

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК: [616.12-089:615.38]:616.61-001

МПК: А61В17/00, А61М1/34

Джабаева Нилуфар Амирбековна

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ С ВЫСОКИМ
РИСКОМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**

7М10101- «Медицина»

Диссертация на присуждение академической степени
магистра медицинских наук

Научный руководитель: к.м.н., заведующая кафедрой детской анестезиологии, интенсивной терапии и скорой неотложной помощи, Малтабарова Нурила Амангалиевна.

Научный консультант: к.м.н., заведующий лабораторией экстракорпоральной гемокоррекции КФ УМС «Национальный Научный кардиохирургический центр», Бекишев Болат Егинбаевич.

Астана, 2025 г.

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	2
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	3
ОБОЗНАЧЕНИЕ И СОКРАЩЕНИЯ	6
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	8
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	16
1.1 Эпидемиология и факторы риска развития кха - опп.....	16
1.2 Связь сввр с хирургической агрессией и искусственным кровообращением	20
1.3 Экстракорпоральные системы жизнеобеспечения	23
1.4 Гемоадсорбция как метод контроля цитокинового шторма.....	29
1.5 Заключение литературного обзора	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Характеристика исследуемых групп	41
2.2 Методы исследования.....	43
2.3 Сбор данных:	47
2.4 Статистический анализ.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	64
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	65
ПРИЛОЖЕНИЕ А	76
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	77

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации применены ссылки на следующие стандарты:

1. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК.
2. РИ-МУА-18-21. Рабочая инструкция. Требования к содержанию, оформлению и защите магистерской диссертации и проекта. Утвержденное решением Правления НАО «Медицинский университет Астана» №18 от 18 июня 2021 г.
3. Приказ об утверждении форм учетной документации в области здравоохранения, а также инструкций по их заполнению от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-175/2020.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) - является ключевым хирургическим методом лечения пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, не поддающейся медикаментозной терапии.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - представляет собой клинико-патофизиологический синдром, характеризующийся неспособностью сердечно-сосудистой системы обеспечить адекватную перфузию органов и тканей в соответствии с метаболическими потребностями организма, сначала при физической нагрузке, а в дальнейшем — и в состоянии покоя.

Фракция выброса (ФВ) – фракция выброса – показатель эффективности работы сердца, выраженный в проценте крови, выбрасываемой левым желудочком за один цикл сокращения.

Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) - международная база данных, предназначенная для систематизации и анализа клинических данных пациентов, получающих механическую поддержку кровообращения.

United Network Organ Sharing (UNOS) - *Объединенная сеть по обмену органами*

Left Ventricular Assist Device (LVAD) — механическое устройство, обеспечивающее вспомогательную поддержку насосной функции левого желудочка при тяжёлой сердечной недостаточности.

ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) — международное профессиональное сообщество, занимающееся вопросами трансплантации сердца и лёгких, а также механической поддержки кровообращения.

Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) — радикальный хирургический метод лечения терминальной сердечной недостаточности, основанный на замене поражённого сердца донорским органом.

CSA-OPI – кардиохирургически ассоциированное острое повреждение почек (Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury)

XCH – хроническая сердечная недостаточность – патологическое состояние, при котором работа сердечно-сосудистой системы не обеспечивает потребностей организма в кислороде

LVAD – вспомогательное механическое устройство для поддержки левого желудочка

ISHLT – международная организация по трансплантации сердца и легких

ECMO – экстракорпоральная мембранная оксигенация – метод поддержки жизни пациентов с тяжелой дыхательной и/или сердечной недостаточностью, обеспечивающий насыщение крови кислородом и удаление углекислого газа

VV-ECMO – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация, используется при тяжелой дыхательной недостаточности

VA-ECMO – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, применяется при кардиогенном шоке и сердечной недостаточности

VA-BECSMO – вено-артериальная бифуркационная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ECCO₂ R – экстракорпоральное удаление углекислого газа

CPB – искусственное кровообращение (cardiopulmonary bypass)

БАБК – внутриаортальный баллонный контрпульсатор – устройство, поддерживающее кровообращение при сердечной недостаточности

SCUF – медленная непрерывная ультрафильтрация – метод удаления избыточной жидкости из организма при почечной недостаточности

CPFA – связанная плазмофильтрация и адсорбция – метод очистки крови от токсинов и медиаторов воспаления

RRT – заместительная почечная терапия – комплекс методов лечения почечной недостаточности

CRRT – непрерывная заместительная почечная терапия

CVVHD – непрерывный вено-венозный гемодиализ

CVVHF – непрерывная вено-венозная гемофильтрация

CVVHDF – непрерывная вено-венозная гемодиофильтрация

HDF – гемодиофильтрация

HD – гемодиализ – метод очистки крови при почечной недостаточности

SLED – медленный длительный диализ

PEX – плазмообмен – процедура удаления плазмы крови с последующей заменой

HIT – гепарин-индуцированная тромбоцитопения – осложнение, связанное с приемом гепарина

HP – гемоперфузия – метод удаления токсинов из крови с помощью сорбентов

PF – плазмофильтрация – метод очистки крови от плазмы с последующей заменой

PE – плазмообмен – метод удаления и замены плазмы крови

AND – адсорбционный гемодиализ

HF – гемофильтрация – метод удаления жидкости и токсинов через мембрану с использованием градиента давления

OMNI BBraun – система для непрерывной заместительной почечной терапии

KXA-ОПП – кардиохирургически ассоциированное острое повреждение почек

IL-6, IL-8, IL-10 – интерлейкины 6, 8 и 10 – ключевые медиаторы воспалительного ответа

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа – белок, участвующий в регуляции воспаления

kDa – килодальтон, единица измерения молекулярной массы белков и других биомолекул

Apache II – шкала оценки тяжести состояния пациента

NT-proBNP – натрийуретический пептид типа В, биомаркер сердечной недостаточности

PCT – прокальцитонин, показатель воспалительных процессов и бактериальной инфекции

CRP – С-реактивный белок, маркер воспаления

ОБОЗНАЧЕНИЕ И СОКРАЩЕНИЯ

AND – адсорбционный гемодиализ

Apache II – шкала оценки тяжести состояния пациента

CPB – искусственное кровообращение (cardiopulmonary bypass)

CPFA – связанная плазмофильтрация и адсорбция

CRP – С-реактивный белок

CRRT – непрерывная заместительная почечная терапия

CSA-OPI – кардиохирургически ассоциированное острое повреждение почек (Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury)

CVVHD – непрерывный вено-венозный гемодиализ

CVVHDF – непрерывная вено-венозная гемодиализация

CVVHF – непрерывная вено-венозная гемофильтрация

ECCO₂ R – экстракорпоральное удаление углекислого газа

ECMO – экстракорпоральная мембранная оксигенация

HD – гемодиализ

HDF – гемодиализация

HF – гемофильтрация

HIT – гепарин-индуцированная тромбоцитопения

HP – гемоперфузия

IL-6, IL-8, IL-10 – интерлейкины 6, 8 и 10

INTERMACS – это международный реестр, посвящённый механической ассистированной поддержке кровообращения.

kDa – килодальтон

LVAD – вспомогательное механическое устройство для поддержки левого желудочка

NT-proBNP – натрийуретический пептид типа В

OMNI BBraun – система для непрерывной заместительной почечной терапии

PCT – прокальцитонин

PE – плазмообмен

PEX – плазмообмен

PF – плазмофильтрация

RRT – заместительная почечная терапия

SCUF – медленная непрерывная ультрафильтрация
SLED – медленный длительный диализ
UNOS – Объединенная сеть по обмену органами
VA-BECMO – вено-артериальная бифуркационная экстракорпоральная мембранная оксигенация
VA-ECMO – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация
VV-ECMO – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация
АИК – аппарат искусственного кровообращения
БАБК – внутриаортальный баллонный контрпульсатор
ГС – гемосорбция
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
ИК – искусственное кровообращение
КХА-ОПП – кардиохирургически ассоциированное острое повреждение почек
КЩС – кислотно-щелочное состояние
ОПП – острое повреждение почек
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОТС – ортотопическая трансплантация сердца
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ФВ – фракция выброса
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Основные характеристики цитокиновых гемоадсорберов	38
Таблица 2	Клинические исходы применения CytoSorb®	38
Таблица 3	Базальные параметры и характеристики операции.	48
Таблица 4	Вторичные результаты	49
Таблица 5	Процедуры экстракорпоральной гемокоррекции	49
Таблица 6	Осложнения в послеоперационном периоде	57- 58
Рисунок 1	Схематическое описание различных экстракорпоральных систем жизнеобеспечения	25
Рисунок 2	Схема исследования	42
Рисунок 3	Гемоадсорбция на гемоперфузионном аппарате(Model: JF-800A) во время ИК. с гемоадсорбентами НА 330/CytoSorb300+CPB	44
Рисунок 4	Гемоадсорбция во время ЭКМО с гемоадсорбентами CytoSorb300/НА330+ЕСМО	44
Рисунок 5	Гемоадсорбция на Гемоперфузионном аппарате(Model: JF-800A) с гемоадсорбентами НА 330/CytoSorb300	45
Рисунок 6	Комбинированный метод на аппарате (OMNI BBraun) (CVVHD+НА 330/CytoSorb300) с гемоадсорбентами	45
Рисунок 7	Схема прямого подключения гемадсорбционного картриджа в аппарат искусственного кровообращения	46
Рисунок 8	Схема подключения гемадсорбционного картриджа к аппарату искусственного кровообращения через гемоперфузионный аппарат	46
Рисунок 9	Динамика изменения уровня интерлейкинов (IL-8, IL-6, IL-1 β)	51
Рисунок 10	Динамика изменения уровня воспалительных маркеров (CRP, TNF - α , IL-10)	52
Рисунок 11	Динамика изменения уровня IL-6	53
Рисунок 12	Динамика изменения уровня IL-8	53
Рисунок 13	Динамика изменения уровня IL-10	54
Рисунок 14	Динамика изменения уровня TNF- α .	54
Рисунок 15	Динамика изменения уровня CRP	55
Рисунок 16	Динамика изменения уровня лейкоцитов	55
Рисунок 17	Динамика изменения уровня прокальцитонина	56
Рисунок 18	Динамика изменения показателей почечной функции	59

