняшний день наиболее полным анализом клинического опыта применения данной операции ЭКГК для лечения септического шока остается мета-анализ 28 исследований с 1998 по 2006 год. В результате проведения данного исследования было продемонстрировано, что РМХ-гемоперфузия ассоциировалась с улучшением артериального давления и снижением дозы допамина, улучшением соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и снижением смертности (Ronco C. et al., 2014).

По данным Cruz D.N. и соавт., значительная часть сообщений об использовании ЛПС-сорбции с применением колонки, содержащей полимиксин,

посвящена ее применению при септических состояниях, сопровождающихся острой дыхательной недостаточностью (ОДН), включая острое повреждение легких (ОПЛ) / острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и интерстициальную пневмонию (Cruz D.N. et al., 2007; 2010; Cruz D.N., 2014). Следует отметить распространенность применения данной процедуры.

В педиатрической практике данная тема также вызывает значительный интерес. Maede Y. et al., (2016) проведен ретроспективный анализ лечения 18 детей со сроком гестации 24-28 недель и синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) и гиперцитокинемией. У восьми из них концентрация ИЛ-6 была более 1000 пг/мл, им было выполнено две операции РМХ-гемоперфузии и продленной ГДФ. Десять пациентов с уровнем ИЛ-6 <500 пг/мл были пролечены методами стандартной терапии, они составили контрольную группу. Авторами выявлено положительное влияние РМХ-гемоперфузии на гемодинамические показатели пациентов, отмечено снижение ИЛ-6 ниже 500 пг/мл у всех 8 детей, отношение артериального и альвеолярного парциального напряжения кислорода достоверно улучшилось у детей в исследуемой группе, по сравнению с контрольной (0,44 против 0,67, соответственно, $p = 0,002$). Через 4 часа от начала операции в исследуемой группе показатель достоверно улучшался до 0,62 ($p = 0,006$). Выводом авторов исследования стало улучшение показателей в группе пациентов, в лечении которых применяли методы РМХ-гемоперфузии и продленной ГДФ, по сравнению с контрольной группой детей, получавших стандартную терапию, также была констатирована необходимость продолжения научных изысканий, посвященных данной теме (Maede Y. et al., 2016).

S. Dholakia и соавт. (2011) указывают на необходимость внедрения более надёжных маркеров сепсиса у детей в клинических условиях. Целью их исследования было определение возникновения эндотоксемии у тяжелобольных детей с применением теста активности эндотоксина (ЕАА-тест) и выявлением корреляции степени эндотоксемии с диагнозом, тяжестью заболевания и исходами лечения. Результаты теста определяются в условных единицах. Экспериментальным путем было установлено, что наличию у больного

эндотоксемии являются значения от 0,4 у. е. При этом количество ЛПС у больного находится в пределах 25 – 50 пг/мл. Значения ЕАА – теста, находящиеся в пределах от 0,6 у. е. (ЛПС >50 пг/мл) и выше соответствуют клинической картине септического шока (Dholakia S. et al., 2011).

В результате проведенного исследования было установлено, что эндотоксемия обнаруживается у значительного числа детей с сепсисом, не имеющих положительного результата посева крови. 54% пациентов имели исходно умеренный или высокий уровень ЕАА в первые сутки поступления в ОРИТ, у 75% детей на 4-е сутки пребывания в ОРИТ ЛПС обнаруживался в крови. Авторы отметили, что уровень эндотоксемии коррелировал с тяжестью заболевания и длительностью пребывания в отделении реанимации (Dholakia S. et al., 2011).

Метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на применении гемоперфузии на картриdge с полистиреном волокном, покрытым полимиксином В зарекомендовал себя как один из наиболее успешных вариантов связывания ЛПС и выведения его из организма (Ronco C. et al., 2014; Dellinger R.P. et al., 2018). Именно данный метод может активно внедряться и использоваться для лечения септического шока у детей. При молниеносном развитии сепсиса и септического шока, именно раннее начало процедур РМХ-гемоперфузии в сочетании с методами продленной заместительной почечной терапии может оказать значительный положительный эффект, связанный с удалением ЛПС из системного кровотока (Iwagami M. et al., 2016; Romaschin A.D. et al., 2018). Разумеется, необходимо учитывать все особенности, такие как течение и тяжесть заболевания, анатомо-физиологические и возрастные характеристики пациента, обеспечение безопасного венозного доступа. Важно минимизировать вероятность развития тяжелых осложнений операций ЭКГК и их потенциальное неблагоприятное влияние на исход лечения. В связи с тем, что в настоящее время появляются современные способы решения вышеперечисленных проблем, возникает необходимость более активного внедрения в практику новых методов диагностики сепсиса, основанных на применении биомаркеров, таких как ЕАА-тест (Ярустовский М.Б. и соавт., 2018;

Marsball J. et al., 2004; Kjelgaard-Hansen M. et al., 2008; Cutuli S.L. et al., 2016; Hurley J.C., 2019). Важным условием успешного применения наиболее современных методов диагностики и лечения является разработка единых протоколов по ведению тяжелобольных детей с сепсисом и септическим шоком. Так, итальянскими исследователями G.Guadagni и P. Bragano (2014) был разработан алгоритм применения ЕАА и Тогаутухин при септическом шоке (Guadagni G., Bragano P., 2014). Авторы выделяют развитие септического шока вследствие абдоминального сепсиса и какого-либо другого (не абдоминального) источника. Затем оценивается потребность в вазоактивных препаратах. Обязательным условием адекватной терапии являются контроль источника инфекции; адекватные реанимационные мероприятия (инфузионно-трансфузационная терапия, вазопрессоры); ранняя антибактериальная терапия.

Если в первые 6 – 12 часов после хирургического вмешательства состояние пациента ухудшается и при этом имеются по меньшей мере 2 из следующих симптомов (увеличение потребности в катехоламинах; концентрация лактата >3 ммоль/л; $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст.; снижение диуреза; увеличение оценки по шкале pSOFA более чем на два балла), то, в зависимости от источника септического шока, выполняется гемоперфузия с полимиксином. Так, если шок явился следствием абдоминального сепсиса, то гемоперфузия с полимиксином выполняется максимально быстро. Если источник септического шока имеет другое происхождение, то для подтверждения необходимости проведения полимиксновой гемопрефузии выполняется ЕАА – тест.

Также прогностическую значимость теста активности эндотоксина изучали отечественные авторы. М.Г. Плющ и соавт. (2011) указали на высокое прогностическое и диагностическое значение ЕАА-теста при его использовании для формулирования показаний к этиопатогенетической терапии сепсиса и септического шока путем применения ЛПС-сорбции (Плющ М.Г. и соавт., 2011).

Патофизиологическим обоснованием метода полимиксновой гемоперфузии является связывание и элиминация ЛПС из цельной крови. Тем самым снижается выраженность процессов реакций танатогенеза, обычно

следующих после распознавания эндотоксина моноцитами: экспрессия комплемента и активация эндотелиальных факторов свёртывания. В последние времена появились важные доказательства того, что терапия, направленная на удаление эндотоксина, может значимо повлиять на ход септического процесса (Ronco C. et al., 2014; Chang T. et al., 2017). Кроме того, было показано, что при проведении гемоперфузии с полимиксином у пациентов с сепсисом наблюдается специфическое удаление моноцитов из крови, что может оказывать дополнительное лечебное воздействие путем снижения активности взаимодействия между моноцитами и функционально ассоциированными клетками, включая эндотелиоциты микрососудов (Nishibori M. et al., 2009; Srisawat N. et al., 2018).

Большинство авторов отмечают, что полимиксиновая гемоперфузия является безопасным методом ЭКГК. Данная методика применяется в качестве необходимого дополнения к базовой интенсивной терапии сепсиса и септического шока так, как только комплексный подход позволяет увеличить вероятность положительного результата лечения, увеличить степень улучшения клинических и лабораторных показателей (Ватазин А.В. и соавт., 2011; Ishibe Y. et al., 2017; Singhan W. et al., 2019).

В настоящее время имеется большое количество литературных данных, свидетельствующих о высокой степени безопасного проведения операций гемоперфузии с полимиксином, а также ее эффективности с целью удаления эндотоксина и снижения смертности у пациентов с сепсисом и септическим шоком (Zagli G. et al., 2010; Ronco C. et al., 2014; Honore P.M. et al., 2019). Следует отметить, что в виду риска нефротоксичности и нейротоксичности непосредственное использование полимиксина В для лечения пациентов в тяжелом состоянии ограничено. При этом в двух крупнейших рандомизированных контролируемых исследованиях, проводившихся за пределами Японии, не было получено данных о наличии нефротоксичности или нейротоксичности при использовании картриджа PMX (Vincent J.L. et al., 2005; Cruz D.N. et al., 2007). Кроме того, не было выявлено дислокации полимиксина

В системный кровоток из картриджа в исследованиях Toraytuxin на человеке и животных (Cruz D.N. et al., 2007).

Гемоперфузия с полимиксином является высокоселективной сорбционной методикой, и имеет ряд преимуществ по сравнению с фильтрационными методами ЭКГК, а именно: селективно из кровотока больного элиминируется эндотоксин – биологически активная субстанция, запускающая цепь патологических реакций. Таким образом гемоперфузия с полимиксином действует на триггер, обуславливающий развитие реакций танатогенеза септического каскада. Данный механизм действия представляет собой коренное отличие гемоперфузии с полимиксином от фильтрационных технологий, действующих на более поздних этапах развития сепсиса, корrigируя уже имеющиеся нарушения гомеостаза. Гемодинамическая стабильность — селективная адсорбция может проводиться на более низких скоростях потока крови в экстракорпоральном контуре, чем, например, продленные методы экстракорпоральной гемокоррекции. Это делает полимиксиновую адсорбцию менее зависимой от колебаний артериального давления больного.

Следует отметить, что в селективное удаление эндотоксина не противопоставляется другим операциям экстракорпоральной гемокоррекции, а эффективно их дополняет. В сравнении эффективности удаления эндотоксина, селективная адсорбция имеет значительное преимущество по сравнению с другими операциями, такими, например, как плазмообмен, гемофильтрация / гемодиафильтрация, гемосорбция и др. Применение данных методов экстракорпоральной гемокоррекции не позволяет быстро и значительно снизить концентрацию эндотоксина в системном кровотоке больного (Хорошилов С.Е., Никулин А.В., 2017; Srisawat N. et al., 2018).

Применение полимиксиновой гемоперфузии для лечения сепсиса и септического шока у детей является важным, но недостаточно широко освещенным в отечественной литературе аспектом. При этом даже при своевременном применении адекватной антибактериальной и инфузионной терапии, вазопрессорной поддержки летальность при септическом шоке у детей

остается высокой, что, в том числе, характерно для ГФМИ (Лобзин Ю.В., 2013). Установлено, что при фульминантном менингококковом сепсисе (ФМС), уровень циркулирующего в крови эндотоксина значительно повышается еще до появления первых клинических признаков генерализованной инфекции. При этом массивный рост эндотоксинемии в течение 12 часов приводит к развитию ФМС (Александрович Ю.С. и соавт., 2014; van Deuren M. et al., 2000). Можно предполагать, что раннее применение ЭКГК может оказать существенное положительное влияние на исход лечения.

Лобзин Ю.В. и соавт. (2015) впервые в отечественной педиатрической практике описали опыт применения сорбционных технологий у детей с грамотрицательным сепсисом при ГФМИ и рефрактерным септическим шоком. По данным авторов, в 2013–2015 годах в отделении реанимации ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России селективные и полуселективные методы ЭКГК были применены у 9 детей с фульминантной формой менингококковой инфекции и синдромом Уотерхаус–Фридриксена, 8 (89%) пациентам удалось сохранить жизнь. Только у 1 пациента, несмотря на комплексную интенсивную терапию, наступил летальный исход. Исследователи отмечают, что в предыдущие годы все случаи лечения пациентов с синдромом Уотерхаус–Фридриксена, в составе интенсивной терапии которых не применяли методы ЭКГК, имели летальный исход. Данное исследование позволило определить эффективность и перспективность применения ЭКГК в лечении септического шока у детей. Приведенные в исследовании случаи тяжелого менингококкового сепсиса свидетельствуют, что включение в состав комплексной интенсивной терапии полимиксиновой гемоперфузии значительно снижает риск летального исхода. Применение данной методики направлено на удаление основного патогенетического фактора генерализованной инфекции – эндотоксина менингококка, запускающего каскад патологических реакций и являющегося причиной септического шока, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. При этом авторы отмечают, что, учитывая быстроту развития системной воспалительной реакции, включение гемоперфузии с полимиксином в состав

комплексного лечения должно происходить в максимально ранние сроки (Лобзин Ю.В. и соавт., 2015).

Имеются исследования, посвященные применению селективной адсорбции эндотоксина с помощью колонки с иммобилизованным полимиксином В для лечения сепсиса у новорожденных детей с экстремально низкой массой тела. Так, N. Nishizaki et al. (2016) описали случай раннего применения ЛПС-сорбции для лечения новорожденного с массой тела 601 г при грамотрицательном сепсисе, вызванном полирезистентным штаммом *E. coli*. В качестве метода ЛПС-сорбции применяли полимиксиновую адсорбцию эндотоксина. Результатом лечения стало выживание пациента и отсутствие каких-либо неврологических или респираторных последствий (Nishizaki N. et al., 2016). Исследователи подчеркивают перспективность применения комплексного подхода к лечению сепсиса у новорожденных, заключающегося в раннем проведении адекватной антибактериальной терапии и полимиксиновой адсорбции эндотоксина (Nishizaki N. et al., 2017).

Следует отметить, что ранний неонатальный сепсис протекает очень тяжело и быстро прогрессирует, вызывая полиорганическую недостаточность и септический шок. Н. Tokumasu и соавт. (2015) описали случай применения продолжительной гемодиафильтрации и полимиксиновой адсорбции эндотоксина в составе комплексной интенсивной терапии раннего неонатального сепсиса, развившегося на фоне течения стрептококковой пневмонии, при лечении новорожденного с экстремально низкой массой тела. Младенец родился на 30-й неделе беременности, при проведении диагностики были выявлены гипотония, диссеминированная внутрисосудистая коагуляцией и легочная гипертензия. Авторы отмечают, что ЭКГК была начата через 11 часов после рождения. Среднее АД, оксигенация артериальной крови и показатели интерлейкина-6 крови начали улучшаться практически сразу после начала процедур. В результате проведенного лечения пациент выжил (Tokumasu H. et al., 2016).

Представленные выше исследования демонстрируют, что применение полимиксиновой гемоперфузии и фильтрационных методов ЭКГК в разных сочетаниях между собой и в виде различных вариантов модальностей приводит к положительному исходу даже у пациентов с наибольшей активностью патологического процесса в виду развития септической ПОН и септического шока.

Сепсис и септический шок представляют серьезную проблему в неонатологической практике, так как частота развития данных патологических состояний в неонатальном периоде достаточно высока. Высокий уровень летальности среди новорожденных с сепсисом и септическим шоком, вызванных различными возбудителями, подчеркивает необходимость рассмотрения вопроса о внедрении в отечественную педиатрическую практику широкого применения современных методов экстракорпоральной гемокоррекции.

E. Hirakawa и соавт. (2013) сообщили об успешном применении гемоперфузии с полимиксином в составе комплексного лечения септического шока у новорожденного. Авторы указывают на то, что возбудителем септического шока являлась *E. coli*, при этом в качестве антибактериальной терапии использовали введение аминобензиловых пенициллинов. Однако в ходе проведения консервативной интенсивной терапии была отмечена отрицательная динамика состояния пациента в виде прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности, что послужило причиной включения в состав лечения ЭКГК – полимиксиновой гемоперфузии. На фоне применения гемоперфузии с полимиксином отмечено улучшение клинических и лабораторных показателей. Пациент был выписан без каких-либо осложнений и неблагоприятных последствий. Исследователи связывают благоприятный исход лечения в данном случае со своевременным применением гемопрерфузии с полимиксином, позволившей прервать цепь патологических изменений в организме новорожденного при септическом шоке (Hirakawa E. et al., 2013).

M.H. Hussein и соавт. (2010) изучали влияние полимиксиновой адсорбции на частоту и выраженность дыхательной недостаточности, лейкопении и

печеночной недостаточности с помощью модели неонатального сепсиса. Автором удалось установить, что применение РМХ-гемоперфузии способствует снижению частоты развития и тяжесть дыхательной недостаточности, дисфункцию печени и лейкопении, что привело к улучшению показателя выживаемости (Hussein M.H. et al., 2010).

Гемоперфузия с полимиксином широко используется для лечения сепсиса с целью удаления циркулирующих эндотоксинов, продуцируемых грамотрицательными бактериями, но также сообщается о положительных эффектах при применении РМХ-гемоперфузии в составе комплексной интенсивной терапии септических состояний, вызванных грамположительной бактериальной инфекцией. Коллектив авторов под руководством E. Nanishi (2016) сообщил о случае септического шока у подростка, в лечение которого была применена ЛПС-сорбция с использованием иммобилизованного волокна с полимиксином В. У пациента с расщеплением позвоночника также была пролежневая язва, на фоне которой развился септический шок, связанный с устойчивым к метициллину *S. aureus*. Несмотря на традиционное лечение, у пациента развился рефрактерный шок, который был купирован с помощью применения РМХ-гемоперфузии. Авторы отмечают, что данный случай является первым описанием использования РМХ-гемоперфузии для лечения грамположительного септического шока, и полагают, что применение полимиксиновой гемоперфузии может стать перспективным методом лечения септического шока, вызванного не только грамотрицательными, но и грамположительными возбудителями (Nanishi E. et al., 2016).

Описанные выше исследования указывают на отчетливо положительный эффект применения гемоперфузии с полимиксином в составе лечения сепсиса и септического шока среди педиатрических пациентов разных возрастных групп. При этом большинство авторов сообщают о том, что чем раньше применяется РМХ-гемоперфузия, тем лучших клинико-лабораторные результатов возможно достичь (Kohro S. et al., 2006; Navas A. et al., 2018; Payen D., 2019; Yaroustovsky M. et al., 2021). Исходя из имеющихся данных, можно сделать вывод, что включение

комбинации операций ПЗПТ и полимиксиновой гемоперфузии в состав интенсивного лечения сепсиса и септического шока и использование их в комплексе с традиционной базовой терапией позволяет достичь снижения летальности у данной категории пациентов (Zagli G. et al., 2010; Honore P.M. et al., 2018; Suzuki Y. et al., 2019).

При описании этиопатогенетической терапии сепсиса, как одного из наиболее тяжелых патологических состояний, с которым сталкиваются врачи педиатрических ОРИТ, необходимо обратить внимание на лечение детей с нейроинфекциями, которые представляет собой максимально сложный контингент пациентов. Наиболее часто к развитию септического шока у детей приводят генерализованные формы менингококковой инфекции (Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., 2015). Ведение пациентов с данной патологией осложняется тем, что развитие септического шока практически неизбежно без своевременного медикаментозного вмешательства (Campsall P.A. et al., 2013). Но на сегодняшний день, в эру стремительного развития антибактериальной терапии, порой и этого бывает недостаточно. Летальность среди детей, страдающих ГФМИ, остается крайне высокой, что требует решения вопроса о целесообразности применения экстракорпоральной гемокоррекции в качестве метода патогенетической терапии менингококкового септического шока.

Массивный рост менингококков уже в течение 12 часов приводит к фульминантному менингококковому сепсису, характеризующемуся высокой внутрисосудистой концентрацией эндотоксина и, как следствие, высокими концентрациями провоспалительных медиаторов. Данные медиаторы принадлежат к системе комплемента, фибринолитической системе и системе цитокинов, вызывают шок и диффузную внутрисосудистую коагуляцию. ФМС может вызывать смертельный исход в течение 24 часов, зачастую еще до проявления клинических признаков менингита. Несмотря на возрастающие возможности лечения в реанимационных отделениях, уровень летальности среди детей при ФМС достигает 30% (van Deuren M. et al., 2000; Brandtzaeg P, van Deuren M., 2012).

Установлено, что основным пусковым фактором, инициирующим развитие ФМС, является эндотоксин менингококка, при этом тяжесть течения менингококкового септического шока напрямую зависит от выраженности эндотоксикемии (Александрович Ю.С. и соавт., 2014). Негативные эффекты менингококковой инфекции, как и всех других грамотрицательных бактерий, обусловлены структурным компонентом их клеточной стенки – липополисахаридом, называемым эндотоксином. Липополисахарид оказывает мощное патогенное действие на организм как на гуморальном, так и на клеточном уровнях. При ГФМИ отмечается избыточное поступление эндотоксина в организм больного. При этом ЛПС активирует каскад патологических реакций (комплемент и различные пути системы коагуляции), вызывая повреждение эндотелия капилляров, ДВС-синдром и высвобождение про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа и других) в системный кровоток, что в конечном счете, приводит к полиорганной дисфункции, а затем и недостаточности (Milonovich L.M., 2007). В связи с тем, что эндотоксин играет ведущую роль в развитии менингококкового сепсиса, наибольший интерес стал представлять метод его селективной элиминации, как метод, способный купировать цепь патогенетических реакций, приводящих к развитию септического шока и СПОН. Необходимо отметить, что в настоящее время число научных работ, как отечественных, так и зарубежных, посвященных применению ЛПС-сорбции при лечении менингококкового сепсиса и септического шока достаточно ограничено (Лобзин Ю.В. и соавт., 2015).

Устройства для удаления эндотоксина и/или провоспалительных цитокинов были разработаны в качестве метода лечения и снижения смертности при септическом шоке и полиорганной недостаточности, обусловленных как грамотрицательной, так и грамположительной флорой. Кроме этого, они могут использоваться у пациентов с ОРДС, поскольку могут оказывать иммуномодулирующее действие в дополнение к удалению эндотоксина. Имеются публикации, посвященные применению ЛПС-сорбции при лечении детей с сепсисом после кардиохирургических операций, трансплантации печени

и почек (Ватазин А.В. и соавт., 2013; Ярустовский М.Б. и соавт., 2016; Morishita Y. et al., 2005).

Ярустовским М.Б. и соавт. (2016), представлен клинический опыт применения сорбции эндотоксина при лечении сепсиса у детей после коррекции сложных врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. У всех пациентов отмечался синдром системного воспалительного ответа, субкомпенсированный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с повышением уровня D-димера до 530–680 нг/мл. По данным лабораторных анализов определялись высокие концентрации маркеров системной инфекции и эндотоксинемии: увеличение концентрации прокальцитонина до 3,65–130 пг/мл, пресепсина – до 415–1300 пг/мл, уровень активности эндотоксина составлял 0,59–1,0. В структуре синдрома полиорганной дисфункции преобладало поражение сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что требовало использования многокомпонентной кардиотонической и вазопрессорной терапии, применения ИВЛ с высоким положительным давлением на выдохе.

Селективная адсорбция эндотоксина проводилась с применением картриджей с иммобилизованным их волокнами полимиксином В. Курс ЭКГК включал две операции гемоперфузии с полимиксином продолжительностью 180 мин. ЛПС-сорбция была выполнена четырем детям в возрасте от 9 до 14 мес. с массой тела от 6,5 до 12,5 кг. После гемоперфузии с полимиксином у всех пациентов отмечена стабилизации гемодинамики, уменьшение степени выраженности респираторного дистресса, купирование гипертермии, нормализация показателей клинического анализа крови, ЕАА-теста, концентрации пресепсина и покальцитонина. Троє детей на 9–21-е сутки после ЭКГК были переведены из ОРИТ в хирургические отделения и в дальнейшем выписаны из стационара. Один пациент умер спустя 1 сутки после 2-го сеанса ЛПС-сорбции, что было обусловлено осложнением основного заболевания – формированием острой парапротезной фистулы, потребовавшей экстренной

хирургической коррекции, после чего у ребенка развился синдром полиорганной недостаточности и наступил летальный исход.

В большинстве исследований отмечается, что при тщательном соблюдении методики выполнения операции полимиксиновой адсорбции частота потенциальных осложнений сведена к нулю. Большинством авторов не выявлено побочных эффектов, сопровождающихся риском для здоровья и жизни пациента, что подтверждается результатами экспериментальных и клинических исследований (Ярустовский М.Б. и соавт., 2016; Morishita Y. et al., 2005; Hirakawa E., 2013; Kuriyama A. et al., 2018).

Резюме:

Экстракорпоральная гемокоррекция является одним из наиболее эффективных методов лечения септического шока у детей, использующихся в комплексной интенсивной терапии. Показано, что применение экстракорпоральных методов лечения позволяет не только добиться существенного улучшения отдельных клинических и лабораторных параметров, но и снизить риск летального исхода.

Большинство авторов указывают, что среди методик ЭКГК, применяющихся для лечения сепсиса и септического шока у детей, наиболее эффективными являются различные режимы продленной заместительной почечной терапии и полимиксиновая гемоперфузия. Как было уже продемонстрировано максимальной потенциальной детоксикационной эффективностью при лечении септического шока у детей обладает комбинация вышеуказанных методик. Так, ПЗПТ позволяет не только протезировать детоксикационную функцию почек путем элиминации низкомолекулярных продуктов метаболизма, но и удалять из системного кровотока широкий спектр факторов эндогенной интоксикации, высвобождающихся при системном воспалительном ответе и ПОН, в свою очередь, путем применения полимиксиновой адсорбции возможно добиться существенного снижения концентрации эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови и нивелирования его танатогенного потенциала, что позволяет разомкнуть

порочный круг патогенетических изменений, достичь положительной динамики клинико-лабораторных показателей и улучшения исходов лечения.

Несмотря на то, что ПЗПТ и гемоперфузия с полимиксином зарекомендовали себя эффективным методом лечения септического шока, число исследований, посвященных их применению у детей, в настоящее время крайне ограничено. Значительная часть работ представлена отдельными наблюдениями или описанием серии клинических случаев. Еще более ограничено число публикаций, описывающих применение экстракорпоральной гемокоррекции при лечении септического шока у детей с генерализованной формой менингококковой инфекции. Значительная часть рекомендаций и алгоритмов применения ПЗПТ и полимиксиновой адсорбции для лечения сепсиса и септического шока у детей основаны на исследованиях, проведенных среди взрослых пациентов, что априори не учитывает особенности течения патофизиологических процессов при данных состояниях в детском возрасте.

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности рассматриваемой проблемы и необходимости проведения исследований, оценивающих клиническую эффективность и безопасность применения различных методик ЭКГК в комплексной интенсивной терапии септического шока у детей с последующей разработкой алгоритма применения экстракорпоральных технологий лечения.

ГЛАВА 2

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн: Ретроспективно-проспективное мультицентровое обсервационное исследование

Критерии включения:

- 1) Возраст от 0 до 17 лет;
- 2) наличие сепсиса, вызванного грамотрицательными микроорганизмами;
- 3) наличие септического шока.

Критерии исключения:

- 1) септический шок, вызванный вирусными, грибковыми или бактериальными грамположительными возбудителями;
- 2) противопоказания к ЭКГК (продолжающееся кровотечение, агональное состояние).

