

На правах рукописи



Средняков Константин Владимирович

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

3.1.12. – анестезиология и реаниматология

автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель:

Александрович Юрий Станиславович – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н. профессор

Официальные оппоненты:

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор

Шень Наталья Петровна

доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клиничко-лабораторной диагностики, заведующая

Ведущее учреждение – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» апреля 2022 г. в 10:00 на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.2.062.01 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39 корпус 3) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, сопровождающиеся выраженными расстройствам 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 инфузионной

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 лечению 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 клинко-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, Higo-yuki K. et al., 2019, изучая эффекты полимиксиновой гемоперфузии у пациентов с быстро прогрессирующей 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. Продemonстрировано влияние сроков начала применения экстракорпоральной гемокоррекции на исход лечения септического шока у детей. Впервые обосновано применение алгоритма экстракорпоральной гемокоррекции, включающего 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 гемодиализации и гемоперфузии с полимиксином в комплексном лечении септического шока у детей с генерализованной менингококковой инфекцией достоверно увеличивает выживаемость.
2. Оценка по шкале $\text{pSOFA} \geq 11$ баллов у детей с септическим шоком является абсолютным показанием для ранней экстракорпоральной гемокоррекции (продленная вено-венозная гемодиализация, полимиксиновая перфузия), что способствует уменьшению вероятности летального исхода в два раза.
3. Применение алгоритма, включающего раннее использование продленной вено-венозной гемодиализации 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», ЛОГБУЗ «ДКБ» и СПбГБУЗ «ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова».

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 экстракорпоральной 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследовано 62 пациента в возрасте от 0 до 17 лет, средний возраст составил 5 лет. Среди детей, включенных в исследование, было 27 (43,5%)

девочек и 35 (56,5%) мальчиков, находившихся на лечении в ОРИТ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» и ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» в период 2005-2018 гг. с диагнозом «септический шок» (табл. 1).

Исследование 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

Все пациенты были разделены на три группы. Первая и вторая группы были сформированы на основании ретроспективного анализа первичной медицинской документации 40 детей.

В 1 группу вошло 19 больных, находившихся на лечении в ОРИТ в период 2005-2009 гг. В данной группе ЗПТ в составе комплексной интенсивной терапии детей с септическим шоком применяли в режиме ПГДФ в соответствии со стандартными показаниями, подразумевающими развитие ОПП с повышением уровня креатинина сыворотки 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. Медиана времени от начала развития септического шока до проведения ПГДФ составила 38 часов.

Вторая группа включала 21 пациента, у которых ПВБГДФ начинали на ранних этапах септического шока с целью активной детоксикации и нефропротекции при развитии ОПП 1 стадии по KDIGO или до её манифестации. Медиана времени от возникновения септического шока до проведения ЭКД составила 7 часов.

В третью группу вошло 22 пациента, у которых ЭКД была начата в течение 5 часов с момента манифестации заболевания и включала в себя ПГДФ и РМХ-гемоперфузия.

Методы статистического анализа.

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 значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ динамики лабораторных показателей

Показатели концентрации лактата в крови до и сразу после экстракорпоральной детоксикации представлены на рисунке 1. На рисунке 2 отражена динамика концентрации лактата в первые 7 дней после операции.

Выявлено значимое снижение дефицита буферных оснований во всех группах. При этом наиболее выраженный дефицит оснований исходно отмечался у пациентов 1 группы, что было связано с поздним началом ЗПТ. Вероятно, этот же фактор обуславливал более медленную нормализацию данного показателя в 1 группе – достижение нормальных значений ВЕ отмечено на 5-ые сутки после проведения ЭКД. Во 2 и 3 группах нормализация уровня ВЕ была достигнута достоверно раньше, чем в 1 группе – на 3-и сутки после ЭКД. При этом статистически значимых различий в динамике данного показателя между 2 и 3 группами выявлено не было (рисунок 3).

При исследовании динамики уровня активности эндотоксина (ЕАА) до и после проведения ЭКД 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 ЭКД 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.