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы:

Ежегодно в мире проводится более 2 миллионов открытых операций на сердце. Острое повреждение почек (ОПП) представляет собой частое и серьезное послеоперационное осложнение. Частота возникновения ОПП, связанного с кардиохирургическими операциями, варьирует от 5% до 42%. Помимо сепсиса, это наиболее частая причина развития ОПП в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Применение искусственного кровообращения (ИК) в кардиоторакальной хирургии приводит к выбросу широкого спектра медиаторов воспаления, которые усугубляют изначальный иммунный ответ и приводят к мультиорганной дисфункции с развитием ОПП. Более 80% рутинных кардиохирургических вмешательств выполняются с использованием ИК. Острое повреждение почек после искусственного кровообращения — хорошо известное, но до конца не изученное состояние, которое оказывает существенное влияние как на краткосрочные, так и на долгосрочные исходы. Возникновение ОПП после кардиохирургических вмешательств имеет серьезные негативные последствия, удлиняет среднюю продолжительность госпитализации в ОРИТ и стационаре. Профилактика и лечение ОПП является актуальной проблемой. Достижения в кардиохирургии привели к снижению общей смертности, связанной с операциями на открытом сердце, вместе с тем, она все еще может превышать 40% среди тех пациентов, у которых развивается ОПП в послеоперационном периоде, и может достигать 50% у пациентов, нуждающихся в диализе.

Для улучшения результатов лечения пациентов, находящихся на экстракорпоральной системе жизнеобеспечения, применяются различные методы, направленные на уменьшение выраженности синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Одним из эффективных способов терапии является метод цитокиновой адсорбции. Технология, представляющая собой существенный интерес, охватывает сорбенты на основе полимера, которые были введены в клиническую практику проведения экстракорпоральной терапии. Структура адсорбента в системе CytoSorb 300 (Cytosorbents, Europe GmbH) состоит из высоко биосовместимого полимера, обладающего высокими адсорбционными характеристиками, который имеет возможность удалять из кровотока медиаторы воспаления. Эффективность этого метода было

продемонстрировано в отчетах о клинических случаях, где описывалось сильное воздействие гемоадсорбции на уровень концентрации IL-6 в плазме. Также одноразовый гемоперфузионный картридж HA-330 (Jafron®, China) – гемосорбент, предназначенный для неспецифической адсорбции молекул с молекулярной массой 10-60 kDa, что делает его эффективным для удаления различных провоспалительных цитокинов и потенциально модулирующим воспалительный каскад, таким образом регулируя иммунитет организма у пациентов в критическом состоянии, перенесших кардиохирургическое оперативное лечение.

Проведенный обзор научной литературы позволил дать оценку данной проблемы. В мировой литературе широко освещено влияние сорбентов на клиническое течение ССВР при различных критических состояниях, однако при кардиохирургических вмешательствах, в условиях длительного искусственного кровообращения имеются ограниченные данные. Отсутствуют так же данные сравнения между собой цитокиновых адсорберов HA330 и Cytosorb300 по их качественным показателям и эффективности.

Цель исследования:

Улучшить результаты лечения пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях длительного искусственного кровообращения, посредством нивелирования негативного эффекта длительного ИК путем интраоперационного применения цитокиновых адсорберов во время ИК и в раннем послеоперационном периоде.

Задачи:

1) Оценить влияние длительного искусственного кровообращения (более 120 мин) на развитие ОПП у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде.

2) Выявить приоритетные предикторы осложнения ОПП, развивающиеся у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях длительного ИК (более 120 мин) в периоперационном периоде.

3) Оценить клинико-лабораторную эффективность применения цитокиновых адсорберов HA330 и Cytosorb300 у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях длительного ИК (более 120 мин) в периоперационном периоде.

4) Провести сравнительный анализ эффективности цитокиновых адсорберов НА330 и Cytosorb300 у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях длительного ИК (более 120 мин) в периоперационном периоде.

Научная новизна:

Были детально изучены и определены приоритетные предикторы осложнения у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях длительного ИК на развитие ОПП. Впервые проведена сравнительная оценка влияния двух цитокиновых адсорберов НА330 и Cytosorb300 на развитие ОПП у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях длительного ИК.

Практическая значимость:

Разработанный метод раннего применения цитокиновых адсорберов НА330 и Cytosorb300 у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях длительного искусственного кровообращения (более 120 мин) в периоперационном периоде позволит повысить эффективность хирургического вмешательства, снизить частоту осложнений и уровень летальности среди пациентов. Так же положительные результаты должны привести к модернизации и увеличению доли инновационных органозамещающих технологий в системе здравоохранения Казахстана.

База проведения научных исследований.

Исследование проводилось в КФ УМС Национальном Научном кардиохирургическом центре (далее – ННКЦ) в период 2021-2023 года.

Материалы и методы исследования:

Исследование проведено согласно международным стандартам Good Clinical Practice, Joint Commission International, научной этики (Хельсинская Декларация), а также Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № 248 «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги. Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий». После одобрения и согласно рекомендациям Локальной

Этической комиссии НАО МУА (Заседание №8 от 28.05.2024г.) а также при ННКЦ (№ 01-74/2021 от 06.10.20). зарегистрировано в системе регистрации протоколов и результатов ClinicalTrials.gov (NCT05042622).

В группы исследования вошли пациенты, госпитализированные в ННКЦ, находившиеся на экстракорпоральной системе жизнеобеспечения, механической поддержке кровообращения, нуждавшиеся в плановом оперативном вмешательстве, с применением гипотермии и длительного ИК.

Критерии включения: Возраст: 18 лет и старше, пол – все. Добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании установленного образца с разрешением использования клинических данных в научных целях. Пациенты, которым была назначена плановая кардиохирургическая операция с длительностью ИК (> 120 мин);

Критерии исключения: Возраст менее 18 лет; отказ от участия в исследовании. Наличие до операции острого повреждения почек (ОПП) и пациенты с терминальной хронической почечной недостаточностью, нуждающиеся в диализе перед кардиохирургической операцией.

Способ рандомизации простой, компьютерный, разделение на 3 группы методом 1:1:1.

Характеристика групп исследования:

Группа исследования №1 (n=25) – пациенты которым планируется операция с длительностью искусственного кровообращения более 120 минут, с периперационным применением экстракорпорального цитокинового гемоадсорбента Jafron HA 330 (Jafron Biomedical Co., Ltd., China).

Группа исследования №2 (n=25) - пациенты которым планируется операция с длительностью искусственного кровообращения более 120 минут, с периперационным применением экстракорпорального цитокинового гемоадсорбента CytoSorb-300 (Cytosorbents Europe GmbH).

Группа исследования №3 (n=25) контрольная группа — это пациенты без применения цитокинового гемоадсорбента при операциях с длительным искусственным кровообращением более 120 минут.

Длительность вмешательства 72 часа в каждой группе в периперационном периоде. Каждая гемоадсорбционная колонка (фильтр) HA 330/CytoSorb 300 использовалась до 24 часов, в связи с этим каждому пациенту из 1 и 2 группы применялись по 3 фильтра гемоадсорбента в ходе исследования.

Во время исследования проводился сбор демографических, клинических и лабораторных данных в периоперационном периоде в течение 72 часов.

Сбор данных включал информацию о частоте раннего клеточного или гуморального системного воспалительного ответа, длительности искусственной вентиляции лёгких, сроках проведения интенсивной терапии и общего пребывания в стационаре, необходимости применения вазопрессорной и инотропной поддержки в периоперационном периоде, а также о частоте периоперационных осложнений и показателях выживаемости.

В ходе исследования были документированы уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, альфа-фактор некроза опухоли), уровень лактатов, лейкоциты, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, креатинина, мочевины и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до начала ИК, вовремя и после оперативного вмешательства,

Оценивались тенденции маркеров воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , СРБ, лейкоциты, лактат, ПКТ, NT-proBNP, мочевины, креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ)). Образцы крови собирались семь раз: первый раз перед операцией, второй раз через 1 час от начала ИК, третий раз по окончании ИК, четвертый раз через 2 часа после операции, пятый раз через 6 часов после операции, шестой раз через 12 часов после операции и седьмой раз через 24 часа после операции. Далее исследователи оценят соответствующую разницу между тремя группами по клиническим переменным.

Исследование строго контролировалось исследователями на отсутствие плагиата, фальсификации и фабрикация данных для достижения максимально этичного проведения исследования. Полученные данные о пациентах были строго конфиденциальны с обеспечением приватности путем строгого ограниченного доступа к данным, деидентификации данных и уничтожения после окончания исследования.

Финансирование

Данное исследование было профинансировано Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант BR10965200) (). Финансирующая организация не принимала участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Длительное искусственное кровообращение (>120 мин) является значимым фактором риска развития острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов, что требует применения дополнительных методов защиты почечной функции.

2. Экстракорпоральная коррекция с использованием цитокиновых адсорберов НА-330 и CytoSorb-300 способствует снижению уровня провоспалительных маркеров и уменьшению выраженности синдрома системной воспалительной реакции, что может улучшить исходы кардиохирургических вмешательств.

3. Сравнительный анализ эффективности НА-330 и CytoSorb-300 показал, что оба адсорбера снижают уровень воспалительных цитокинов, однако их влияние на клинические исходы пациентов требует дальнейшего изучения для определения оптимальной стратегии их применения.

Структура и объем диссертации

Диссертация, объемом 78 страниц, включает в себя введение, основную часть с подробным изложением исследования, заключение, обобщающие выводы, практические рекомендации по применению результатов исследования и библиографический список. Для наглядности работы использованы 6 таблиц и 18 иллюстраций (рисунков). Список использованных источников насчитывает 121 научных публикаций.

Апробация диссертационных материалов

Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены:

1) на Международной конференции «Школа по ЕСМО». КФ УМС ННКЦ. 2023года г. Астана.

2) на Международной конференции Европейской Почечной Ассоциации (ERA).2023г, г.Милан.