2.1. Характеристика пациентов

В исследование включено 62 пациента от 0 до 17 лет, средний возраст составил 5 лет, 27 девочек (43,5%) и 35 мальчиков (56,5%) (таблица 1), лечившихся в ОРИТ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России» и ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» в период 2005-2018 гг. с диагнозом «септический шок».

Исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (протокол № 12/2 от 9 декабря 2019 года).

Таблица 1 – Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, годы	Мальчики		Девочки		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
0 – 1	11	32	8	29	19	30
2 – 5	10	28	8	29	18	29
6 – 10	8	23	6	23	14	23
11 – 17	6	17	5	19	11	18
Всего	35	100	27	100	62	100

Причины, приведшие к развитию септического шока, были разнообразными (рисунок 1). Так, в 25 случаях (40,3%) этиологическим фактором возникновения сепсиса стало осложненное течение инфекции дыхательных путей, большую часть из которых составляла пневмония. У 21 ребенка (33,9%) причиной септического шока явились инфекционные поражения структур центральной нервной системы, к которым относились менингиты и энцефалиты. Развитие инфекции желудочно-кишечного тракта привели к возникновению септического шока у 6 пациентов (9,7%), а урогенитальная инфекция – у 4 больных (6,5%). Поражения кожи и мягких тканей стали причиной развития септического процесса в 3 наблюдениях (4,8%). У 2 больных (3,2%) этиологическим фактором септического шока стала катетер-ассоциированная инфекция кровотока. В 1 случае (1,6%) к развитию септических осложнений привел инфекционный эндокардит.

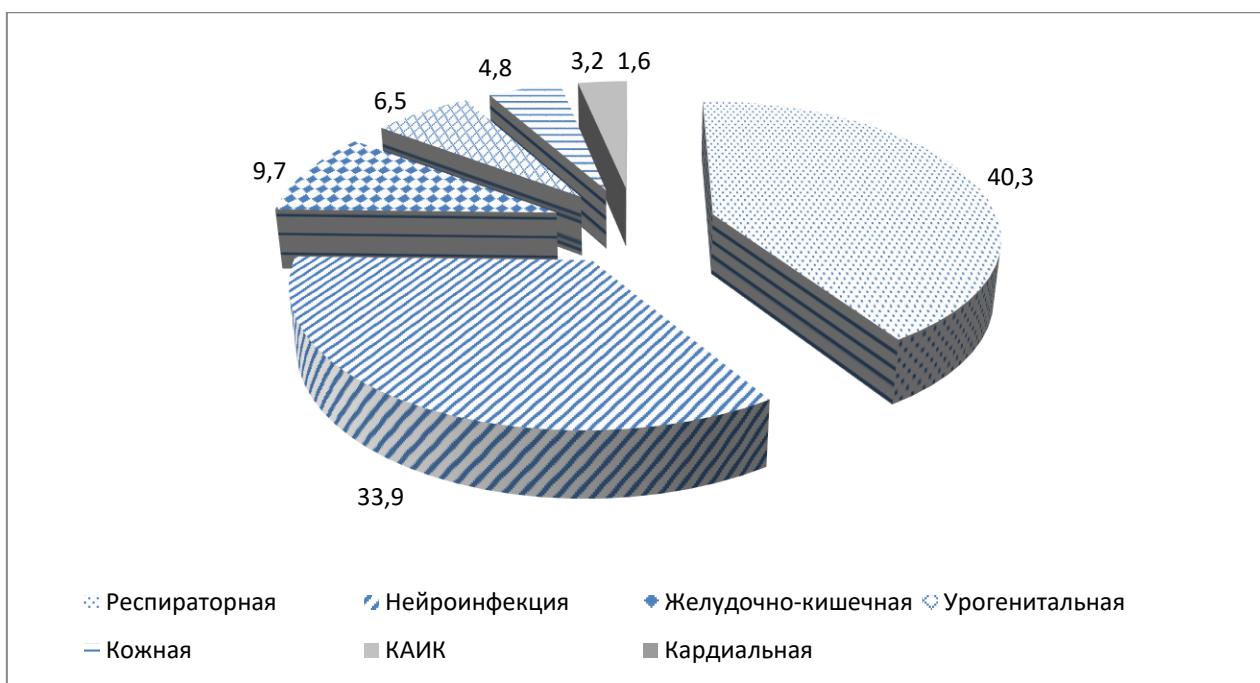


Рисунок 1 – Причины септического шока у детей (%)

Первичный очаг инфекционного процесса устанавливали путем анализа совокупности анамнестических и клинико-лабораторных данных, а также результатов инструментального обследования.

В ходе были сформированы три группы больных. Первая и вторая группы были сформированы для ретроспективного анализа, куда вошло 40 детей. В первую группу было включено 19 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ

в 2005-2009 гг. В этой группе ЭГКГ в комплексной интенсивной терапии септического шока применяли в виде ПГДФ в соответствии со стандартными показаниями, подразумевающими наличие ОПП с повышением концентрации креатинина в плазме крови в 3 раза и более от исходного уровня или до 353,6 мкмоль/л и выше, а также снижение темпа диуреза ниже 0,3 мл/кг/час в течение 24 часов и более или анурии в течение 12 часов и более (стадия «F» по RIFLE; III стадия классификации KDIGO). Медиана времени от начала развития септического шока до проведения ПГДФ составила 38 часов.

Во вторую группу вошёл 21 пациент, проходивших лечение в ОРИТ в 2009-2013 гг. Проведение ПГДФ начинали на ранних стадиях септического шока с целью активной детоксикации и нефропротекции при развитии ОПП 1 стадии по KDIGO или до развития ОПП. Медиана времени от возникновения септического шока до проведения ЭКГК составила 7 часов.

Третья группа, куда вошло 22 пациента, находившихся в ОРИТ в 2013-2018 гг. была сформирована с целью проведения проспективного анализа. ЭКГК в данной группе проводили на ранней стадии септического шока. Медиана времени от возникновения септического шока до проведения ЭКГК составляла 5 часов. В программу ЭКГК, применявшейся для лечения септического шока в данной группе пациентов, были включены ПГДФ и РМХ-гемоперфузия.

Длительность заболевания, приведшего к септическому шоку на момент поступления в ОРИТ, в среднем составила 3 суток, клинико-лабораторные показатели у пациентов всех групп при поступлении в ОРИТ также были сопоставимы (таблица 2).

Таблица 2 – Клинико-лабораторные показатели в группах пациентов при поступлении в ОРИТ

Показатели	Все больные (n=62)	1 группа (n=19)	2 группа (n=21)	3 группа 2 (n=22)
Возраст, лет	5 (2 – 13)	6 (3 – 8)	5 (1 – 7)	4 (1 – 9)
Вес, кг	18 (13 – 48)	16 (11 – 48)	20 (11 – 34)	17 (9 – 28,5)
PRISM III, баллы	17 (12 – 20)	15 (10 – 18)	19 (14 – 22)	20 (12,5 – 24)
Оценка по шкале pSOFA, баллы	11 (5 – 14)	18 (14 – 20)	14,5 (11 – 16)	12 (10 – 14)
ШКГ, баллы	8 (5 – 13)	9 (6 – 13)	9 (5 – 12)	8 (4 – 13)
Температура тела, °С	37,4 (36,7 – 38,5)	37,4 (36,9 – 38,4)	37,7 (36,1 – 38,9)	37,4 (36,4 – 38,1)
САД, мм рт. ст.	102 (81 – 109)	103 (84 – 111)	99 (77 – 108)	100 (79 – 106)
Диурез	1,4 (0,3 – 2,5)	1,5 (0,5 – 2,1)	0,9 (0,4 – 1,8)	1,3 (0,2 – 2,8)
Лейкоциты, x 10 ⁹ /л	13,9 (7,2 – 18,5)	13,3 (8,6 – 15,7)	11,2 (3,5 – 20,7)	14,9 (10,1 – 17,0)
ЛИИ	13,1 (10,3 – 15,6)	13,8 (8,9 – 16,3)	11,2 (9,8 – 14,1)	12,9 (11,1 – 15,8)
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	139,5 (47,5 – 209,5)	129 (41 – 177,5)	135 (59 – 181,5)	144 (42,5 – 228,5)
Калий, ммоль/л	3,9 (3,5 - 4,5)	4,1 (3,6 - 4,7)	4,1 (3,6 - 4,7)	3,7 (3,4 - 4,3)
Натрий, ммоль/л	140 (132 - 144)	137 (132 - 143)	144 (139 - 147)	140 (131 - 143)
Мочевина, ммоль/л	9,1 (6,4 - 11,6)	7,8 (5,4 - 10,0)	11,6 (8,7 - 15,3)	9,9 (7,2 - 14,0)
Креатинин, мкмоль/л	108 (84 – 171)	121 (78 – 176)	97 (86 – 215)	114 (91 – 166)
АлАТ, ЕД/л	24 (14 – 46)	26,5 (15 – 39)	22,5 (17 – 28)	27 (12 – 48,5)
Общий билирубин, мкмоль/л	17,4 (13,9 – 20,1)	18,2 (15,7 – 20,4)	16,3 (12,6 – 19,2)	17,8 (12,7 – 20,3)
Лактат, моль/л	1,75 (1,3 – 3,68)	1,97 (1,6 – 4,02)	1,68 (1,22 – 3,0)	1,84 (1,33 – 4,1)
pH	7,33 (7,23 – 7,44)	7,35 (7,29 – 7,47)	7,34 (7,3 – 7,45)	7,30 (7,21 – 7,42)
paCO ₂ , мм рт. ст.	38,0 (30,6 – 47,9)	15,5 (9,7 – 15,4)	31,6 (30,7 – 43,6)	46,25 (31,6 – 54,0)
BE, ммоль/л	- 3,0 [(- 9,0) – (3,4)]	- 2,1 [(- 5,3) – (2,2)]	- 3,7 [(- 10,1) – (- 4,2)]	- 3,3 [(- 7,9) – (3,0)]
Индекс оксигенации	259 (217 – 311)	267 (224 – 329)	252 (212 – 302)	247 (218 – 310)

2.2. Методы исследования

Тяжесть состояния пациентов при поступлении в ОРИТ оценивали по шкалам PRISM III и pSOFA (таблица 3). Динамику тяжести СПОН дисфункции оценивали по шкале pSOFA ежесуточно, а также до и после ЭКГК.

Таблица 3 – Шкала pSOFA

Дисфункция	Баллы				
	0	1	2	3	4
Респираторная					
PaO ₂ /FiO ₂	≥400	300–399	200–299	100–199	< 100
SpO ₂ /FiO ₂	≥292	264–291	221–264	148–220	< 148
Сердечно-сосудистая					
Среднее артериальное давление (мм рт. ст) или вазопрессоры (мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹)					
0–<1месяц	≥46	<46	Допамин < 5 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹ или добутамин в любой дозировке	Допамин > 5 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹ Адреналин или норадреналин ≤ 0,1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	Допамин > 5 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹ Адреналин или норадреналин > 0,1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹
1–11 месяцев	≥55	<55			
12–23 месяца	≥60	<60			
24–59 месяцев	≥62	<62			
60–143 месяца	≥65	<65			
144–216 месяцев	≥67	<67			
≥ 216 месяцев	≥70	<70			
Почекенная, креатинин (мг/дл)					
0–<1месяц	<0,8	0,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥1,6
1–11 месяцев	<0,3	0,3–0,4	0,5–0,7	0,8–1,1	≥1,2
12–23 месяца	<0,4	0,4–0,5	0,6–1,0	1,1–1,4	≥1,5
24–59 месяцев	<0,6	0,6–0,8	0,9–1,5	1,6–2,2	≥2,3
60–143 месяца	<0,7	0,7–1,0	1,1–1,7	1,8–2,5	≥2,6
144–216 месяцев	<1,0	1,0–1,6	1,7–2,8	2,9–4,1	≥4,2
≥ 216 месяцев	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	≥5,0
Гематологическая					
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	≥150	100–149	50–99	20–49	<20
Печеночная					
Билирубин (мг/дл)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥12
Неврологическая					
Педиатрическая шкала комы Глазго	15	13–14	10–12	6–9	<6

Синдром системного воспалительного ответа и септический шок диагностировали в соответствие с рекомендациями по диагностике и лечению сепсиса у детей (Goldstein B. et al., 2005), поскольку критерии «Сепсис-3» у детей не используются (Weiss S.L. et al., 2020).

В качестве критериев септического шока использовали следующие:

- наличие очага инфекционного процесса (или бактериемии);

- наличие двух и более клинико-лабораторных признаков ССВО (тахипноэ, тахикардия, лейкоцитоз или лейкопения, гипер- или гипотермия);
- полиорганная дисфункция (2 и более баллов по шкале pSOFA);
- персистирующая артериальная гипотензия, требующая применения вазопрессоров для поддержания целевого уровня артериального давления (конкретное значение целевого АД зависело от возраста пациента), несмотря на адекватную инфузционную терапию;
- концентрация лактата в крови более 2 ммоль/л.

В процессе исследования оценивали динамику клинических и лабораторных показателей у всех пациентов, включенных в исследование (количество лейкоцитов, активность эндотоксина, температура тела, показатели гемодинамики и газообмена, сроки стабилизации гемодинамики и оксигенации, восстановления функции почек, а также длительность лечения в ОРИТ и в стационаре, летальность.

Мониторинг жизненно важных функций осуществляли круглосуточно: неинвазивное и инвазивное артериальное давление (АД), центральное венозное давление (ЦВД), частота сердечных сокращений (ЧСС), сатурации кислорода в артериальной (SaO_2) и венозной (SvO_2) крови, показатели газового состава артериальной и венозной крови, кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса (ВЭБ).

Степень тяжести септического шока и эндотоксинемии оценивали ежедневно с помощью анализа концентрации лактата и активного эндотоксина в крови. При анализе учитывали худший показатель за истекшие сутки.

Проводили полный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Анализ лабораторных показателей осуществлялся при поступлении пациентов в ОРИТ, в ходе динамического наблюдения во время проведения интенсивной терапии, а также до и после ЭКГК. Такие показатели как гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, общий белок, альбумин, общий билирубин, аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ),

мочевина, креатинин, прокальцитонин, электролиты крови, показатели кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови, индекс оксигенации (ИО) оценивались ежедневно. Уровень активности эндотоксина в сыворотке крови исследовали до и после экстракорпоральной гемокоррекции у всех пациентов 3 группы. Общеклинические исследования крови выполняли на автоматических гематологических анализаторах Sysmex XP – 300, Symex XT - 400 (Roche Diagnostics, Швейцария). Исследование биохимических показателей крови проводили с помощью биохимических лабораторных аппаратов Lab Taurus (Instrumentation Laboratory, США) и A-15, A-25 (ТехноМедика, Россия). Определение показателей кислотно-основного и газового составов крови выполняли с применением анализатора i Stat (Abbott, США).

Для количественного определения уровня прокальцитонина в крови применяли наборы Vidas PCT (Biomerieux, Франция) на интегрированной лабораторной системе ARCHITECT ci8200 (Abbott, США).

С целью определения показателей свёртывающей системы крови выполняли клоттинговый тест на нефелометрическом коагулометре Sta Compact (Roche Diagnostics, Швейцария).

Видовую идентификацию микроорганизмов (турбидиметрию) и определение их чувствительности к антибиотикам (колориметрию) выполняли при помощи бактериологического анализатора Microflex (Bruker Германия) и автоматизированном фотометре Bactallert (Biomerieux, Франция). Для бактериологического исследования применяли питательные среды во флаконах «Bactec® Plus™ Anaerobic/F Medium», «Bactec® Plus™ Aerobic/F Medium», «Bactec™ Mucosis-IC/F» («Becton Dickinson», США). Инкубацию среды, помещенную во флаконы, проводили в автоматической системе для культивирования микроорганизмов «Bactec 9120» («Becton Dickinson», США). Рост возбудителя определялся путем выявления изменений физико-химических свойств культуральной среды с последующей верификацией штамма и определения его антибиотикочувствительности на специальных дисках.

Активность эндотоксина в крови оценивали с помощью количественного теста Endotoxin Activity Assay – EAA (Spectral Diagnostics Inc., Канада). Интерпретация результата проводилась следующим образом:

- EAA <0,40 – характеризует низкую активность эндотоксина в крови и невысокий риск развития инфекционно-септических осложнений;
- EAA 0,40–0,59 – подразумевает средний уровень активности эндотоксина в крови и свидетельствует о повышенном риске развития сепсиса.
- EAA> 0,59 - является высоким уровнем активности эндотоксина в крови и представляет наличие сепсиса и высоким риском развития септического шока.

Сердечный выброс ($Q \cdot t$, L/min) оценивали с помощью эхокардиографии с допплерографией по методике Тейхольца.

2.3. Методы интенсивной терапии и экстракорпоральной гемокоррекции

Всем больным проводилась комплексная интенсивная терапия: инфузионная и антибактериальная терапия, катехоламиновая и респираторная поддержка, профилактика стрессорных язв ЖКТ, нутритивная поддержка, профилактика тромбоэмбологических осложнений, экстракорпоральная гемокоррекция.

Инфузионную терапию проводили с целью обеспечения адекватной системной перфузии, оптимального волемического статуса, коррекции нарушений гемодинамики, показателей ВЭБ и КОС. На этапе первичной стабилизации использовали 0,9% раствор натрия хлорида, в дальнейшем – современные сбалансированные растворы. Объем и состав инфузионной терапии определялись ее целями: достижением нормальных для пациентов данного возраста значений АД и ЦВД, а также сатурации кислорода в венозной крови ($ScvO_2$) > 70% и сердечного индекса (СИ) 3,3-6,0 л/мин/м², нормализацией показателей ВЭБ и КОС.

Всем пациентам проводили катехоламиновую поддержку путем постоянной инфузии симпатомиметиков (адреналин, норадреналин, дофамин или их комбинации). При снижении СИ до значений менее 3,3 л/мин/м² к

терапии добавляли добутамин. Распределение пациентов в зависимости от проводимой гемодинамической поддержки представлено на рисунке 2.

Скорость инфузии и дозу препаратов рассчитывали исходя из показателей гемодинамики пациента. Целью проведения вазопрессорной и инотропной поддержки являлось достижение нормальных значений АД, $\text{ScvO}_2 > 70\%$, СИ более 2.8 л/мин/м².

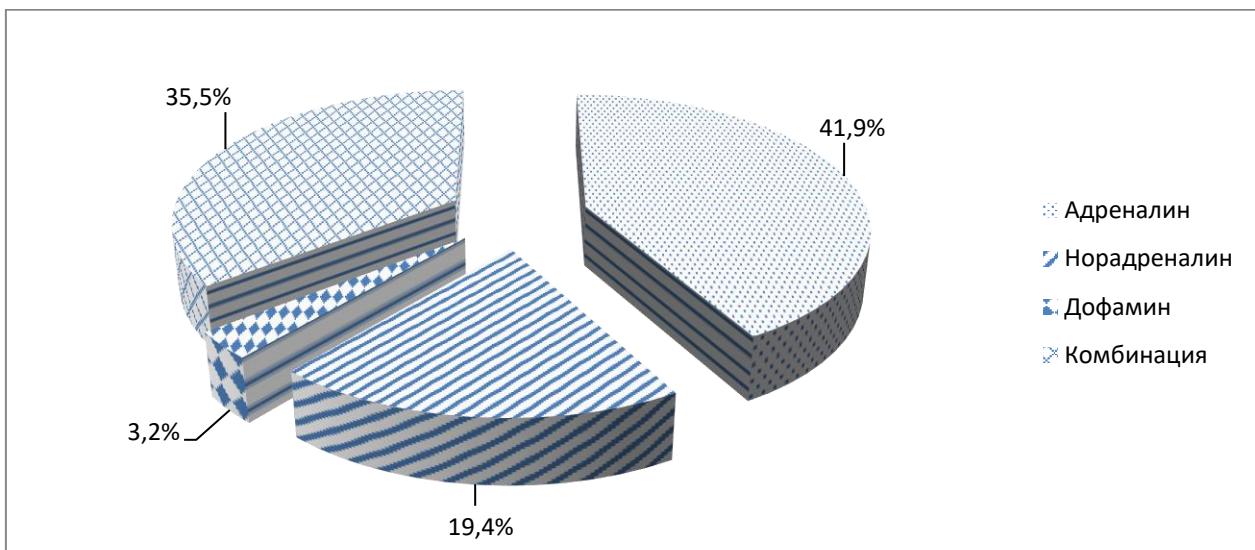


Рисунок 2 – Распределение пациентов в зависимости от используемых препаратов с целью коррекции гемодинамических нарушений

С целью оценки инвазивности гемодинамической поддержки рассчитывали индекс потребности в инотропных и вазопрессорных препаратах: $\text{VISA} = \text{допамин (мкг/кг/мин)} + \text{адреналин (мкг/кг/мин)} \times 100 + \text{добутамин (мкг/кг/мин)}$ (Gaies M. G. et al., 2010).

Респираторную поддержку проводили всем пациентам с септическим шоком. Подбор параметров респираторной поддержки зависел от состояния пациента, степени выраженности нарушений функций дыхания и ЦНС. При проведении респираторной поддержки ориентировались на достижение целевых значений таких показателей, как сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке (SpO_2) и газового состава крови (SaO_2), парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе (PetCO_2), напряжение кислорода (PaO_2) и углекислого газа (PaCO_2) в артериальной крови.

Антибактериальную терапию всем пациентам начинали сразу после поступления в ОРИТ. В случае введения антибактериального препарата больному до его поступления в ОРИТ, антибактериальную терапию продолжали в составе интенсивной терапии. Сразу после возникновения у пациента признаков сепсиса на стационарном этапе лечения выполняли забор материала (кровь, мокрота, моча, ликвор, отделяемое из зева, из дренажей, кал, раневое отделяемое) до первого введения антибактериального препарата для проведения бактериологического исследований. До выявления патогенного штамма, вызвавшего септический шок, и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам пациентам проводили эмпирическую антибактериальную терапию. Подбор препаратов для эмпирической антибактериальной терапии зависел от локализации первичного очага инфекции, общего состояния пациента, предшествующей антибактериальной терапии, индивидуальной переносимости препаратов, а также данных мониторинга внутрибольничной инфекции в случае нозокомиальной этиологии сепсиса.

В качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с септическим шоком чаще всего использовали карбапенемы – 33,8%; аминогликозиды – 14,5%; цефалоспорины – 8,1%; фторхинолоны – 6,5% и различные комбинации антибактериальных препаратов – 37,1%.

Коррекцию антибактериальной терапии проводили после получения результатов бактериологического исследования и при отсутствии клинического эффекта в течение 48 часов. В 48,4% случаев эмпирическая антибактериальная терапия коррекции не требовала.

Операции ЭКГК пациентам 1 и 2 групп выполняли в режиме ПВВГДФ с помощью аппарата Multifiltrate (Fresenius Medical Care, ФРГ). Использовались растворы заводского приготовления, идентичные по составу (таблица 4).

При проведении ПГДФ применяли высокопроницаемые гемофильтры на основе полисульфоновой мембранны Ultraflux® AVpaed (Fresenius Medical Care, ФРГ) с площадью поверхности 0,2 м² и объемом заполнения 18 мл или Ultraflux®

AV400S (Fresenius Medical Care, ФРГ) с площадью поверхности 0,75 м² и объёмом заполнения 52 мл.

Таблица 4 – Электролитный состав растворов для экстракорпоральной гемокоррекции

Компонент	Концентрация, ммоль/л
Na ⁺	140,0
K ⁺	4,0
Ca ²⁺	1,85
Cl ⁻	112,7
Mg ²⁺	1,0
HCO ₃ ⁻	37,0
Глюкоза	5,0

Точка отсечки (cut-off point) данных фильтров приблизительно равна 30 кДа. Скорость кровотока составляла 3 – 10 мл/мин/кг, с целью предотвращения рециркуляции максимальная скорость не превышала 250 мл/мин. Скорость потока диализата и субституата находились в пределах 10-20 мл/мин/кг. Применили постдилюционный режим введения замещающего раствора. Предельное соотношение скоростей потоков крови и субституата составляло 4:1. Подбор скорости ультрафильтрации осуществляли в зависимости от клинических задач конкретного пациента. Средняя продолжительность проведения ПВВГДФ в 1 группе составила 19 часов, а во второй – 22,5 часов.

В состав ЭКГК, применявшейся в 3 группе пациентов, были включены ПВВГДФ и РМХ-гемоперфузия. Показанием для проведения гемоперфузии с полимиксином являлось наличие септического шока. Лабораторным критерием, подтверждающим необходимость применения РМХ-гемоперфузии, был уровень ЕАА равный или превышавший 0,6. Средняя продолжительность проведения ПВВГДФ в 3 группе составила 17 часов. РМХ-гемоперфузия осуществлялась путем «врезания» колонки с полимиксином в контур ПВВГДФ. С целью минимизировать отрицательное влияние увеличения объема экстракорпорального контура, после соответствующей подготовки, полимиксиновая колонка заполнялась одногруппной СЗП. ЭГКГ проводили с помощью колонки Toraymixin PMX-20R (Toray Medical, Япония). В большинстве случаев процедура выполнялась однократно, средняя продолжительность селективной гемосорбции составила 6 часов.

Для обеспечения сосудистого доступа применяли двухпросветные перфузионные катетеры Gambro Cath F6,5 (Gambro, Швеция), CD-10802 и CD-13902 (Arrow, США), установленные в одну из центральных вен. В таблице 5 представлены используемые сосудистые доступы.

Таблица 5 – Характеристика сосудистых доступов

Локализация доступа	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Правая внутренняя яремная вена	26	42
Правая подключичная вена	19	30,6
Левая подключичная вена	6	9,7
Правая бедренная вена	4	6,5
Всего	62	100

В качестве обеспечения антикоагуляции при ЭКГК применяли постоянную инфузию нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ с целевыми значениями 70-90 сек. Исследование АЧТВ выполняли каждые 2-4 ч.