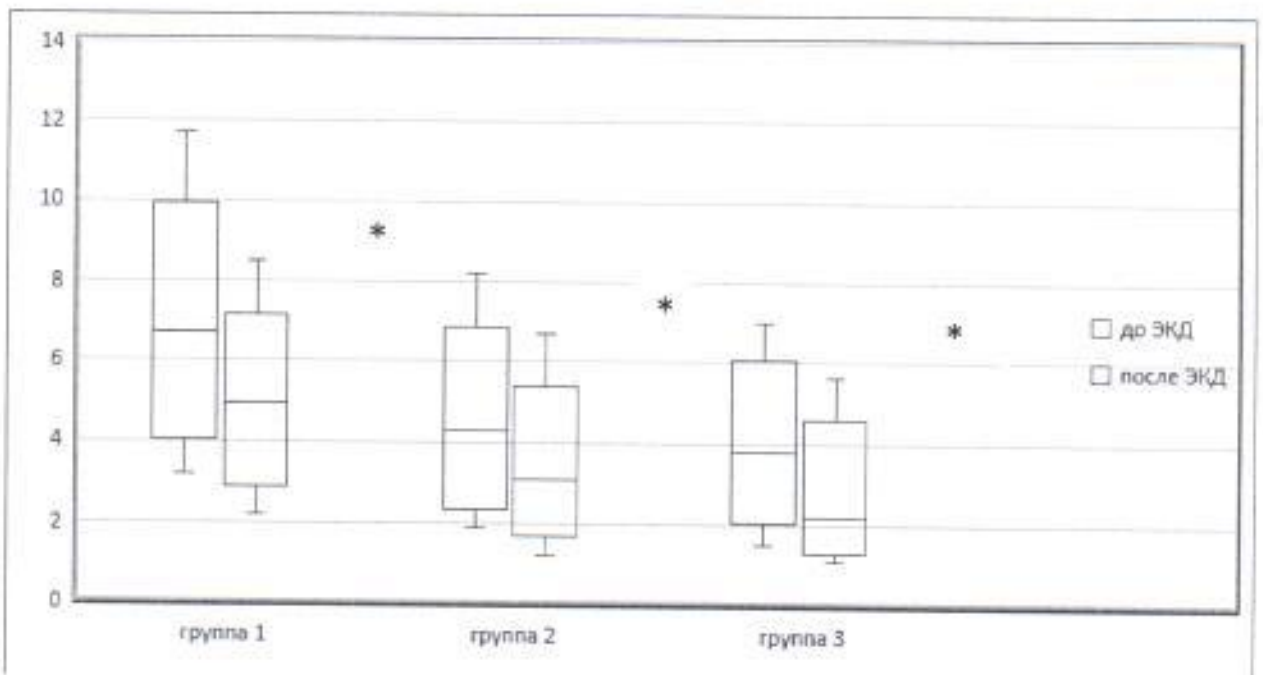
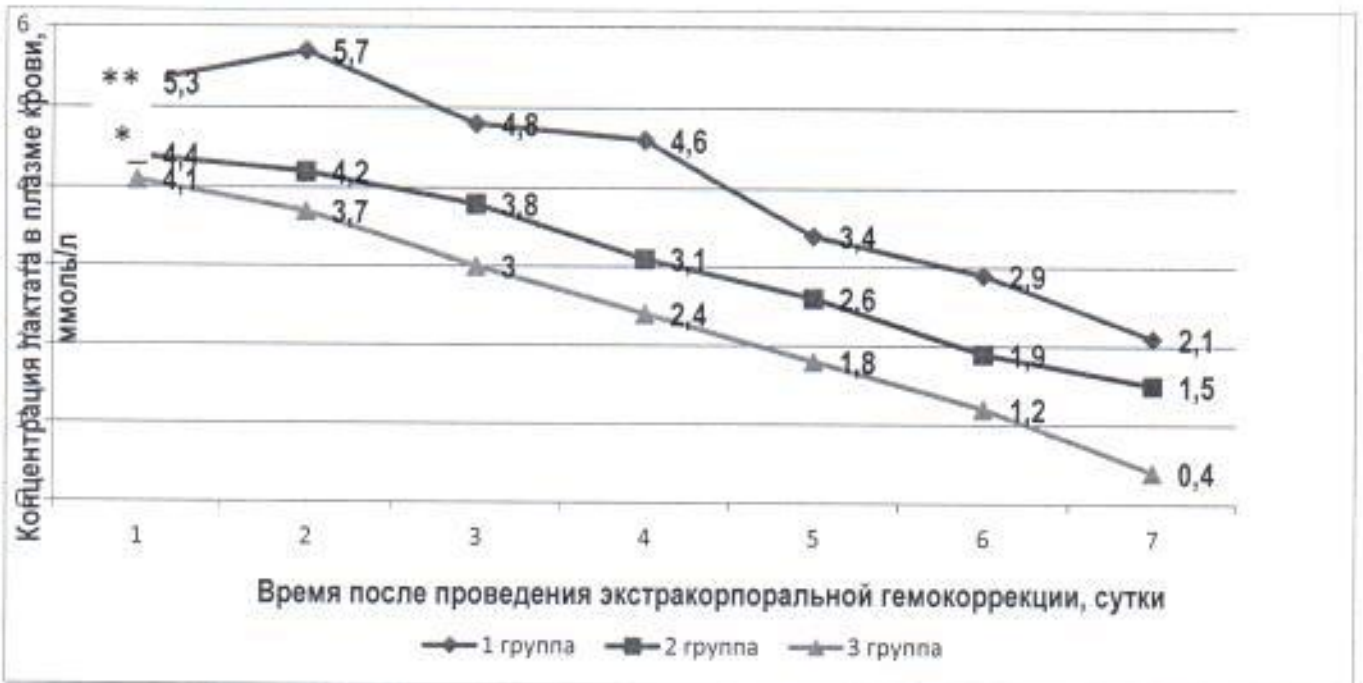


Рисунок 1 – Концентрация лактата в крови до и после проведения экстракорпоральной детоксикации