3) на Международной конференции Европейской Ассоциации (ESAIC) Euroanaesthesia 2023г, г.Глазго.

4) Апробация диссертации проведена на заседании кафедры Детской анестезиологии, интенсивной терапии и скорой неотложной помощи от 25.04.2025 г., протокол №11.

Публикации по теме диссертации.

Основные научные материалы по теме диссертации отражены в 4 научных публикациях, включая: 1 статью в журналах из перечня международной базы цитирования (Scopus-Q2), 1 статью в журнале, рекомендованном КОКШВО МНВО РК, 2 публикации в зарубежных конференциях.

Внедрение в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую деятельность ННКЦ. Основные положения диссертации использованы в практических и семинарских занятиях для трансфузистов, интервенционных нефрологов, анестезиологов-реаниматологов и кардиохирургов.

Данные клинического исследования положены в основу разработке клинического протокола РК «Экстракорпоральная коррекция – Гемосорбция». Одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «27» сентября 2024 года Протокол №216 Клинический протокол медицинского вмешательства экстракорпоральная коррекция – гемосорбция

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 ЭПИДЕМОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КХА - ОПП

Острое почечное повреждение (ОПП) после кардиохирургических операций является распространённым и тяжелым осложнением, ассоциированным с высокой заболеваемостью, смертностью и продолжительным пребыванием в отделении интенсивной терапии [1]. Развитие ОПП связано с рядом факторов, включая длительность искусственного кровообращения (ИК), периоперационную гипоперфузию, воспалительный ответ и нефротоксическое воздействие медикаментов [2].

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, частота развития ОПП после кардиохирургии варьирует от 5% до 50% в зависимости от диагностических критериев и популяции пациентов [2].

Частота развития ОПП после кардиохирургических операций варьируется в зависимости от вида вмешательства и популяционных особенностей. Согласно данным крупных метаанализов, среди пациентов, перенесших коронарное шунтирование (CABG), частота ОПП достигает 15–30% [3]. У больных, перенесших операции на клапанах сердца, частота ОПП составляет 20–40%, а у пациентов с комбинированными операциями или вмешательствами с длительным искусственным кровообращением (ИК) – до 50% [4].

По данным международных регистров, частота развития ОПП после кардиохирургических операций в США составляет около 20%, в странах Европы – 25–35%, в Азии – 18–30% [5]. В Казахстане систематизированные данные по ОПП ограничены, однако согласно локальным исследованиям, частота ОПП после кардиохирургических вмешательств варьируется в диапазоне 20–40%, что соответствует общемировым тенденциям [6].

Факторы развития КХА – ОПП.

Основными предрасполагающими факторами к развитию ОПП после кардиохирургических операций являются:

- Продолжительность искусственного кровообращения (ИК);
- Гипотензия во время операции;
- Объем инфузионной терапии;
- Применение нефротоксичных препаратов;

Пожилой возраст и сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность) [7].

Воспалительная реакция как патогенетическое звено развития кардиохирургия ассоциированной острого повреждения почек

Во время кардиохирургических операций значительную роль в развитии ОПП играет сочетание нескольких патофизиологических механизмов, включая гипоперфузию почек, воспалительный ответ на ИК и активацию коагуляционного каскада [8]. Исследования показали, что системная воспалительная реакция, возникающая при ИК, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α), которые оказывают негативное воздействие на эндотелий сосудов почек, приводя к снижению их фильтрационной функции [9].

Воспаление

Аппарат искусственного кровообращения (АИК) выполняет функцию сердца и легких во время кардиохирургических операции, при этом операционное поле остается без притока крови, а сердце плегированным [10]. Однако, применение искусственного кровообращения (ИК) часто ассоциируется с системными воспалительными реакциями, вызванными травматическим стрессом, активацией моноцитов/макрофагов и запуском коагуляционного каскада [11], [12], [13]. Во время ИК высвобождение воспалительных молекул (C3a, C5a, гистамина, IL-6, IL-8 и TNF- α) вызывает активацию клеточных реакций, что приводит к развитию системного воспаления, повышению сосудистой проницаемости и тромбозу [14].

Клинические проявления сепсиса являются результатом чрезмерной воспалительной реакции, вызванной инфекционным агентом, который может включать бактерии, вирусы или другие патогенные микроорганизмы. Этот сложный процесс лежит в основе термина "синдром системной воспалительной реакции" (SIRS), который объединяет многочисленные воспалительные реакции организма, происходящие на системном уровне при различных заболеваниях. [13]. Такие факторы, как хирургическая травма и острые воспалительные состояние, такие как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), и осложнения, связанные с контактом крови с нефизиологичными поверхностями во время процедур, существенно влияют на реакцию организма. Кроме того, гипотермия, циркуляторный арест и трансплантация органов, являются

ключевыми триггерами развития воспаления. По мере развития сепсиса повышается уровень как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, которые коррелируют с лабораторными показателями, такими как С-реактивный белок. Цитокиновая активность не только указывает на тяжесть клинических проявлений, но и служит важным предиктором исходов заболевания [15]. Существует доказанная корреляция между уровнем цитокинов и негативными клиническими исходами при сепсисе. Повышенный уровень цитокинов на ранних стадиях сепсиса связан с повышенной смертностью. Это включает в себя как провоспалительные цитокины (такие как TNF, IL-1, IL-6, IL-8), также и противовоспалительные (такие как IL-10 и антагонист рецептора IL-1). На ранней стадии заболевания происходит активация различных клеток, что приводит к значительному одновременному повышению уровня цитокинов [15].

Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в системной циркуляции способствует формированию неблагоприятных нейроэндокринных изменений, нарушению механизмов терморегуляции и активации эндотелиального слоя сосудов. Эти процессы лежат в основе капиллярной утечки, вазоплегии и снижения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), что ведёт к гипотензии. В дальнейшем это может сопровождаться развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), множественной органной недостаточности и высокой вероятностью летального исхода [15].

Среди циркулирующих цитокинов особое внимание уделяется IL-6 и IL-10, поскольку их уровни тесно связаны с клиническими характеристиками сепсиса и значениями шкалы APACHE II, применяемой для оценки степени тяжести состояния у пациентов в критическом состоянии [16]. Повышение данных цитокинов также коррелирует с рядом других маркеров воспалительного каскада, включая С-реактивный белок (СРБ), компонент С3а комплемента, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и уровнем лактата.

Противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, антагонист рецептора IL-1 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), также значительно повышаются в крови в ответ на системное воспаление. Отмечено, что максимальные уровни IL-10 наблюдаются у пациентов с тяжёлым и прогрессирующим течением септического состояния. Прогностическое значение

имеет соотношение IL-10/TNF: чем выше этот показатель, тем менее благоприятным считается исход заболевания [16].

Повреждение органов-мишеней обусловлено действием медиаторов воспаления, находящихся в системной циркуляции. Иммунная дисрегуляция при этом становится ключевым звеном патогенеза, формируя универсальный механизм ответной реакции организма на тяжёлые стрессовые состояния, такие как кардиогенный шок, септическое состояние, ОРДС, либо острая/прогрессирующая сердечная недостаточность и осложнения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В то время как низкие концентрации цитокинов играют важную роль в локальной воспалительной реакции, их избыточная продукция ведёт к системному воспалению. При этом крайне высокие уровни цитокинов могут индуцировать септический шок, значительно увеличивая риск летального исхода [17].

Подобная патофизиология диктует необходимость использования временных заместительных технологий, обеспечивающих поддержание или восстановление функции органов в условиях интенсивной терапии или во время хирургических вмешательств. В большинстве случаев речь идёт о многофакторных экстракорпоральных методах, сочетающих в себе функции детоксикации, иммуномодуляции и заместительной терапии.

Цитокины и цитокиновый шторм.

Иммунный ответ хозяина представляет собой сложную систему, включающую как локальную, так и системную реакцию, в которой ключевую роль играют лейкоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги и клетки врожденного иммунитета. Инфекционные агенты могут вызывать повреждения не только за счет собственной вирулентности, но и посредством активации врожденного иммунного ответа [18]. Паттерны, связанные с патогенами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и поврежденными клетками (damage-associated molecular patterns, DAMPs), активируют различные сигнальные пути, выходящие за рамки первичной защиты от микробов или тканевого ремоделирования. Врожденная иммунная система распознает эти молекулы посредством рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors, PRR), что приводит к каскадному высвобождению воспалительных цитокинов [19].

Цитокины представляют собой малые молекулы, играющие ключевую роль в межклеточной сигнализации и регуляции воспалительных процессов. В нормальных условиях их экспрессия активируется в ответ на инфекцию или повреждение тканей, после чего воспалительная реакция регулируется и гомеостаз восстанавливается. Однако при патологических состояниях, таких как сепсис, тяжелая хирургическая травма или искусственное кровообращение (ИК), возможно персистирующее состояние активации цитокинов, приводящее к чрезмерному воспалению и органной дисфункции [20].

Высвобождение цитокинов инициирует каскадный процесс усиленной продукции этих молекул, что в свою очередь усугубляет повреждение клеток и органов, формируя порочный круг, известный как цитокиновый шторм [21]. Термин цитокиновый шторм впервые был применен для описания гиперпродукции провоспалительных цитокинов при тяжелом остром заболевании "трансплантат против хозяина" [22]. Цитокиновый шторм характеризуется неконтролируемым и избыточным высвобождением провоспалительных медиаторов, таких цитокинов как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), а также активацией системы комплемента и молекул адгезии. Это состояние сопровождается генерализованным воспалением, повреждением эндотелия сосудов, повышенной проницаемостью капилляров, развитием синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и полиорганной недостаточности [21].

1.2 СВЯЗЬ СВВР С ХИРУРГИЧЕСКОЙ АГРЕССИЕЙ И ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Кардиохирургические операции с использованием аппарата искусственного кровообращения (ИК) представляют собой значительный триггер системного воспалительного ответа. Включение крови пациента в экстракорпоральный контур приводит к контакту с нефизиологическими поверхностями, активации моноцитов и тромбоцитов, усиленному выбросу медиаторов воспаления и активации системы комплемента. Эти процессы способствуют образованию тромбов, нарушению микроциркуляции и повреждению органов-мишеней, таких как почки, легкие и печень [23].