2.4. Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS, версия 22.0 (SPSS Inc.). Проверку выборки на соответствие закону нормального распределения осуществляли с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Так как большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, то все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентилей, Q_L - Q_H). Сравнение количественных переменных независимых выборок проводили, используя U-критерия Манна–Уитни. Выявление связей между переменными осуществляли, применяя коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки качественных различий между выборками использовали точный критерий Фишера. Для сравнения изменений параметров в группе применяли критерий Уилкоксона. Адекватность многофакторных математических моделей оценивалась при помощи ROC-анализа (площадь под кривой, индекс Юдена и z-статистика). За критический уровень статистической значимости принимали вероятность ложноположительного результата, равную 95% ($p=0,05$). За критический уровень значимости принято значение $p<0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Динамика лабораторных показателей при использовании экстракорпоральной гемокоррекции

Исследование динамики показателей клинического анализа крови не продемонстрировало достоверных различий между числом лейкоцитов и уровнем ЛИИ до и после операций ЭКГК в 1 и 2 группах ($p>0,05$). Однако анализ изменений данных показателей во время проведения ЭКГК в 3 группе позволил выявить статистически значимые различия (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика количества лейкоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации

Показатели	до экстракорпоральной гемокоррекции	после экстракорпоральной гемокоррекции	P
1 группа (n = 19)			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	16,3 (13,7 – 18,5)	16,0 (13,2 – 17,8)	0,842
ЛИИ	15,0 (12,4 – 18,1)	15,6 (13,2 – 18,7)	0,625
2 группа (n = 21)			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,7 (11,2 – 15,9)	11,8 (9,9 – 14,1)	0,092
ЛИИ	12,0 (10,1 – 14,6)	10,4 (8,7 – 12,6)	0,114
3 группа (n = 22)			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	14,4 (11,3 – 16,7)	10,9 (8,8 – 13,0)	0,039
ЛИИ	13,1 (10,7 – 15,8)	8,9 (7,1 – 11,4)	0,027

Как следует из таблицы 6, снижение уровня лейкоцитов за время проведения ЭКГК пациентам 3 группы составило 24,3%, а ЛИИ – 32,1%.

Анализ изменений таких важных маркеров ОПП, как мочевина и креатинин, продемонстрировал закономерное достоверное снижение данных показателей после проведения ЭКГК ($p<0,05$) во всех исследуемых группах. Такая же тенденция отмечена при изучении динамики показателей КОС (таблица 7).

Более выраженное снижение уровней азотистых метаболитов отмечено в 1 группе: мочевина – на 45,2%, креатинин – на 45,5%. Данное обстоятельство

обусловлено более поздним началом ПЗПТ при развитии ОПП и, соответственно, более высоким исходным уровнем данных показателей. Аналогичная ситуация отмечена при анализе динамики снижения выраженности гиперкалиемии и ацидоза (дефицита оснований).

Таблица 7 – Динамика лабораторных показателей, отражающих наличие острого почечного повреждения

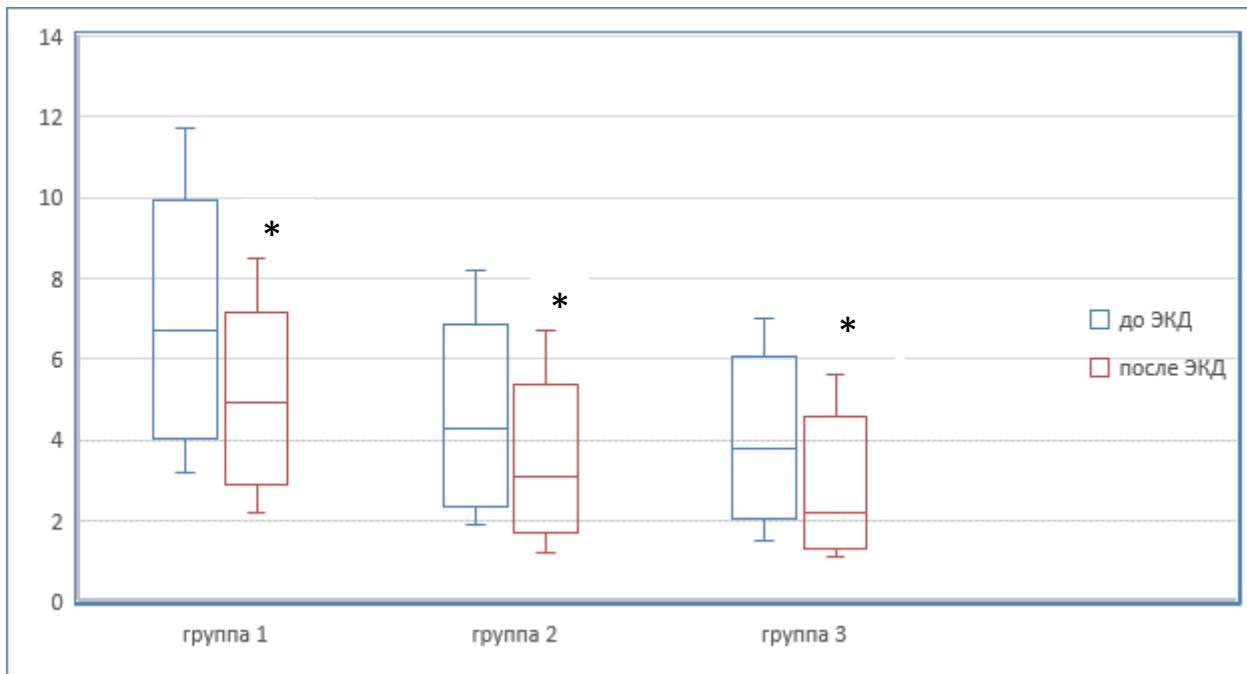
Показатель	до экстракорпоральной гемокоррекции	после экстракорпоральной гемокоррекции
1 группа (n = 19)		
Мочевина, ммоль/л	34,7 (25,1 – 39,8)	19,0 (13,2 – 24,6) ^{b;c}
Креатинин, мкмоль/л	407 (352 – 474)	221 (184 – 269) ^{b;c}
Калий, ммоль/л	6,0 (5,3 – 6,4)	4,2 (3,8 – 4,4) ^{b;c}
pH	7,24 (7,21 – 7,28)	7,32 (7,27 – 7,35) ^c
BE, ммоль/л	(- 12,6) [(-14,9) – (-10,1)]	(- 6,8) [(- 8,0) – (-4,8)] ^{a;d}
2 группа (n = 21)		
Мочевина, ммоль/л	11,2 (8,3 – 14,0)	8,3 (6,5 - 10,4) ^a
Креатинин, мкмоль/л	104 (82 – 187)	84 (71 - 122) ^a
Калий, ммоль/л	4,7 (4,2 – 5,1)	4,3 (4,0 - 4,5)
pH	7,31 (7,28 – 7,36)	7,36 (7,33 - 7,41)
BE, ммоль/л	(- 5,7) [(- 8,2) – (- 4,2)]	(- 3,3) [(- 5,0) – (0,9)]
3 группа (n = 22)		
Мочевина, ммоль/л	9,7 (7,2 – 13,1)	7,0 (6,0 – 11,6) ^{a;b;c}
Креатинин, мкмоль/л	117 (94 – 148)	90 (74 – 116) ^a
Калий, ммоль/л	3,9 (3,6 – 4,2)	4,1 (3,6 – 4,3) ^a
pH	7,32 (7,29 – 7,38)	7,37 (7,32 – 7,40) ^{a;c}
BE, ммоль/л	(- 5,9) [(- 7,7) – (- 4,0)]	(- 3,0) [(- 4,6) – (-1,1)] ^a

a – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы (p<0,05); b – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы (p<0,05); c – различия статистически значимы внутри группы (p<0,05)

Результаты анализа динамики уровня лактата крови до и после проведения операции ЭКГК представлены на рисунке 3.

При анализе выраженности снижения уровня лактата в группах получены следующие результаты: 1 группа – на 26,9%, 2 группа – на 27,9%, 3 группа – на 42,1%. Достоверные различия уровней лактата крови в группах были выявлены при анализе динамики данного показателя после проведения ЭКГК (рисунок 4).

Средняя концентрация лактата крови во всех группах после экстракорпоральной гемокоррекции имели тенденцию к снижению. Максимальные уровни гиперлактатемии были отмечены у пациентов 1 группы по сравнению со 2 и 3 группами.



* – статистически значимые различия ($p<0,05$) между уровнями лактата крови до и после ЭКГК.

Рисунок 3 – Концентрация лактата в плазме крови до и после проведения экстракорпоральной гемокоррекции.

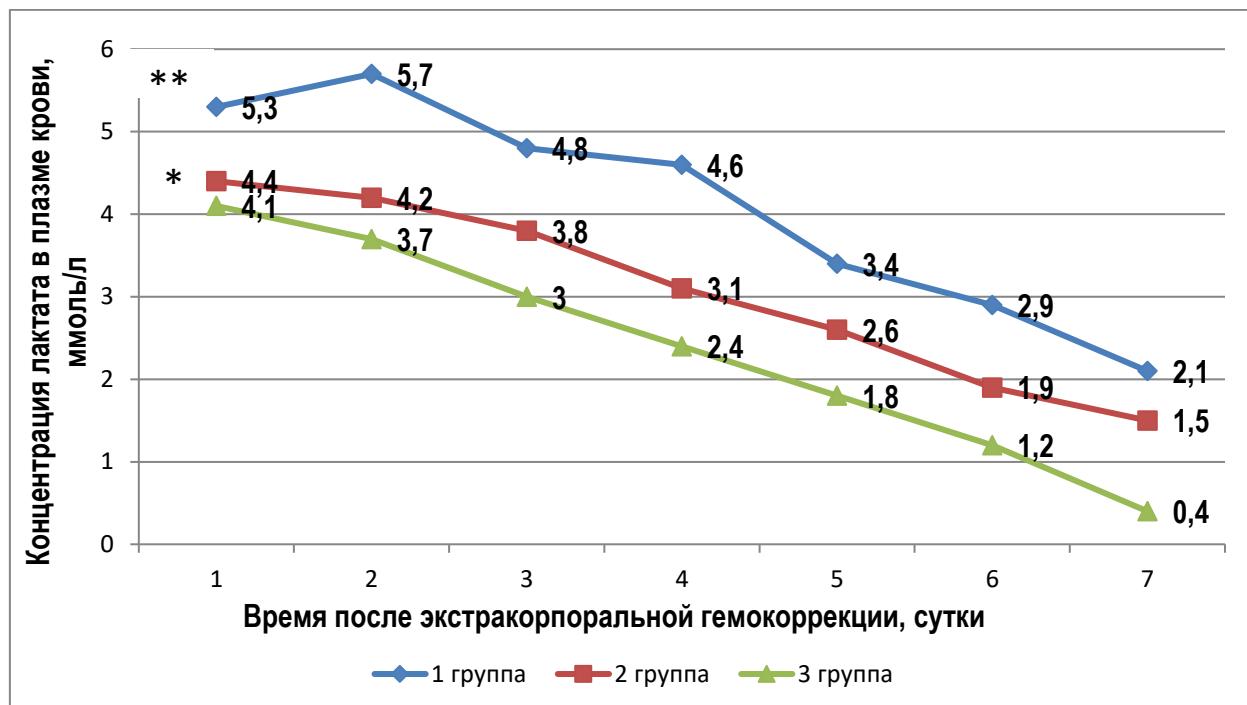


Рисунок 4 – Динамика концентрация лактата в плазме крови в течение первой недели после экстракорпоральной гемокоррекции

* - статистически значимые различия ($p<0,05$) концентрации лактата крови между 1 и 2 группами через 1-7 суток после ЭКГК

** - статистически значимые различия ($<0,05$) концентрации лактата крови между 2 и 3 группами через 1-7 суток после ЭКГК

Однако, необходимо отметить, что исходные значения лактата крови до выполнения ЭГКГ также были более высокими в 1 группе, что обусловлено поздним началом эфферентной терапии. Несмотря на то, что уровень лактата крови пациентов 2 группы до ЭКГК не имел статистически значимых различий с аналогичным показателем в 3 группе, динамика данного параметра в группах существенно различалась. Установлено достоверно более быстрое снижение лактата крови после проведения ЭГК у пациентов 3 группы. Так, нормализация данного показателя (снижение до уровня менее 2 ммоль/л) в 3 группе наблюдалась в среднем на 5 сутки после ЭКГК, а во второй – на 7-ые. Статистически значимые различия выявлены при проведении анализа динамики дефицита буферных оснований (ВЕ) в группах после проведения ЭКГК (рисунок 5).

Анализ динамики дефицита буферных оснований продемонстрировал значимое снижение данного показателя во всех группах. При этом наиболее низкий уровень ВЕ исходно наблюдался в 1 группе, что было связано с поздним началом ПВВГДФ. Вероятно, этот же фактор обуславливал более медленную нормализацию данного показателя в 1 группе – достижение нормальных значений ВЕ отмечено на 5-е сутки после проведения ЭКГК. Во 2 и 3 группах нормализация уровня ВЕ была достигнута достоверно раньше, чем в 1 группе - на 3-и сутки после ЭКГК. При этом статистически значимых различий в динамике данного показателя между 2 и 3 группами выявлено не было.

При исследовании динамики уровня активности эндотоксина (ЕАА) до и после проведения ЭКГК в 3 группе отмечено достоверное снижение данного показателя ($p < 0,01$) с 0,69 (0,66 - 0,72) до 0,52 (0,48 - 0,54).

Дополнительным показателем теста ЕАА является «Respons» - параметр, отражающий фагоцитирующую способность нейтрофилов. Анализ динамики данного показателя выявил его достоверное повышение ($p < 0,05$) непосредственно после проведения операции ЭКГК с 0,56 (0,51 - 0,62) до 0,6 (0,55 - 0,65) у пациентов 3 группы, что свидетельствует о возрастании фагоцитарной активности нейтрофилов.

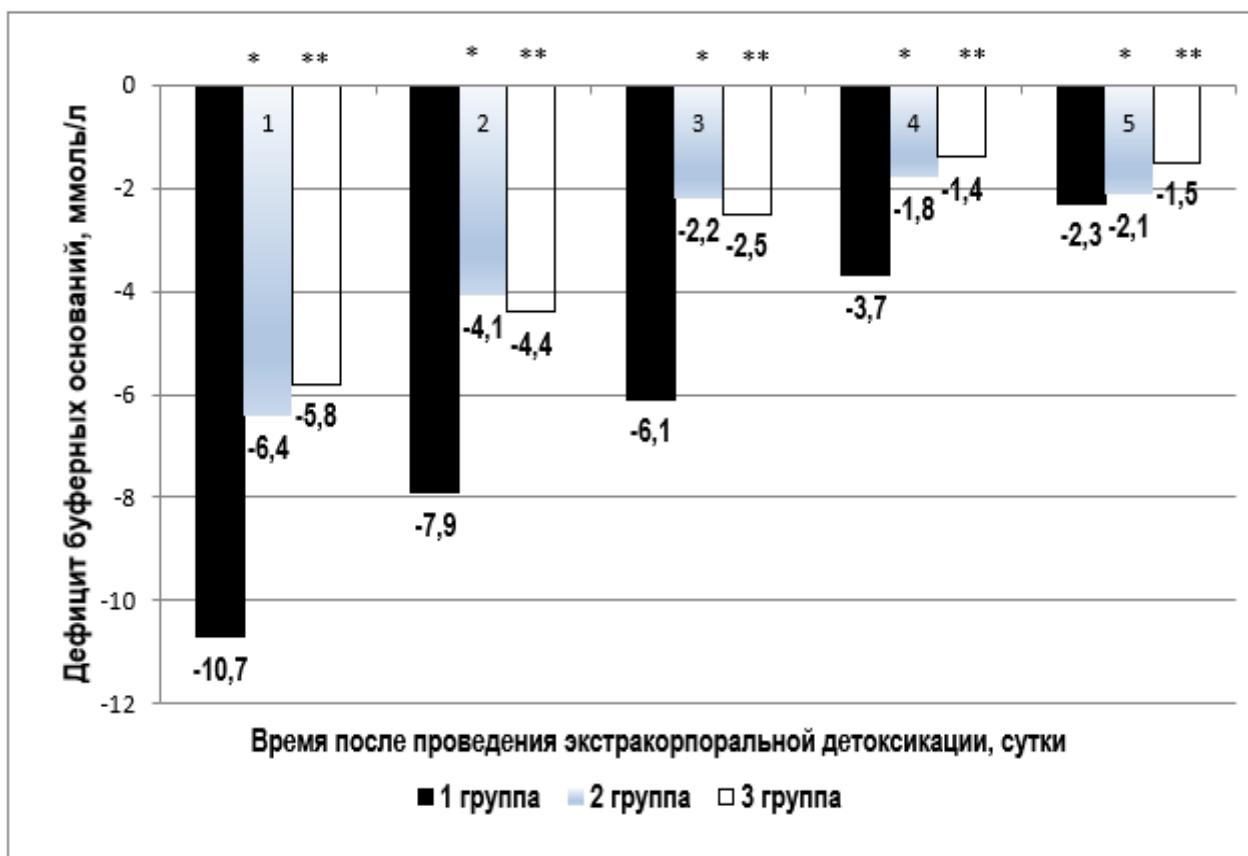


Рисунок 5 – Динамика уровня буферных оснований крови в течение первой недели после проведения операции ЭКГК

* статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1 и 3 группами на 1-4 сутками после экстракорпоральной гемокоррекции; ** статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2 и 3 группами через 1-5 суток после экстракорпоральной гемокоррекции

Динамика основных лабораторных параметров, не относящихся к маркерам ОПП и ССВР, до и после операции ЭКГК в группах представлена в таблице 8.

Достоверных различий при оценке динамики лабораторных показателей, не относящихся к маркерам ОПП и ССВР, до и после проведения ЭКГК выявлено не было ни в одной из исследуемых групп.

Таким образом, после проведения гемоперфузии с полимиксином отмечается уменьшение степени выраженности лейкоцитоза и ЛИИ, а после экстракорпоральной гемокоррекции – снижение уровня азотемии и нормализация показателей КОС.

Таблица 8 – Динамика лабораторных показателей после экстракорпоральной гемокоррекции

Показатели	Характеристика	
	до экстракорпоральной гемокоррекции	после экстракорпоральной гемокоррекции
1 группа (n = 19)		
Гемоглобин, г/л	107 (98 – 114)	112 (104 – 117) [#]
Тромбоциты, х 10 ⁹ /л	159 (141 – 170)	152 (143 – 164) [#]
Натрий, ммоль/л	147 (144 – 149)	142 (139 – 145) [#]
α-амилаза, ЕД/л	96 (84 – 110)	93 (85 – 107) [#]
АсАТ, ЕД/л	40 (27 – 49)	37 (31 – 44) [#]
АлАТ, ЕД/л	36(32 – 43)	33 (29 – 43) [#]
Общий билирубин, мкмоль/л	20,6 (14,1 – 28,4)	20,1 (13,7 – 25,7) [#]
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	332 (250 – 485)	354 (307 – 412) [#]
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (3,4 – 6,2)	5,7 (4,0 – 6,1) [#]
2 группа (n = 21)		
Гемоглобин, г/л	111 (102 – 116)	115 (105 – 119) [#]
Тромбоциты, х 10 ⁹ /л	165 (148 – 177)	159 (145 – 169) [#]
Натрий, ммоль/л	141 (138 – 144)	140 (137 – 142) [#]
α-амилаза, ЕД/л	92 (81 – 99)	87 (78 – 102) [#]
АсАТ, ЕД/л	44 (32 – 48)	42 (30 – 49) [#]
АлАТ, ЕД/л	46(39 – 50)	40 (32 – 44) [#]
Общий билирубин, мкмоль/л	22,3 (15,2 – 27,0)	18,2 (13,0 – 24,7) [#]
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	289 (222 – 345)	301 (229 – 342) [#]
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (3,7 – 6,0)	5,3 (4,1 – 5,9) [#]
3 группа (n = 22)		
Гемоглобин, г/л	108 (100 – 114)	113 (105 – 117) [#]
Тромбоциты, х 10 ⁹ /л	173 (158 – 186)	162 (153 – 179) [#]
Натрий, ммоль/л	139 (136 – 143)	140 (136 – 142) [#]
α-амилаза, ЕД/л	96 (84 – 110)	93 (85 – 107) [#]
АсАТ, ЕД/л	38 (33 – 45)	36 (30 – 46) [#]
АлАТ, ЕД/л	43(36 – 48)	47 (38 – 53) [#]
Общий билирубин, мкмоль/л	18,0 (14,2 – 28,2)	21,4 (16,2 – 27,0) [#]
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	304 (261 – 371)	297 (249 – 362) [#]
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,1 – 6,2)	5,1 (4,7 – 5,9) [#]

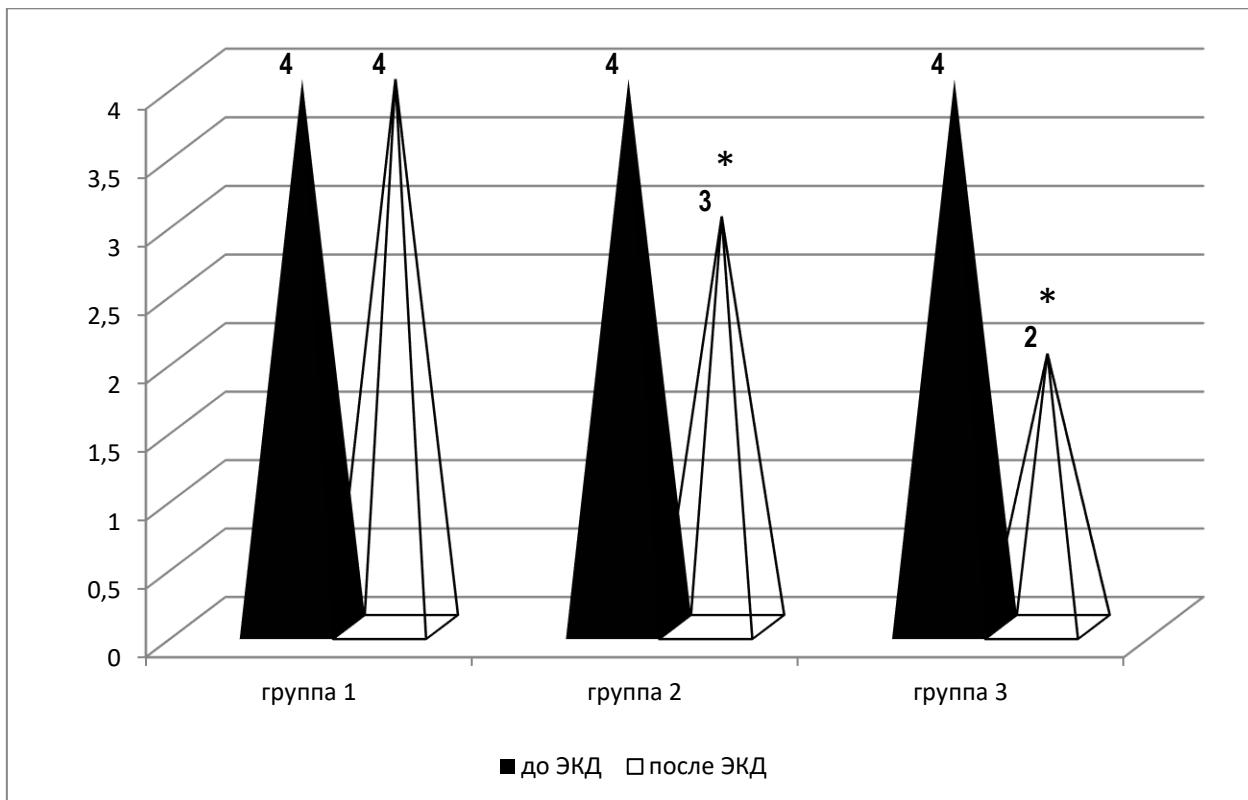
[#] - отсутствие статистически значимых различий (p > 0,05)

3.2. Динамика функционального состояния органов и систем

3.2.1 Сердечно-сосудистая система

Одной из основных задач интенсивной терапии септического шока является стабилизация показателей гемодинамики. Учитывая данное обстоятельство, мы провели сравнительный анализ эффективности применения

различных схем ЭКГК в составе комплексного лечения септического шока для стабилизации гемодинамических параметров. При проведении данного анализа рассчитывали индекс потребности в инотропных и вазопрессорных препаратах – Vasoactive Inotrope Score (VIS). На рисунке 6 отображена динамика индекса до и после проведения ЭКГК.



* статистически значимые различия ($p<0,05$) между показателями инотропной/вазопрессорной поддержки до и после проведения экстракорпоральной гемокоррекции

Рисунок 6 – Динамика VIS до и после проведения экстракорпоральной гемокоррекции

Установлено, что достоверное снижение VIS при использовании ЭКГК имело место в двух группах: во 2 группе – на 1 балл, в 3 группе – на 2 балла. Таким образом, раннее применение комбинации РМХ-перфузии и ПВВГДФ позволило достоверно снизить дозу медикаментозной поддержки гемодинамики по сравнению с изолированным использованием ПВВГДФ или ПВВГФ. При этом более выраженное снижение дозы вводимых инотропных и/или вазопрессорных препаратов после проведения ЭКГК во 2 группе по сравнению с

1-й, очевидно, связано с более ранним применением ПВВГДФ с целью активной детоксикации.

Применение комбинации РМХ-перфузии и ПВВГДФ в ранние сроки от начала развития септического шока в ряде случаев позволило не только снизить дозу медикаментозной поддержки гемодинамики во время проведения операции, но и полностью стабилизировать показатели АД (рисунок 7).

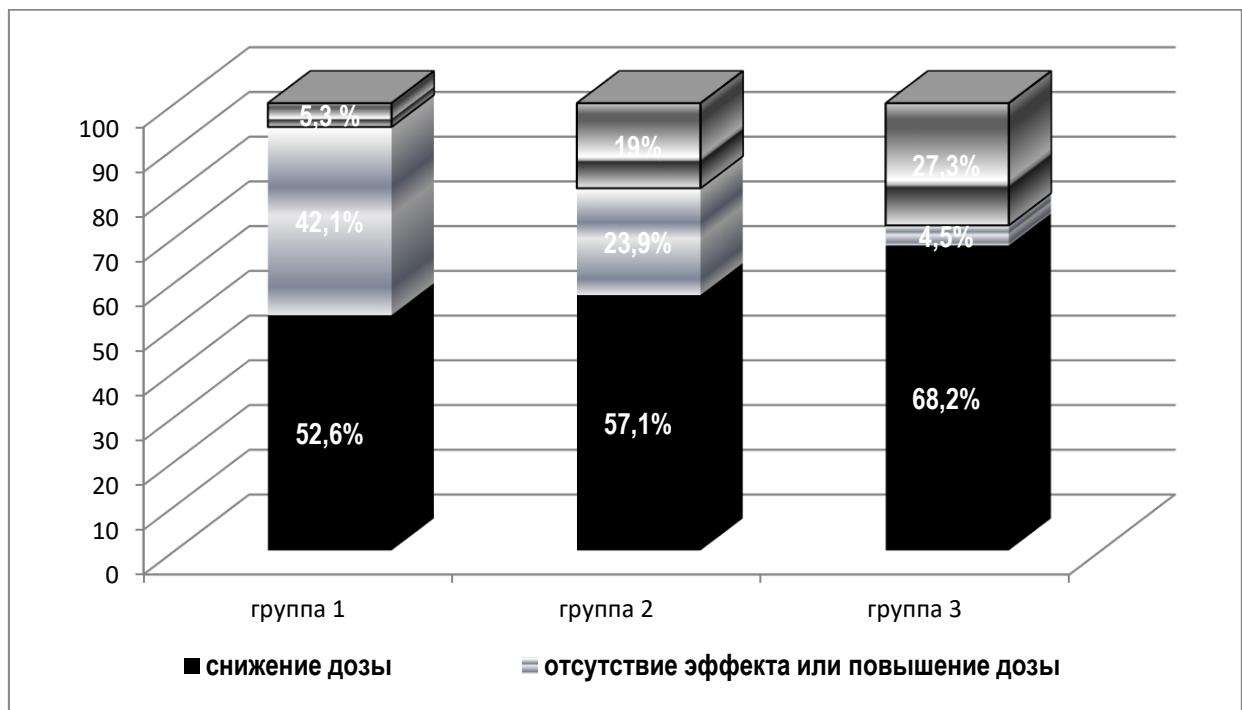


Рисунок 7 – Распределение пациентов в зависимости от динамики дозы катехоламиновой поддержки после экстракорпоральной гемокоррекции (в % от общего числа пациентов в группе)

Доля пациентов 3 группы, у которых за время проведения операции экстракорпоральной гемокоррекции отмечена нормализация гемодинамических показателей, составила 27,3%, что достоверно больше, чем в 1 и 2 группах. При этом во 2 группе стабильных параметров АД, во время ЭКГК, удалось добиться у 19% пациентов. В 1 группе стабилизация гемодинамики во время проведения ПВВГДФ наблюдалась лишь в 1 случае (5,3%), что стало достоверно наименьшим показателем среди исследуемых групп. Похожая тенденция отмечена при сравнительном анализе частоты случаев снижения необходимой дозы инотропной/вазопрессорной поддержки в группах (таблица 9). Наибольшая

доля пациентов, которым удалось снизить проявления острой сердечно-сосудистой недостаточности, была в составе 3 группы (68,2%), наименьшая – в 1 группе (52,6%). Необходимо отметить, что лишь в 1 случае (4,5%) среди пациентов 3 группы не отмечено улучшения параметров гемодинамики за время проведения операции ЭКГК, тогда как в 1 и 2 группах данный показатель составил, соответственно, 42,1% и 23,9%.