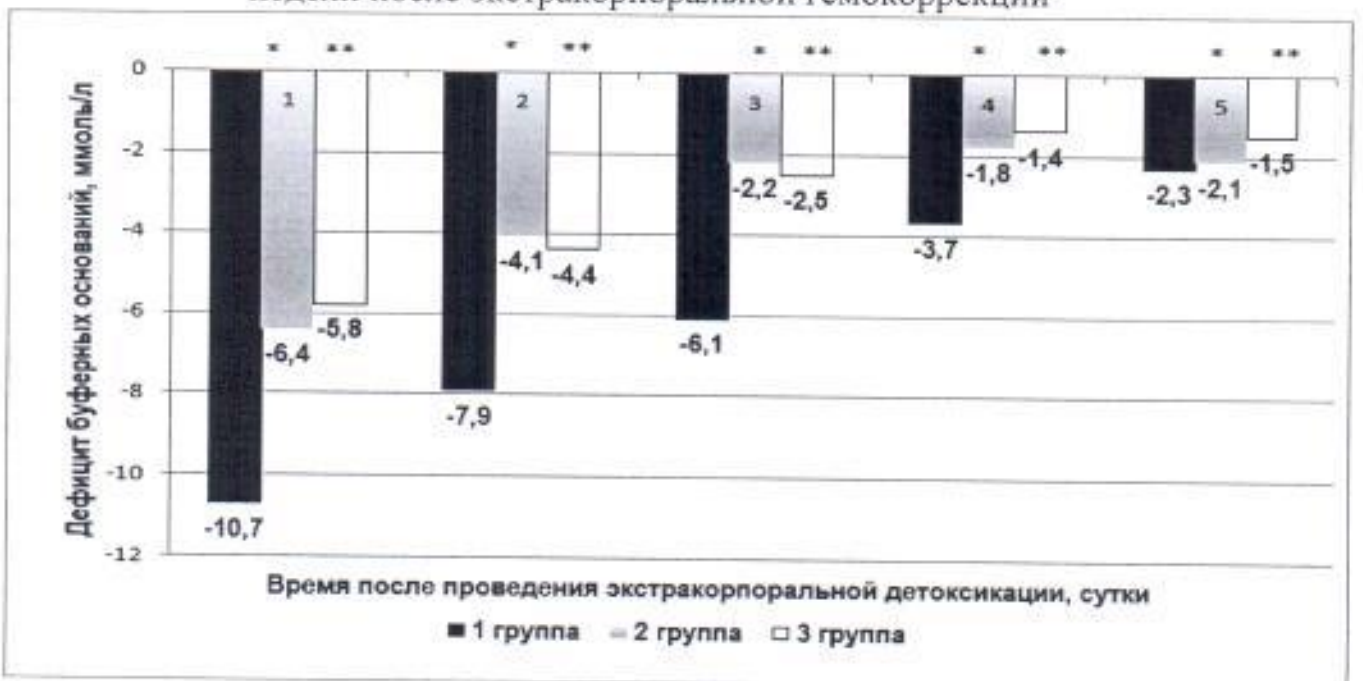
* - статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями лактата крови до и после ЭКД.



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

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

Рисунок 2 – Динамика концентрация лактата в плазме крови в течение первой недели после экстракорпоральной гемокоррекции



* 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

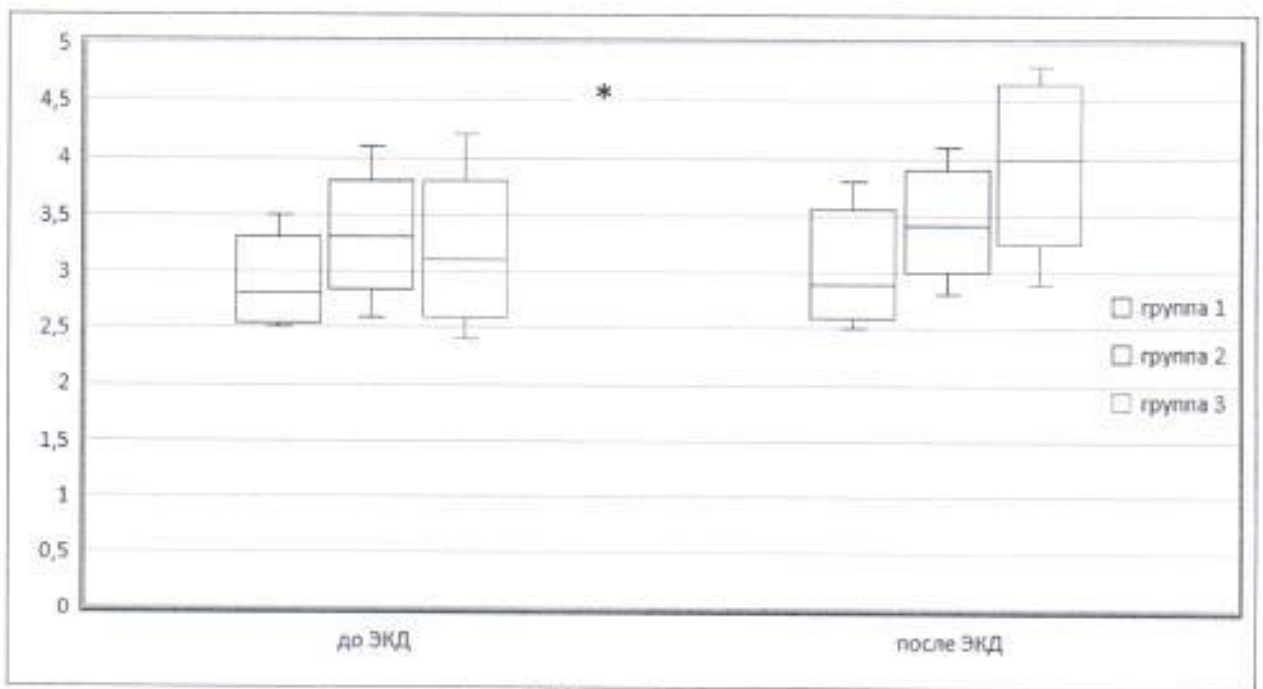
Рисунок 3 – Динамика буферных оснований крови в течение первых 7 дней после экстракорпоральной гемокоррекции