Чрезмерная системная воспалительная реакция (СВР) может приводить к тяжелым последствиям, включая повреждение и дисфункцию органов, что

значительно ухудшает клинические исходы пациентов [24]. Хорошо известно, что применение искусственного кровообращения (ИК) сопровождается развитием системного воспалительного ответа, обусловленного как внешними, так и внутренними факторами. Внешние факторы включают контактную активацию крови в экстракорпоральном контуре и эндотоксемию, тогда как внутренние факторы связаны с повреждением тканей и активацией эндотелиальных клеток [25].

Чрезмерная воспалительная иммунная реакция может возникать не только при сепсисе или эндотоксикозе, но также вследствие масштабных хирургических вмешательств, использования экстракорпорального кровообращения (ИК), гипотермии или циркуляторного ареста. В ответ на травматическое воздействие поврежденные ткани активируют воспалительную реакцию, направленную на ограничение повреждения и восстановление гомеостаза [26].

Однако в условиях кардиохирургических вмешательств и ИК системная воспалительная реакция (СВР) нередко приобретает патологический характер, сопровождаясь избыточным высвобождением провоспалительных медиаторов, активацией комплемента и каскадов свертывания, что может приводить к развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Этот процесс значительно утяжеляет течение послеоперационного периода, увеличивая риск острого повреждения почек (ОПП) и других жизнеугрожающих осложнений [27].

Формирование СВР при ИК связано с рядом факторов: Гемодинамический стресс, вызванный силами сдвига в роликовых насосах, гипотермия, приводящая к изменению микрогемодинамики, контактная активация крови, возникающая при взаимодействии с нефизиологическими поверхностями оксигенатора и контуров, активация каскадов комплемента, свертывания, фибринолиза и калликреина, инициируемая взаимодействием крови с искусственными материалами. Лейкоцитоз и нарушение функции тромбоцитов, способствующие тромбообразованию и микроваскулярным осложнениям [25].

Воспалительный ответ может быть временной и компенсированной реакцией в неосложненных случаях, но при выраженной активации цитокинового каскада возможно развитие дисфункции органов и тяжелого послеоперационного течения. Чрезмерная системная воспалительная реакция, возникающая при использовании ИК, известна как “постперфузионный” или

“постнасосный” синдром [28]. Он сопровождается повышенной проницаемостью капилляров, накоплением интерстициальной жидкости и ухудшением функции органов, что особенно опасно у пациентов с высоким риском острого повреждения почек (ОПП) [29].

Роль цитокинов в воспалительной реакции на ИК.

Цитокины играют ключевую роль в развитии воспалительного ответа на экстракорпоральное кровообращение. К важнейшим провоспалительным медиаторам относятся: Интерлейкин-1 (IL-1), Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), Интерлейкин-6 (IL-6), Интерлейкин-8 (IL-8). Эти провоспалительные цитокины обнаруживаются в периферической крови сразу после операции, что указывает на быстрое развитие воспалительного ответа. Одновременно может происходить высвобождение противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, которые играют важную роль в регуляции воспалительного гомеостаза. Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами может усугублять течение воспалительного процесса, увеличивая риск органной дисфункции и летальности [30].

Клиническое значение системной воспалительной реакции при ИК

Системная воспалительная реакция, возникающая при искусственном кровообращении, представляет собой непредсказуемый и значительный фактор риска послеоперационной заболеваемости и смертности. В связи с этим оптимизация экстракорпоральных методик, включая применение сорбентов для удаления провоспалительных медиаторов, модификация перфузионных технологий и индивидуализация подходов к кардиохирургическим пациентам, играет решающую роль в улучшении клинических исходов и снижении частоты КХА-ОПП [27]. ИК индуцирует выраженное повышение уровней IL-6, IL-8, TNF- α и С-реактивного белка (СРБ), что подтверждается данными многочисленных клинических исследований. Сочетание хирургической травмы, ишемии-реперфузии тканей и гипоперфузии органов во время операции способствует прогрессированию цитокинового шторма. Воспалительный ответ также усугубляется за счет эндотоксемии и выброса DAMPs из поврежденных тканей, что дополнительно активирует врожденный иммунитет [31].

Выраженная гиперцитокинемия в послеоперационном периоде приводит к повреждению эндотелия, усилению проницаемости сосудов и развитию отека тканей. Клинические проявления включают гипотензию, вазоплегию, нарушение

функции легких, почек и печени, а также высокий риск развития сепсиса. В таких условиях терапия, направленная на модуляцию воспалительного ответа, имеет решающее значение [32].

1.3 ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ

В последние годы наблюдается значительное увеличение применения экстракорпоральных систем жизнеобеспечения (ЭКЖ) в критической медицине [33]. Эти системы представляют собой усовершенствованную форму искусственного кровообращения, предназначенную для поддержки пациентов с тяжелой сердечно-легочной недостаточностью, особенно при кардиохирургических вмешательствах, сопряженных с высоким риском острого повреждения почек (ОПП). ОПП остается одной из наиболее серьезных проблем в кардиохирургии, ассоциируясь с высокой заболеваемостью, смертностью и значительными экономическими затратами.

Экстракорпоральная система жизнеобеспечения протезирует основные витальные функции такие как дыхания и кровообращения, газообмен крови за счет удаления углекислого газа (CO_2) и повышения насыщения кислородом (O_2) вено-артериальной (VA) экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЕСМО) или вено-венозной (VV) ЕСМО [34]. Однако, необходимо признать, что данная система не является методом исцеления, а служит лишь временной поддержкой функции органов и систем. На сегодняшний день ЭКЖ могут дать время на подбор оптимальной терапии, либо служить мостом для трансплантации органов. ЭКЖ представляют собой инвазивные и ресурсоемкие методы с потенциально высоким риском развития фатальных осложнений, применение которых должно осуществляться исключительно в специализированных стационарах, располагающих необходимыми компетенциями и клиническим опытом в данной области [35].

Экстракорпоральное жизнеобеспечение (ЭКЖ) используется у пациентов с острой и потенциально обратимой сердечно-легочной недостаточностью, резистентной к стандартной терапии. В отделениях интенсивной терапии применение ЭКЖ способствует увеличению выживаемости и улучшению клинических исходов у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), сепсисом, синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) [36].

Разработка и внедрение инновационных, высокотехнологичных подходов к терапии сердечной и дыхательной недостаточности с использованием органозамещающих технологий, их эффективность представляет собой актуальное и своевременное направление современной медицины. Повышение их эффективности и интеграция в клиническую практику позволяют значительно улучшить прогноз пациентов из групп высокого риска [37]. Оптимизация клинических руководств, сосредоточение наиболее сложных случаев в специализированных медицинских центрах, а также обеспечение комплексной, высококвалифицированной помощи с участием специалистов в области кардиохирургии, анестезиологии, перфузиологии, эфферентологии и интенсивной терапии способны существенно повысить качество и результаты лечения у пациентов с тяжелом ОРДС.

В 2011 году в НАО «Национальном научном кардиохирургическом центре» началась реализация Программы по внедрению экстракорпоральных технологий жизнеобеспечения. С накоплением клинического опыта, прохождения стажировок в мировых клиниках, в 2016г «ННКЦ» вошел во всемирный регистр ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) и инициировал подобную Программу в РК с 2016 года.

Инновационные технологии для поддержки органов состоят из оксигенации и респираторной поддержки (механическая вентиляция, VV/VA ЕСМО, механическая поддержка кровообращения (например, внутриаортальный баллонный контрпульсатор (ВАБК) и другие методы, вспомогательные устройства для оптимизации работы желудочков сердца или полностью искусственное сердце), экстракорпоральная гемокоррекция (система гемоадсорбентов) (рисунок 1). Все эти методики в настоящее время широко применяются в отделении интенсивной терапии в лучших клиниках мира, в том числе в «ННКЦ», хотя на сегодняшний день мало что известно об их взаимодействии с другими органозамещающими системами.

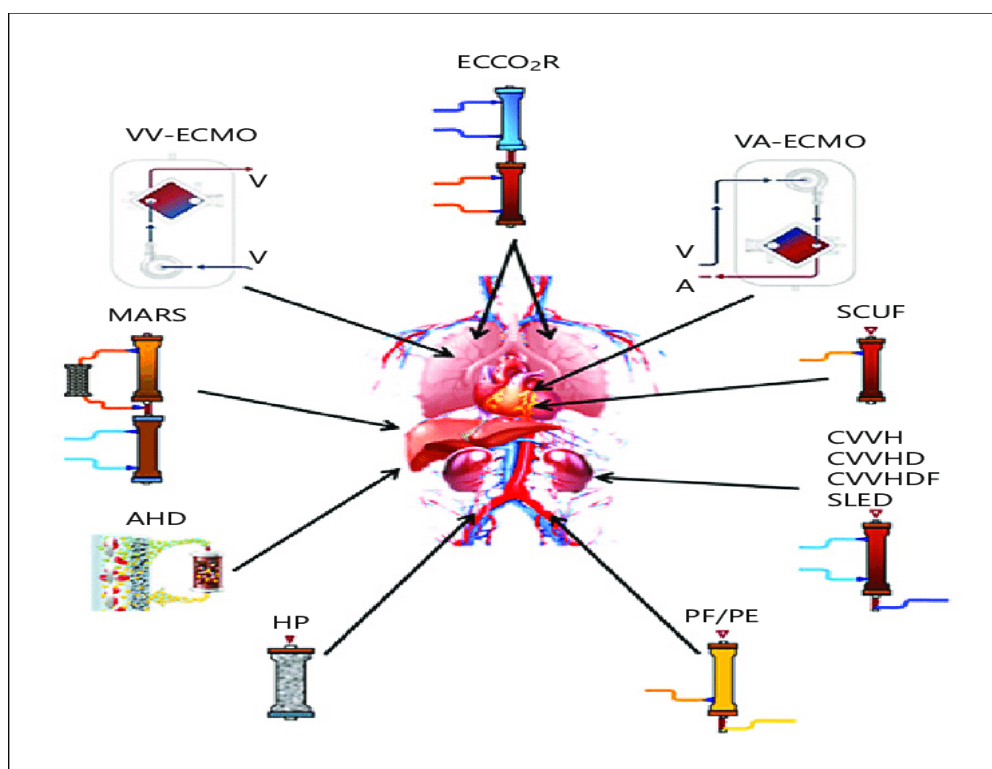


Рисунок 1 - Схематическое описание различных экстракорпоральных систем жизнеобеспечения.