Таким образом, эффективность применения экстракорпоральной гемокоррекции с целью стабилизации системной гемодинамики или уменьшения степени выраженности недостаточности кровообращения в 1 группе составила 57,9%, во 2 – 76,1%, а в 3 достигла 95,5%. В таблице 9 представлена характеристика инотропной и вазопрессорной поддержки.

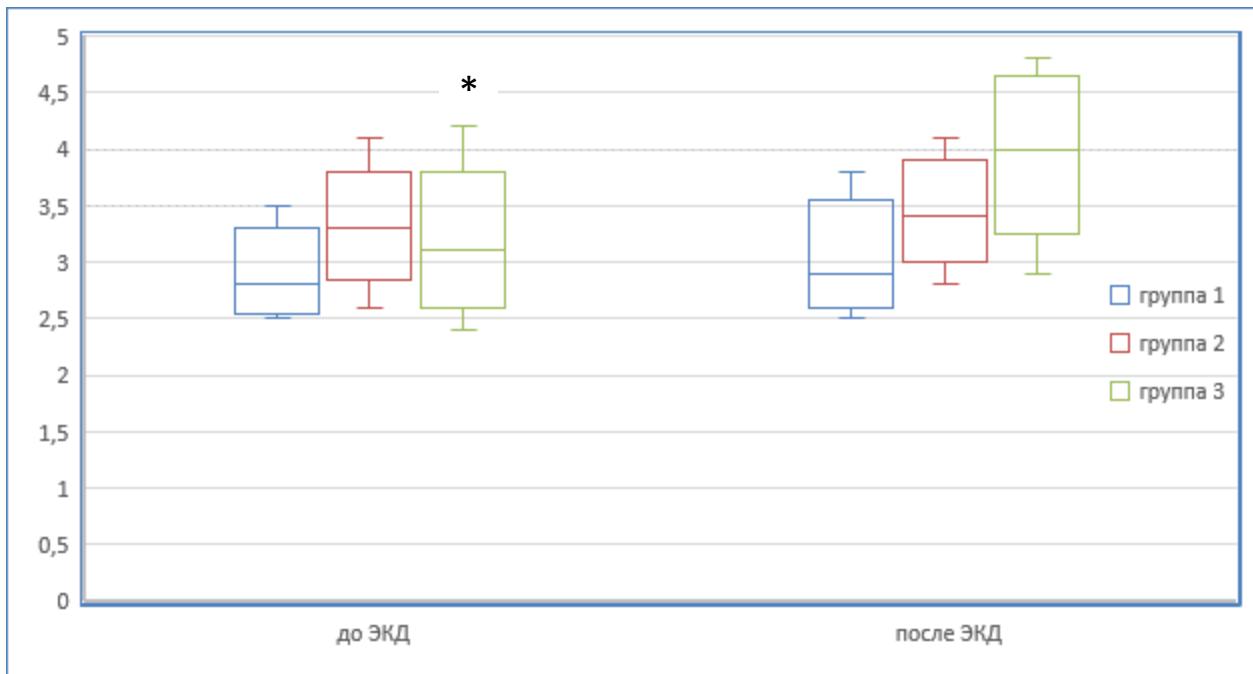
Таблица 9 – Характеристика инотропной и вазопрессорной поддержки

Показатель	I группа		II группа		III группа	
	До ЭКГК	После ЭКГК	До ЭКГК	После ЭКГК	До ЭКГК	После ЭКГК
Норадреналин	0,6 (0,2 – 0,9)	0,5 (0,25-0,7)	0,4 (0,25-0,75)	0,4 (0,15-0,6)	0,5 (0,3-0,9)	0,3 ^a (0,01-0,3)
Адреналин	0,2 (0,05 -0,4)	0,2 (0,15-03)	0,15 (0,04-0,25)	0,1 (0,02-0,12)	0,3 ^b (0,25-0,7)	0,15 ^c (0,01-0,25)
Добутамин	20 (11-20)	1 ^c (9-17)	17 (9-19)	13 (5-15)	15 (10-20)	10 ^a (5-14)
Допамин	15 (12-20)	10 (5-15)	20 (11-20)	15 (11-20)	15 (7,5-15)	10 ^{bc} (5-10)

^a – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы - ^b – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы - ^c – различия статистически значимы внутри группы

В ходе исследования осуществляли мониторинг сатурации смешанной венозной крови кислородом (ScvO_2) и сердечного индекса (СИ). На рисунке 8 представлена динамика СИ после экстракорпоральной гемокоррекции.

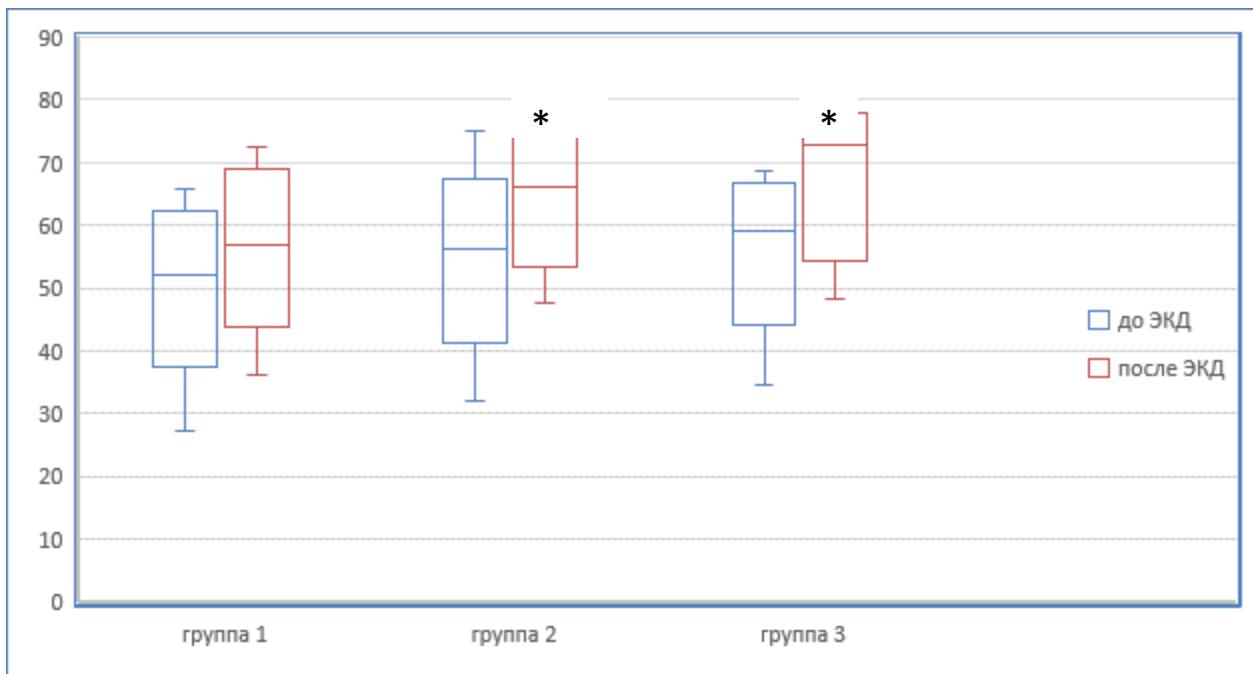
После ЭКГК отмечено повышение значения СИ во всех группах. Так, в 1 группе наблюдали увеличение данного показателя с 2,8 до 2,9 л/мин/м², во 2 группе – с 3,3 до 3,4 л/мин/м², а в 3 группе – с 3,1 до 4,0 л/мин/м². Однако, при проведении статистического анализа установлено, что достоверные различия уровней СИ до и после ЭКГК имеются лишь в 3 группе пациентов. Повышение СИ в данной группе составило 29%.



* – статистически значимые различия ($p<0,05$) между показателями СИ до и после ЭКГК

Рисунок 8 – Динамика сердечного индекса до и после экстракорпоральной гемокоррекции

Динамика изменения ScvO_2 после ЭКГК представлена на рисунке 9.



* – статистически значимые различия ($p<0,05$)

Рисунок 9 – Динамика сатурации кислородом смешанной венозной крови до и после ЭКГК

После ЭКГК у пациентов всех групп отмечено повышение уровня ScvO_2 . В 1 группе данный показатель после ЭКГК оказался на 4,7% выше, чем до ЭКГК.

Прирост ScvO₂ во 2 и 3 группах составил, соответственно, 9,8% и 13,8%. Несмотря на номинальное увеличение уровня ScvO₂ во всех группах, статистически значимые различия наблюдались только во 2 и 3 группах. Можно утверждать, что ранее включение в терапию экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с гемоперфузии с полимиксином обладает максимально выраженным стабилизирующим эффектом на гемодинамику при септическом шоке у детей.

3.2.2 Дыхательная система

В таблице 10 представлены показатели отношения SpO/FiO₂ в течение первой недели после ЭКГК.

Таблица 10 – Динамика отношения SpO/FiO₂

Этап исследования	1 группа	2 группа	3 группа
до ЭКГК	189 (171 – 218)	248 (215 – 284) ^a p = 0,006	239 (219 – 272) ^a p = 0,007
после ЭКГК	267 (209 – 310)	283 (227 – 326)	296 (249 – 337) ^a p = 0,044
1 сутки	231 (194 – 265)	269 (221 – 303) ^a p = 0,037	288 (254 – 322) ^{a,б} p = 0,026 p = 0,048
2 сутки	227 (189 – 261)	278 (232 – 309) ^a p = 0,021	319 (280 – 341) ^{a,б} p = 0,002 p = 0,031
3 сутки	244 (210 – 272)	291 (257 – 328) ^a p = 0,025	331 (288 – 360) ^{a,б} p = 0,004 p = 0,038
4 сутки	279 (241 – 322)	318 (280 – 346) ^a p = 0,034	356 (317 – 381) ^{a,б} p = 0,011 p = 0,046
5 сутки	312 (273 – 337)	343 (296 – 367) ^a p = 0,041	360 (314 – 380) ^a p = 0,032
6 сутки	339 (293 – 365)	360 (315 – 384) ^a p = 0,048	353 (328 – 377) ^a p = 0,049
7 сутки	351 (321 – 379)	358 (318 – 381)	369 (330 – 384)

^a – различия статистически значимы по сравнению с показателями первой группы ($p < 0,05$); ^б – различия статистически значимы по сравнению с показателями второй группы ($p < 0,05$).

Статистически значимые различия между показателями $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ в 1 и 2 группах наблюдались уже до ЭКГК, что связано со сроками их начала. Так, ЭКГК в 1 группе начинали достаточно поздно – после появления признаков ОПП 3 стадии, поэтому у пациентов данной группы на момент инициации ЭКГК в большинстве случаев уже имелась гиперволемия вследствие олигоанурии, что являлось причиной снижения $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$. Кроме того, на момент начала ЭКГК у пациентов 1 группы имелись более длительные и выраженные нарушения гемодинамики, что также способствовало развитию более значимых нарушений газообмена. Тем не менее, непосредственно после проведения ЭКГК отмечено улучшение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ в обеих группах, что, вероятно, связано с устранением гиперволемии и интерстициального отека легких за счет обеспечения ультрафильтрации и отрицательного гидробаланса, а также улучшением гемодинамических показателей вследствие активной детоксикации. При этом повышение показателей $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ в 1 группе было значительно более выражено, чем увеличение данного параметра во 2 группе, что, очевидно, связано с более выраженной гиперволемией у пациентов 1 группы. Несмотря на увеличение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ сразу после проведения ЭКГК, впоследствии отмечено снижение данного показателя через сутки после операции в обеих группах, которое было более выражено и имело более длительный характер в 1 группе, что обусловлено наличием у пациентов данной группы ОПП с олигоанурией. После временного снижения $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ отмечено повышение, которое было более значимым у пациентов 2 группы на протяжении практически всей первой недели после проведения ЭКГК. Статистически значимые различия $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ в 1 и 2 группах не были выявлены лишь на 7-е сутки после ЭКГК.

При сопоставлении динамики $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ в 1 и 3 группах в течение 1 недели после ЭКГК статистически значимые различия наблюдали в течение 6 суток. Несмотря на то, что в 3 группе, также, как и во 2 группе, степень увеличения $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ непосредственно после ЭКГК была ниже, чем в 1 группе, в данном случае $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ в 3 группе оказалось достоверно выше аналогичного параметра во 2 группе. Для 3 группы также было характерно некоторое снижение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$

через 1-й сутки после проведения ЭКГК, однако оно было незначительным. Выравнивание показателей произошло лишь к 7-ым суткам после ЭКГК.

До проведения ЭКГК показатели $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ во 2 и 3 группах были сопоставимы и не имели статистически значимых различий. Несмотря на то, что степень выраженности увеличения $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ в 3 группе непосредственно после ЭКГК была более значимой, различия не были значимыми. Однако уже через 1 сутки после ЭКГК $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ в 3 группе был значимо выше, чем во 2 группе. Данная тенденция сохранялась в течение 4 суток после проведения ЭКГК. При этом относительное выравнивание $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ у пациентов 2 и 3 групп отмечено на 5 сутки. В дальнейшем показатели в обеих группах были сопоставимы.

Был выполнен сравнительный анализ сроков отлучения от ИВЛ в зависимости от времени, прошедшего после завершения сеансов ЭКГК (рисунок 10).

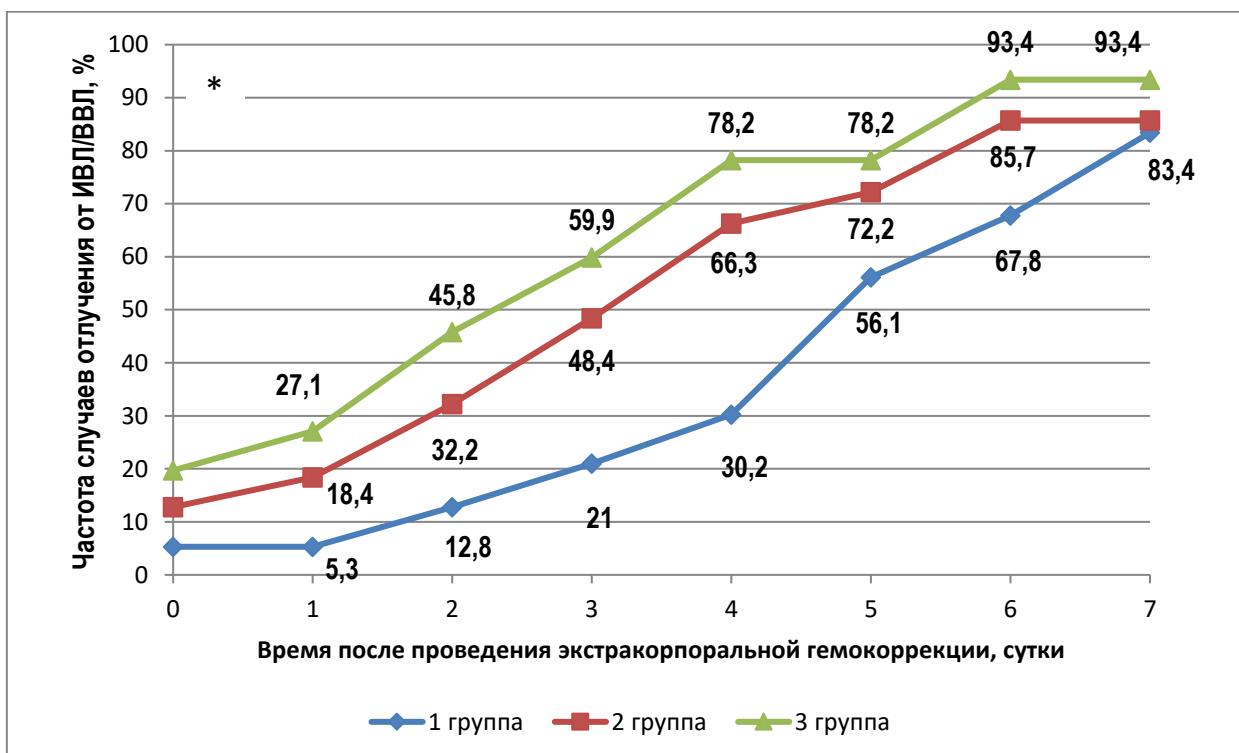


Рисунок 10 – Частота случаев отлучения от ИВЛ/ВВЛ в течение первой недели после проведения ЭКГК (в % от общего числа выживших пациентов в группе)

* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) долей пациентов, отлученных от ИВЛ/ВВЛ, между 1 и 3 группами в период между 0 и 6 сутками после ЭКГК - ** - статистически значимые различия ($p < 0,05$) долей пациентов, отлученных от ИВЛ/ВВЛ, между 2 и 3 группами в период между 1 и 5 сутками после ЭКГК - *** - статистически значимые различия ($p < 0,05$) долей пациентов, отлученных от ИВЛ/ВВЛ, между 1 и 2 группами в период между 1 и 6 сутками после ЭКГК

Установлено, что на протяжении первых 6-и суток после проведения ЭКГК доля пациентов, отлученных от ИВЛ, в 3 группе была достоверно выше, чем аналогичные показатели в 1 и 2 группах.

При этом в течение этого же периода доля отлученных от ИВЛ/ВВЛ пациентов 2 группы статистически значимо выше, чем в 1 группе. Следует отметить, что подобные различия обусловлены не только разными темпами регрессии признаков дыхательной недостаточности в исследуемых группах, но и лучшей динамикой восстановления функции сердечно-сосудистой системы во 2 и 3 группах. Длительность нахождения на ИВЛ представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Длительность ИВЛ

Показатель	I группа	II группа	III группа
Длительность ИВЛ, часы	195	124 ^a	98 ^{a, b}

a – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы - b – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы

Как следует из таблицы 13, наиболее длительно ИВЛ проводилась больным 1 группы. Этот факт объясняется исходно более тяжелым состоянием при поступлении, наличием ОПП в структуре СПОН и более поздним включением в комплексную терапию операций экстракорпоральной гемокоррекции. Напротив, больные 3 группы, которым максимально быстро в терапию включали продленные методы экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с полимиксиновой гемоперфузией, требовали наименьшее время проведения ИВЛ. Наиболее быстрое регрессирование дыхательной недостаточности было отмечено у пациентов, где использовалась продленная вено-венозная гемодиафильтрация и гемоперфузии с полимиксином.

3.2.3. Центральная нервная система

Существенной динамики уровня сознания до и непосредственно после экстракорпоральной гемокоррекции ни в одной из групп отмечено не было (таблица 12).

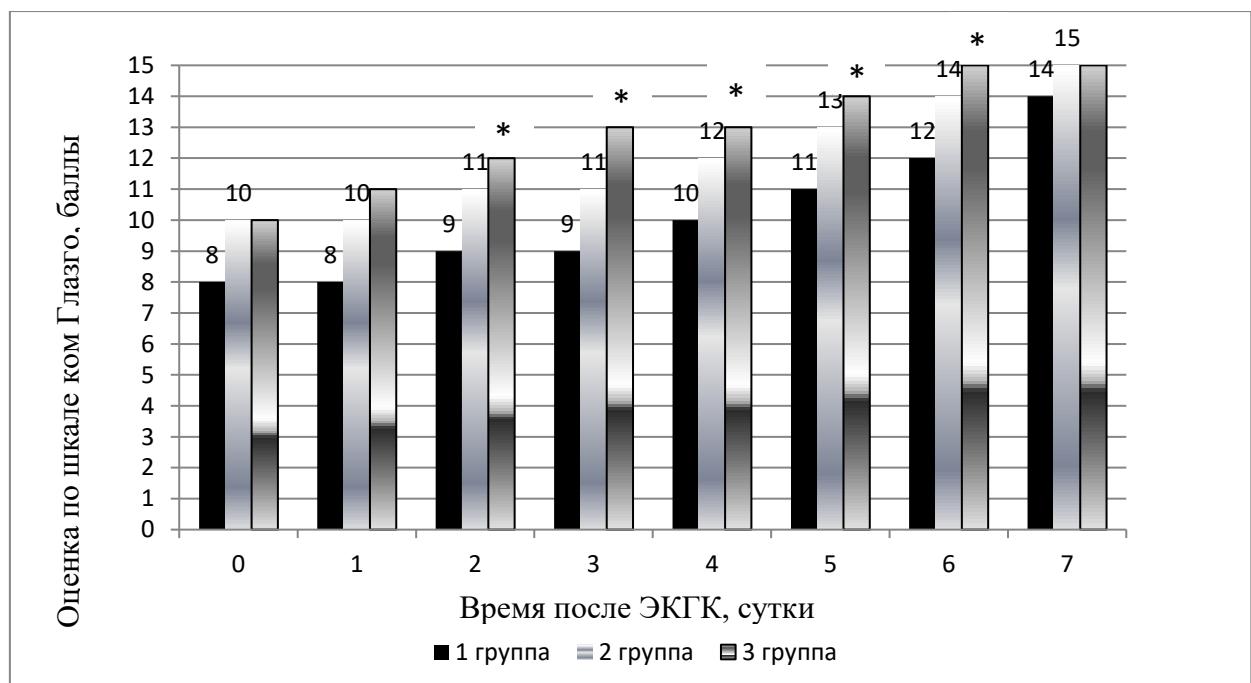
Статистически значимых различий уровня сознания, оцененного по шкале ком Глазго, пациентов в группах сразу после проведения ЭКГК установлено не

было. Несмотря на номинально более высокие значения данного показателя во 2 группе по сравнению с 1 группой, достоверных различий в течение 1 недели после ЭКГК также не выявлено. Стоит отметить, что исходное значение оценки уровня сознания (сразу после ЭКГК) в 1 группе было на 2 балла меньше, чем во 2 группе. Соответствующие различия в 1-2 балла между группами сохранялись на протяжении всей 1 недели после проведения ЭКГК.

Таблица 12 – Оценка по шкале комы Глазго до и после экстракорпоральной гемокоррекции

Группа	До экстракорпоральной гемокоррекции	После экстракорпоральной гемокоррекции	P
1	7 (5 – 9)	8 (6 – 10)	0,098
2	10 (7 – 12)	10 (8 – 12)	0,537
3	9 (7 – 11)	10 (7 – 12)	0,409

Несмотря на номинальное увеличение показателя шкалы комы Глазго в 1 и 3 группах, статистически значимых различий до и после ЭКГК не выявлено. Динамика восстановления функции ЦНС в течение первой недели после ЭКГК представлена на рисунке 11.



* – статистически значимые различия ($p < 0,05$)
Рисунок 11 – Динамика уровня сознания в течение 1 недели после экстракорпоральной гемокоррекции.

При этом, несмотря на отсутствие статистической значимости данных различий, в целом, степень угнетения сознания во 2 группе была заметно ниже, особенно, на 5-6-ые сутки после ЭКГК, когда большее число пациентов 1 группы находилось в состоянии сопора, тогда как среди пациентов 3 группы превалировало оглушение.

При проведении сравнительного анализа динамики восстановления функции ЦНС в течение 1 недели после проведения ЭКГК между 2 и 3 группами различия не достигали статистической значимости. Между тем с 1-ых по 6-ые сутки после проведения ЭКГК средние значения уровня сознания пациентов 3 группы, оцененного по шкале ком Глазго, были на 1-2 балла выше, чем во 2 группе. Равенство данного показателя было достигнуто лишь на седьмые сутки после ЭКГК.

Статистически значимые различия уровня сознания были выявлены при проведении сравнительного анализа между 1 и 3 группами. Балльное оценочное значение функции ЦНС в 3 группе было достоверно выше, чем в 1 группе, в период между 2 и 6 сутками после ЭКГК. При этом номинальное значение указанного параметра в 3 группе в течение всей 1-ой недели превышало показатель во 2 группе. Наиболее выраженные различия между 1 и 3 группами были выявлены на 3-и сутки после ЭКГК, когда среднее значение показателя уровня сознания в 1 группе соответствовало сопору, а во 2 группе – оглушению. Обращает на себя внимание, что у большей части пациентов 3 группы снижение уровня сознания с сопора до оглушения произошло уже на 3-и сутки после ЭКГК, а восстановление ясного сознания – на 6-ые сутки. В 1 группе среднее балльное значение степени нарушения сознания соответствовало сопору вплоть до 7-х суток после ЭКГК.

Резюме: Максимальный темп восстановления уровня сознания отмечен у больных, которым проводили гемоперфузию с полимиксином. Медленную динамику восстановления уровня сознания больных, которым операции экстракорпоральной гемокоррекции проводили по «почечным» показаниям,

можно объяснить большей продолжительностью нахождения на ИВЛ и, соответственно, потребностью в медикаментозной терапии.

