

46. Krasnodembskaya A., Samarani G., Song Y., Zhuo H., Su X., Lee J.W. et al. Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2012; 302: L1003–13.
47. Hall S.R., Tsoyi K., Ith B., Padera R.F., Lederer J.A., Wang Z. et al. Mesenchymal Stromal Cells Improve Survival During Sepsis in the Absence of Heme Oxygenase-1: The Importance of Neutrophils Stem Cells. 2013; 31 (2): 397–407.
48. Lalu M.M., McIntyre L., Lamontagne F., Bains J., Mei S.H.J., Fergusson D. et al. Systematic Review And Meta-Analysis Of Mesenchymal Stromal Cells In Pre-Clinical Models Of Septic Shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; A2215, www.atsjournals.org
49. Luo C.J., Zhang F.J., Zhang L., Geng Y.Q., Li Q.G., Hong Q. et al. Mesenchymal stem cells ameliorate sepsis-associated acute kidney injury in mice. *Shock.* 2014; 41 (2): 123–9.
50. Xu J., Woods C.R., Mora A.L., Joodi R., Brigham K.L., Iyer S., Rojas M. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293 (1): L131–41.
51. Gonzalez-Rey E., Anderson P., Gonzalez M.A., Rico L., Buscher D., Delgado M. et al. Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut.* 2009; 58: 929–39.
52. Krasnodembskaya A., Song Y., Fang X., Gupta N., Serikov V., Lee J.W., Matthay M.A. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells.* 2010; 28: 2229–38.
53. Wang J., Wakeham J., Harkness R., Xing Z. Macrophages are a significant source of type 1 cytokines during mycobacterial infection. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 1023–9.
54. Cassatella M.A. The neutrophil: one of the cellular targets of interleukin-10. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 1998; 28: 148–61.
55. Crisostomo P.R., Wang M., Herring C.M., Morrell E.D., Seshadri P., Meldrum K.K., Meldrum D.R. Sex dimorphisms in activated mesenchymal stem cell function. *Shock.* 2006; 26 (6): 571–4.
56. Ringden O., Le Blanc K. Mesenchymal stem cells for treatment of acute and chronic graft-versus-host disease, tissue toxicity and hemorrhages. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2011; 24 (1): 65–72.
57. Mei S.H., Haitzma J.J., Dos Santos C.C., Deng Y., Lai P.F., Slutsky A.S. et al. Mesenchymal Stem Cells Reduce Inflammation while Enhancing Bacterial Clearance and Improving Survival in Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (8): 1047–5.
58. Weil B.R., Herrmann J.L., Abarbanell A.M., Manukyan M.C., Poynter J.A., Meldrum D.R. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells is associated with improved myocardial function during endotoxemia. *Shock.* 2011; 36: 235–41.
59. Yagi H., Soto-Gutierrez A., Kitagawa Y. et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells attenuate organ injury induced by LPS and burn. *Cell. Transplant.* 2010; 19: 823.
60. Manukyan M.C., Weil B.R., Wang Y. et al. Female stem cells are superior to males in preserving myocardial function following endotoxemia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 300: R1506.

Received. Поступила 18.04.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-001.36-02:616.94]-085.381.015.2:615.246.2]-07

Хорошилов С.Е.<sup>1,2</sup>, Никулин А.В.<sup>1,2</sup>, Бажина Е.С.<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ НА ТКАНЕВУЮ ПЕРФУЗИЮ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Москва; <sup>2</sup>ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко Минобороны России, Москва