CVVH, continuous veno-venous hemofiltration; CVVHD, continuous veno-venous hemodialysis; CVVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration; CRRT, continuous renal replacement therapy; SLED, slow extended dialysis; SCUF, slow continuous ultrafiltration; CPFA, coupled plasma filtration adsorption; ECCO 2 R, extracorporeal CO₂ removal; VA-ECMO, veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; VV-ECMO, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation; AHD, adsorption hemodialysis; HP, hemoperfusion; PF, plasmafiltration; PE, plasma exchange.

Показания к применению ЭКСЖ

Показаниями к использованию органозамещающих технологий, таких как терапевтический плазмаферез, мультиорганная поддержка, а также системы поддержки функции печени, лёгких и сердца, и методы экстракорпоральной очистки крови при сепсисе, являются: рефрактерный кардиогенный шок, устойчивые к лечению жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма (включая гемодинамически значимую желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков), проведение активной сердечно-лёгочной реанимации при остановке кровообращения, острая или декомпенсированная

сердечная недостаточность, септические состояния, дыхательная и полиорганная недостаточность, длительное проведение искусственного кровообращения, а также состояния, сопровождающиеся глубокой гипотермией. [38]. Основной целью применения ЭКСЖ является поддержка и восстановление поврежденных органов и систем, однако в мировой литературе имеется ограниченное количество данных по восстановлению органов. Наиболее распространенными методами, используемыми для этой цели, являются VA и VV ЕСМО. Применение VA ЕСМО имеет решающее значение для пациентов с острым респираторным дистресс-синдром (ОРДС) и сердечной недостаточностью, а также тяжелым септическим шоком. Этот метод эффективен при кардиогенном шоке, вызванном кардиомиопатией и миокардитом. Экстракорпоральная поддержка может варьировать от частичной до полной в зависимости от таких факторов, как тип и расположение канюли, что может обеспечить экстракорпоральную поддержку на 50-80%, при этом некоторое количество крови все еще поступает через сердце и легкие. [39]. Вышеуказанные методы широкое применение в связи с пандемией и применялись у пациентов с тяжелым септическим шоком. [40], [41]. Тем не менее, широкое внедрение ЕСМО-терапии неизбежно сопряжено с высокими рисками развития осложнений, которые могут существенно ухудшать отдалённый прогноз у выживших пациентов, и способствовать ранней летальности [42]. Необходимо подчеркнуть важность данного аспекта, поскольку осложнения, связанные с ЕСМО, потенциально поддаются коррекции и их частота может быть снижена в будущем.

Согласно данным, полученным в результате анализа реестра ELSO, который аккумулирует информацию о пациентах, получающих терапию ЕСМО в участвующих клинических центрах, к 2017 году в его формировании приняли участие 784 учреждения, Продолжительное применение ЕСМО и связанные с этим осложнения могут оказывать значительное негативное влияние на отдалённые исходы у пациентов, успешно отлучённых от экстракорпоральной поддержки [43]. В связи с этим особое внимание клиницистов должно быть сосредоточено на идентификации и коррекции модифицируемых факторов, способных позитивно повлиять на исходы и повысить выживаемость пациентов, перенесших терапию с применением ЕСМО. вспомогательное устройство левого желудочка

Непрерывный рост числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неразрывно связан с двумя важными факторами: увеличением продолжительности жизни людей, страдающих этим заболеванием, и заметным снижением смертности среди тех, кто страдает от сложного острого инфаркта миокарда и различных пороков сердца. В основном, развитие ХСН может быть связано с несколькими основными причинами, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца и инфаркт миокарда. Для пациентов, у которых сердечная недостаточность находится на поздних стадиях и которые реагируют на фармакологическое лечение, трансплантация сердца широко рассматривается как золотой стандарт лечения, дающий надежду на улучшение качества жизни и увеличение продолжительности жизни. [44].

Сохраняющаяся нехватка донорских органов по-прежнему является наиболее существенным препятствием на пути развития трансплантации легких и сердца как во всем мире, и в нашей стране. Имплантация искусственных левых желудочков (LVAD) служит важнейшим средством спасения, связующим звеном с трансплантацией сердца. Эта инновационная технология значительно повышает качество и продолжительность жизни многих пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, способствуя улучшению кровообращения. Недавние исследования показали многообещающие данные, свидетельствующие о том, что выживаемость пациентов, получающих механические устройства для поддержания кровообращения в качестве основы для трансплантации, составляет впечатляющие 85%. Кроме того, для тех пациентов, которым в качестве окончательного варианта лечения требуется искусственный левый желудочек, известный как целевая терапия (ДТ), двухлетняя выживаемость составляет 76%. Помимо статистики выживаемости, важно подчеркнуть, что пациенты, получающие поддержку LVAD, часто испытывают не только улучшение функционального состояния, но и общее улучшение качества своей жизни, что позволяет им более полноценно заниматься повседневной деятельностью и восстанавливать ощущение нормальной жизни, несмотря на проблемы со здоровьем. [45].

Искусственное сердце (total artificial heart) представляет собой значительный прогресс в области механической поддержки кровообращения, при котором естественные желудочки и сердечные клапаны пациента удаляются хирургическим путем и заменяются современным искусственным сердцем.

Инновационное решение Think в первую очередь используется для пациентов, страдающих терминальной стадией бивентрикулярной сердечной недостаточности, и служит важнейшим спасательным кругом или "мостом" к трансплантации сердца. Поскольку распространенность сердечно-сосудистых болезней и врожденных сердечных пороков в мире продолжает расти, спрос на трансплантацию сердца резко возрастает. К сожалению, количество пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности превышает количество доступных донорских сердец, что приводит к острой и безотлагательной необходимости в альтернативных вмешательствах. Следовательно, применение механических устройств для поддержания кровообращения, особенно полностью искусственного сердца, растет в геометрической прогрессии, вселяя надежду и продлевая жизнь тем, кто остро нуждается в кардиологической помощи. [46].

Несмотря на положительный терапевтический эффект, методы экстракорпорального жизнеобеспечения сопровождаются рядом осложнений, устранение которых представляет собой одну из ключевых задач современной медицины. В целях повышения эффективности имплантации механических устройств, а также улучшения исходов лечения пациентов, находящихся на экстракорпоральной системе жизнеобеспечения, включая септических больных в предоперационном периоде, применяются разнообразные подходы. Эти меры направлены на снижение выраженности синдрома системной воспалительной реакции, проведение иммунокоррекции и оптимизацию общего состояния пациента. Профилактика развития ССВР во время экстракорпорального кровообращения

В настоящее время разработан широкий спектр методов, направленных на предотвращение развития системного воспалительного ответа, одним из которых является удаление лейкоцитов из кровотока. Данный подход реализуется путем включения в перфузионный контур специального фильтра, снабжённого лейкоцитарным экраном, обеспечивающим селективную задержку и выведение лейкоцитов. Это позволяет существенно ограничить их поступление в системный кровоток и, как следствие, снизить выраженность воспалительной реакции, индуцированной экстракорпоральной циркуляцией [47].

Наиболее эффективным терапевтическим подходом, выявленным в этом контексте, является экстракорпоральная гемосорбция, специально

разработанная для дополнительного лечения пациентов с повышенным уровнем цитокинов, связанным с синдромом системной воспалительной реакции. В клинических ситуациях, связанных с острым респираторным дистресс-синдромом в сочетании с кардиогенным септическим шоком, особенно когда пациентам оказывается поддержка с помощью экстракорпоральной системы жизнеобеспечения, в схему аппарата вено-венозной гемофильтрации стратегически встроена сложная система экстракорпорального поглощения цитокинов. Эта усовершенствованная система тщательно разработана для воздействия на широкий спектр медиаторов воспаления и их устранения в дополнение к различным белкам и метаболитам, тем самым обеспечивая комплексное решение для смягчения пагубных последствий чрезмерного высвобождения цитокинов. [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54].

На сегодняшний день в доступной научной литературе отсутствуют опубликованные данные об использовании экстракорпоральных цитокиновых адсорберов в сочетании с имплантацией механических систем поддержки кровообращения, включая ЭКМО, вспомогательные желудочковые устройства и полностью искусственное сердце.

1.4 ГЕМОАДСОРБЦИЯ КАК МЕТОД КОНТРОЛЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

На сегодняшний день гемоадсорбция рассматривается как перспективный метод для контроля цитокинового шторма при хирургической агрессии и использовании ИК. Применение сорбентов, таких как CytoSorb® и Jafron HA330, позволяет селективно удалять из кровотока избыточные провоспалительные цитокины, снижая их концентрацию и минимизируя патологические последствия гиперцитокинемии.

Клинические исследования показывают, что включение гемоадсорбционных колонок в контур экстракорпоральной циркуляции при кардиохирургических операциях способствует снижению уровней IL-6, IL-8 и TNF- α [55], [56], уменьшает потребность в вазопрессорной поддержке и сокращает продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Кроме того, данные устройства могут применяться при септическом шоке, острых инфекциях и полиорганной недостаточности [57].

Цитокиновый шторм является одним из ведущих патогенетических механизмов повреждения органов при тяжелых воспалительных состояниях, включая хирургическую агрессию и использование ИК. Выраженная гиперцитокинемия способствует развитию полиорганной недостаточности и ухудшает прогноз у пациентов после кардиохирургии. Современные методы контроля воспалительного ответа, такие как гемоадсорбция, открывают перспективные возможности для снижения негативных эффектов цитокинового шторма и улучшения клинических исходов [58]. Тем не менее, для окончательного подтверждения их эффективности необходимы дальнейшие исследования и стандартизация протоколов применения.