3.2.4. Функция почек

В соответствие с критериями отбора пациентов для исследования степень выраженности нарушения функции почек существенно различалась в исследуемых группах. Во 2 и 3 группы входили больные, не имевшие значительных нарушений почечной функции, или с клинико-лабораторными признаками ОПП 1 стадии по KDIGO, тогда как 1 группу составляли пациенты с ОПП 3 стадии. Основные клинические и лабораторные показатели нарушения функции почек в группах пациентов непосредственно до проведения ЭКГК представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Основные клинические и лабораторные показатели ОПП до проведения ЭГК

Показатель	1 группа (n = 19)	2 группа (n = 21)	3 группа (n = 22)
Мочевина, ммоль/л	34,7 (25,1 – 39,8)	11,2 (8,3 – 14,0)	9,7 (7,2 – 13,1)
Креатинин, мкмоль/л	407 (352 – 474)	104 (82 – 187)	117 (94 – 148)
Калий, ммоль/л	6,0 (5,3 – 6,4)	4,7 (4,2 – 5,1)	3,9 (3,6 – 4,2)
pH	7,24 (7,21 – 7,28)	7,31 (7,28 – 7,36)	7,32 (7,29 – 7,38)
BE, ммоль/л	(- 12,6) [(-14,9) – (- 10,1)]	(- 5,7) [(- 8,2) – (- 4,2)]	(- 5,9) [(- 7,7) – (- 4,0)]
Темп диуреза, мл/кг/час	0,22 (0,15 - 0,28)	0,78 (0,61 – 0,93)	0,86 (0,65 – 0,98)

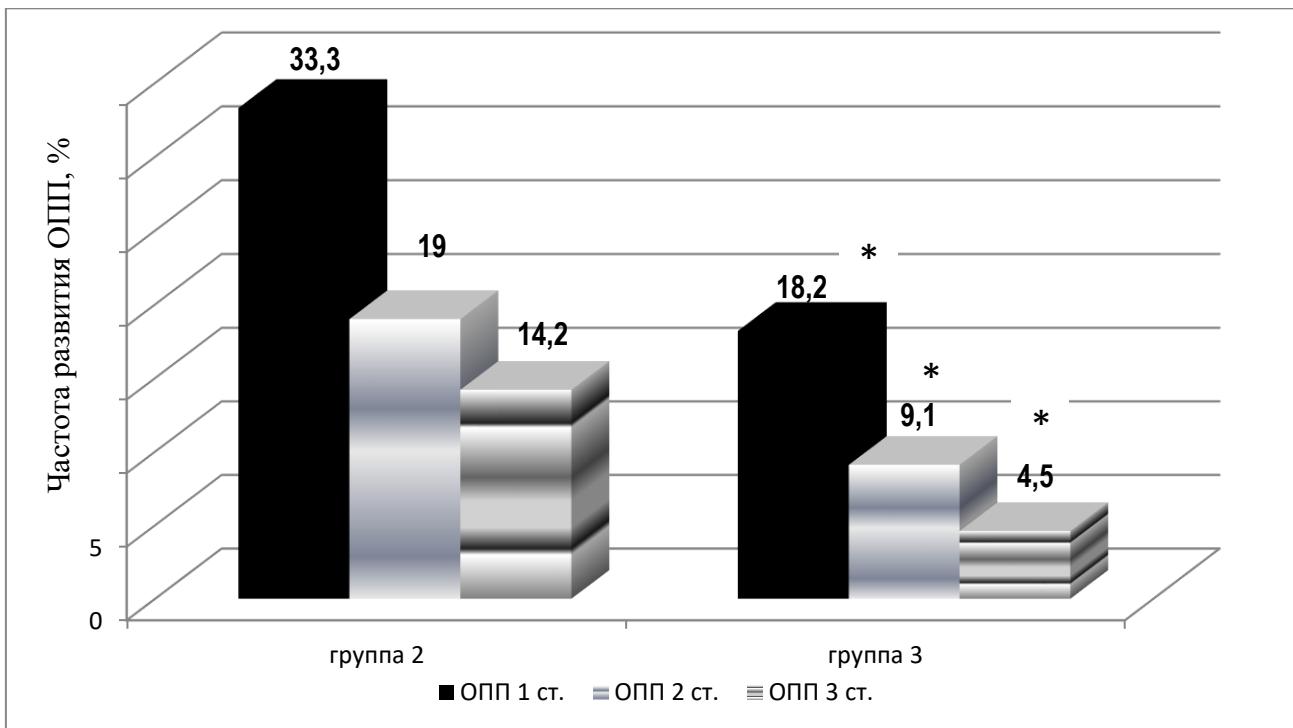
Значимых различий, представленных в таблице 3.8. клинических и лабораторных параметров до проведения ЭКГК между 2 и 3 группой не выявлено. В тоже время имеются закономерно достоверные различия между 1 и 2, и 1 и 3 группами.

Как было указано выше (см. раздел 3.1.) более значимое снижение уровней азотистых метаболитов, выраженности гиперкалиемии и ацидоза отмечено в 1 группе, что обусловлено более поздним началом ПВВГДФ при развитии ОПП и, соответственно, более высоким исходным уровнем данных показателей.

Среди выживших детей в 89,9% случаев отмечено полное или частичное восстановление функции почек. При этом частота развития терминальной

почечной недостаточности, потребовавшей применения программного гемодиализа, составила 11,1%.

При проведении сравнительного анализа, направленного на выявление различий частоты развития ОПП у пациентов 2 и 3 групп установлены статистически значимые различия (рисунок 12).



* - статистически значимые различия ($p<0,05$)

Рисунок 12 – Частота развития ОПП различной степени тяжести (по KDIGO) у пациентов 2 и 3 групп

Во 2 группе развитие ОПП различных степеней выраженности было зарегистрировано у 66,5%. При этом большую их часть (57,1%) составила неолигурическая форма ОПП, основными признаками которой было повышение уровня азотистых оснований. Наиболее часто у пациентов 2 группы развивалось ОПП 1 стадии. Осложнение септического шока данной степени выраженности наблюдалось у каждого третьего пациента. Наиболее тяжелая стадия ОПП отмечена у 14,2% детей во 2 группе.

Достоверно меньшая частота развития ОПП отмечена среди пациентов 3 группы. В ходе проведения исследования признаки повреждения почек были выявлены у 7 детей, включенных в 3 группу, что составило 31,8%. Несмотря на

то, что структура выраженности развивающегося ОПП среди пациентов 2 и 3 групп, в целом, существенно не различалась, то есть в 3 группе также превалировала ОПП 1 стадии, статистически значимые различия имелись при сравнении частоты возникновения каждой стадии ОПП в группах. При этом, стоит отметить, что наиболее тяжелая стадия ОПП наблюдалась лишь у 1 пациента 3 группы.

Резюме: Максимально ранее начало проведения операций экстракорпоральной гемокоррекции способствует предотвращению развития ОПП в структуре СПОН у больных с септическим шоком.

3.2.5 Динамики тяжести состояния пациентов

Учитывая особенности формирования групп, в 1 группе тяжесть состояния на момент проведения ЭКГК была достоверно выше ($p<0,05$), чем во 2 и 3 группах, что обусловлено её ранним началом в последних. Значимых различий между показателями во 2 и 3 группах не отмечено (табл. 14).

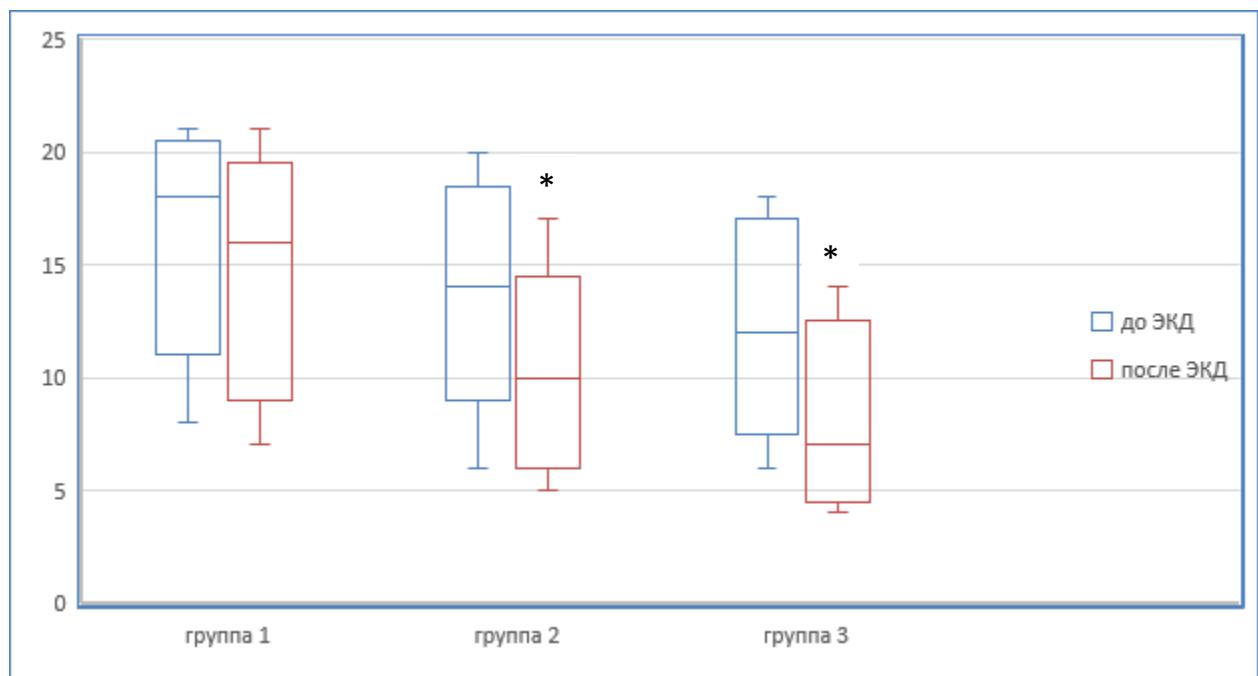
Таблица 14 – Оценка по шкалам pSOFA и PRISM II до ЭКГК

Группа	pSOFA	PRISM III
1	18 (14 – 20)	28 (21 – 35)
2	14,5 (11 – 16)	19 (14 – 22)
3	12 (10 – 14)	20 (12 – 24)

На рисунке 13 представлены результаты анализа динамики выраженности органной дисфункции до и непосредственно после проведения ЭКГК в группах, оцененной по шкале pSOFA.

Установлено, что в 1 группе имелось снижение балльного значения по шкале pSOFA в среднем на 2 балла. При этом данное снижение не имело статистически значимой достоверности. У большинства пациентов 1 группы уменьшение количества баллов по шкале pSOFA было связано со снижением уровня креатинина в крови в результате проведения ПВВГДФ. Подобное снижение гиперазотемии сопровождалось уменьшением показателя шкалы pSOFA от 1 до 3 баллов, в зависимости от уровня креатинина до проведения

ЭКГК. Стоит отметить, что у некоторых пациентов 3 группы отмечено повышение уровня билирубина в крови.



* - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

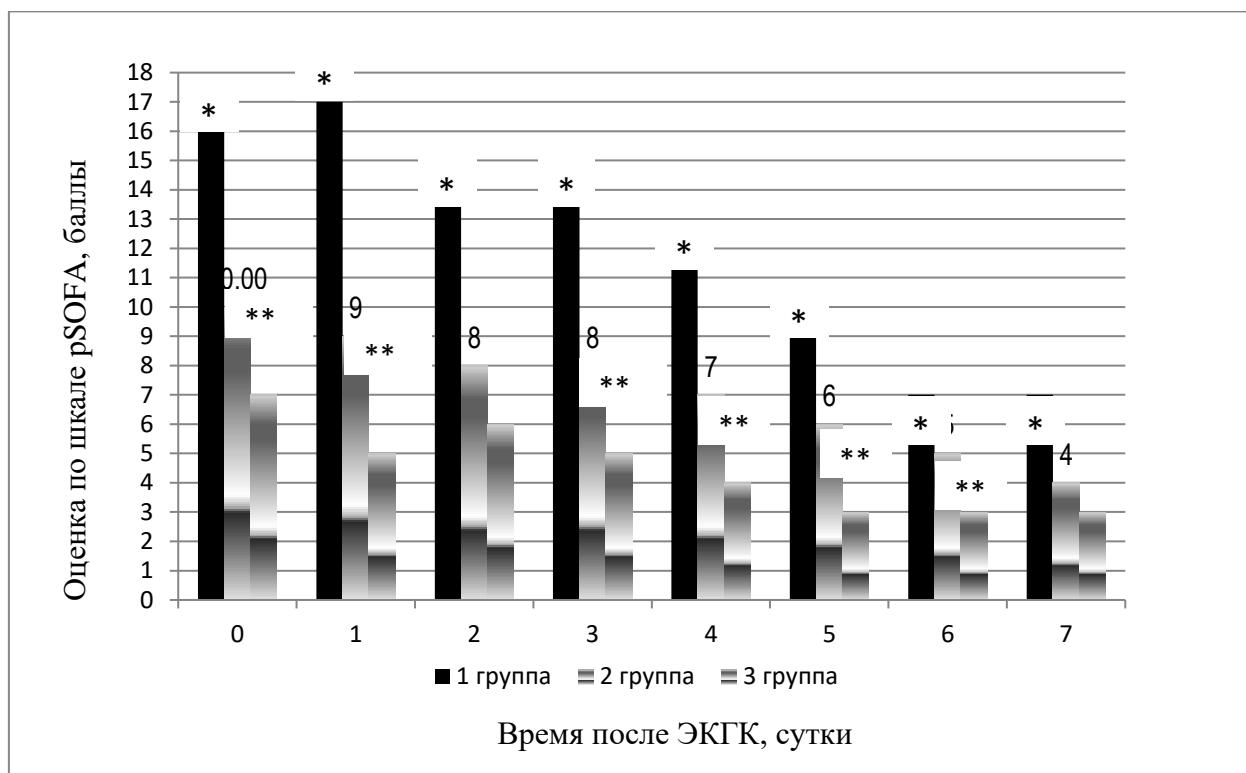
Рисунок 13 – Динамика степени тяжести органной дисфункции до и непосредственно после проведения ЭКГК по шкале pSOFA

Данное обстоятельство явилось следствием гемоконцентрации как результат ультрафильтрации при ПВВГДФ на фоне исходной гиперволемии и гемодилюции. Несмотря на то, что в данном случае подобное повышение уровня билирубина не было связано с прогрессированием печеночной недостаточности, оценка ПОН по шкале pSOFA возросла у указанной категории пациентов (в среднем не более чем на 1 балл).

Во 2 группе пациентов наблюдалось достоверное снижение выраженности органной дисфункции по шкале pSOFA, после проведения ЭКГК. Средний показатель ПОН снизился с 14 до 10 баллов, что составило 28,6%. Как и в 1 группе, в данном случае отмечено закономерное улучшение параметра почечной функции в виде снижения уровня креатинина крови. Кроме этого, как было указано выше, у части пациентов 2 группы после выполнения ЭКГК отмечено улучшение показателей гемодинамики и индекса оксигенации.

Наиболее выраженное снижение оценки ПОН по шкале pSOFA непосредственно после ЭКГК наблюдалось в 3 группе – 41,7%. Улучшение данного показателя, также, как и во 2 группе, было связано со снижением выраженности сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточностей, однако носило более значимый характер за счет относительно большего благоприятного воздействия на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

Результат сравнительного анализа динамики выраженности органной дисфункции, оцененных по шкале pSOFA, в течение 1 недели после проведения ЭКГК представлен на рисунке 14.



* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1 и 2, 1 и 3 группами - ** - статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2 и 3 группами

Рисунок 14 – Динамика выраженности ПОН в течение 1 недели после проведения ЭКГК

Установлено, что на протяжении первых 7 суток после ЭКГК оценка ПОН по шкале pSOFA была достоверно выше в 1 группе по сравнению со 2 и 3 группами. По данным сравнительного анализа между 2 и 3 группами выявлены статистически значимые различия выраженности ПОН по шкале SOFA, причем

в 3 группе данный показатель был ниже на протяжении всей 1 недели. Однако статистически значимых различий достигли оценочные параметры сразу после операции, на 1^{-e}, 3^{-и}, 4^{-e}, 5^{-e} и 6^{-e} сутки после проведения ЭКГК, что, очевидно, связано с более выраженной динамикой основных показателей функций сердечно-сосудистой, дыхательной систем, почек и ЦНС.

Резюме: Степень выраженности ПОН, оцениваемая по шкале pSOFA, снижалась во всех исследуемых группах. Клинические эффекты экстракорпоральной гемокоррекции наиболее выражены у больных I группы, исходно наиболее тяжелой.

3.2.6. Исходы лечения септического шока у детей при использовании экстракорпоральной гемокоррекции

При проведении сравнительного анализа уровня летальности среди пациентов с септическим шоком за время нахождения в стационаре отмечены значимые различия между исследуемыми группами. Число умерших пациентов в 1 группе составило 11 человек, во 2 группе – 8, в 3 группе – 4. Соотношение выживших и умерших пациентов в группах представлено на рисунке 15.

В таблице 15 представлена частота летальных исходов в зависимости от срока нахождения в ОРИТ.

Таблица 15 – Распределение случаев летального исхода по срокам лечения в ОРИТ

Группа	1-3 сутки	4-7 сутки	8-11 сутки	12 сутки и более
1	–	4	5	2
2	1	2	2	4
3	–	1	1	2

Больше половины (57,9%) пациентов 1 группы умерли, несмотря на проводимую интенсивную терапию. Во 2 группе, по сравнению с 1 группой, наблюдали снижение летальности и, соответственно, увеличение выживаемости почти на 20%. При анализе уровня госпитальной летальности в 3 группе установлено, что данный показатель был более чем в 3 раза ниже по сравнению с 1 группой и более чем в 2 раза ниже летальности во 2 группе.

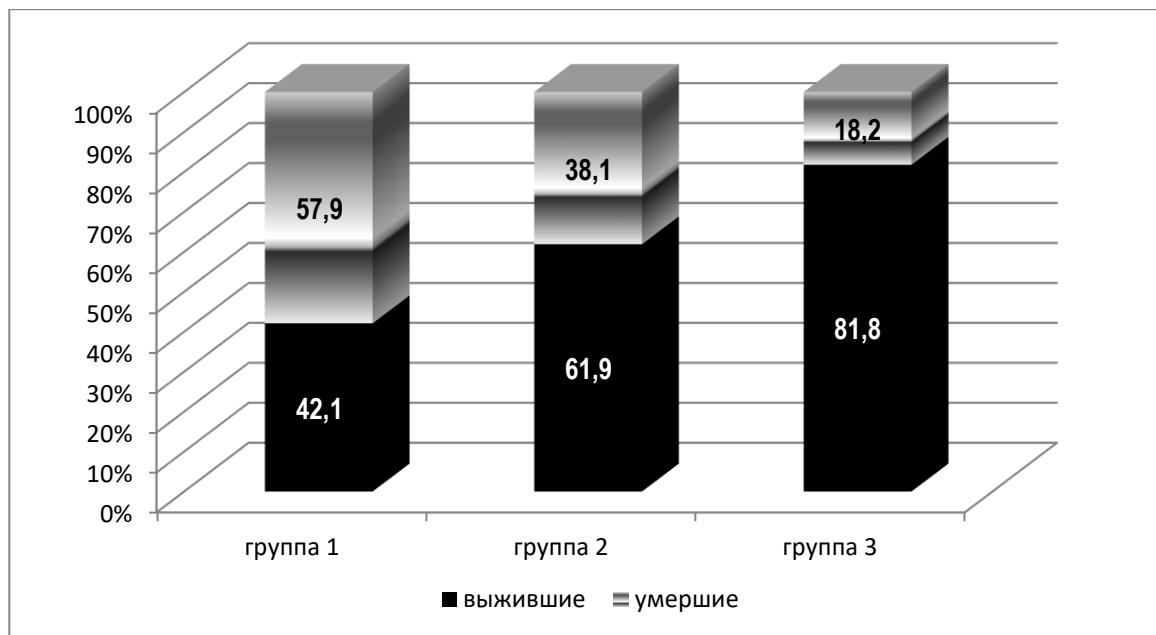


Рисунок 15 – Распределение выживших и умерших пациентов в исследуемых группах

Существенные различия между группами выявлены при изучении непосредственных причин смерти пациентов с септическим шоком.

На рисунке 16 продемонстрированы причины летальных исходов у пациентов 1 группы.

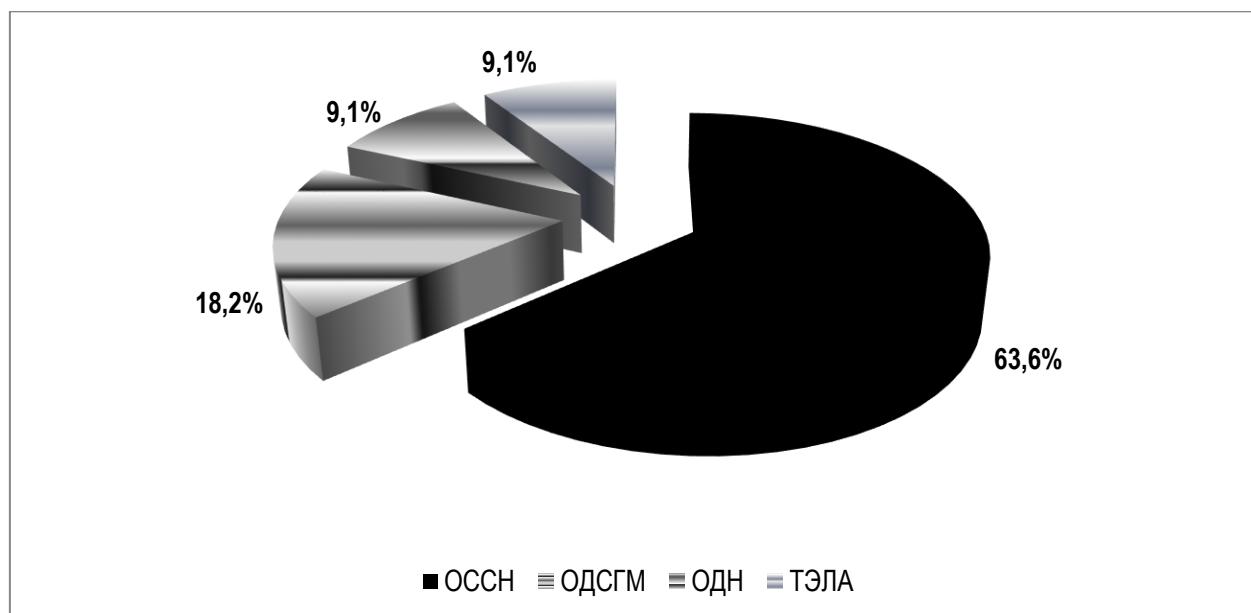
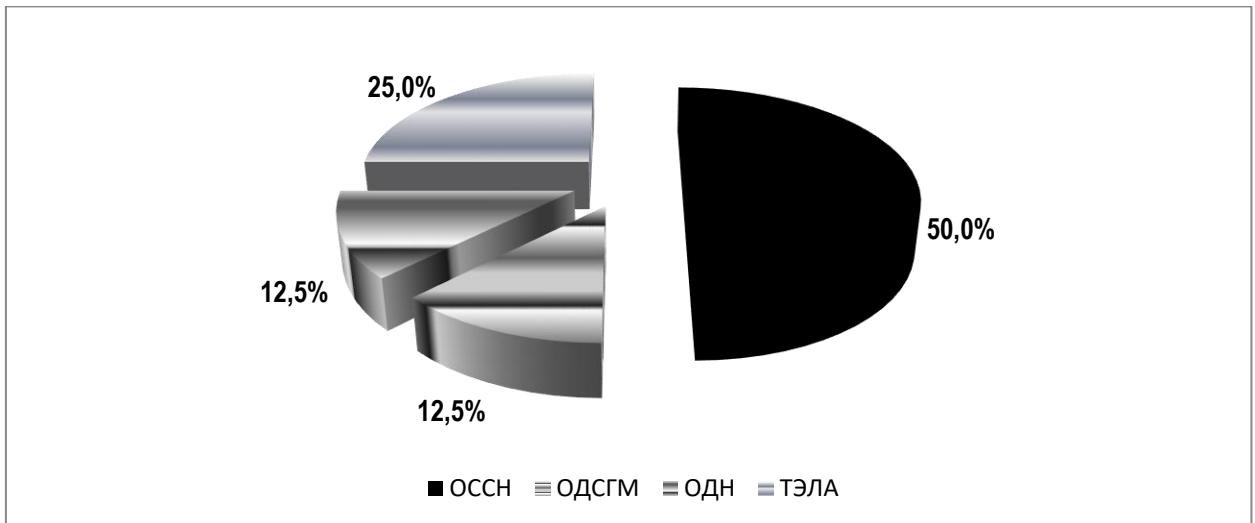


Рисунок 16 – Непосредственные причины летальных исходов у пациентов 1 группы

ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность, ОДСГМ – отек и дислокация ствола головного мозга, ОДН – острая дыхательная недостаточность, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Непосредственной причиной летальных исходов у большинства умерших пациентов 1 группы было прогрессирование острой сердечно-сосудистой недостаточности как ведущего компонента ПОН при септическом шоке. Два пациента скончались от отека, дислокации и вклинивания ствола головного мозга, а также по одному – от острой дыхательной недостаточности вследствие острого респираторного синдрома (ОРДС) на фоне течения тяжелой пневмонии и от тромбоэмболии легочной артерии.

Структура причин смерти пациентов во 2 группе несколько отличалась от таковой в 1 группе (рисунок 17).



ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность, ОДСГМ – отек и дислокация ствола головного мозга, ОДН – острая дыхательная недостаточность, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Рисунок 17 – Причины летальных исходов у пациентов 2 группы

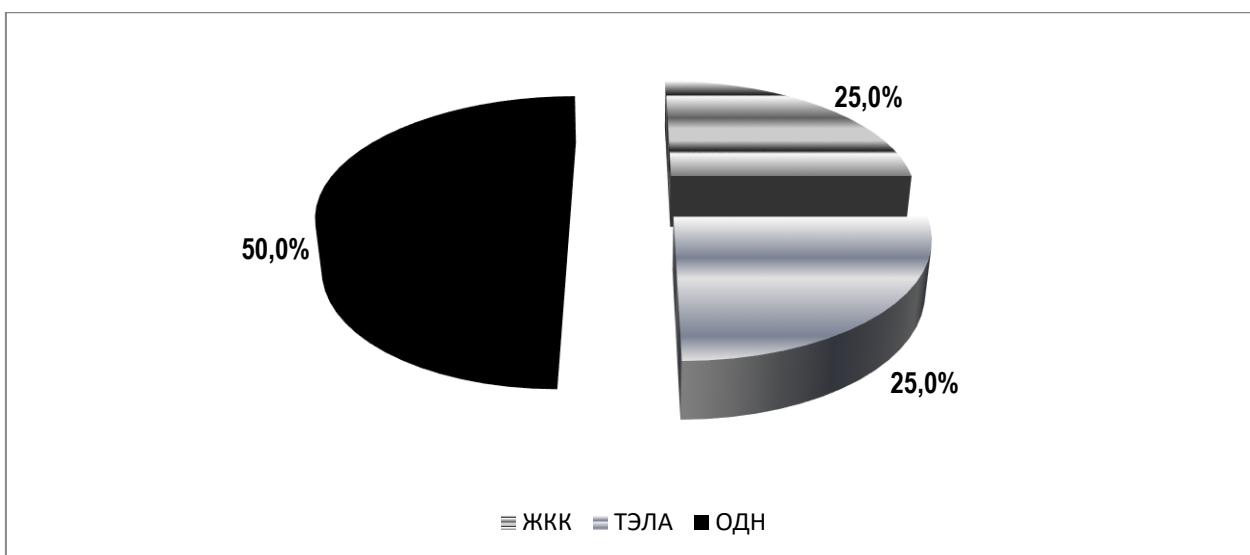
Из восьми умерших пациентов II группы, непосредственно от септического шока умерли четверо. В двух случаях причиной летального исхода стала ТЭЛА, еще в двух – ОРДС с последующей дислокацией и вклиниванием ствола головного мозга.

