

Рекомендовано  
Экспертным советом  
РГП на ПХВ «Республиканский центр  
развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «30» сентября 2015 года  
Протокол № 10

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ОПЕРАТИВНОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ЭКСТРОКОРПОРАЛЬНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЕ ГРАММ - НЕГАТИВНОГО СЕПСИСА**

### **I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

**1. Название протокола:** Экстрокорпоральный метод лечение Грамм – негативного сепсиса.

**2. Код протокола:**

**3. Код(ы) МКБ-10:**

P36 – Бактериальный сепсис новорожденных

P36.4 – Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой (*Escherichiacoli*)

P36.8 – Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами

A40 – Сепсис

A41.8 – Септицемия уточненная

**4. Сокращения, используемые в протоколе:**

АЧТВ	– активированное частичное тромбопластированное время
Ht	– гематокрит
IL	– б интерлейкин
LAL – тест	– лимулюсамёбоцитный лизатный тест (активность эндотоксина)
PiCCO	– PulseContourCardiacOutput (Непрерывное измерение сердечного выброса с помощью анализа формы пульсовой волны)
SaO <sub>2</sub>	– насыщение крови кислородом
SOFA	– TheSepsis-relatedOrganFailureAssessment (Шкала обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом)
TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6	– противовоспалительные цитокины
АД ср	– среднее артериальное давление
АИК	– Аппарат искусственного кровообращения
АЛТ	– аланинаминотрансферилаза
АСТ	– Аспартатаминотрансферилаза
АТ –III	– Антитромбин

Б/х крови	– биохимия крови
ЕАА	– анализ активности эндотоксина
КОС	– кислотно-основное состояние
КЩС	– кислотно – щелочное состояние крови
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПС	– липополисахарид
ММГ	– модуль массообменный для гемосорбции
МНО	– международное нормализованное отношение
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
СРБ	– С реактивный белок
ФВ	– фракция выброса
ЭКГ	– электрокардиография
ЭКМО	– Экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭХО-КГ	– эхокардиография

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: дети и взрослые.

7. Пользователи протокола: анестезиологи-реаниматологи, перфузиологи, эфферентологи.

## II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

### Классы рекомендаций:

Класс I – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны

Класс II – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс IIa – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс IIb – польза / эффективность менее убедительны

Класс III – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/ неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки,

	результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

## 8. Определение:

**Экстракорпоральный метод лечения Грамм – негативного сепсиса** - это экстракорпоральное очищение крови сорбционными технологиями, в частности липополисахарид-адсорбция. Данный метод обладает способностью удалять из крови циркулирующий эндотоксин, предотвращая развитие каскада воспалительных реакций. Эта технология особенно эффективна для лечения грамм-негативного сепсиса, вызванного *Escherichiaspp.*, *Klebsiellaspp.*, *Proteusspp.*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Enterobacterspp.* etc.

## 9. Классификация: нет

## 10. Цель проведения процедуры/ вмешательства:

- снижение концентрации прокальцитонина и цитокинов;
- стабилизация гемодинамики;
- нормализация кислородно-транспортной функции крови;
- восстановление иммунного равновесия;
- профилактика развития полиорганной недостаточности.

## 11. Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства:

### 11.1 Показания к процедуре/ вмешательству:

- клинические признаки септического шока;
- лабораторно подтвержденная эндотоксемия;
- грамтрицательная бактериальная инфекция;
- лабораторные признаки тяжёлого сепсиса.

### 11.2 Противопоказания к процедуре/ вмешательству:

- несанированный очаг инфекции;
- продолжающееся кровотечение;
- гиперчувствительность к полимиксину В;
- тяжесть состояния по шкале APACHE II выше 32 баллов;

- ФВ ЛЖ < 30% или сердечный индекс < 2,0 л/мин/м<sup>2</sup>;
- АД ср < 65mm.Hg при условии зависимости от больших доз катехоламинов.
- наличие инкурабельной патологии.

## **12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:**

### **12.1 Перечень основных диагностических мероприятий:**

#### **Перечень обязательных исследований проводимые на всех этапах:**

1 – этап до начала 1-й процедуры, последующие 3 этапа через каждые 24 часа.

- термометрия;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- показатели коагулограммы;
- биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза, общий белок, альбумин);
- микробиологическое исследование биологических сред;
- прокальцитонин тест;
- определение С – реактивного белка;
- концентрация эндотоксина (LAL-тест, Cambrex, USA);
- ЭКГ;
- ЭХО-КГ;
- рентгенография органов грудной клетки.

#### **Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

- Гемодинамические параметры: непрерывное измерение сердечного выброса с помощью анализа формы пульсовой волны;
- Измерение внутригрудного объема крови (ВГОК), который является волюметрическим показателем преднагрузки на сердце;
- Измерение постнагрузки на сердце (артериальное давление и системное сосудистое сопротивление);
- Измерение внесосудистой воды легких (ВСВЛ). Повышение данного показателя свидетельствует о накоплении жидкости в интерстиции легких и позволяет диагностировать отек легких;
- Вариабельность ударного объема (ВУО). Данный индекс является динамическим индикатором чувствительности сердца на объемную нагрузку (применим только в условиях ИВЛ);
- Концентрация противовоспалительных цитокинов.