Применение экстракорпоральных цитокиновых адсорберов при операциях с длительным ИК, гипотермией и циркуляторным арестом.

Использование гемадсорбции в качестве метода улучшения клинических исходов не является новой концепцией. Современные исследования, основанные на более глубоком понимании внутриклеточных сигнальных путей, вовлеченных в патогенез сепсиса, способствовали развитию стратегий, направленных на снижение системного уровня провоспалительных цитокинов посредством экстракорпоральных методов очистки крови [59]. Экстракорпоральные технологии, включая плазмофильтрацию с адсорбцией, демонстрируют значительный потенциал в качестве вспомогательной терапии при лечении сепсиса и септического шока, способствуя модуляции воспалительного ответа и улучшению клинических исходов [60], [61].

В настоящее время различают три основных метода экстракорпоральной очистки крови: фильтрация, диализ (диффузия) и адсорбция. Непрерывная венозная гемофильтрация (CVVH) с применением диализа или непрерывная гемодиализация (CHDF) были впервые использованы для лечения гиперцитокинемии в 1993 году. Впоследствии значительное количество исследований было направлено на изучение данного подхода с целью улучшения исходов при сепсисе. Однако результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не подтвердили выраженных клинических преимуществ диализных методик у пациентов с сепсисом. Кроме того, ограниченная способность диализа к удалению токсинов средней молекулярной массы обусловила необходимость разработки дополнительных стратегий, включая гемоадсорбционную терапию [62], [63], [64], [65], [66], [67].

В последующих исследованиях оценивалась эффективность увеличенных объемов фильтрации, включая высокообъемную гемофильтрацию (HVHF) с использованием мембран с высокой пороговой проницаемостью. Хотя данные методы экстракорпоральной терапии продемонстрировали значительное снижение концентрации циркулирующих цитокинов, возникли опасения относительно избыточного выведения биологически значимых молекул, таких как питательные вещества, белки и антимикробные пептиды. Кроме того, клинические испытания с использованием HVHF у пациентов с сепсисом показали противоречивые результаты. Согласно недавнему обзору Кокрейновского сотрудничества, качество имеющихся доказательств эффективности применения HVHF при лечении тяжелобольных с сепсисом остается низким. В обзоре подчеркивается необходимость проведения дополнительных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) перед возможным включением данной методики в стандарты рутинной клинической практики [68], [69], [70], [71], [72], [73].

Современные исследования сосредоточены преимущественно на применении биосовместимых адсорбционных гемофильтров, обеспечивающих удаление молекул, как цитокины, из системного кровообращения на основе их физических свойств и химических свойств. В частности, использование пористых полимерных микросфер различных размеров и с модифицированными боковыми цепями позволяет создавать адсорбционные колонки, способные селективно извлекать молекулы в определенном диапазоне молекулярных масс. Регулируя размер пор микросфер и химический состав боковых цепей, можно целенаправленно удалять патологически значимые медиаторы, включая бактериальные эндотоксины и липополисахариды, что открывает перспективы для более эффективного контроля воспалительного ответа при сепсисе [74], [75], [76].

В последние годы экстракорпоральные методы гемoadсорбции (ГА) с использованием специализированных картриджей, содержащих биосовместимые сорбенты, получили широкое распространение в клинической практике [77]. Эти технологии позволяют селективно удалять из системного кровотока как про-, так и противовоспалительные цитокины, а также миоглобин, билирубин и различные фармакологические препараты [78], [79], [80]. Применение гемoadсорбции рассматривается как перспективный подход в

комплексном лечении различных патологических состояний, сопровождающихся системной воспалительной реакцией и нарушением гомеостаза [81].

В настоящее время на рынке представлено значительное количество адсорбционных колонок, в экстракорпоральной терапии. В данном литературном обзоре будут рассмотрены наиболее эффективные и часто используемые устройства по данным источников — адсорбционные колонки CytoSorb и Jafron.

CytoSorb® (CytoSorbents Corporation, Монмут-Джанкшен, Нью-Джерси, США) представляет собой коммерчески доступное устройство для гемоадсорбции, основанное на технологии экстракорпоральной очистки крови с целью снижения сывороточного уровня как про-, так и противовоспалительных цитокинов в сыворотке [82]. Хотя он не предназначен специально для лечения сепсиса, в настоящее время активно используется для управления этим патологическим состоянием наряду с другими клиническими показаниями. Согласно имеющимся данным, CytoSorb® демонстрирует наибольшую эффективность при раннем начале терапии, преимущественно в первые 24 часа после постановки диагноза сепсиса. Основная цель его применения заключается в снижении системного цитокинового бремени при генерализованных воспалительных реакциях до физиологически приемлемого уровня, что, в свою очередь, должно способствовать стабилизации гемодинамики и метаболизма у тяжелобольных пациентов [83].

Гемоперфузионные картриджи Jafron содержат адсорбирующий материал на основе сополимера стирола и дивинилбензола [84]. В зависимости от модели устройства, гранулы адсорбента различаются по пористости, что, наряду с механизмами гидрофобного и ионного взаимодействия, обеспечивает селективное удаление из системного кровотока целевых молекул, включая токсины, цитокины и билирубин (НА 330 — терапия тяжелых инфекционных заболеваний, сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа (SIRS)).

Системное воспаление, индуцированное искусственным кровообращением (ИК), может приводить к развитию тяжелых осложнений, таких как гемодинамическая нестабильность, коагулопатия, острая почечная недостаточность (ОПН), дисфункция других органов и, в ряде случаев, летальный исход. Доказано, что экстракорпоральное удаление

провоспалительных цитокинов может улучшить прогноз пациентов после ИК, учитывая установленную взаимосвязь между их повышенным уровнем и неблагоприятными клиническими исходами [85], [86].

Разработано несколько подходов для снижения системного воспалительного ответа во время искусственного кровообращения (ИК), включая как фармакологические, так и немедикаментозные методы. К последним относятся экстракорпоральное удаление воспалительных молекул путем гемоперфузии [87], уменьшение площади контакта крови с искусственными поверхностями за счет мини-контуров, а также улучшение биосовместимости экстракорпоральных материалов. Однако, согласно данным Murkin et al. [88], лишь треть этих стратегий продемонстрировала клиническую эффективность, что подчеркивает необходимость дальнейшей разработки новых методов контроля системного воспаления, вызванного ИК.

Продолжительность и выраженность воспалительных триггеров, связанных с ИК, могут оказывать значительное влияние на восстановление пациента в послеоперационном периоде. Усиление системного воспалительного ответа обусловлено множеством факторов, включая хирургическую травму, использование аппарата ИК [89] и переливание компонентов крови [90]. Кардиохирургические вмешательства с применением ИК неизбежно индуцируют синдром системного воспалительного ответа (SIRS) [91]. При этом отмечается повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), а также активация системы комплемента (C3/C4), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), прокальцитонин (PCT) и лейкоциты. Эти изменения способствуют развитию послеоперационного острого почечного повреждения (ОПП) [92]. Для диагностики острого повреждения почек, связанного с кардиохирургическим вмешательством (CSA-AKI) KXA-ОПП, классификация Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) стала общепринятой и обеспечивает большую чувствительность в выявлении ОПН после операции, чем другие классификации [93].

Наша концепция заключалась в контроле выраженной воспалительной реакции путем применения гемосорбции в периоперационном периоде, с целью улучшения гемодинамического и метаболического статуса, а также функционального состояния органов.

Показания к раннему применению экстракорпоральных процедур

Своевременное и обоснованное начало экстракорпоральных процедур играет ключевую роль. Наибольший терапевтический эффект достигается при проведении экстракорпорального лечения на ранних этапах клинического и лабораторного проявления синдрома «цитокинового шторма» и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Среди внепочечных показаний к применению заместительной почечной терапии (ЗПТ), особенно в формате непрерывной заместительной почечной терапии (CRRT), выделяют [94]:

- поддержка терморегуляции;
- коррекцию водно-электролитного, кислотно-щелочного равновесия при гипергидратации;
- правожелудочковую недостаточность;
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при отсутствии эффекта от консервативной терапии.

Кроме того, к показанию к срочному началу экстракорпоральной терапии являются:

- клинические признаки прогрессирующей дыхательной недостаточности;
- выраженное тяжелое течение коронавирусной инфекции, характеризующееся [95]:
 - частотой дыхания ≥ 30 в минуту,
 - сатурацией кислорода крови (SpO_2) $\leq 93\%$,
 - снижением индекса $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$ мм рт. ст.;
 - прогрессирующим поражением легочной ткани ($\geq 10\%$ в сутки по данным визуализационных методов);
- прогрессивным увеличением уровней воспалительных маркеров (CRP, IL-6 и др.).

Активация воспалительного процесса физиологически запускается различными триггерами и, при отсутствии контроля, может перерасти в чрезмерную и разрушительную воспалительную реакцию. Этот механизм поддерживается высвобождением эндогенных медиаторов воспаления, способных вызвать развитие системной воспалительной реакции [96]. Чрезмерная системная воспалительная реакция способна вызвать серьезные

последствия, включая повреждение тканей и развитие органной недостаточности.

Принцип цитокинетической модели и гемоадсорбция

Основу концепции экстракорпоральной очистки крови составляет цитокинетическая модель, согласно которой удаление медиаторов воспаления из крови способствует восстановлению градиента концентрации цитокинов между плазмой и инфицированными тканями. Это, в свою очередь, стимулирует миграцию лейкоцитов в очаг инфекции, усиливая местный бактериальный клиренс.

Гемоадсорбция, обеспечивающая удаление как про-, так и противовоспалительных цитокинов, снижает интенсивность воспалительной реакции, так как молекулы с молекулярной массой менее 55 кДа, включая такие как цитокины, селективно адсорбируются в зависимости от их концентрации. В частности, адсорбционный картридж CytoSorb® (Cytosorbents Europe, GmbH, Берлин, Германия) эффективно устраняет большинство цитокинов, высвобождаемых при кардиохирургии и сепсисе.