Принципиальным образом отличались причины смерти у пациентов 3 группы от 1 и 2 групп (рисунок 18).

В 3 группе не было отмечено случаев смерти от прогрессирования септического шока. Двоих из умерших пациентов скончались от ОДН вследствие

развития тяжелого ОРДС, еще по одному – от ТЭЛА и кровотечения из ЖКТ в связи с развитием геморрагического синдрома.

Выявленные различия в структуре причин летальных исходов обусловлены исходной тяжестью состояния пациентов, применяемыми методиками ЭКГК и сроками их проведения от момента поступления ребенка в ОРИТ. Именно это явилось причиной значимых различий сроков летальных исходов. Наиболее ранняя летальность отмечена в 1 группе – 5 (4 – 7) суток от момента развития септического шока. Значение данного показателя во 2 группе было достоверно выше и составило 8 (5 – 12) суток. Наиболее поздняя летальность наблюдалась в 3 группе и составила 13 (9 – 24). Таким образом, у пациентов 3 группы летальные исходы были обусловлены развитием поздних осложнений основного заболевания.



ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ОДН – острая дыхательная недостаточность, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Рисунок 18 – Причины летальных исходов у пациентов 3 группы

Статистически значимые различия выявлены и при проведении анализа длительности лечения в ОРИТ и стационаре (таблица 16).

Таблица 16 – Продолжительность лечения в ОРИТ и в стационаре

Группа	Длительность лечения в ОРИТ, сутки	Длительность лечения в стационаре, сутки
1	14 (10 – 17)	29 (22 – 35)
2	10 (8 – 14)	23 (19 – 31)
3	7 (5 – 9)	19 (16 – 26)

Таким образом, в 3 группе среднее значение срока лечения в ОРИТ было в два раза (на 7 суток) ниже, чем в 1 группе, и на 3 суток ниже, чем во 2 группе. Снижение сроков стационарного лечения в 3 группе по отношению к 1 и 2 группам составило, соответственно, 10 и 4 суток. Также значимое снижение сроков лечения в ОРИТ и нахождения в стационаре отмечено во 2 группе по сравнению с 1 группой – на 4 и на 6 суток, соответственно.

Резюме: Минимальная летальность, сокращение сроков пребывания в ОРИТ и стационаре, отмечены у пациентов, которым проводили экстракорпоральную гемокоррекцию в сочетании с гемоперфузией с полимиксином.

3.2.7 Оценка эффективности гемоперфузии с полимиксином в комплексной терапии генерализованной формы менингококковой инфекции у детей

Для оценки эффективности применения гемоперфузии с полимиксином в комплексной терапии генерализованной формы менингококковой инфекции в исследование включено 16 пациентов от 8 месяцев до 16 лет (8 мальчиков и 8 девочек). Средний возраст детей составил 4 года. Все дети находились на лечении в ОРИТ ДНКЦИБ ФМБА России в период с 2013 по 2017 гг. У 8 пациентов имел место септический шок на фоне синдрома Уотерхауса-Фридериксена. Диагноз септического шока устанавливался с учетом критериев, представленных в отечественных и международных клинических рекомендациях. Верификация синдрома Уотерхауса-Фридериксена осуществлялась путем ультразвукового исследования органов брюшной полости. В группу сравнения также вошли дети с генерализованной формой менингококковой инфекции ($n = 9$) у которых проводилась общепринятая этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия, однако методы экстракорпоральной гемокоррекции в лечении не использовались. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и диагнозу.

Тяжесть состояния пациентов оценивали по шкалам pSOFA и PRISM-III. Оценка по шкале pSOFA в основной группе составила 13 (6 – 21) баллов, а в контрольной – 11 (6 – 21) баллов. Тяжесть состояния пациентов основной группы

по шкале PRISM-III составила 20 (11 – 40), а контрольной – 17 (7 – 42) баллов, статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали.

Перед операцией гемоперфузии с полимиксином всем пациентам проводили развернутое клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя клинический анализ крови - биохимический анализ крови, анализ газового состава крови и КЩС, исследование концентрации С-реактивного белка. Для обоснования показаний для применения полимиксеноидной адсорбции, проводили тест, оценивающий активность эндотоксина (ЕАА – тест). Также оценивали фагоцитирующую способность нейтрофилов («Response»). Диагностически значимой является уровень данного показателя менее 0,5, что можно отнести к абсолютным показаниям для проведения операции гемоперфузии с полимиксином.

Показаниями для проведения гемоперфузии с полимиксином были наличие у пациента рефрактерного септического шока, результат ЕАА-теста 0,6 – до 0,9 у.е. и фагоцитирующая способность нейтрофилов менее 0,5. Если через 24 часа после окончания первой процедуры показатели ЕАА – теста сохранялись в диапазоне 0,6 – 0,9 у. е., проводили повторно операцию гемоперфузии с полимиксином, которая потребовалась 4 детям.

Гемоперфузия с полимиксином способствовала значительному улучшению гемодинамического статуса пациента, что подтверждается снижением величины катехоламинового индекса без прогрессирования гемодинамических нарушений обычно уже спустя 4 часа от начала операции. Эффективность применения операции гемоперфузии с полимиксином также подтверждается показателями ЕАА – теста, которые после окончания процедуры были ниже по сравнению с исходными значениями на 23,5 процентов. Если до операции они составляли 0,68 (0,65-0,74), то после снизились до 0,52 (0,50-0,53), что явилось статистически значимым. Фагоцитирующая способность нейтрофилов после проведения операции полимиксиновой адсорбции также имела тенденцию к увеличению. Если до операции она составила 0,51 (0,45-0,73), то после окончания возросла до 0,61 (0,49-0,67), что превысило исходные

показатели почти на 20%, хотя это и не явилось статистически достоверным ($p > 0,05$).

В группе пациентов, которым в комплексной интенсивной терапии рефрактерного септического шока использовали операции гемоперфузии с полимиксином умерло 4 из 16 детей, а в группе больных, которым она не проводилась – 4 из 9 детей, что явилось статистически значимым ($p < 0,05$)

Установлено, что применение операции гемоперфузии с полимиксином в комплексной терапии септического шока позволило снизить летальность у рассматриваемой категории пациентов до 25%, в то время у пациентов, которым не проводилась гемоперфузия с полимиксином, летальность составляла 44,4%.

На основании проведённого исследования нами был предложен алгоритм экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии рефрактерного септического шока у детей с генерализованной формой менингококковой инфекций, в основе которого лежит максимально раннее начало операций продленной вено-венозной гемофильтрация или продленной вено-венозной гемодиафильтрации, практически сразу после поступления пациента в стационар (рисунок 19).

На фоне ПВВГДФ проводится ЕАА – тест. Если его показатели превышают 0,6 у.е. незамедлительно подключается гемоперфузия с полимиксином. Поскольку колонка с полимиксином обычно встраивается в контур аппарата для проведения ЭКГК, две операции проводятся одновременно, что значительно повышает эффективность терапевтических мероприятий и устраняет риск перегрузки объемом, который всегда присутствует в данной ситуации. Если от момента манифестации заболевания до поступления ребенка в ОРИТ прошло более 24 часов, выполняется адсорбции цитокинов. Если показатель ЕАА менее 0,6, ЭКГК проводится без использования сорбционных методик.

Использование в интенсивной терапии рефрактерного септического шока ЭКГК, включающей гемоперфузию с полимиксином, позволило снизить летальность в данной группе, которая составила 25%, в то время, как у

пациентов, где гемоперфузия с полимиксином не использовалась, летальность достигла 44,4%.



Рисунок 19 – Алгоритм применения экстракорпоральной гемокоррекции

Резюме: Операции ЭКГК являются эффективным дополнением к базовой терапии септического шока у больных с ГФМИ. Раннее включение в комплексную терапию больных с ГФМИ и септическим шоком операций гемоперфузии с полимиксином, позволяет существенно снизить летальность у данной категории пациентов.

ГЛАВА 4

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА СЕПСИСА У ДЕТЕЙ НУЖДАЮЩИХСЯ В ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

При проведении сравнительного и корреляционного анализа с использованием семи переменных (оценки по шкалам PRISM, pSOFA, концентрация креатинина, мочевины и лактата в плазме крови, величина катехоламинового индекса и индекса оксигенации) в трех группах пациентов в зависимости от сроков начала экстракорпоральной гемокоррекции было установлено, что только оценки по шкалам PRISM-3 и pSOFA, концентрация лактата и величина VIS не имеют статистически значимых различий между группами и корреляционных зависимостей между собой (таблица 17), что и послужило основанием для их выбора в качестве показателей, отражающих вероятность летального исхода у детей с сепсисом.

Таблица 17 – Определение сопоставимости прогностических переменных

Показатель	Группа 1 n = 19	Группа 2 n = 21	Группа 3 n = 22
PRISM-3	18 (15 – 20)	19 (17 – 25)	20 (16 – 22)
pSOFA	11 (8 – 14)	13 (11 – 15)	12,5 (11 – 14)
Креатинин	399 (367 – 463)	102 (89 – 167) ^a	112,5 (97 – 131) ^b
Мочевина	34,2 (33,1 – 37,9)	10 (8,6 – 13,8) ^a	9,9 (4,1 – 13,2) ^b
Лактат	6,5 (5,2 – 9,1)	4,1 (3,1 – 6,8)	6 (4,4 – 7,7)
VIS	4 (3 – 4)	3,8 (3,3 – 4)	4 (3 – 4)
ИО	199 (176 – 217)	246 (237 – 254) ^a	240,5 (225 – 256) ^b

^a – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$) - ^b – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы ($p < 0,001$)

С помощью ROC-анализа установлено, что оценка по шкале PRISM имеет наибольшую прогностическую ценность у пациентов второй группы ($p < 0,047$), тогда как оценки по системе pSOFA были прогностически значимыми у детей первой и второй групп – $p < 0,039$ (рисунок 20).

Величина катехоламинового индекса имела большую прогностическую ценность у пациентов первой и второй групп ($p < 0,045$), что, вероятнее всего, отражает тяжесть состояния данных пациентов. Концентрация лактата более

информативна во второй и третьей группах – $p < 0,042$ (рисунок 21), что подтверждает различия в динамике указанных показателей, описанных ранее.

При расчете индекса Юдена у всех детей с сепсисом, нуждавшихся в экстракорпоральной гемокоррекции, независимо от сроков её начала, были установлены общие точки отсечения для каждого критерия, позволяющие определить критические значения, при которых вероятность смертельного исхода достигала статистически значимого уровня.

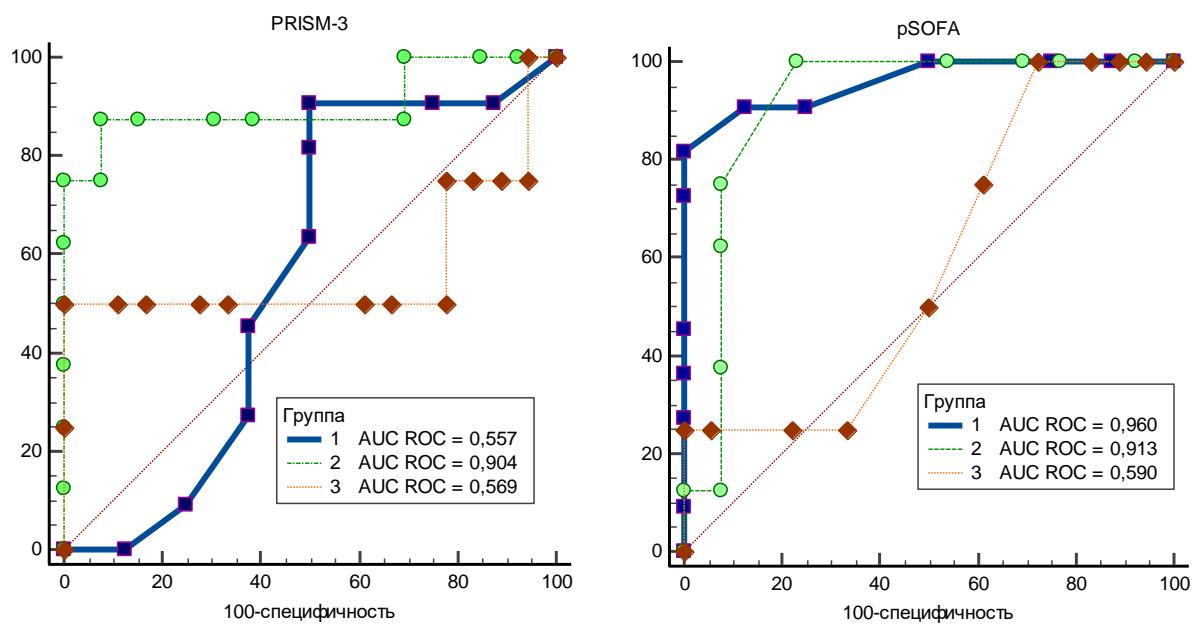


Рисунок 20 – Предиктивная информативность в возникновении летального исхода шкал тяжести состояния при проведении ПВВГДФ

Статистически значимыми факторами, свидетельствующими о высокой вероятности летального исхода, были оценка по шкале pSOFA более 11 баллов, по шкале PRISM-3 – более 15 баллов, величина катехоламинового индекса более 3,9 баллов и концентрация лактата выше 6,9 ммоль/л.

Обращает на себя внимание, что вероятность летального исхода, зависела от величины катехоламинового индекса, концентрации лактата в плазме крови, оценки по шкале PRISM-3 и менялась в зависимости от сроков начала экстракорпоральной гемокоррекции. При этом оценка по шкале pSOFA ≥ 11 баллов обладала большей прогностической значимостью и при максимально раннем проведении экстракорпоральной гемокоррекции вероятность летального исхода уменьшалась в два раза, что также подтверждается данными ROC-

анализа зависимости исхода лечения от сроков начала экстракорпоральной гемокоррекции ($p=0,046$).

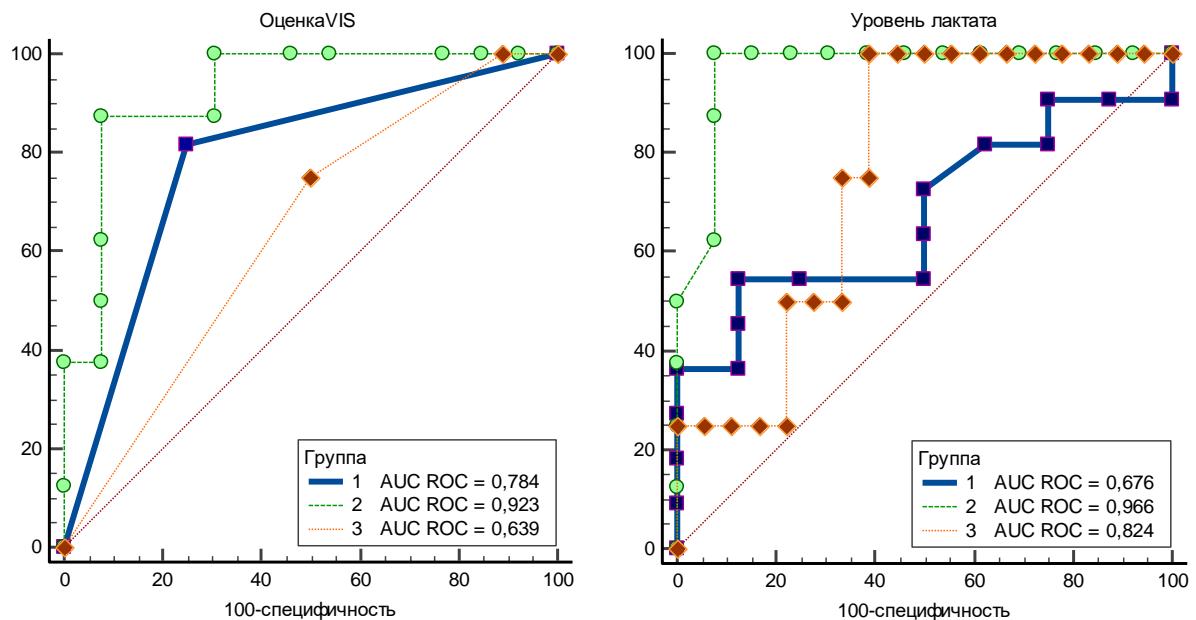


Рисунок 21 – Предиктивная информативность в возникновении летального исхода VIS и уровня лактата в крови при проведении ПВВГДФ

Таблица 18 – Вероятность летального исхода в зависимости от сроков начала экстракорпоральной гемокоррекции

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Оценка по шкале PRISM-3	10,0 (0,8 – 119,3)	0,068	8,1 (0,4 – 172,6)	0,182	0,8 (0,07 – 10,7)	0,905
Оценка по шкале pSOFA	23,0 (1,1 – 520,1)	0,048	14,7 (0,7 – 307,8)	0,083	1,9 (0,2 – 22,2)	0,606
Катехоламиновый индекс	13,5 (1,5 – 123,8)	0,021	20,0 (1,7 – 241,7)	0,019	3,0 (0,3 – 34,6)	0,378
Концентрация лактата	70,0 (3,7 – 1317,9)	0,005	17,2 (0,8 – 390,9)	0,075	6,0 (0,5 – 70,7)	0,155

Таким образом, оценку по шкале pSOFA более 11 баллов (рисунок 22) можно рассматривать как абсолютное показание для незамедлительной экстракорпоральной гемокоррекции уже на момент поступления пациента в ОРИТ.

Это подтверждается и данными ROC-анализа зависимости исхода лечения от сроков начала экстракорпоральной гемокоррекции ($p = 0,046$). Таким образом, оценку по шкале pSOFA более 11 баллов (рисунок 22) можно рассматривать как абсолютное показание для незамедлительной экстракорпоральной гемокоррекции

уже на момент поступления пациента в ОРИТ.

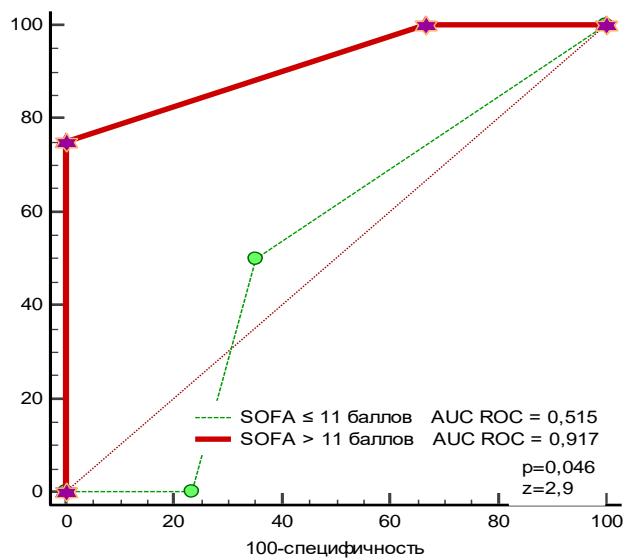


Рисунок 22 – Влияние сроков начала экстракорпоральной гемокоррекции на исход в зависимости от оценки по шкале pSOFA

При экстракорпоральной гемокоррекции с использованием полимиксина оценки по шкалам PRISM-3 и pSOFA, а также величина катехоламинового индекса не являются прогностически значимыми для оценки вероятности летального исхода. Вероятность летального исхода у пациентов первой и второй групп в зависимости от концентрации лактата в плазме крови находится на одном уровне. В тоже время, в третьей группе риск летального исхода снижается вдвое, при этом он достоверно связан с показателями концентрации лактата. Таким образом, можно утверждать, что раннее начало экстракорпоральной гемокоррекции с применением полимиксиновой гемоперfusion способствует более быстрому восстановлению нормальной оксигенации тканей и благоприятному исходу сепсиса у детей, что подтверждается наличием статистически значимой корреляционной зависимости между концентрацией лактата в плазме крови и исходом заболевания (табл. 18).

При расчете индекса Юдена у всех детей с сепсисом, нуждавшихся в экстракорпоральной гемокоррекции, в зависимости от сроков её начала, были установлены точки отсечения для каждого из семи ранее указанных показателей, при которых вероятность смертельного исхода достигала статистически значимого уровня (таблица 19).

Таблица 19 – Вероятность летального исхода при поступлении в ОРИТ в зависимости от тяжести состояния и сроков проведения ЭКГК

Показатель	Точка отсечения	OR при значении точки отсечения	Критерий χ^2	J-index	AUC ROC	P
Группа 1 (n = 19)						
Оценка по шкале PRISM	> 15	10,0 (0,84 – 119,3)	3,79	0,41	0,557	0,713
Оценка по шкале pSOFA	> 10	64,6 (2,7 – 1544,6)	11,8	0,82	0,960	<0,0001
Катехоламиновый индекс	> 3	13,5 (1,4 – 123,8)	5,8	0,57	0,784	0,005
Индекс оксигенации	≤ 208	391 (7,0 – 21757,5)	18,0	1,0	1,0	<0,0001
Креатинин,	> 437	12,2 (1,1 – 138,9)	11,1	0,64	0,784	0,009
Мочевина	> 35,4	8,4 (0,76 – 93,4)	3,3	0,42	0,670	0,223
Лактат	> 6,9	8,4 (0,76 – 93,4)	3,3	0,42	0,676	0,171
Группа 2 (n = 21)						
Оценка по шкале PRISM	>20	84 (4,5 – 1564,3)	12,7	0,79	0,904	<0,0001
Оценка по шкале pSOFA	> 12	51,0 (2,3 – 1130,0)	11,2	0,77	0,913	<0,0001
Катехоламиновый индекс	> 3,8	84 (4,5 – 1564,3)	12,7	0,79	0,923	<0,0001
Индекс оксигенации	≤241	84 (4,5 – 1564,3)	12,7	0,79	0,962	<0,0001
Креатинин,	> 107	459,0 (8,3 – 25384,5)	20,0	1,000	1,000	<0,0001
Мочевина	>10,3	141 (5,1 – 3907,5)	16,4	0,923	0,952	<0,0001
Лактат	>4,3	141 (5,1 – 3907,5)	16,4	0,923	0,966	<0,0001
Группа 3 (n=22)						
Оценка по шкале PRISM	>27	37 (1,4 – 1014,5)	9,5	0,5	0,569	0,784
Оценка по шкале pSOFA	>10	3,7 (0,17 – 80,2)	1,4	0,3	0,590	0,585
Катехоламиновый индекс	>3,0	3,0 (0,3 – 34,6)	0,8	0,3	0,639	0,279
Индекс оксигенации	≤219	51 (2,5 – 1057,1)	1,9	0,7	0,736	0,320
Креатинин,	>97	0,3 (0,03 – 2,7)	1,2	0,3	0,507	0,973
Мочевина	≤5,9	0,1 (0,01 – 1,2)	4,0	0,5	0,639	0,537
Лактат	>5,9	13,8 (0,7 – 295,3)	4,7	0,6	0,764	0,022

В первой группе детей с сепсисом статистически значимыми факторами, способствующими летальному исходу, были оценка по шкале pSOFA выше 10 баллов, концентрация креатинина более 97 мкмоль/л и величина катехоламинового индекса более 3 баллов, при этом вероятность летального исхода у пациентов этой группы превышала 64,6%. Во второй группе все рассматриваемые показатели имели прогностическое значение и были статистически значимыми, в то время как у детей третьей группы при максимально раннем применении экстракорпоральной гемокоррекции (не позднее чем через пять часов от появления клинических признаков септического шока) показатели гомеостаза, отражающие тяжесть состояния ребенка, не имели прогностического значения и не определяли вероятность летального исхода.

Резюме:

Статистически значимыми факторами, свидетельствующими о высокой вероятности летального исхода у детей с сепсисом, нуждающихся в экстракорпоральной гемокоррекции, независимо от сроков её начала, являются оценка по шкале pSOFA > 11 баллов, по шкале PRISM-3 – > 15 баллов, величина катехоламинового индекса > 3,9 баллов и концентрация лактата выше 6,9 ммоль/л.

При раннем применении экстракорпоральной гемокоррекции с использованием полимиксиновой гемоперфузии оценки по шкалам PRISM, pSOFA, величины катехоламинового индекса, индекса оксигенации и концентрация лактата не являются прогностически информативными и не могут использоваться для определения вероятности летального исхода у детей с септическим шоком.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные результаты проведенного исследования, в целом, соответствуют данным, полученным при выполнении клинических исследований аналогичной направленности рядом отечественных и зарубежных авторов, а также результатам работ, посвященных изучению эффективности применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в составе комплексного лечения септического шока у взрослых (Cruz D.N., 2014; Gulla K.M. et al., 2015; Chang T. et al., 2017; Honore P.M. et al., 2019). Существенное влияние на результаты данного исследования и исходы лечения септического шока оказали особенности детского возраста. Среди данных особенностей в первую очередь необходимо выделить незрелость регуляторных и адаптивных механизмов сердечно-сосудистой и иммунной систем, что более характерно для новорожденных (Mathias B. et al., 2016; Prusakowski M.K., Chen A.P., 2017).

В результате проведенного исследования выявлено значимое снижение в крови уровней ряда лабораторных маркеров эндогенной интоксикации и тканевой гипоперфузии, таких как число лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, активность эндотоксина, лактат, после проведения экстракорпоральной гемокоррекции. Подобная динамика вышеперечисленных показателей объясняется элиминацией некоторых медиаторов воспаления, относящихся к молекулам средней массы, при проведении гемофильтрации или гемодиафильтрации с применением высокопроницаемых фильтров. Точка отсечка, которая определяет порог проницаемости гемофильтров, применявшаяся при проведении исследования, соответствовала приблизительно 30 кДА. Таким образом, в группу эффективно удаляемых из системного кровотока среднемолекулярных факторов интоксикации попадали интерлейкины, некоторые протеолитические ферменты и продукты протеолиза,

продукты перекисного окисления липидов и другие. Элиминация факторов эндогенной интоксикации способствовала снижению выраженности ССВР, что, в свою очередь, проявлялось снижением уровней маркеров системного воспаления в крови. Нивелирование генерализованного воспаления на фоне проведения экстракорпоральной гемокоррекции при септическом шоке в ряде случаев ведет к уменьшению выраженности острой сердечно-сосудистой недостаточности или даже к стабилизации гемодинамических показателей, что сопровождается улучшением тканевой перфузии и закономерным снижением уровня лактата в крови (Shiga H. et al., 2010; Kara O.D. et al., 2014). Однако, анализируя динамику показателя лактата в крови на фоне проведения ЭКГК, необходимо отметить, что данный фактор имеет небольшую молекулярную массу (порядка 90 Да) и напрямую элиминируется из системного кровотока при применении ПЗПТ.