Достоверное снижение катехоламинового индекса после проведения ЭКД отмечено в двух группах: во II группе – на 1 и в III группе – на 2 балла. Таким образом, раннее комбинированное применение РМХ-перфузии и ПЗПТ позволило достоверно снизить уровень медикаментозной гемодинамической поддержки по сравнению с изолированным использованием ПГФ или ПГДФ. Более выраженное снижение дозы катехоламинов после проведения ЭКД во II группе по сравнению с первой, вероятнее всего обусловлено ранним применением ПЗПТ. В ряде случаев это позволило не только снизить дозы препаратов для поддержания целевого АД, но и достичь полной стабилизации гемодинамики (рисунок 4).

Доля пациентов III группы, у которых за время проведения операции экстракорпоральной гемокоррекции отмечена нормализация гемодинамических показателей, составила 27,3%, что достоверно больше, чем в I и 2 группах. При этом во 2 группе стабильных параметров АД, во время ЭКД, удалось добиться у 19% пациентов. В I группе стабилизация гемодинамики во время проведения ПЗПТ 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. 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 ЭКД, тогда как в I и 2 группах данный показатель составил, соответственно, 42,1% и 23,9%. Таким образом, доля успешного применения ЭКД с целью стабилизации системной гемодинамики или снижения выраженности ее нарушений составила в I группе – 57,9%, во 2 группе – 76,1%, а в 3 группе достигла 95,5%.



Рисунок 4 – Распределение пациентов в зависимости от динамики необходимой дозы катехоламинов после проведения ЭКГК (в % от количества пациентов в группе)

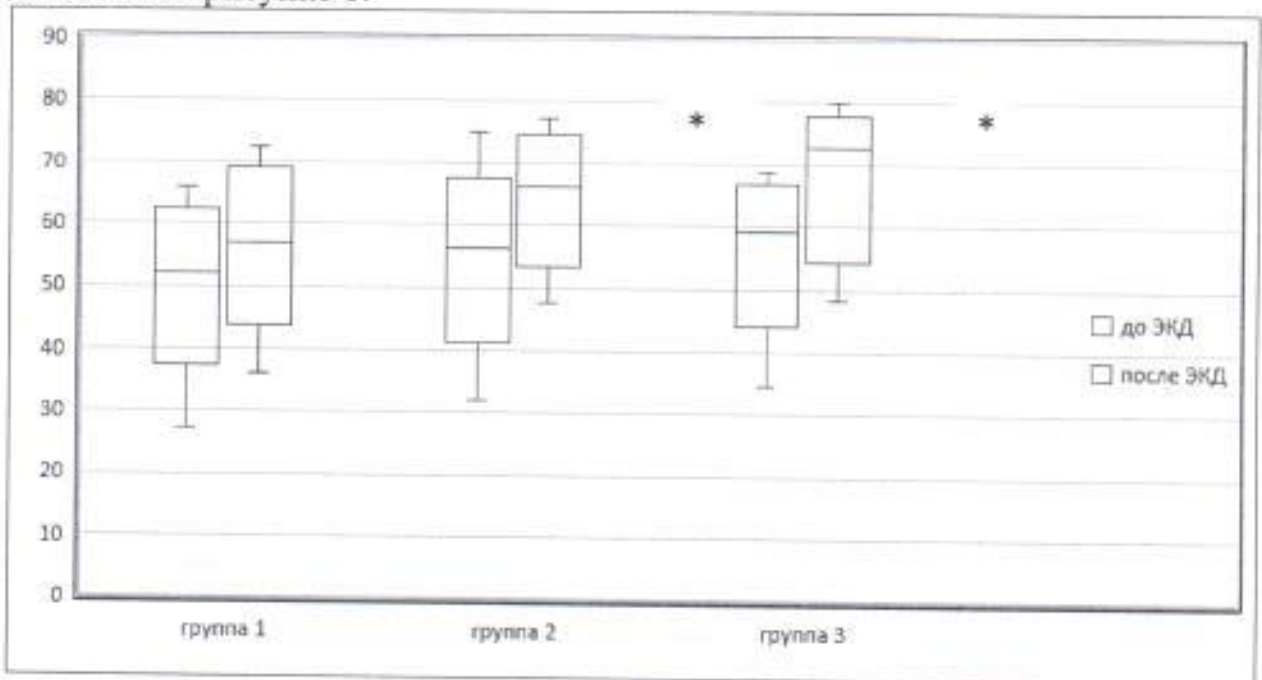


* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями СИ до и после ЭКД.