Существуют многочисленные клинические сообщения об эффективности гемоадсорбции у пациентов с сепсисом и синдромом системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) после искусственного кровообращения (ИК). В данных случаях отмечалось снижение уровней цитокинов в плазме и улучшение сердечно-сосудистых показателей. Первые сообщения об использовании этой терапии в сочетании с экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЕСМО) были опубликованы положительно, однако в рандомизированном исследовании плановой кардиохирургии не было выявлено достоверного преимущества гемоадсорбции во время ИК по сравнению со стандартной терапией [97].

Клинические исследования гемоадсорбции

В рандомизированном контролируемом пилотном исследовании Garau et al., пациенты, получавшие гемоадсорбцию (CytoSorb® 300) во время ИК, имели значительно более низкие уровни IL-8 и TNF- α в сыворотке крови сразу после завершения ИК по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов с гемоадсорбцией наблюдалось достоверное увеличение сердечного индекса (CI) после отлучения от ИК. Использование CytoSorb® 300 было признано безопасным и осуществимым, без каких-либо нежелательных явлений [98].

В данном исследовании анализировались уровни цитокинов в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств с применением ИК. Цитокины, такие как IL-6, IL-8 и TNF- α , достигают пиковых значений в течение первых 24 часов после операции. В отличие от IL-8 и TNF- α , снижение IL-6 носило лишь тенденциозный характер, но не достигало статистической значимости. Эти данные впервые продемонстрировали снижение провоспалительной активности у пациентов с гемоадсорбцией во время ИК. Однако короткая продолжительность процедуры могла ограничить долговременное влияние на уровни провоспалительных цитокинов [99], [100], [101], [102], [103].

Хотя оба исследования продемонстрировали умеренное влияние гемоадсорбции на воспалительный ответ после кардиохирургии, ни одно из них не было направлено на оценку клинических исходов. Существенного влияния на прогноз у пациентов, перенесших плановую кардиохирургию, ожидать не следует. Однако у пациентов с сепсисом в ряде случаев отмечалось снижение уровней цитокинов в плазме и снижение потребности в вазопрессорной поддержке [100], [101].

Более длительное применение гемоадсорбции при сепсисе подтверждено в серии случаев у восьми пациентов с сепсисом потребность в норэпинефрине снизилась в течение 72 часов после гемосорбционной терапии [104]. Однако данные о долгосрочных исходах после гемоадсорбционной терапии остаются ограниченными.

В пилотном исследовании гемоадсорбции при кардиохирургии с ИК у пациентов, получавших CytoSorb® 300, было выявлено значительное снижение уровней IL-8 и TNF- α в плазме непосредственно после завершения ИК, а также временное увеличение сердечного индекса. Для оценки влияния гемоадсорбции при кардиохирургических вмешательствах и в условиях неотложной кардиохирургии необходимы дальнейшие исследования [105].

Гемоадсорбция во время искусственного кровообращения способствует стабилизации сердечно-сосудистой системы, сопровождаясь увеличением сердечного индекса после отлучения от ИК. Однако, несмотря на перспективные результаты ранних исследований, необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования для объективной оценки эффективности и клинической значимости данной методики.

Интраоперационная гемоадсорбция при инфекционном эндокардите

Хирургическая травма и использование искусственного кровообращения (ИК) вызывают дополнительный системный воспалительный ответ, что может повлиять на послеоперационные исходы [106].

В исследовании проведенным Asch, Silke et al. изучалось интраоперационное применение гемоадсорбции у пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ). Предполагалось, что использование цитокинового адсорбера у данной категории пациентов будет связано со снижением послеоперационной воспалительной реакции ключевых цитокинов и метаболических параметров (уровень лактата и избыток оснований), что потенциально могло бы способствовать стабилизации гемодинамики и снижению потребности в вазопрессорной поддержке.

Исследование цитокинового адсорбера Jafron

В отличие от CytoSorb®, адсорберы серии НА производства Jafron были исследованы в меньшей степени. Он применялся в одном из исследований, опубликованном в 2020 году в The Annals of Thoracic Surgery, оценивалась эффективность интраоперационной гемоадсорбции у пациентов с инфекционным эндокардитом митрального клапана. В исследование были включены пациенты, перенесшие операции на сердце в период с января 2014 года по июль 2018 года.

Результаты продемонстрировали, что интраоперационная гемоадсорбция может снижать частоту послеоперационного сепсиса и смерти, связанной с сепсисом. Кроме того, пациенты, получавшие гемоадсорбцию, демонстрировали более стабильную гемодинамику, что указывает на потенциальное положительное влияние данной методики на хирургические исходы у пациентов с инфекционным эндокардитом митрального клапана [107].

В другом исследовании было продемонстрировано, что применение адсорбера Jafron НА оказывает положительное влияние на снижение уровня воспалительных маркеров [108]. Тем не менее, влияние гемоадсорбции на долгосрочные клинические исходы остается не до конца изученным, и необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные исследования для окончательной оценки ее эффективности.

Сравнительная характеристика методов экстракорпоральной гемоадсорбции

Наиболее изученными и широко применяемыми гемоадсорберами являются CytoSorb® (Cytosorbents Europe GmbH) и HA330 (Jafron Biomedical Co., Ltd). Их применение показано у пациентов с септическим шоком, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), кардиогенным шоком и тяжелыми формами SIRS.

Таблица 1. Основные характеристики цитокиновых гемоадсорберов

Характеристика	CytoSorb® 300	Jafron HA330
Материал сорбента	Сополимер стирола и дивинилбензола	Сополимер стирола и дивинилбензола
Объем сорбента	300 мл	330 мл
Молекулярная масса удаляемых молекул	<55 кДа	<60 кДа
Основные мишени	IL-6, IL-8, TNF- α , PAMPs, DAMPs	IL-6, IL-8, TNF- α , билирубин
Основное клиническое применение	Сепсис, SIRS, ОРДС, кардиогенный шок	Сепсис, SIRS, заболевания печени
Продолжительность терапии	До 24 часов	До 12 часов
Совместимость с ЭКМО и ИК	Да	Да

Таблица 2. Клинические исходы применения CytoSorb®

Критерий	CytoSorb® 300	Jafron HA330
Снижение уровня IL-6	Достоверное снижение на 30-60%	Достоверное снижение на 40-70%
Снижение потребности в вазопрессорах	Уменьшение доз норэпинефрина в 1,5-2 раза	Уменьшение доз норэпинефрина в 2 раза
Продолжительность ИВЛ	Снижение средней продолжительности на 20-30%	Снижение средней продолжительности на 25-35%
Выживаемость при сепсисе (30-дневная)	50-70%	55-75%
Влияние на функцию печени	Незначительное	Выраженное снижение билирубина и трансаминаз

• CytoSorb® 300 и Jafron HA330 являются эффективными методами экстракорпоральной гемоадсорбции у пациентов с тяжелыми воспалительными состояниями, септическим шоком и ОРДС.

- Jafron HA330 демонстрирует большую эффективность в снижении билирубина и печеночных ферментов, что делает его предпочтительным у пациентов с печеночной дисфункцией.

- CytoSorb® 300 имеет более продолжительное время работы и используется преимущественно при тяжелых формах сепсиса и кардиогенного шока.

- Оба устройства позволяют снизить уровень провоспалительных цитокинов, уменьшить потребность в вазопрессорах и сократить длительность ИВЛ, что может способствовать улучшению клинических исходов.

Перспективы дальнейших исследований

Несмотря на положительные результаты, необходимо проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, направленных на:

1. Оценку влияния гемоадсорбции на долгосрочные клинические исходы.
2. Определение оптимальной продолжительности и схемы применения экстракорпоральной терапии.
3. Сравнительный анализ эффективности различных адсорберов при конкретных клинических состояниях (например, сочетание с ЕСМО, ИК или сепсисом).

1.5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЛИТЕРАТУРНОГО ОБЗОРА

Развитие острого почечного повреждения (ОПП) после кардиохирургии ассоциировано с повышенной летальностью, увеличением частоты осложнений и ухудшением долгосрочных клинических исходов. Согласно данным крупных когортных исследований, пациенты, у которых развивается ОПП, имеют в 3–4 раза более высокий риск летального исхода в течение 30 дней после операции [109].

Помимо непосредственного влияния на постоперационную выживаемость, ОПП способствует прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) и увеличивает вероятность потребности в длительной заместительной почечной терапии (ЗПТ), включая хронический гемодиализ [110].

ОПП после кардиохирургии приводит к существенному увеличению длительности пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и общей госпитализации. В среднем продолжительность нахождения в ОИТ возрастает на 3–7 дней, а общий срок госпитализации увеличивается на 10–15 дней, что влечет за собой значительное повышение затрат на лечение [111].

Кроме того, у пациентов, перенесших ОПП, отмечается высокий риск кардиоваскулярных осложнений в течение первого года после операции. В частности, повышается вероятность развития инфаркта миокарда и инсульта, что требует более тщательного мониторинга и долгосрочного ведения данной категории пациентов [112].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одноцентровое рандомизированное проспективное исследование было проведено в период с января 2021 года по декабрь 2023 года. Протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по биоэтике (№01-74/2021 от 10.06.2020, №8 от 28.05.2023) и зарегистрирован в системе регистрации клинических исследований ClinicalTrials.gov (NCT05090930).

Критерии включения: В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, независимо от пола, при наличии подписанного добровольного информированного согласия установленного образца с разрешением на использование клинических данных в научных целях. Участниками становились лица, которым была назначена плановая кардиохирургическая операция с предполагаемой длительностью искусственного кровообращения (ИК) более 120 минут.

Критерии исключения: Исключались пациенты моложе 18 лет, лица, отказавшиеся от участия в исследовании, а также пациенты с наличием острого повреждения почек (ОПП) до операции и/или терминальной стадией хронической почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализа) в дооперационном периоде.

Рандомизация проводилась по методу простого случайного распределения с использованием компьютерного генератора случайных чисел. Все пациенты были распределены на три параллельные группы в соотношении 1:1:1.