Цель исследования – улучшить результаты лечения абдоминального сепсиса путем комплексного применения экстракорпоральных методов лечения под контролем тканевой перфузии. Материал и методы. Обследованы 15 больных абдоминальным сепсисом, у которых диагностирован септический шок. Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 7 больных без ОПН, которым выполняли сорбцию липополисахарида. Во 2-ю группу включили 8 больных с ОПН, которым выполнялась продленная гемодиафильтрация независимо от уровня продуктов азотистого обмена с целью купирования системного воспалительного ответа. Динамический мониторинг тканевой перфузии проводился методами доплеровской флоуметрии. Результаты. По данным ультразвуковой высокочастотной доплерографии у всех больных с абдоминальным сепсисом регистрируются выраженные нарушения периферического кровообращения, что проявлялось снижением линейных и объемных скоростных показателей кровотока. В результате экстракорпоральной детоксикации улучшились показатели тканевой перфузии. Проведение селективной гемосорбции эндотоксина и гемодиафильтрации оказывает существенный стабилизирующий эффект на доплерографические показатели микроциркуляции: средняя скорость объемного кровотока увеличивалась в 4,5 раза, конечная диастолическая скорость линейного кровотока – на 85%, индекс периферического сопротивления снижался в среднем в 2,8 раза. Мониторинг доплерографических показателей тканевой перфузии позволяет непосредственно отслеживать эффективность экстракорпоральной детоксикации, дополняя данные мониторинга системной гемодинамики. Заключение. Своевременное применение методов экстракорпоральной детоксикации при абдоминальном сепсисе позволяет улучшить тканевую перфузию.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис; экстракорпоральная детоксикация; тканевая перфузия; высокочастотная ультразвуковая доплерография.

Для цитирования: *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (5): 65-67.

## INFLUENCE OF EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION METHODS ON TISSUE PERFUSION IN SEPTIC SHOCK

Khoroshilov S.E.<sup>1,2</sup>, Nikulin A.V.<sup>1,2</sup>, Bazhina E.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow; <sup>2</sup> Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of defense of the Russian Federation, Moscow

Objective: To improve the results of abdominal sepsis treatment by comprehensive application of extracorporeal detoxification methods controlled by tissue perfusion. Subject and methods: Fifteen patients with abdominal sepsis were examined, septic shock was diagnosed to all of them. Patients were divided into two groups. The first group (n=7) consists of patients with acute renal failure, who had undergone adsorption of Lipopolysaccharide. The second group (n=8) consists of patients with acute renal failure, who had undergone prolonged hemofiltration regardless of the products of nitrogen metabolism level to terminate systemic inflammatory response. Dynamic monitoring of tissue perfusion was performed using Doppler ultrasound flowmeter methods. Results: According to high frequency Doppler ultrasound results all the patients with abdominal sepsis have significant peripheral circulatory disorders maintaining in volumetric and linear blood flow velocity reduction. As a result of application extracorporeal detoxification methods indexes of tissue perfusion were improved. Performance of selective endotoxine hemosorbition and hemofiltration provides substan-

tially stabilizing effect on Doppler microcirculation indexes: average volumetric blood flow velocity ( $Q_{am}$ ) increased 4,5 times, end-diastolic linear blood flow velocity ( $V_{akd}$ ) – increased to 85%, peripheral resistance index (RI) reduced 2,8 times. Doppler tissue perfusion indexes monitoring allows directly monitor extracorporeal detoxification methods effectiveness, supplementing system hemodynamic monitoring data. Conclusion: Timely application extracorporeal detoxification methods in abdominal sepsis can improve tissue perfusion.

Key words: abdominal sepsis, extracorporeal detoxification, tissue perfusion, high frequency Doppler ultrasound.

Citation: Anesteziologiya i reanimatologiya. 2015; 60 (5): 65-67. (in Russ.)

Абдоминальный сепсис (АС) – одна из самых сложных проблем современной медицины, актуальность которой определяется большим количеством больных, высокой летальностью (40% при тяжелом сепсисе и 63% при септическом шоке) и большими экономическими затратами на лечение [1].

Основным источником эндогенной интоксикации при АС является желудочно-кишечный тракт. Иницирующим звеном патогенеза АС является попадание в кровоток фрагментов оболочки грамотрицательных бактерий, по химической структуре относящихся к липополисахаридам [2]. Высвобождение эндотоксина происходит при разрушении стенок бактерий. Попадание эндотоксина в кровеносное русло сопровождается нарушениями микроциркуляции: увеличивается проницаемость сосудистой стенки, развивается распространенное повреждение клеток эндотелия [3]. Рост капиллярной проницаемости, ведущий к потере жидкой части крови в интерстициальный сектор внеклеточного пространства с развитием гиповолемии и гипоперфузии органов и тканей, затрудняет транспорт кислорода и в конечном итоге приводит к формированию полиорганной недостаточности [4].

Одним из возможных подходов в лечении сепсиса и септического шока может быть применение экстракорпоральных методов, нацеленных на селективное удаление эндотоксина путем гемосорбции. Однако элиминация эндотоксина из циркулирующей крови при уже запущенном каскаде воспалительных реакций не приведет к полному регрессу системного воспалительного ответа (СВО), поскольку присутствующие в крови цитокины продолжают поддерживать воспалительную реакцию организма [5, 6].