Рисунок 5 – Динамика сердечного индекса после экстракорпоральной детоксикации

После проведения ЭКД отмечено повышение величины СИ во всех группах (рисунок 5). Так, в I группе наблюдали его увеличение с 2,8 до 2,9 л/мин/м², во II – с 3,3 до 3,4 л/мин/м², а в III – с 3,1 до 4,0 л/мин/м². Однако, достоверные различия величины СИ до и после ЭКД имеются лишь в III группе пациентов, при этом он увеличился на 29%.

Динамика уровня ScvO₂ после проведения экстракорпоральной детоксикации представлена на рисунке 6.



* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями ScvO₂ до и после ЭКД.

Рисунок 6 – Динамика сатурации венозной крови кислородом после экстракорпоральной гемокоррекции

Увеличение $ScvO_2$ после проведения ЭКД отмечалось у пациентов всех групп. В 1 группе данный показатель после ЭКД оказался на 4,7% выше, чем до ЭКД. Прирост $ScvO_2$ во II и III группах составил 9,8% и 13,8% соответственно. Несмотря на номинальное увеличение уровня $ScvO_2$ во всех группах, статистически значимые различия наблюдались только во II и III группах. экстракорпоральной детоксикации

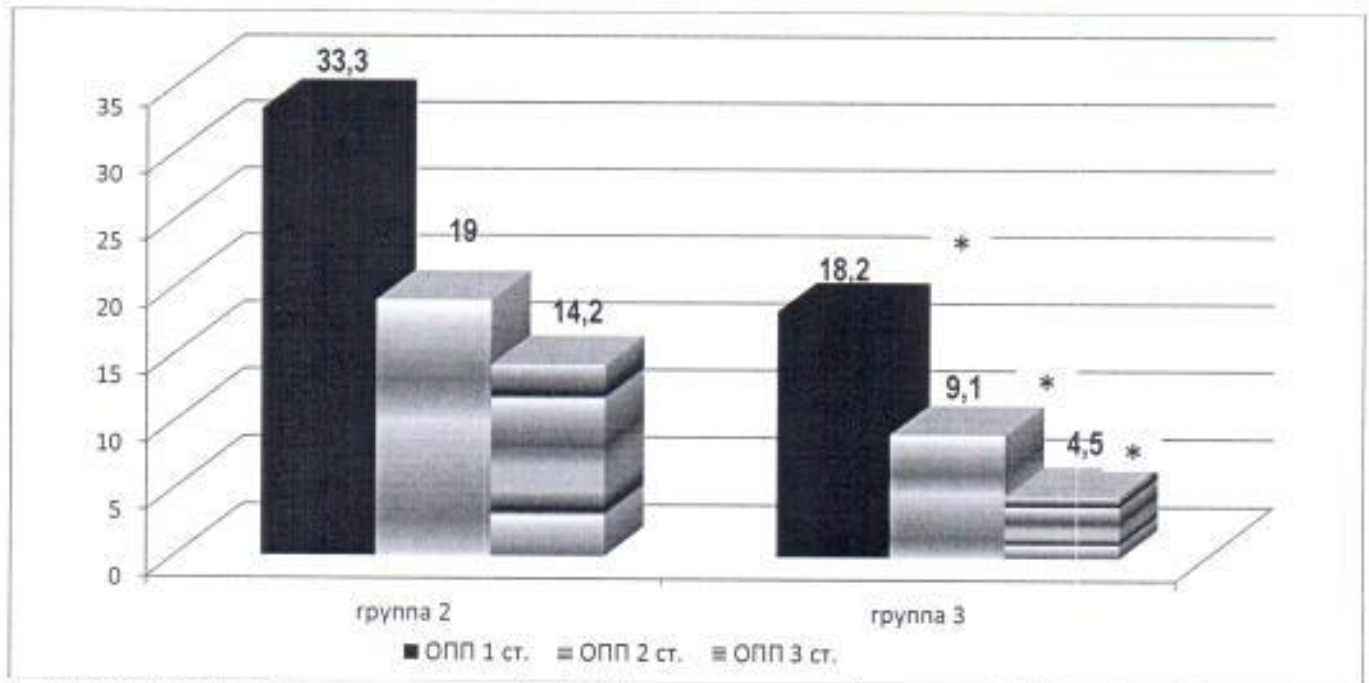


Рисунок 7 – Частота развития ОПП различных степеней тяжести (по KDIGO) у пациентов 2 и 3 групп

Терминальная почечная недостаточность, потребовавшая применения программного гемодиализа у детей I группы развилась в 11,1% случаев. Во II группе пациентов в большинстве случаев (57,1%) имела место неолигурическая форма ОПП, основным лабораторным проявлением которой было увеличение концентрации азотистых оснований. Наиболее часто у пациентов 2 группы развивалось ОПП 1 стадии. Достоверно меньшая частота развития ОПП отмечена среди пациентов 3 группы (рисунок 7). Следует отметить, что несмотря на то, что степень тяжести ОПП среди пациентов II и III групп 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. Наиболее тяжелая стадия ОПП наблюдалась лишь у 1 пациента 3 группы.