Следует отметить, что все вышеперечисленные изменения в крови уровней лабораторных маркеров эндогенной интоксикации и тканевой гипоперфузии были достоверно более выражены при применении гемоперфузии с полимиксином. Данное обстоятельство объясняется непосредственным удалением из системного кровотока пациента липополисахарида, являющегося при грамотрицательном сепсисе основным патогенетическим фактором развития системного воспаления и полиорганной дисфункции (Zagli G. et al., 2010; Suzuki Y. et al., 2019). Проведенное исследование подтверждает не только эффективность применения РМХ-гемоперфузии для снижения уровня активности эндотоксина при септическом шоке у детей, но и демонстрирует достоверное повышение показателя «Respons», отражающего фагоцитирующую способность нейтрофилов. Таким образом, установлена не только детоксикационная эффективность РМХ-гемоперфузии, но и ее позитивное влияние на иммунный ответ при септическом шоке у детей.

При проведении сравнительного анализа динамики других лабораторных показателей, в том числе маркеров ОПП (мочевина, креатинин, калий, дефицит оснований) существенных различий между группами установлено не было. Ряд

выявленных различий в данном случае был, вероятно, обусловлен не составом применявшимся методов ЭКГК, а сроком от момента развития ОПП до начала ЗПТ. Именно поэтому нормализация данных показателей имела место значимо раньше среди пациентов, в комплексной терапии септического шока которых применяли раннее проведение ЭКГК, по сравнению с отсроченной тактикой лечения.

Одним из наиболее важных аспектов исследования стало изучение динамики клинических параметров, отражающих функции витальных органов и систем, при применении различных схем ЭКГК в лечении септического шока у детей. Причем наибольшее значение в данном случае имеет лечебное воздействие на угнетенную функцию сердечно-сосудистой системы. Так как именно нарушения центральной гемодинамики являются определяющими в патогенезе септического шока и развитии полиорганной недостаточности (Angus D.C., van der Poll N., 2013; Hurley J.C., 2019). Значимым параметром, отражающим изменение выраженности острой сердечно-сосудистой недостаточности при септическом шоке, является динамика изменения необходимой дозы вазоактивных препаратов у пациентов в исследуемых группах до и непосредственно после проведения ЭКГК. В результате проведения исследования установлено, что во всех группах имелось достоверное снижение параметров инотропной/вазопрессорной поддержки на фоне выполнения операций ЭКГК, что, очевидно, связано, в первую очередь, с выведением из организма широкого спектра среднемолекулярных факторов эндогенной интоксикации. При этом более значимое снижение дозы инотропных и/или вазопрессорных препаратов после проведения ЭКГК во 2 группе по сравнению с 1-ой, вероятно, связано с более ранним применением ПЗПТ, способствующим более эффективной реализации детоксикационного потенциала ЭКГК до развития тяжело обратимых нарушений центральной гемодинамики и выраженной ПОН. Однако наиболее существенное снижение средней дозы симпатомиметиков отмечено при применении комбинированной методики ЭКГК, включающей раннюю ПЗПТ и РМХ-гемоперфузию. Так, использование

данного алгоритма привело к снижению дозировки вводимых препаратов для инотропной/вазопрессорной поддержки на 61,2%, что оказалось более чем в два раза эффективней, чем ранняя ПЗПТ, и почти в 4 раза эффективнее, чем применение ПЗПТ по стандартным показаниям.

Более высокая эффективность алгоритма применения ЭКГК, включающего раннюю ПВВГДФ и РМХ-гемоперфузию, для лечения септического шока подтверждается данными сравнительного анализа частоты случаев снижения дозы инотропной/вазопрессорной поддержки и стабилизации гемодинамических показателей. Так, снижение дозы симпатомиметиков наблюдалось почти в 70% применения указанного алгоритма. Следует отметить, что изолированное применение ПВВГДФ также в большинстве случаев сопровождалось уменьшением выраженности острой сердечно-сосудистой недостаточности, но в данном случае частота подобных наблюдений в группах была лишь немногим выше 50%. При этом несколько больше (на 4,5%) доля таких пациентов была при раннем применении ПВВГДФ. Тот же тренд наблюдался при сравнительном анализе случаев частоты стабилизации центральной гемодинамики у детей с септическим шоком при применении разных методик ЭКГК. Так, в 1 группе стабилизация гемодинамики во время проведения ПЗПТ отмечена лишь в 1 случае (5,3%), что стало достоверно наименьшим показателем среди детей исследуемых групп. Таким образом, можно констатировать, что подобная тактика ЭКГК не приводит к купированию септического шока. Напротив, применение комбинированной методики ЭКГК позволило стабилизировать уровень АД более чем у четверти пациентов (27,3%). Закономерным фактом стало промежуточное значение эффективности методики ЭКГК, подразумевающей раннее включение ПВВГДФ в состав комплексного лечения септического шока, для его купирования (19%). Стоит отметить, что схожая тенденция динамики показателей до и после операций ЭКГК наблюдалась и при сравнительном анализе таких параметров, характеризующих нарушение гемодинамики при септическом шоке, как сатурация кислорода смешанной венозной крови и сердечный индекс. Таким образом, обсуждая

результаты применения различных методик ЭКГК в интенсивной терапии септического шока у детей с целью стабилизации системной гемодинамики или снижения выраженности ее нарушений, можно заключить, что наиболее действенной схемой экстракорпоральной гемокоррекции является алгоритм, включающий раннюю ПЗПТ и РМХ-гемоперфузию. Клиническая эффективность применения данного алгоритма ЭКГК достигает 95,5%.

При этом важным аспектом является не столько сам факт снижения дозы препаратов инотропной и/или вазопрессорной поддержки или временное купирование септического шока во время проведения ЭКГК, сколько полная стабилизация гемодинамики, приводящая к регрессии жизнеугрожающего состояния и потенциальному снижению летальности.

С целью анализа отсроченного влияния применения экстракорпоральной гемокоррекции на центральную гемодинамику выполняли оценку частоты случаев купирования септического шока у пациентов разных групп в зависимости от сроков лечения. Следует отметить, что купирование септического шока у всех выживших пациентов при применении алгоритма комбинированной ЭКГК было достигнуто уже к 4 суткам после проведения операции экстракорпоральной гемокоррекции, тогда как при раннем применении ПЗПТ подобный результат наблюдался лишь на 7-е сутки. При этом проведение ПЗПТ по стандартным показаниям не позволило нормализовать АД у всех детей с септическим шоком в течение первой недели после ее применения. Резюмируя результаты анализа, направленного на оценку влияния различных методик применения ЭКГК на выраженность острой сердечно-сосудистой недостаточности у детей с септическим шоком, необходимо отметить, что наибольшая клиническая эффективность наблюдалась при включении в состав интенсивной терапии алгоритма комбинированной ЭКГК, совмещающей раннюю ПЗПТ и РМХ-гемоперфузию.

Немаловажными, на наш взгляд, результатами проведенного исследования, стало выявление не только изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с септическим шоком, но и динамика показателей

острой дыхательной недостаточности. Следует учитывать, что определенное влияние на результаты исследования дыхательной функции оказала различная степень гидратации у пациентов разных групп до проведения ЭКГК. Так, больным 1 группы ПЗПТ начинали после развития 3 стадии ОПП, что, как правило, сопровождалось наличием более выраженной гипергидратации в связи с наличием олигоанурии. Таким образом, у детей с септическим шоком, входящих в 1 группу, вследствие вышеуказанных обстоятельств, ИО непосредственно перед началом ПЗПТ был достоверно ниже, чем у пациентов 2 группы. Кроме того, на момент начала ЭКГК у пациентов 1 группы закономерно имелись более длительные и выраженные нарушения гемодинамики, что также способствовало развитию более значимых нарушений газообмена. Несмотря на указанные различия, непосредственно после проведения ЭКГК отмечено достоверное повышение ИО и в 1-й и во 2-й, что, наиболее вероятно, связано с устранением или снижением выраженности гиперволемии и интерстициального отека легких за счет обеспечения отрицательного гидробаланса с помощью ультрафильтрации. Помимо этого, определенное значение для улучшения функции дыхания имеет улучшение гемодинамических показателей вследствие снижения выраженности эндогенной интоксикации. При этом повышение значения ИО в 1 группе было значительно более выражено, чем увеличение данного параметра во 2 группе, что, очевидно, связано не с большей детоксикационной эффективностью применения ПЗПТ у пациентов 1 группы, а с более выраженной гиперволемией у детей, ЭКГК которым начинали на фоне развернутой клинической картины ОПП. Данный факт подтверждается значимо более высоким уровнем ОИ в динамике у пациентов 2 группы, по сравнению с больными 1 группы, на протяжении практически всей первой недели после проведения ПЗПТ.

Закономерным, на наш взгляд, обстоятельством является схожая тенденция, выявленная при сопоставлении динамики показателей ИО между 1 и 3 группами. Причем основные причины более высокого в динамике уровня ИО у детей, входящих в состав 3 группы, вероятно, схожи с факторами,

обуславливающими подобные различия между 1 и 2 группами, то есть исходно более выраженные показатели гипергидратации и степени острой сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов 1 группы, а также более высокую детоксикационную эффективность ЭКГК в 3 группе. При этом, необходимо отметить, что в результате анализа, направленного на изучение изменений ИО после проведения ЭКГК, выявлены значимые различия эффективности применения ранней ПЗПТ по сравнению с использованием комбинированной методики. Данные выводы основаны на выявлении достоверно более высокого уровня ИО у пациентов 3 группы, который наблюдался в период с 1^{-х} по 4^{-е} сутки после применения ЭКГК. Учитывая исходную сопоставимость средних показателей ИО во 2^{-й} и 3^{-й} группах, наиболее вероятной причиной подобных различий следует считать более выраженную детоксикационную эффективность комбинированной методики ЭКГК. Данное обстоятельство является причиной более выраженного стабилизирующего эффекта ЭКГК на гемодинамику при септическом шоке, что, в свою очередь, приводит к улучшению газообмена.

Изложенные выше выводы относительно имеющихся различий во влиянии разных методик применения ЭКГК в составе интенсивной терапии септического шока у детей на функцию дыхания основаны не только на анализе динамики показателей ИО, но и на сравнительной оценке клинических параметров. В качестве основного из подобных критериев мы использовали сроки отлучения от аппарата ИВЛ. При этом установлено, что, в целом, различия в динамике данного показателя после проведения ЭКГК между группами соответствовали таковым при оценке ИО. То есть наилучшие показатели в течение 1^{-й} недели после применения ЭКГК наблюдались в 3 группе, худшие – в 1^{-й}. Следует отметить, что подобные различия были обусловлены не только разными темпами регрессии признаков дыхательной недостаточности в исследуемых группах, но и лучшей динамикой восстановления функции сердечно-сосудистой системы у детей, в комплексном лечении которых была использована РМХ-гемоперфузия совместно с ранним применением ПЗПТ.

Положительный эффект воздействия на центральную гемодинамику при применении ранней ПЗПТ совместно с РМХ-гемоперфузией у детей с септическим шоком подтверждается лучшей динамикой восстановления функции ЦНС в течение первой недели после ЭКГК по сравнению с применением других методик экстракорпоральной гемокоррекции. При этом, стоит отметить, что статистически значимые различия по данному признаку были достигнуты лишь между 1 и 3 группами, что, вероятно, связано с ограниченным числом наблюдений в группах. Таким образом, можно констатировать, что применение комбинированного алгоритма проведения ЭКГК при септическом шоке у детей позволяет более эффективно нивелировать острую церебральную недостаточность за счет улучшения перфузии головного мозга.

Важным результатом исследования стали данные, полученные при проведении сравнительного анализа частоты развития и прогрессирования ОПП у пациентов, входящих в состав 2 и 3 групп, ЭКГК которым начинали по «внепочечным» показаниям, то есть до развития выраженной дисфункции почек. Вероятнее всего, выявленный нефропротективный эффект комбинированной методики ЭКГК, также, как и большинство других нефропротективных эффектов РМХ-гемоперфузии, связан с прямым удалением и опосредованным снижением концентрации факторов эндогенной интоксикации и стабилизацией гемодинамики. Таким образом, применение алгоритма, подразумевающего использование ранней ПЗПТ и РМХ-гемоперфузии, при септическом шоке у детей позволяет снизить риск развития или прогрессирования ОПП вследствие снижения выраженности патогенетического воздействия как преренального (за счет улучшения перфузии почек), так и ренального (вследствие нивелирования поражения почечных канальцев факторами эндогенной интоксикации) повреждающих факторов.

Эффективность применения раннего ПЗПТ и, в особенности, комбинированной методики ЭКГК в составе лечения детей с септическим шоком подтверждается динамикой тяжести ПОН, оцененной по шкале pSOFA, после

проведения ЭКГК. Следует отметить, что снижение выраженности ПОН наблюдалось во всех группах пациентов. Однако в 1 группе данное снижение не имело статистической достоверности, и было связано, в основном, с непосредственным снижением уровней азотистых оснований при проведении ЗПТ. Тогда как во 2 группе имелись статистически значимые различия между балльными значениями по шкале pSOFA до и непосредственно после ПЗПТ, что было связано, не только со снижением выраженности азотемии, но и с улучшением показателей гемодинамики и ИО. Закономерно наибольшие различия в выраженности ПОН до и после проведения ЭКГК выявлены в 3 группе пациентов. Данные различия связаны с клиническими и лабораторными улучшениями функционирования ряда витальных органов и систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, ЦНС, почек.

Существенное значение имеет тот факт, что в 3 группе выраженность ПОН по шкале pSOFA в течение первой недели после проведения ЭКГК была достоверно ниже, чем в 1 и 2 группах. Данный фактор, вероятно, имел существенное значение для формирования различий уровней летальности при применении разных методик ЭКГК. Стоит отметить, что в этот же период времени, выраженность ПОН по шкале pSOFA, во 2 группе была достоверно ниже, чем в 1 группе, что также обуславливало более благоприятное течение патологического процесса и лучшие исходы при раннем применении ПЗПТ. Закономерным фактом явилось выявление аналогичных различий в тяжести состояния, оцененного по шкале PRISM III, среди пациентов разных групп до и непосредственно после ЭКГК, а также в течение первой недели после операции. Результаты данного наблюдения также можно рассматривать в качестве предикторов лучших результатов лечения у детей с септическим шоком, в составе комплексной интенсивной терапии которых применяли комбинированный алгоритм ЭКГК, включающий раннюю ПЗПТ и РМХ-перфузию.

Решающим фактором, позволяющим сопоставить эффективность применения различных методик ЭКГК в составе интенсивной терапии

септического шока у детей, являются исходы лечения. В качестве основного показателя неблагоприятного исхода мы рассматривали уровень летальности за время нахождения пациентов на стационарном лечении. Данный показатель имел достоверные различия при сравнении между тремя группами. Закономерным, на наш взгляд, фактом стал наиболее высокий уровень летальности среди пациентов 1 группы, так как среди данных больных были худшие показатели при оценке результатов лабораторных исследований и данных наблюдения за основными клиническими параметрами в динамике после проведения ПЗПТ. Также данная группа характеризовалась наихудшими показателями общего состояния и большей выраженностью ПОН после выполнения ЭКГК, что тоже явилось вероятным предиктором неблагоприятного исхода. Напротив, у пациентов 3 группы вышеуказанные параметры были достоверно лучше, чем у детей, включенных в 1 и 2 группы. При этом уровень летальности в 3 группе оказался наиболее низким, что является следствием более быстрого купирования септического шока и восстановлениям нормального функционирования витальных органов и систем. Промежуточное значение летальности наблюдалось среди пациентов 2 группы, что, в совокупности с другими результатами исследования, вероятно, свидетельствует о более высокой эффективности раннего включения ПЗПТ в состав лечения септического шока у детей по сравнению с применением ПЗПТ по стандартным показаниям, но также указывает на существенно меньшую эффективность в сравнении с комбинированной методикой ЭКГК, подразумевающей применение ранней ПЗПТ совместно с РМХ-гемоперфузией.

Примечательным фактом является то, что в 3 группе не было отмечено случаев смерти от декомпенсации острой сердечно-сосудистой недостаточности вследствие прогрессирования септического шока, что также может указывать на детоксикационную эффективность комбинированного алгоритма применения ЭКГК. При этом прогрессирование недостаточности сердечно-сосудистой системы стало основной непосредственной причиной смерти пациентов 1 и 2 групп. Таким образом, наиболее вероятные причины подобных различий в

структуре непосредственных причин летальных исходов в исследуемых группах связаны с различной эффективностью изучаемых методик проведения ЭКГК в отношении купирования септического шока или снижения его выраженности. Данный факт подтверждают результаты изучения сроков летальных исходов в группах: для 1 группы характерны более ранние случаи смерти, наступающей в период септического шока, тогда как в 3 группе, напротив, в целом, летальные исходы носили поздний характер и случались уже после купирования септического шока в результате развития осложнений основного заболевания.

Важным фактором, влияющим не только на клиническую, но и на медико-экономическую составляющую лечения детей с септическим шоком стало значительное снижение сроков стационарного лечения и нахождения в ОРИТ, что также является потенциальным фактором снижения внутрибольничной летальности за счет уменьшения вероятности развития осложнений, связанных с развитием нозокомиальных инфекций.

Резюмируя изложенное выше, необходимо отметить, что РМХ-перфузия, входящая в состав комбинированной методики операций экстракорпоральной гемокоррекции, направлена на удаление основного патогенетического звена септического шока, запускающего весь каскад патологических реакций - эндотоксина и являющегося причиной развития полиорганной недостаточности. При этом ПЗПТ, также включенная в состав интенсивной терапии септического шока у детей, не только способствует оперативному устраниению нарушений ВЭБ и КОС, но позволяет элиминировать широкий спектр факторов эндогенной интоксикации, высвобождение которых происходит вследствие инфекционной агрессии. Однако, учитывая быстроту развития воспалительных реакций, включение данного метода в комплекс терапевтических мероприятий должно происходить в максимально ранние сроки. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что применение комбинированной методики экстракорпоральной гемокоррекции для лечения больных с септическим шоком или риском его развития в первые часы поступления в ОРИТ будет иметь наибольшую эффективность, так как позволяет удалить триггер, запускающий каскад реакций танатогенеза (эндотоксин) и факторы эндогенной

интоксикации (цитокины, молекулы средней массы) из системного кровотока на раннем этапе, снизить выраженность патологических реакций и улучшить исходы. В литературе обсуждается вопрос о возможном развитии повторной волны эндотоксемии, за счет поступления в кровь липополисахарида бактериальной флоры кишечника, что потребует дополнительного назначения РМХ-перфузии и, возможно, ПЗПТ, однако эта проблема требует проведение дальнейшего исследования (Ватазин А.В. и соавт, 2011).

Таким образом, учитывая результаты проведенного исследования, мы рекомендуем алгоритм раннего применения операций ЭКГК в комплексной интенсивной терапии септического шока. Применение данного алгоритма оправдано в случаях наличия грамотрицательного шока или высокой вероятности того, что септический шок имеет грамотрицательную этиологию. При этом, следует отметить, что имеется ряд публикаций об успешном применении РМХ-перфузии для лечения пациентов с грамположительным шоком, однако эффективность данной методики в этом случае требует проведения дополнительных исследований. Для определения наличия или вероятности грамотрицательной этиологии септического шока мы предлагаем применять один из следующих критериев:

1. Уровень активности эндотоксина (ЕАА) более 0,6.
2. Выявление грамотрицательного патогена по данным бактериологического исследования.
3. Вероятность грамотрицательной этиологии сепсиса, установленная по локализации первичного очага.
4. При нозокомиальном сепсисе – данные внутрибольничного мониторинга нозокомиальной инфекции, свидетельствующие о высокой вероятности заражения грамотрицательным микроорганизмом.

Следует отметить, что приемлемыми показателями чувствительности и специфичности среди вышеперечисленных критериев обладает только ЕАА-тест.

Мы рекомендуем следующую последовательность действий: при поступлении в ОРИТ больного с диагнозом «септический шок» и подозрением на грамотрицательную этиологию инфекционного процесса: максимально быстро

инициировать начало комбинированного алгоритма ЭКГК, включающего полимиксиновую адсорбцию эндотоксина и продолжительную ПЗПТ. Полимиксиновую адсорбцию мы рекомендуем начинать как можно раньше во всех случаях септического шока. Оптимальное время проведение РМХ-перфузии не менее 6 часов, ПЗПТ – более 12 часов. Рекомендуемые режимы ПЗПТ: гемофильтрация или гемодиафильтрация, так как они обеспечивают наибольший клиренс достаточно широкого спектра факторов эндогенной интоксикации с относительно большой молекулярной массой (приблизительно до 30 кДа). ПЗПТ возможно проводить или сразу после выполнения РМХ-перфузии или во время ее проведения путем интеграции колонки в экстракорпоральный контур при проведении гемодиафильтрации. Параметры режимов ЭКГК следует устанавливать, исходя из выраженности патологического процесса, степени эндотоксемии, нарушений КОС и ВЭБ, возраста и массы тела ребенка.

ВЫВОДЫ

1. При использовании продленной вено-венозной гемодиафильтрации в сочетании с полимиксиновой гемоперфузией в течение первых 6 часов с момента манифестации заболевания отмечается статистически значимое снижение концентрации мочевины (с 9,7 до 7,0 ммоль/л, $p<0,05$) - креатинина (с 117 до 90 мкмоль/л, $p<0,05$), лактата (с 3,9 до 2,1 ммоль/л, $p<0,05$), регрессирование ацидоза (увеличение pH с 7,32 до 7,37, $p<0,05$) и явлений полиорганной дисфункции (снижение оценки по шкале pSOFA с 12 до 5 баллов, $p<0,05$).

2. Раннее применение методик экстракорпоральной гемокоррекции у детей с септическим шоком способствуют максимально быстрому регрессированию явлений недостаточности кровообращения и острого респираторного дистресса, что подтверждается уменьшением концентрации лактата, дефицита оснований, величины катехоламинового индекса и увеличением отношения $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, сатурации центральной венозной крови, снижением продолжительности лечения в ОРИТ и в стационаре.

3. Раннее включение полимиксиновой гемоперфузии в состав комплексной интенсивной терапии септического шока менингококковой этиологии у детей позволяет статистически значимо снизить летальность, по сравнению с группой больных, которым гемоперфузия с полимиксином не проводилась (25% против 44,4%, $p<0,05$).

4. Оценка по шкале pSOFA > 11 баллов, по шкале PRISM-3 – > 15 баллов, величина катехоламинового индекса $> 3,9$ баллов и концентрация лактата выше 6,9 ммоль/л при поступлении пациента в ОРИТ, являются показанием для начала операций экстракорпоральной гемокоррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности интенсивной терапии септического шока у детей в комплекс первоочередных лечебных мероприятий необходимо включать методы экстракорпоральной гемокоррекции.
2. Экстракорпоральную гемокоррекцию следует начинать как можно раньше, так как укорочение периода между началом развития септического шока и проведением операций увеличивают эффективность лечения.
3. Шкалы pSOFA, PRISM-3, катехоламиновый индекс и концентрация лактата являются надежными инструментами для инициации включения в терапию операций экстракорпоральной гемокоррекции.
4. Для оценки гемодинамического статуса у больных с септическим шоком целесообразно использовать шкалу VIS, которая позволяет объективно оценивать гемодинамический статус и является предиктором летального исхода.
5. Значение ЕАА $\geq 0,6$ свидетельствует об эндотоксинемии и является показанием для ранней инициации полимиксиновой гемоперфузии при рефрактерном септическом шоке на фоне продленной вено-венозной гемофильтрации или продленной вено-венозной гемодиафильтрации. При значении ЕАА менее 0,6, ПВВГДФ проводится без использования сорбционных методик.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением для дальнейших исследований представляется изучение влияния различных режимов антикоагулянтной терапии на эффективность операций экстракорпоральной гемокоррекции, исходя из позиций персонализированной медицины. Особый интерес представляет применение апробированного в работе алгоритма комбинирования сорбционных и фильтрационных технологий у детей разного возраста в различных областях педиатрической интенсивной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
 АлАТ – алгинаминотрансфераза
 АсАТ – аспартатаминотрансфераза
 ВЭБ – водно-электролитный баланс
 ГД – гемодиализ
 ГДФ – гемодиафильтрация
 ГФ – гемофильтрация
 ГФМИ – генерализованная форма менгингококковой инфекции
 ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
 ЗПТ – заместительная почечная терапия
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИЛ – интерлейкин
 КОС – кислотно-основное состояние
 ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
 ЛПС – липополисахарид
 ОДН – острая дыхательная недостаточность
 ОПП – острое повреждение почек
 ОПЛ – острое повреждение легких
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ОЦК – объем циркулирующей крови
 ПВВГ – продленная вено-венозная гемофильтрация
 ПВВГДФ – продленная вено-венозная гемодиафильтрация
 ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия
 РМХ-гемоперфузия – полимиксиновая гемоперфузия
 ПОН – полиорганная недостаточность
 СИ – сердечный индекс
 ССВР – синдром системной воспалительной реакции
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФМС – фульминантный менингококковый сепсис

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГК – экстракорпоральная гемокоррекция

ЭКД – экстракорпоральная детоксикация

ЕАА-тест – тест определения активности эндотоксина

ВЕ – избыток/дефицит оснований

FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси

paCO₂ – напряжение углекислого газа в артериальной крови

paO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови

PCT – прокальцитонин

SaO₂ – насыщение кислородом артериальной крови

SvO₂ – насыщение кислородом венозной крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Интенсивная терапия критических состояний у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшенисов, В.И. Гордеев. — СПб.: Н-Л, 2014. — 976 с.
2. Александрович, Ю.С. Сепсис новорожденных / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшенисов. — СПб., Изд-во СПбГПМУ, 2018. — 174 с.
3. Влияние селективной адсорбции эндотоксина на летальность / А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, М. Крстич [и др.] // Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической коррекции и гемодиализа: сб. тр. науч.-практич. конф. — М., 2011. — С. 10.
4. Диагностическое значение окислительного нейтрофильного ответа при определении активности эндотоксина у больных сепсисом в отделениях интенсивной терапии / М.Б. Ярустовский, Е.А. Рогальская, М.Г. Плющ [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2018. — № 2. — С. 142–147.
5. Лекманов, А.У. Сепсис в педиатрической практике — пора договариваться / А.У. Лекманов, П.И. Миронов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2020. — Т. 65, № 3. — С. 131–137.
6. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении бактериальных и вирусных инфекций после трансплантации почки / А.В. Ватазин, П.В. Астахов, А.Б. Зулькарнаев [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2013. — № 28. — С. 74–78.
7. Опыт применения селективной адсорбции липополисахарида в комплексной терапии менингококкового сепсиса у детей (клинические наблюдения) / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2015. — № 3. — С. 50–57.
8. Попок, З.В. Селективная сорбция эндотоксина в комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после кардиохирургической операции: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.20 / Попок Захар Васильевич. — М., 2010. — 22 с.

9. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах / М.Г. Плющ, Н.Н. Самсонова, М.В. Абрамян [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2011, № 2. — С. 27–31.
10. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) / А.У. Лекманов, П.И. Миронов, Ю.С. Александрович [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2021. — Т. 11, № 2. — С. 241–292.
11. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей (руководство для врачей) / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц. — СПб: Тактик-Студио, 2015. — 840 с.
12. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса / Т.Г. Ким, М.А. Магомедов, Д.Н. Проценко [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2021. — Т. 18, № 4. — С. 80-89.
13. Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
14. Справочник по инфекционным болезням у детей / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб: СпецЛит, 2013. — 591 с.
15. Хорошилов, С.Е. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор) / С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин // Общая реаниматология. — 2017. — Т. 5, № 13. — С. 85–108.
16. Шмаков, А.Н. Критические состояния новорожденных / А.Н. Шмаков, В.Н. Кохно. — М.: Дельрус, 2007. — 125 с.
17. Ярустовский, М.Б. Методы молекулярной трансфузиологии в педиатрической интенсивной терапии критических состояний после кардиохирургических операций / М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Е.В. Комардина // Вестник РАМН. — 2016. — Т. 5, № 71. — С. 346–349.
18. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intraabdominal infection / J.L. Vincent,

- P.F. Laterre, J. Cohen [et al.] // Shock. — 2005. — Vol. 23. — P. 400–405.
19. Acute dialysis in children: results of a European survey / I. Guzzo, L. de Galasso, S. Mir [et al.] // J. Nephrol. — 2019. — Vol. 32, № 3. — P. 445–451.
20. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for Death and New Disability / J.C. Fitzgerald, R.K. Basu, A. Akcan-Arikan [et al.] // Crit. Care Med. — 2016. — Vol. 44, № 12. — P. 2241–2250.
21. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort / S.M. Sutherland, J. Ji, F.H. Sheikhi [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2013. — Vol. 8, № 10. — P. 1661–1669.
22. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymixin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis / S. Kohro, H. Imaizumi, M. Yamakage [et al.] // J. Anesth. — 2006. — Vol. 20, № 1. — P. 11–16.
23. Angus, D.C. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators / D.C. Angus, A.E. Barnato, D. Bell [et al.] // Intensive Care Med. — 2015. — Vol. 41, № 9. — P. 1549–1560.
24. Angus, D.C. Severe sepsis and septic shock / D.C. Angus, N. van der Poll // Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369, № 9. — P. 840–851.
25. Association Between Progression and Improvement of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Children / L.N. Sanchez-Pinto, S.L. Goldstein, J.B. Schneider, R.G. Khemani // Pediatr. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 16, № 8. — P. 703–710.
26. Association of type II secretory phospholipase A2 and surfactant protein D with the pulmonary oxygenation potential in patients with septic shock during polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion / Y. Ishibe, S. Shibata, G. Takahashi [et al.] // J. Clin. Apher. — 2017. — Vol. 32, № 5. — P. 302–310.
27. AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults / A. Kaddourah, R.K. Basu, S.M. Bagshaw, S.L. Goldstein // N. Engl. J. Med. — 2017. — Vol. 376, № 1. — P. 11–20.

28. Baird, J.S. Long-duration (>4 weeks) continuous renal replacement therapy in critical illness / J.S. Baird, E.L. Wald // Int. J. Artif. Organs. — 2010. — Vol. 8, № 10. — P. 716–720.
29. Brandtzaeg, P. Classification and pathogenesis of meningococcal Infections / P. Brandtzaeg, M. van Deuren // Methods Mol. Biol. — 2012. — Vol. 799. — P. 21–35.
30. Campsall, P.A. Severe Meningococcal Infection A Review of Epidemiology,
31. Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy / M. Santiago, J. Lopez-Herce, J. Urbano [et al.] // Intensive Care Med. — 2010. — Vol. 36, № 5. — P. 843–849.
32. Clinical course of children requiring prolonged continuous renal replacement therapy / J. Lopez-Herce, M. Santiago, M. Solana [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2010. — Vol. 25. — P. 523–528.
33. Clinical Effects of Polymyxin B Hemoperfusion in Patients With Septic Shock Caused by Urinary Tract Infection / Y. Suzuki, M. Kojika, H. Sato [et al.] // Ther. Apher. Dial. — 2019. — Vol. 23, № 1. — P. 80-85.
34. Continuous renal replacement therapy (CRRT) after stem cell transplantation. A report from the prospective pediatric CRRT Registry Group / F.X. Flores, P.D. Brophy, J.M. Symons [et al.] // Pediatr Nephrol. — 2008. — Vol. 23, № 4. — P. 625–630.
35. Continuous renal replacement therapy for children ≤10 kg: a report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry / D.J. Askenazi, S.L. Goldstein, R. Koralkar [et al.] // J. Pediatr. — 2013. — Vol. 162, № 3. — P. 587–592.
36. Continuous renal replacement therapy in children with severe sepsis and multiorgan dysfunction - A pilot study on timing of initiation / K.M. Gulla, A. Sachdev, D. Gupta [et al.] // Indian J. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 19, № 10. — P. 613–617.

37. Continuous renal replacement therapy in children: fluid overload does not always predict mortality / L. de Galasso, F. Emma, S. Picca [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2016. — Vol. 31, № 4. — P. 651–659.
38. Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants: development and first-in-human use of a miniaturised machine (CARPEDIEM) / C. Ronco, F. Garzotto, A. Brendolan [et al.] // *Lancet.* — 2014. — Vol. 383. — P. 1807–1813.
39. Continuous renal replacement therapy reduces the systemic and pulmonary inflammation induced by venovenous extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model / J. Shi, Q. Chen, W. Yu [et al.] // *Artif. Organs.* — 2014. — Vol. 38. — P. 215–223.
40. Continuous Renal Replacement Therapy with High Flow Rate Can Effectively, Safely, and Quickly Reduce Plasma Ammonia and Leucine Levels in Children / F. Aygun, F. Varol, C. Aktuglu-Zeybek [et al.] // *Children (Basel)*. — 2019. — Vol. 6, № 4. — P. 53.
41. Cruz, D.N. New trends in polymyxin B hemoperfusion: from 2006 to 2013 / D.N. Cruz // *Blood Purif.* — 2014. — Vol. 37, Suppl. 1. — P. 9-13.
42. Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, et al. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):77. doi:10.1186/s13613-016-0178-9
43. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry / J.M. Symons, A.N. Chua, M.J. Somers [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 2, № 4. — P. 732–738.
44. Development of an accurate fluid management system for a pediatric continuous renal replacement therapy device / A. Santhanakrishnan, T.T. Nestle, B.L. Moore [et al.] // *ASAIO J.* — 2013. — Vol. 59, № 3. — P. 294–301.
45. Diagnosis, and Management / P.A. Campsall, K.B. Laupland, D.J. Niven // *Crit Care Clin.* — 2013. — Vol. 29. — P. 393–409.
46. Diagnostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC

- study / J. Marsball, D. Foster, J. Vincent [et al.] // J. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 190. — P. 527–534.
47. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study / S.L. Weiss, J.C. Fitzgerald, F.A. Maffei [et al.] // Critical care. — 2015. — Vol. 19. — P. 325.
48. Effect of a sepsis screening algorithm on care of children with false-positive sepsis alerts / A.H. Baker, M.C. Monuteaux, K. Madden [et al.] // J Pediatr. — 2021. — Vol. 231. — P. 193–199.
49. Effect of continuous renal replacement therapy on outcome in pediatric acute liver failure / A. Deep, C. Stewart, A. Dhawan, A. Douiri // Crit. Care Med. — 2016. — Vol. 44, № 10. — P. 1910–1919.
50. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinica trial / A. Zarbock, J. Kellum, C. Schmidt [et al.] // JAMA. — 2016. — Vol. 315, № 20. — P. 2190–2199.
51. Effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on respiratory impairment, hepatocellular dysfunction, and leucopenia in a neonatal sepsis model / M.H. Hussein, G.A. Daoud, H. Kakita [et al.] // Pediatr. Surg. Int. — 2010. — Vol. 26, № 2. — P. 187–193.
52. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review / D.N. Cruz, M.A. Perazella, R. Bellomo [et al.] // Crit. Care. — 2007. — Vol. 11. — P. 47.
53. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis / G. Zagli, M. Bonizzoli, R. Spina [et al.] // Minerva Anestesiol. — 2010. — Vol. 76. — P. 405–412.
54. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis / T. Chang, Y.K. Tu, C.T. Lee [et al.] // Crit. Care Med. — 2017. — Vol. 45, № 8. — P. 858–864.

55. Efficacy of polymyxin B hemoperfusion in and beyond septic shock: is an "endotoxin severity score" needed? / P.M. Honore, D. De Bels, T. Preseau [et al.] // Crit. Care. — 2018. — Vol. 22, № 1. — P. 205.
56. Eliminating endotoxin by polymyxin B hemoperfusion and/or continuous renal replacement therapy: should the focus be on timing, dosing, and type of renal epuration? / P.M. Honore, D. De Bels, S. Redant, H.D. Spapen // Ann. Intensive Care. — 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 35.
57. Endotoxemia in pediatric critical illness — a pilot study / S. Dholakia, D. Inwald, H. Betts, S. Nadel // Crit Care. — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 141.
58. Endotoxin activity in whole blood measured by neutrophil chemiluminescence is applicable to canine whole blood / M. Kjelgaard-Hansen, B. Wiinberg, B. Aalbek [et al.] // Comparat. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 31, № 6. — P. 477–485.
59. Experience with continuous renal replacement therapy / P. Khandelwal, S. Sharma, S. Bhardwaj [et al.] // Indian J. Pediatr. — 2015. — Vol. 82. — P. 752–754.
60. Extracorporeal therapies in pediatric severe sepsis: findings from the pediatric health-care information system / A. Ruth, C.E. McCracken, J.D. Fortenberry, K.B. Hebbar // Crit. Care. — 2015. — Vol. 19. — P. 397.
61. Fleming, G.M. Nonrenal indications for continuous renal replacement therapy: A report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group / G.M. Fleming, S. Walters, S.L. Goldstein // Pediatr. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 13, № 5. — P. 299–304.
62. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury / J. Bouchard, S.B. Soroko, G.M. Chertow [et al.] // Kidney Int. — 2009. — Vol. 76. — P. 422–427.
63. Fluid balance after continuous renal replacement therapy initiation and outcome in paediatric multiple organ failure / A. Andersson, Å. Norberg, L.M. Broman [et al.] // Acta Anaesthesiol Scand. — 2019. — Vol. 63, № 8. — P. 1028–1036.
64. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal

membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy / D.T. Selewski, T.T. Cornell, N.B. Blatt [et al.] // Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 40, № 9. — P. 2694–2699.

65. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry / S.M. Sutherland, M. Zappitelli, S.R. Alexander [et al.] // Am. J. Kidney Dis. — 2010. — Vol. 55, № 2. — P. 316–325.

66. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: Data from the prospective FINNAKI study / S.T. Vaara, A.M. Korhonen, K.M. Kaukonen [et al.] // Crit. Care. — 2012. — Vol.16. — P. 197.

67. Garcia, P.C.R. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art / P.C.R. Garcia, C.T. Tonial, J.P. Piva // J Pediatr (Rio J). — 2020. — Vol. 96, Suppl. 1. — P. 87–98.

68. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study / S.L. Weiss, J.C. Fitzgerald, J. Pappachan [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. — 2015. — Vol. 191, № 10. — P. 1147–1157.

69. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock / M. Bailey, R. Bellomo, A. Peter [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 371, № 16. — P. 1496–1506.

70. Goldstein, B. International pediatric sepeis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunctions in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // Pediatr Crit Care Med. — 2005. — Vol. 6, № 1. — P. 2–8.

71. Guadagni, G. ЕАА и Toraymyxin – алгоритм применения в Италии [Электронный ресурс] / G. Guadagni, P. Bragano. — 2014. — Режим доступа: <http://lpsadsorber.com/abstracts/290721633654>.

72. Haemodialysing babies weighing <8 kg with the Newcastle infant dialysis and ultrafiltration system (Nidus): comparison with peritoneal and conventional haemodialysis / M.G. Coulthard, J. Crosier, C. Griffiths [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2014. — Vol. 29, № 10. — P. 1873–1881.

73. Hanudel, M.R. The accuracy of a continuous volumetric balancing system in pediatric continuous renal replacement therapy / M.R. Hanudel, I.B. Salusky, J.J. Zaritsky // Int. J. Artif. Organs. — 2014. — Vol. 37, № 3. — P. 215–221.
74. Hemoperfusion with Cytosorb in pediatric patients with septic shock: A retrospective observational study / G. Bottari, I. Guzzo, M. Marano [et al.] // Int J Artif Organs. — 2020. — Vol. 43, № 9. — P. 587–593.
75. Hurley, J.C. The Role of Endotoxin in Septic Shock / J.C. Hurley // JAMA. — 2019. — Vol. 321, № 9. — P. 902–903.
76. Impact of continuous renal replacement therapy on oxygenation in children with acute lung injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / L. Elbahlawan, N.K. West, Y. Avent [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. — 2010. — Vol. 55, № 3. — P. 540–545.
77. Impact of polymyxin B hemoperfusion in the treatment of patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials / A. Kuriyama, M. Katsura, S. Urushidani, T. Takada // Ann. Transl. Med. — 2018. — Vol. 6, № 11. — P. 206.
78. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department / A.T. Cruz, A.M. Perry, E.A. Williams [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 127, № 3. — P. 758–766.
79. Indications and outcomes in children receiving renal replacement therapy in pediatric intensive care / E. Boschee, D. Cave, D. Garros [et al.] // J. Crit. Care. — 2014. — Vol. 29, № 1. — P. 37–42.
80. Infection in critically ill pediatric patients on continuous renal replacement therapy / M. Santiago, J. Lopez-Herce, E. Vierge [et al.] // Int. J. Artif. Organs. — 2017. — Vol. 40, № 5. — P. 224–229.
81. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit / S. Gaudry, D. Hajage, F. Schortgen [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2016. — Vol. 375, № 2. — P. 122–133.
82. Kamiya, H. A systematic review of the efficacy of direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fibre column to treat rapidly progressive interstitial

- pneumonia [Электронный ресурс] / H. Kamiya, O.M. Panlaqui // SAGE Open Med. — 2019. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/2050312119861821>.
83. Khilnani, P. Epidemiology and peculiarities of pediatric multiple organ dysfunction syndrome in New Delhi / P. Khilnani, D. Sarma, J. Zimmerman // India. Intensive Care Med. — 2006. — Vol. 32. — P. 1856–1862.
 84. Long-term survival after extracorporeal life support in children with neutropenic sepsis / S. Smith, W. Butt, D. Best [et al.] // Intensive Care Med. — 2016. — Vol. 42, № 5. — P. 942–943.
 85. Mathias, B. Pediatric Sepsis / B. Mathias, J. Mira, S.D. Larson // Curr. Opin. Pediatr. — 2016. — Vol. 28, № 3. — P. 380–387.
 86. Milonovich, L.M. Meningococcemia: Epidemiology, Pathophysiology and Management / L.M. Milonovich // J. Pediatr. Health Care. — 2007. — Vol. 21. — P. 75–80.
 87. Mitaka, C. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock / C. Mitaka, M. Tomita // Shock. — 2011. — Vol. 36, № 4. — P. 332–338.
 88. Mortality of Critically Ill Children Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: Effect of Fluid Overload, Underlying Disease, and Timing of Initiation / G. Cortina, R. McRae, M. Hoq [et al.] // Pediatr. Crit Care Med. — 2019. — Vol. 20, № 4. — P. 314–322.
 89. Murphy, H.J. Mounting Evidence, Improving Understanding: Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Children / H.J. Murphy, D.T. Selewski // Pediatr. Crit. Care Med. — 2019. — Vol. 20, № 4. — P. 379–380.
 90. Navas, A. Impact of hemoperfusion with polymyxin B added to hemofiltration in patients with endotoxic shock: a case-control study / A. Navas, R. Ferrer, M.L. Martínez // Ann. Intensive Care. — 2018. — Vol. 8, № 1. — P. 121.
 91. Neonatal sepsis with multi-organ failure and treated with a new dialysis device specifically designed for newborns / L. Peruzzi, R. Bonaudo, A. Amore [et al.] // Case Rep. Nephrol. Urol. — 2014. — Vol. 4, № 2. — P. 113–119.
 92. Nishizaki, N. Effect of PMX-DHP for sepsis due to ESBL-producing *E. coli* in

- an extremely low-birth weight infant / N. Nishizaki, M. Nakagawa, S. Hara [et al.] // Pediatr. Int. — 2016. — Vol. 58, № 5. — P. 411–414.
93. Nishizaki, N. Evaluation of urinary IL-6 in neonates with septic shock treated with polymyxin B-immobilized fiber column / N. Nishizaki, D. Hirano, T. Miyasho // Pediatr Int. — 2017. — Vol. 59, № 9. — P. 1032–1033.
94. Novel insights into the direct removal of endotoxin by polymyxin B hemoperfusion / A.D. Romaschin, C.V. Obiezu-Forster, H. Shoji, D.J. Klein // Blood Purif. — 2017. — Vol. 44, № 3. — P. 193–197.
95. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy / L.W. Hayes, R.A. Oster, N.M. Tofil [et al.] // J. Crit. Care. — 2009. — Vol. 24, № 3. — P. 394–400.
96. Payen, D. Haemoperfusion with polymyxin B membrane: Recent results for an old debate! / D. Payen // Anaesth. Crit. Care Pain. Med. — 2019. — Vol. 38, № 1. — P. 3–4.
97. Pediatric continuous renal replacement therapy: have practice changes changed outcomes? A large single-center ten-year retrospective evaluation / A.A. Riley, M. Watson, C. Smith [et al.] // BMC Nephrol. — 2018. — Vol. 19. — P. 268.
98. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals / F. Balamuth, S.L. Weiss, M.I. Neuman [et al.] // Pediatric Intensive and Critical Care. — 2014. — Vol. 15, № 9. — P. 798–805.
99. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database / A. Ruth, C.E. McCracken, J.D. Fortenberry [et al.] // Pediatric critical care medicine. — 2014. — Vol. 15, № 9. — P. 828–838.
100. Peng, Y. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with sepsis / Y. Peng, Z. Yuan, H. Li // Burns. — 2005. — Vol. 31. — P. 623–628.
101. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial / D.J. Klein, D. Foster, P.M. Walker [et al.] // Intensive Care Med. — 2018. — Vol. 44, Is. 12. — P. 2205–2212.

102. Polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion and continuous hemodiafiltration in premature neonates with systemic inflammatory response syndrome / Y. Maede, S. Ibara, T. Tokuhisa [et al.] // Pediatr. Int. — 2016. — Vol. 58, № 11. — P. 1176–1182.
103. Polymyxin-B hemoperfusion and endotoxin removal: lessons from a review of the literature / D.N. Cruz, M. de Cal, P. Piccinni, C. Ronco // Contrib. Nephrol. — 2010. — Vol. 167. — P. 77–82.
104. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry / S.L. Cutuli, A. Artigas, R. Fumagalli [et al.] // Ann. Intensive Care. — 2016. — Vol. 6, № 1. — P. 77.
105. Polymyxin-B immobilized column-direct hemoperfusion for adolescent toxic shock syndrome / E. Nanishi, Y. Hirata, S. Lee [et al.] // Pediatr. Int. — 2016. — Vol. 58, № 10. — P. 1051–1054.
106. Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in septic shock patients on continuous renal replacement therapy: a propensity-matched analysis / M. Iwagami, H. Yasunaga, E. Noiri [et al.] // Blood purify. — 2016. — Vol. 42. — P. 9–17.
107. Prevalence and outcomes of sepsis in children admitted to public and private hospitals in Latin America: a multicenter observational study / D.C. Souza, E.R. Barreira, H.H. Shieh [et al.] // Rev Bras Ter Intensiva. — 2021. — Vol. 33, № 2. — P. 231–242.
108. Protein and calorie prescription for children and young adults receiving continuous renal replacement therapy: a report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group / Zappitell M., Goldstein S.L., Symons J.M. [et al.] // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36, № 12. — P. 3239–3245.
109. Prusakowski, M.K. Pediatric Sepsis / M.K. Prusakowski, A.P. Chen // Emerg. Med. Clin. North. Am. — 2017. — Vol. 35, № 1. — P. 123–138.
110. Resuscitation Bundle in Pediatric Shock Decreases Acute Kidney Injury and Improves Outcomes / A.A. Arikan, E.A. Williams, J.M. Graf [et al.] // J. Pediatr. — 2015. — Vol. 167, № 6. — P. 1301–1305.
111. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: a prospective

- descriptive epidemiological study / D. Bailey, V. Phan, C. Litalien [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 8, № 1. — P. 29–35.
112. Ronco, C. Polymyxin B - Based Hemoperfusion for the Treatment of Endotoxic Shock / C. Ronco, A. Artigas, M. Antonelli // Blood Purification. — 2014. — Vol. 37, № 1. — P. 16-19.
113. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study // J.L. Vincent, Y. Sakr, C.L. Sprung [et al.] // Crit Care Med. — 2006. — Vol. 34. — P. 344–353.
114. Septic neonate rescued bypolymyxin B hemoperfusion / E. Hirakawa, S. Ibara, T. Tokuhisa [et al.] // Pediatrics International. — 2013. — Vol. 55, № 3. — P. 70–72.
115. Smaller circuits for smaller patients: improving renal support therapy with AquadexTM / D. Askenazi, D. Ingram, S. White [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2016. — Vol. 31, № 5. — P. 853–860.
116. Special considerations in continuous hemodiafiltration with critically ill pediatric patients / H. Shiga, Y. Kikuchi, N. Hattori, H. Hirasawa // Contrib. Nephrol. — 2010. — Vol. 166. — P. 158–166.
117. Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column / M. Nishibori, H.K. Takahashi, H. Katayama [et al.] // Acta Med. Okayama. — 2009. — Vol. 63, № 1. — P. 65–69.
118. Stephens, D.S. Epidemic meningitis, meningococcemia and Neisseria meningitidis / D.S. Stephens, B. Greenwood, P. Brandtzaeg // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 2196–2210.
119. Success of continuous veno-venous hemodiafiltration treatment in children monitored in the intensive care units / O.D. Kara, N. Dincel, B.I. Kaplan [et al.] // Ren. Fail. — 2014. — Vol. 36, № 9. — P. 1411–1415.
120. Successful treatment of sepsis with polymyxin b-immobilized fiber hemoperfusion in a child after living donor liver transplantation / Y. Morishita, Y. Kita, K. Ohtake [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50, № 4. — P. 757.
121. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children / S.L. Weiss, M.J. Peters,

- W. Alhazzani [et al.] // Intensive Care Med. — 2020. — Vol. 46, Suppl. 1. — P. S10–S67.
122. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes, L.E. Ewans, W. Alhazzani [et al.] // Intensive Care Med. — 2017. — Vol. 43, № 3. — P. 304–377.
123. Sutherland, S.M. The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (ppCRRT) Registry: a critical appraisal / S.M. Sutherland, S.L. Goldstein, S.L. Alexander // Pediatr Nephrol. — 2014. — Vol. 29, № 11. — P. 2069–2076.
124. Targeted Polymyxin-B hemoperfusion for the treatment of endotoxemia and septic shock: a multicenter randomized controlled trial (EUPHRATES) / R.P. Dellinger, S.M. Bagshaw, M. Antonelli [et al.] // JAMA. — 2018. — Vol. 20, № 14. — P. 1455–1463.
125. The changing pattern of referral in acute kidney injury / T. Ali, A. Tachibana, I. Khan [et al.] // Q.J.M. — 2011. — Vol. 104, № 6. — P. 497–503.
126. The effect of direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized cartridge on meropenem in critically ill patients requiring renal support / W. Singhani, S. Vadcharavivad, N. Areepium [et al.] // J. Crit. Care. — 2019. — Vol. 51. — P. 71–76.
127. The effect of polymyxin B hemoperfusion on modulation on human leukocyte antigen DR in severe sepsis patients / N. Srisawat, S. Tungsanga, N. Lumlertgul [et al.] // Crit. Care. — 2018. — Vol. 22. — P. 279.
128. The impact of “early” versus “late” initiation of renal replacement therapy in critical care patients with acute kidney injury: a systematic review and evidence synthesis / B. Wierstra, S. Kadri, S. Alomar [et al.] // Crit. Care. — 2016. — Vol. 20. — P. 122.
129. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] // JAMA. — 2016. — Vol. 315, № 8. — P. 801–810.
130. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure / F. Proulx, M. Gauthier, D. Nadeau [et al.] // Crit. Care Med. — 1994. —

Vol. 22. — P. 1025–1031.

131. Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children / V. Modem, M. Thompson, D. Gollhofer [et al.] // Crit. Care Med. — 2014. — Vol. 42. — P. 943–953.
132. Tokumasu, H. Effect of hemodiafiltration therapy in a low-birthweight infant with congenital sepsis / H. Tokumasu, S. Watabe, S. Tokumasu // Pediatr. Int. — 2016. — Vol. 58, № 3. — P. 237–240.
133. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis / M.E. Hartman, W.T. Linde-Zwirble, D.C. Angus, R.S. Watson // Pediatric critical care medicine. — 2013. — Vol. 14, № 7. — P. 686–693.
134. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock / P.R. Mouncey, T.M. Osborn, G.S. Power [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 372, № 14. — P. 1301–1311.
135. Use of HF20 membrane in critically ill unstable low-body-weight infants on inotropic support / I.D. Liu, K.H. Ng, P.Y. Lau [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2013. — Vol. 28, № 5. — P. 819–822.
136. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis / A.M. McIntosh, S. Tong, S.J. Deakyne [et al.] // Pediatr Crit Care Med. — 2017. — Vol. 18, № 8. — P. 750–757
137. van Deuren, M. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management / M. van Deuren, P. Brandtzaeg, van der J.W. Meer // Clin. Microbiol. Rev. — 2000. — Vol. 13, № 1. — P. 144–166.
138. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass / M.G. Gaies, J.G. Gurney, A.H. Yen [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 11. — P. 234–238.
139. Watson, R.S. Scope and epidemiology of pediatric sepsis / R.S. Watson, J.A. Carcillo // Pediatric critical care medicine. — 2005. — Vol. 6, № 3. — P. 3–5.
140. Yaroustovsky M. Selective polymyxin hemoperfusion in complex therapy of sepsis in children after cardiac surgery / Yaroustovsky M., Abramyan M., Rogalskaya E., Komardina E. // Blood Purif. — 2021— Vol. 50, №2. – C. 222-229.