Вместе с тем отсутствие исследований микроциркуляторного русла в ответ на детоксикационное воздействие экстракорпоральных методов лечения требует изучения для наиболее эффективного воздействия на тканевую перфузию и улучшение микроциркуляции при септическом шоке [7, 8].

**Материал и методы.** Проведен анализ лечения 15 больных с АС и септическим шоком. В исследование включены лица моложе 60 лет, у которых отсутствовали гемодинамически значимые стенозы магистральных артерий верхних конечностей и клинические проявления ИБС в анамнезе (ангинозные боли, недостаточность кровообращения, нарушения сердечного ритма сердца). Выраженный атеросклеротический процесс сам по себе значительно ухудшает показатели микрогемодинамики, а ИБС приводит к снижению сердечного выброса, что уменьшает репрезентативность получаемых данных. У всех больных выявлен тяжелый сепсис или септический шок. При диагностике ориентировались на расширенные клинико-лабораторные признаки сепсиса, позволяющие объективно оценить тяжесть состояния, в том числе при невыявленном источнике инфекции. Тяжесть состояния больных, оцениваемая по шкале APACHE II, к началу экстракорпорального лечения составляла 21,8±2,9 балла. По шкале SOFA тяжесть состояния больных исходно была в среднем равна 11,3±2,7 балла.

Ранняя диагностика сепсиса предусматривала определение прокальцитонина (> 2 нг/мл) у всех больных, что позволяло уточнить бактериальное происхождение СВО.

Лечение предусматривало стабилизацию гемодинамики введением норадреналина в дозе 260±19 нг/кг/мин, системную антибактериальную терапию, защиту желудочно-кишечного тракта и пр. в соответствии с рекомендательным протоколом Surviving Sepsis Campaign (2012).

Состояние больных к началу исследования было крайне тяжелым, что было обусловлено развитием АС и септического шока.

Семи больным с сепсисом без признаков ОПН (согласно критериям RIFLE) проводилась селективная гемоперфузия адсорбером AltecoLPS-Adsorber (Lund, Швеция) на гемопроцессоре Hospel BSM-21sc. Восемью больным с неолитической ОПН выполнялась

гемодиализация (ГДФ) в интермиттирующем режиме. Использовались гемофильтры AV1000S и EMIc<sub>2</sub> на аппаратах искусственной почки Fresenius 4008 H и B. Braun Dialog+ с кровотоком 220 мл/мин и дозой замещения 55 мл/кг/ч без ультрафильтрации. Продолжительность ГДФ составила 8 ч. Антикоагуляция проводилась продленной инфузией гепарина в дозе 500–1000 ЕД в час под контролем АЧТВ для достижения целевых значений 80–100 с.

Проводился неинвазивный мониторинг гемодинамики. Микроциркуляция изучалась методом ультразвуковой флоуметрии, основанной на эффекте Доплера с использованием волны 660 нм, так как данная длина волны позволяет работать в зоне микроциркуляторного кровотока, определяя такие характеристики, как линейную и объемную скорости кровотока по срезу изучаемой ткани. Исследование микроциркуляции проводилось методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на отечественном аппарате доплерографе ММ-Д-К (Минимакс-доплер-К), ООО СП “Минимакс”, Санкт-Петербург (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00810 от 18 сентября 2007 г.) с определением показателей микроциркуляции на ногтевом валике среднего пальца кисти. В процессе лечения (исходно, во время детоксикации и через 2 ч после ее окончания) оценивали состояние тканевой перфузии. Прибор позволяет оценить изменения перфузии тканей (жидкостный обмен), когда в области УЗ-сканирования не лежат сосуды диаметром более 1 мм, для чего использовали непрерывный высокочастотный ультразвуковой датчик 20–25 МГц.

Спектрограммы анализировали по качественным и количественным характеристикам.