Исходы и сроки лечения септического шока

При анализе уровня внутрибольничной летальности среди пациентов с септическим шоком отмечены значимые различия между исследуемыми группами. Число умерших пациентов в 1 группе составило 11 человек, во 2 группе – 8, в 3 группе – 4.

Больше половины (57,9%) пациентов 1 группы умерли, несмотря на проводимую комплексную интенсивную терапию. Во II группе, по сравнению с I, наблюдали снижение летальности и увеличение выживаемости почти на 20%. При анализе уровня госпитальной летальности в III группе установлено, что данный

показатель был более чем в 3 раза ниже по сравнению с I группой и более чем в 2 раза ниже летальности во 2 группе.

На основании результатов исследования, был разработан алгоритм экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии рефрактерного септического шока у детей с ГФМИ, в основе которого лежит максимально раннее начало ПВВГФ или ПВВГДФ практически сразу после поступления пациента в ОРИТ (рисунок 8).



Рисунок 8 – Алгоритм применения экстракорпоральной гемокоррекции при септическом шоке у детей

На фоне заместительной почечной терапии 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 заместительной почечной терапии, две операции экстракорпоральной гемокоррекции 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 пациента в ОРИТ прошло более 24 часов, выполняется операция адсорбции цитокинов. Если показатель ЕАА менее 0,6, заместительная почечная терапия проводится без использования сорбционных методик.

Таким образом, комплексная интенсивная терапия рефрактерного септического шока, включавшая в себя экстракорпоральную гемокоррекцию и гемоперфузии с полимиксином позволила снизить летальность, которая в данной группе составила лишь 25%, в то время как у пациентов, где гемоперфузии с полимиксином не использовалась, частота летальных исходов достигала 44,4%.

Прогнозирование исходов у детей с сепсисом, нуждающихся в проведении экстракорпоральной гемокоррекции

С помощью ROC-анализа было установлено, что оценка по шкале PRISM имеет наибольшую прогностическую ценность у пациентов второй группы ($p < 0,047$), тогда как оценки по системе SOFA были прогностически значимыми у детей первой и второй групп – $p < 0,039$ (рисунок 9).