## **13. Требования к проведению процедуры/вмешательства:**

Меры безопасности и противоэпидемический режим согласно Санитарным правилам «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения», утвержденным постановлением Правительства Республики Казахстан от 17 января 2012 года №87.

#### **Техническое обеспечение:**

- роликовый насос;
- аппарат искусственного кровообращения (АИК);
- аппарат гемодиализа;
- аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО);
- монитор для контроля гемодинамики;
- аппарат искусственной вентиляции легких;
- двухпросветные катетеры;
- центрифужный насос и система магистралей;
- канюли для канюляции центральных или периферических сосудов;
- оксигенатор;
- теплообменник, газовый смеситель, датчики – детекторы воздушных пузырей, давления, потока.

#### **14. Требование к подготовке пациента:**

- подготовка кожного покрова непосредственно перед процедурой (бритье подмышечных впадин, передней поверхности грудной полости и живота, паховых областей);
- установка внутрисосудистых катетеров;
- коррекция функциональных систем крови: восполнение объема циркулирующей жидкости, гемодилюция (снижение гематокритного числа до 0,3 л/л), улучшение реологических свойств крови (введение дезагрегантов и реокорректоров: пентоксифиллин – 1,0-3,0 мг/кг массы, гидроксэтилкрахмал - 10-20 мл/кг массы и др.), устранение электролитного дисбаланса;
- у больных с печеночной недостаточностью любого генеза для повышения антитромбинового потенциала организма показано переливание одногруппной свежезамороженной плазмы (3-5 мл/кг массы);
- за 10 мин до начала гемосорбции больному вводится гепарин в дозе 0,5-1,0 мг/кг массы;
- седация: мидазолам 0,2-0,4 мг/кг в/в, Диазепам 0,3-0,5 мг/кг в/в; пропофол 4-7 мг/кг/ч;
- анальгезия: фентанил 5 мкг/кг/ч.

#### **15. Методика проведения процедуры/вмешательства:**

##### **Подготовка сорбента.**

Перед гемосорбцией производят внешний осмотр ММГ с гемосорбентом: соответствие показателей этикетки настоящей инструкции, целостность модуля. Процедуры проводятся с использованием перфузионной системы или аппарата для гемодиализа.

Заполнение экстракорпорального контура адсорбера производится 500 мл 0,9% раствором натрия хлорида. При заполнении экстракорпорального контура аппарата для гемодиализа, картридж промывается 4000 мл 0,9% раствора натрия хлорида с последующим заполнением 500 мл физиологического раствора с добавлением 2000 ЕД гепарина (для взрослых) или 500 ЕД гепарина на 250 мл физиологического раствора (для детей). Скорость кровотока поддерживается в пределах 100–150

мл/мин. В качестве антикоагулянта применяется гепарин, доза которого подбирается **индивидуально** для каждого больного, в зависимости от исходного состояния свертывающей системы крови и показателей активированного времени свертывания до и во время процедуры. В среднем доза гепарина составляет 4–10 Ед/кг/ч, с целью поддержания времени свертывания крови в пределах 180–200 с. Общий объем перфузии - не менее 1,0 ОЦК.

Учитывая возможность тромбирования экстракорпорального контура, на этапе подготовки процедуры селективной ЛПС-адсорбции, необходимо соблюдение протокола заполнения и промывки сорбентов гепаринизированным раствором, при проведении процедуры поддерживать активированное время свертывания в пределах 180-240 сек.

Скорость кровотока через сорбент для эффективной элиминации эндотоксина должна составлять 80-120 мл/мин, а длительность процедуры не должна быть менее 120 минут.

У больных с ОПН целесообразно сочетанное применение процедуры высокообъемной гемодиализации и селективной ЛПС-адсорбции.

В данном случае возможно увеличение скорости кровотока до 150 мл/мин. Процедура проводится в режиме предилуции со скоростью замещающего раствора 100-150 мл/мин и скоростью диализирующего раствора 500 мл/мин. Длительность процедуры при сочетанном применении высокообъемной гемодиализации и селективной ЛПС-адсорбции может быть увеличена до 240 минут.

#### 16. Индикаторы эффективности процедуры:

- снижение уровня прокальцитонина до 0,5-< 2нг/мл (нанограмм/миллилитр). снижение или нормализация температуры;
- уменьшение частоты сердечных сокращений до 90 уд/мин или ≤100 уд/мин (взрослые), до 140 – 120 (у детей);
- уменьшение частоты дыхания или перевод с ИВЛ на спонтанное дыхание;
- снижение СРБ;
- снижение или нормализация количества лейкоцитов с уменьшением количества незрелых форм;
- повышение показателей уровня среднего АД (среднего артериального давления) с 60-65 мм Нг до 90-100 мм Нг(взрослые) с 30 – 50 до 60 – 80(дети);
- нормализация гемодинамических показателей:

**Таблица №1.[15]**

Оценка	Показатель	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Оксигенация	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , ммрт.ст.	<400	<300	<200	<100
Коагуляция	Тромбоциты	<150•10 <sup>9</sup> /л	<100•10 <sup>9</sup> /л	<50•10 <sup>9</sup> /л	<20•10 <sup>9</sup> /л
Печень	Билирубин, мг/дл, мкмоль/л	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12 (>204)
Сердечно-сосудистая	Гипотензия или степень	САД<70 мм рт.ст.	Допамин ≤	Допамин>5 (мг*кг*мин) или	Допамин>15 (мг*кг*мин) или

система	инотропной поддержки		5(мг*кг*мин)	адреналин <0,1 (мг*кг*мин) или норадреналин < 0,1 (мг*кг*мин)	адреналин >0,1 (мг*кг*мин) норадреналин >0,1 (мг*кг*мин)
ЦНС	Показатель по шкале комы Glasgow, в баллах	13-14	10-12	6-9	<6
Почки	Креатинин, мг/дл, мкмоль/л. Возможна олигурия	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) или <500 мл мочи/сут	> 5,0 (> 440) или <200 мл мочи/сут

Дисфункция каждого органа (системы) оценивается отдельно, в динамике, ежедневно, на фоне интенсивной терапии.

### III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

#### 17. Список разработчиков протокола:

- 1) Ибраев Талгат Ергалиевич – АО «Национальный научный кардиохирургический центр», заведующий детским отделением анестезиологии и реанимации интенсивной терапии, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории.
- 2) Юдакова Елена Юрьевна – АО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач анестезиолог-реаниматолог детским отделением анестезиологии и реанимации интенсивной терапии.
- 3) Друщенко Оксана Александровна – АО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач анестезиолог-реаниматолог детским отделением анестезиологии и реанимации интенсивной терапии.
- 4) Тулеутаева Райхан Есенжановна – кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей», заведующая курсом клинической фармакологии, врач – клинический фармаколог.

**18. Конфликт интересов:** отсутствует.

**19. Рецензент:** Разумов Сергей Александрович – кандидат медицинских наук АО «Медицинский университет Астана» доцент кафедры детской анестезиологии-реаниматологии.

**20. Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

#### 21. Список использованной литературы:

- 1) Riedermann NC, Murray H, Kellum JA. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill. Nat Med. 2003;9 (5), 517-524
- 2) Raghfan M, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2006, Edt. by J.L. Vincent, p.68-75

- 3) Гельфанд Б.Р., Руднов В. А., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б., Звягин А. А., Ярошецкий А. И., Романовский Ю. Я. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. Инфекции в хирургии 2004, т.2, №2, 2-17.
- 4) Siegel JP, Assessing the Use of Activated Protein C in the Treatment of Severe Sepsis New Engl J Med 2002, 347: 1030-1034
- 5) Angus D.C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. CritCareMed 2001; 29 (7): 1303-10
- 6) Pierre L, Blomqvist S, Ljunggren L, Steen S. Новые медицинские технологии для снижения уровня LPS при экспериментальной эндотоксемии. V международная конференция "Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии" Москва, 2006, стр.31-32;
- 7) Yarovostovsky MB, Gelfand B, Popok Z, Abramyan M, Nazarova E, Yakovleva I, Popov DA, Plyushtch M. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis. Critcare 2008,12 (Suppl 2), page-178.
- 8) Руднов В.А. Современное клиническое значение синегнойной инфекции и возможности ее терапии у пациентов отделений реанимации // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — №6. — С. 170–177.
- 9) 9. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний / М.: Медицина, 1994.
- 10) Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии: пособие для врачей // Клин. микробиол., антимикробная химиотер. — 2002. — № 4. — С. 379–390.
- 11) Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких /Л.: Медицина, 1987. — 168 с.
- 12) Ярустовский М. Б. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина (ЕАА) при комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после операций на сердце и сосудах. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Плющ М. Г., Назарова Е. И., Ступченко О.С., Самсонова Н. Н. // Бюллетень НЦ ССХ им. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010 г. - т.11 - №3 - С.146
- 13) Ярустовский М. Б. Селективная гемоперфузия в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока у кардиохирургических больных. / Ярустовский М. Б., Абрамян М. В., Попок З.В., Назарова Е. И., Попов Д. А., Ступченко О.С., Плющ М. Г. // Бюллетень НЦ ССХ им. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010г. - т.11 - №3 С.139
- 14) Самсонова Н. Н. Современные аспекты в лабораторной диагностике сепсиса у кардиохирургических больных. / Самсонова Н. Н., Плющ М. Г., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Фокина Н.С., Ярустовский
- 15) Vincent J.L. et al., 1969 Шкала SOFA
- 16) Кирковский В.В., Ровдо И.М., Голубович В.П. и др. // Сб. м-лов 5-й междунар. конф. «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». - М., 2006. - С.
- 17) Мухоедова Т.В., Ломиворотов В.Н., Малов А.А. // Патол. кровообращения и кардиохирургия. - 2001. - № 3. - С. 2