Оценивали регистрируемые прибором: *скоростные показатели кровотока*:  $V_{as}$  – максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости;  $V_{am}$  – средняя скорость по кривой средней скорости;  $V_{akd}$  – конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости; *показатели объемного кровотока*:  $Q_{am}$  – средняя скорость объемного кровотока по кривой средней скорости (мл/сек/см<sup>2</sup>); RI – индекс периферического сопротивления, или индекс Пурсело, отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения. Измеряется в условных единицах и рассчитывается по формуле:

$$(RI) = (V_s - V_d)/V_s,$$

где  $V_s$  – максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости (огibaющей) в см/с,  $V_d$  – конечная диастолическая скорость по кривой максимальной скорости в см/с.

При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового было принято значение  $p < 0,05$ . Характеристики показателей в группах описывались в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение. Статистическая обработка материала проведена с использованием программного обеспечения BioStat 2010.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Влияние селективной гемосорбции эндотоксина на тканевую перфузию.

При сравнении средних значений тканевой перфузии выявлено, что показатели линейных скоростей кровотока, как и показатели объемной скорости кровотока  $Q_{am}$ , были существенно ниже нормы.

После проведения гемосорбции линейные показатели скорости кровотока увеличились (табл. 1), также происходило увеличение  $Q_{am}$  на фоне некоторого снижения RI.

Таблица 1

**Изменение показателей тканевой перфузии в результате селективной гемосорбции**

Показатель	Исходные значения	На 120-й минуте гемосорбции	Через 120 мин после реинфузии крови
$V_{as}$ , см/с	1,62±0,37	1,85±0,4	1,92±0,45*
$V_{am}$ , см/с	0,15±0,04	0,37±0,1*	0,44±0,14*
$V_{akd}$ , см/с	0,20±0,05	0,3±0,07	0,34±0,12*
$Q_{am}$ , мл/с/см <sup>2</sup>	0,12±0,003	0,25±0,07*	0,41±0,016*
RI, усл. ед.	0,99±0,19	0,87±0,15	0,69±0,15*

Примечание. \* – достоверность различий в сравнении с исходными значениями ( $p < 0,05$ ) – здесь и в табл. 2.

**Информация для контакта:**

Хорошилов Сергей Евгеньевич

**Correspondence to:**

Khoroshilov Sergey; e-mail: intensive@list.ru

Таблица 2

## Изменение показателей тканевой перфузии в результате ГДФ

Показатель	Исходные значения	На 120-й минуте ГДФ	Через 120 мин после реинфузии крови
$V_{as}$ , см/с	1,67±0,34	1,65±0,34	2,14±0,43
$V_{am}$ , см/с	0,19±0,025	0,40±0,09*	1,12±0,54**
$V_{akt}$ , см/с	0,22±0,06	0,27±0,05	0,45±0,12*
$Q_{am}$ , мл/с/см <sup>3</sup>	0,11±0,007	0,23±0,014	0,59±0,016*
RI, усл. ед.	1,4±0,20	0,86±0,21	0,44±0,09**

Примечание. \*\* – достоверность различий в сравнении с гемосорбцией ( $p < 0,05$ ).

В процессе лечения происходила нормализация спектральной картины периферического кровотока, т. е. преобладающей в начале лечения венозный компонент постепенно заменялся артериальным. Изменение спектральной картины можно объяснить исчезновением патологического артериоло-венолярного шунтирования к концу гемосорбции, этим же вызвано увеличение объемной скорости и рост линейных скоростей кровотока, а также уменьшение RI.

Качественная характеристика кривой скорости доплерограммы в норме меняется в зависимости от вида и калибра сосуда. Крупная артерия дает остропиковую форму кривой (быстрая систола сердечных сокращений) и более пологую кривую диастолической скорости кровотока. Чем меньше артериальный сосуд, тем более пологий диастолический спуск и менее острую вершину максимума систолической скорости имела доплерограмма. Смешанный кровоток (при отсутствии дифференцировки сосудов микроциркуляции) характеризовался волнообразной картиной окрашенного спектра без острых пиков. Распределение цвета в доплерограмме – от ярко красного через оранжевый до светло-желтого, почти белого на изолинии зависело от степени снижения периферического кровотока. При этом регистрировалась картина интегральной по срезу скоростной характеристики жидкостного обмена в ткани – тканевой перфузии. Измерения проводили под углом 60°, так как при таком расположении луча датчика по отношению к тканям достигался максимальный по звуку и амплитуде сигнал. В результате огибающая кривая имела сглаженный, пульсирующий вид, цветовой спектр был смешанный артериовенозный.