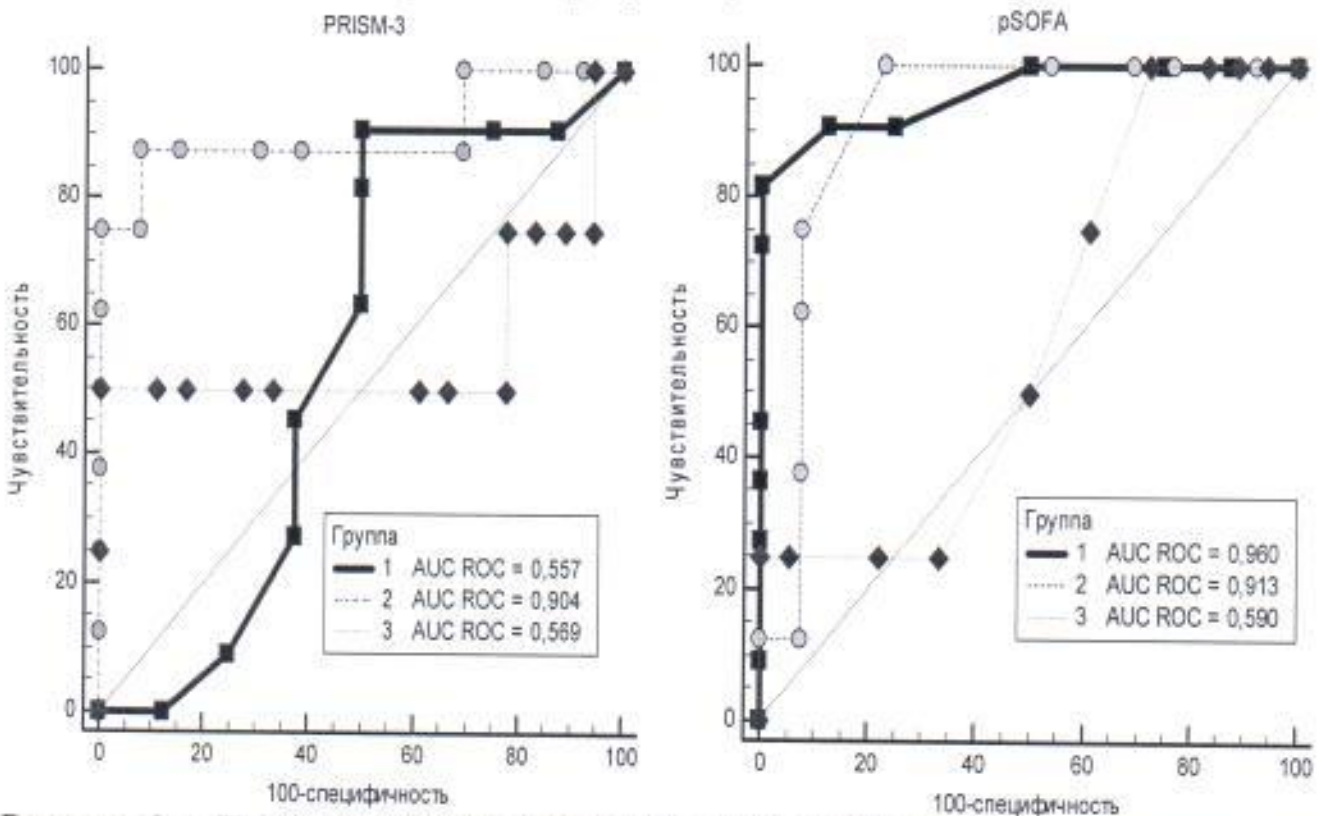


Рисунок 9 – Прогностическая значимость шкал тяжести состояния пациентов для оценки вероятности летального исхода у детей с септическим шоком на фоне заместительной почечной терапии

Величина катехоламинового индекса имела большую прогностическую ценность у пациентов I и II групп ($p < 0,045$), что, вероятнее всего, отражает тяжесть состояния данных пациентов. Концентрация лактата более информативна во II и III группах – $p < 0,042$ (рисунок 10), 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 точки отсечения для каждого критерия, позволяющие определить критические значения, при которых вероятность смертельного исхода достигала статистически значимого уровня.

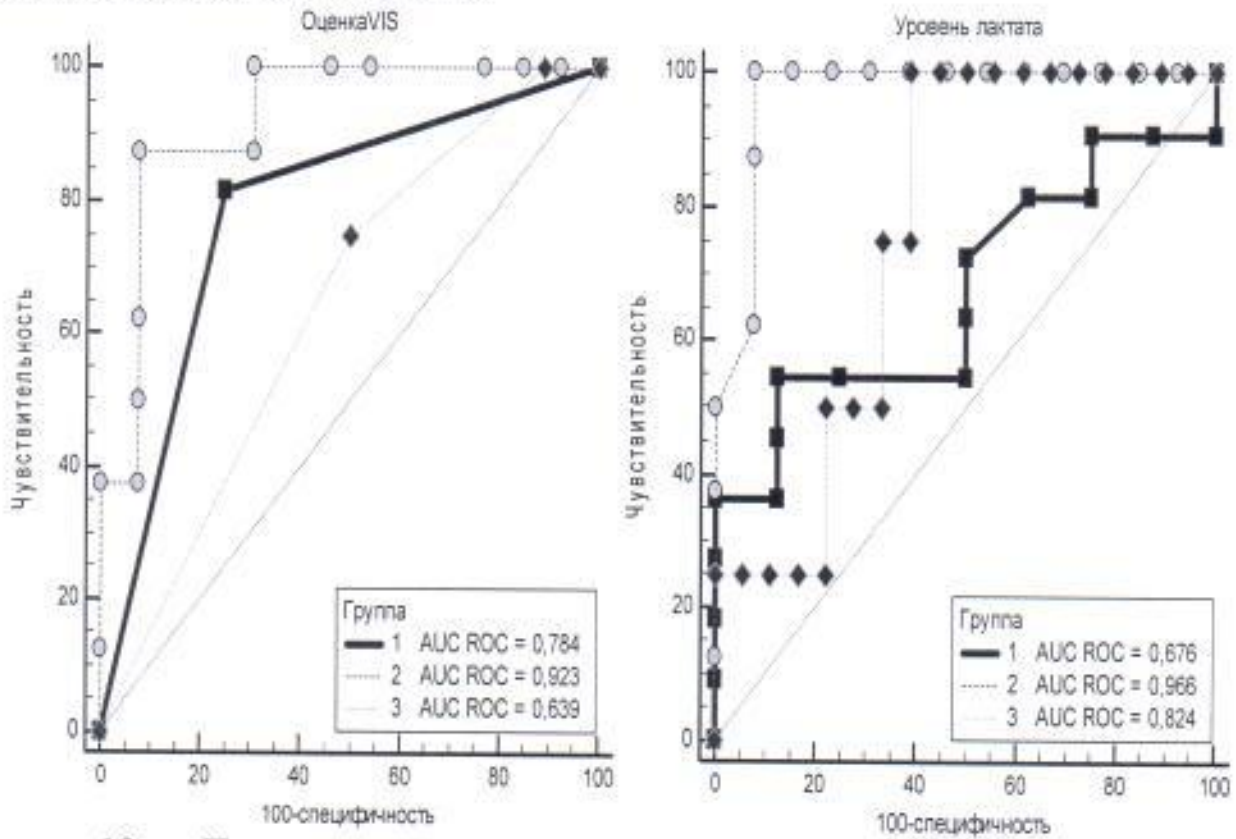


Рисунок 10 – Прогностическая значимость катехоламинового индекса (VIS) и концентрации лактата в крови для оценки вероятности летального исхода у детей с септическим шоком на фоне заместительной почечной терапии

Статистически значимыми факторами, свидетельствующими о высокой вероятности летального исхода, были оценка по шкале SOFA 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 (таблица 2).