*Влияние гемодиализа на тканевую перфузию при септическом шоке*

Исходные значения показателей тканевой перфузии между группами больных не различались. Было выявлено, что у больных под влиянием ГДФ показатели линейной скорости кровотока к концу 2-го часа ГДФ не изменялись (табл. 2). Напротив,  $Q_{am}$  во время ГДФ несколько увеличился. Показатель RI, наоборот, значительно снизился по сравнению с исходным значением. В то же время после прекращения ГДФ отмечен статистически значимый рост  $Q_{am}$  в сравнении с исходным значением наряду с существенным ростом линейных скоростей кровотока.

В начале (как правило, в первые 30 мин ГДФ) лечения переходящая артериальная гипотензия требовала временно увеличить дозу вазопрессорной поддержки. После адаптации больного к

экстракорпоральной циркуляции регистрируется позитивное влияние ГДФ на периферический кровоток (см. табл. 2), которое сохранялось на протяжении суток при условии, что адекватно выполнены необходимые дренирующие хирургические вмешательства, направленные на устранение источника инфекции.

Метод ультразвуковой флуометрии позволил оценить тонус микрососудов на основе амплитуды микрокровотока, обусловленной сокращением мышечной стенки сосуда и диаметром просвета сосудов. Показатель шунтирования можно оценить благодаря пространственной локализации воздействий нейрогенного механизма (мишенью являются артериолы и артериальный участок шунта) и миогенного механизма (мишень – прекапилляры).

Необходимо отметить сопоставимое воздействие как сорбции, так и ГДФ на периферический кровоток. При селективной гемосорбции улучшение тканевой перфузии наступает быстрее, однако после ГДФ лечебный эффект оказывался более стойким и сохранялся дольше, причем реакция микроциркуляторного русла опережала стабилизацию показателей системной гемодинамики.

### Заключение

Представленные в работе данные подтверждают наличие выраженных расстройств тканевой перфузии при септическом шоке. Они характеризуются снижением показателей линейной и объемной скоростей кровотока соответственно тяжести состояния больных, что подтверждает положение о наличии артериоло-венолярного шунтирования при септическом шоке.

При анализе результатов лечения септического шока методами экстракорпоральной детоксикации выявлено, что одним из механизмов положительного воздействия эфферентного лечения является улучшение тканевой перфузии, которую можно использовать как в качестве критерия эффективности лечебного воздействия. Поэтому в оценке лечебного эффекта различных методов лечения, в том числе и экстракорпоральных, должна быть оценка показателей микроциркуляции объективными методами.

### REFERENCES. \* ЛИТЕРАТУРА

1. Delinger R.P., Levi M.M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 2: 580–637.
2. Опарина О.Н. Биологические свойства эндотоксина, полученного из грамотрицательных кишечных бактерий. *Современные научные исследования и инновации.* 2014; 1: 12–4. (in Russian)
3. Marshall J.C. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis. *Contrib. Nephrol.* 2010; 167: 1–13.
4. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (Suppl. 5): S229–34.
5. Yaroustovsky M.B., Gelfand B.R., Popok Z. et al. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis. *Crit. Care.* 2008; 12: 455.
6. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferent treatment for critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya.* 2012; 8 (4): 30–41. (in Russian)
7. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit. Care Med.* 2005; 9 (Suppl. 4): S13–9.
8. Sakr Y., Dubois M. J., De Backer D., Creteur J., Vincent J.L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 1825–31.

\* \* \*

- \*2. Опарина О.Н. Биологические свойства эндотоксина кишечной микрофлоры. *Современные научные исследования и инновации.* 2014; 1: 12–4.
- \*6. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (4): 30–41.

Received. Поступила 25.04.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.94-085.38.015.2:615.246.2

Якубцевич Р.Э., Предко В.А., Спас В.В., Савостьяник С.А.

## МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОДУКТЫ МИКРОБНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

УО Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230000, Гродно

*Сепсис – это заболевание с высокой смертностью, связанное с взаимодействием организма человека с инфекцией и нарушением гомеостаза. Вмешательство продуктов микробного метаболизма в биохимические процессы убедительно представляется при наличии обширного очага инфекции. Однако данные по изучению интеграции микробного и человеческого метаболизма у пациентов с сепсисом описаны в единичных работах. В исследовании изучали уровень индола у здоровых людей и с сепсисом. В результате оказалось, что у пациентов*