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 ($p=0,046$).

Таблица 2 – 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 SOFA	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 SOFA более 11 баллов (рисунок 11) можно рассматривать как абсолютное показание для незамедлительной экстракорпоральной гемокоррекции уже на момент поступления пациента в ОПИТ.

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

При ЭГК с использованием полимиксина оценки по шкалам PRISM-3 и SOFA, а также величина VIS индекса не являются прогностически значимыми для оценки вероятности летального исхода, поскольку у пациентов I и II групп она 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, Раннее начало экстракорпоральной гемокоррекции с применением полимиксиновой гемоперфузии 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.

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 SOFA > 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, SOFA, 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.

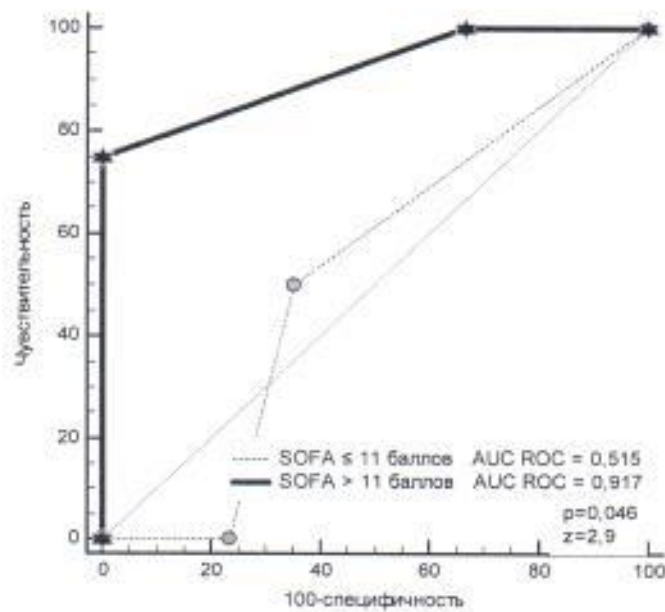


Рисунок 11 – Влияние сроков начала экстракорпоральной гемокоррекции на исход в зависимости от оценки по шкале SOFA

ВЫВОДЫ

1. При использовании продленной вено-венозной гемодиализации 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 SOFA 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 paO_2/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. Шкала SOFA, шкала 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. Лабораторным подтверждением необходимости включения в терапию полимиксиновой гемоперфузии является показатели ЕАА превышающие 0,6 у.е. При отсутствии возможности проведения теста ЕАА, показанием к проведению полимиксиновой гемоперфузии является подозрение на грамотрицательную этиологию септического шока.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Середняков К.В., Лобзин Ю.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в терапии септического шока менингококковой этиологии у детей. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.- 2019.- Т. – 9, № 2. – С.35-41.
2. Лобзин Ю.В., Музуров А.Л., Середняков К.В., Попа А.В., Кварацхелия М.В., Абасеева Т.Ю., Панкратенко Т.Е. Сорбционные и диализные технологии экстракорпоральной гемокоррекции в терапии критических состояний у детей. // Анестезиология и реаниматология. – 2020. -№ 5. – С. 56-62.
3. Александрович Ю.С., Середняков К.В., Пшениснов К.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии септического шока у детей. Анестезиология и реаниматология.// - 2021. - № 4. – С. 110-117.
4. Ермоленко К.Ю., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Конев А.И., Середняков К.В., Александрович И.В., Дитковская Л.В., Павловская Е.Ю. Оценка эффективности использования прогностических шкал у детей с нейроинфекциями. //Инфекционные болезни.- 2021. – Т.19, № 2 – С. 76-82.
5. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Середняков К.В. Способ лечения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности. Патент №RU 2712050; Патент Республики Казахстан №KZ 35137

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
 АлАТ – аминотрансфераза
 АсАТ – аспартатаминотрансфераза
 ВЭБ – водно-электролитный баланс
 ГД – гемодиализ
 ГДФ – гемодиофильтрация
 ГФ – гемофильтрация
 ГФМИ – генерализованная форма менингококковой инфекции
 ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
 ЗПТ – заместительная почечная терапия
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИЛ – интерлейкин
 ИО – индекс оксигенации
 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 гемодиофильтрация
 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
 ЭКД – экстракорпоральная детоксикация
 ЕАА-тест – тест определения активности эндотоксина
 ВЕ – избыток/дефицит оснований
 FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси
 PaCO_2 – напряжение углекислого газа в артериальной крови
 PaO_2 – напряжение кислорода в артериальной крови
 РСТ – прокальцитонин
 PetCO_2 – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха
 SaO_2 – насыщение кислородом артериальной крови
 SvO_2 – насыщение кислородом венозной крови