2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

В исследование были включены 75 пациентов, которым проводилось кардиохирургическое вмешательство с использованием искусственного кровообращения (ИК) длительностью более 120 минут. В качестве оборудования использовались аппараты LivaNova Sorin Stockert S5 (Германия) с трубчатым блоком и оксигенаторами Inspire8 со встроенным фильтром (Livanova), Affinity Fusion (Medtronic) и Alone (Eurosets). Распределение пациентов по группам представлено на рисунке 2.

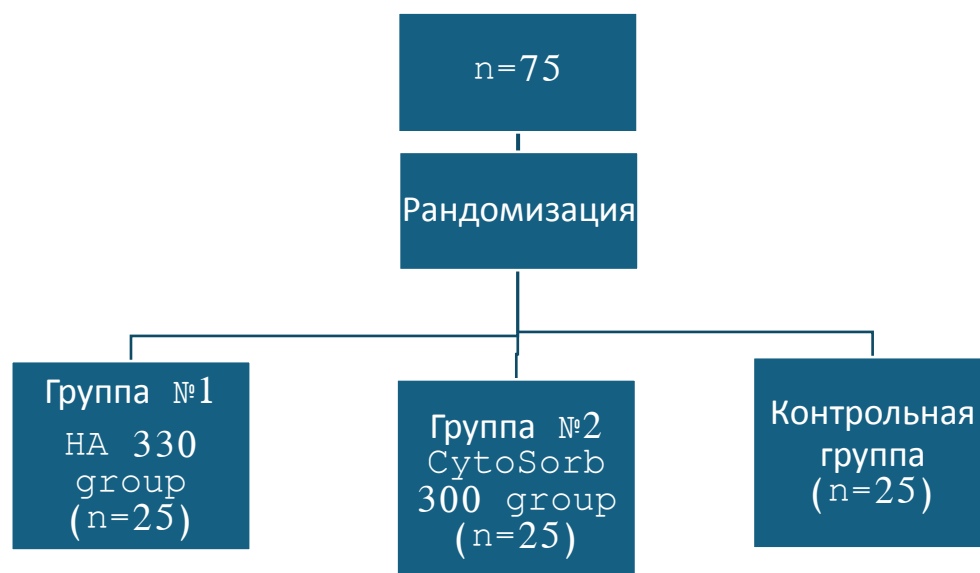


Рисунок 2 Схема исследования

Группа 1 – Jafron HA 330 ($n = 25$): Пациенты, перенёвшие плановую кардиохирургическую операцию с длительным ИК, глубокой гипотермией и эпизодами циркуляторного ареста. В ходе вмешательства применялся экстракорпоральный цитокиновый гемоадсорбент Jafron HA 330 (Jafron Biomedical Co., Ltd., Китай), установленный в перфузионный контур на периоперационном этапе.

Группа 2 – CytoSorb-300 ($n = 25$): Аналогичная по профилю группа пациентов, у которых при идентичных условиях оперативного вмешательства (длительное ИК, гипотермия, циркуляторный арест) использовался цитокиновый гемоадсорбент CytoSorb® 300 (Cytosorbents Europe GmbH, Германия).

Группа 3 – Контрольная ($n = 25$): Контрольная когорта пациентов, которым проводились операции сопоставимого профиля, однако без применения экстракорпоральной гемоадсорбции.

Средний возраст пациентов составлял 53 ± 14 лет в группе HA 330, 49 ± 18 лет в группе CytoSorb 300 и 51 ± 12 лет в контрольной группе. Доля мужчин в группах составила 45%, 55% и 65% соответственно. Показатели индекса массы тела (ИМТ) и оценки по шкале Apache II были сопоставимы между группами. Характеристики пациентов и параметры хирургического вмешательства представлены в таблице 3.

Пациенты были рандомизированы на три группы: CytoSorb 300 (n=25), НА 330 (n=25) и контрольную (n=25). В качестве первичных конечных точек оценивались периоперационные показатели воспаления и повреждения органов, включая концентрации IL-6, С-реактивного белка (CRP), мочевины, креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня лейкоцитов, лактата и прокальцитонина (PCT). Вторичными исходами являлись продолжительность искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, уровень NT-proBNP.

2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения процедур гемoadсорбции (ГС) применялись два типа сорбционных картриджей: НА 330 и CytoSorb 300. Технические характеристики адсорберов представлены в дополнительной таблице. Каждому пациенту было проведено три последовательных процедуры ГС: первая – интраоперационно в период ИК, вторая – через 6 часов после операции, и третья – непосредственно по завершении второй.

ГС осуществлялась с использованием гемоперфузионного аппарата JF-800A и/или была интегрирована в систему ИК или ЕСМО, в отдельных случаях – в контур заместительной почечной терапии (ЗПТ). При этом адсорбер размещался после гемофильтра ЗПТ (см. рисунки 3 - 8). Скорость кровотока в контуре составляла 160–200 мл/мин. Антикоагуляция проводилась гепарином с поддержанием целевого значения активированного времени свертывания (АСТ) в пределах 180–210 секунд, в зависимости от лабораторных показателей и клинической картины послеоперационного кровотечения.

Интраоперационная ГС выполнялась с использованием стандартной роликовой системы ИК (Stockert S5, LivaNova Deutschland GmbH), при среднем аортальном давлении 68–84 мм рт.ст. и температуре тела пациента, поддерживаемой на уровне 35°C.

Продолжительность применения адсорберов соответствовала рекомендациям производителей: 24 часа для CytoSorb 300 и 6 часов для НА 330.

В послеоперационном периоде дополнительно оценивались: длительность ИВЛ, среднее время пребывания в ОИТ, продолжительность госпитализации и уровень внутрибольничной летальности.



Рисунок 3 Гемоадсорбция на гемоперфузионном аппарате(Model: JF-800A)
во время ИК. с гемоадсорбентами НА 330/CytoSorb300+CPB

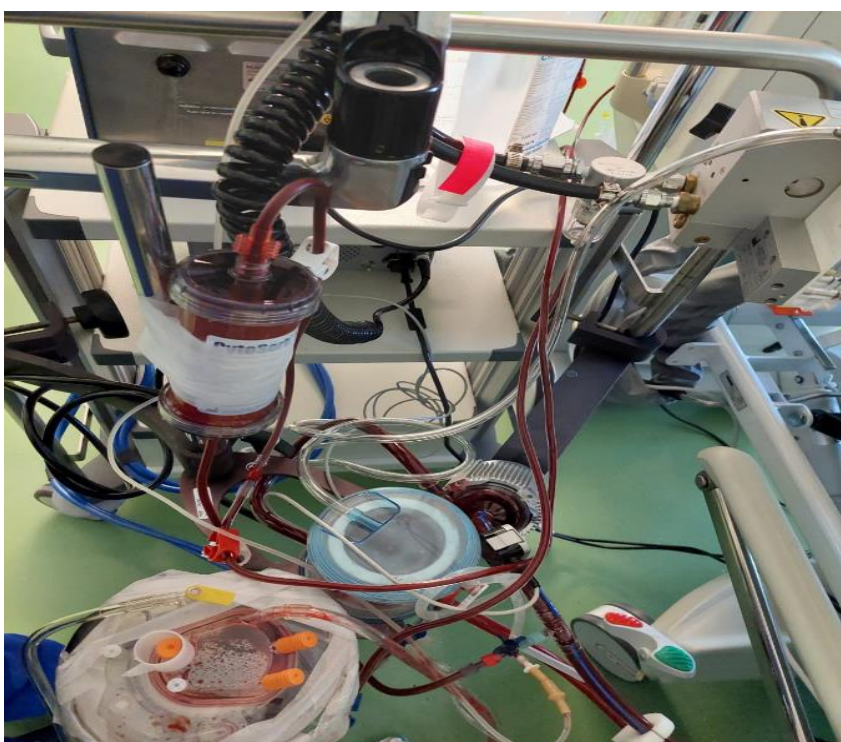


Рисунок 4 Гемоадсорбция во время ЭКМО с гемоадсорбентами
CytoSorb300/HA330+ЕСМО



Рисунок 5. Гемоадсорбция на Гемоперфузионном аппарате(Model: JF-800A) с гемоадсорбентами HA 330/CytoSorb300



Рисунок 6. Комбинированный метод на аппарате (OMNI BBraun) (CVVHD+HA 330/CytoSorb300) с гемоадсорбентами

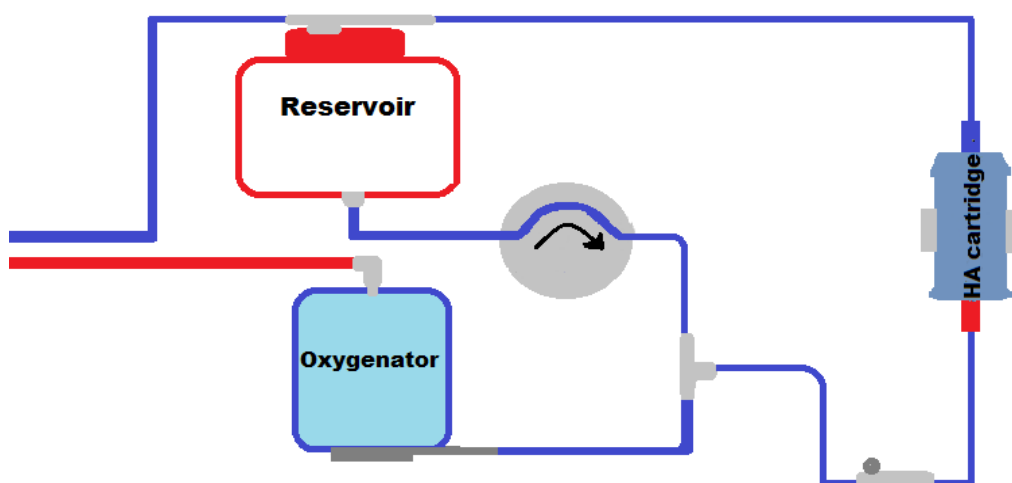


Рисунок 7. Схема прямого подключения гемадсорбционного картриджа в аппарат искусственного кровообращения

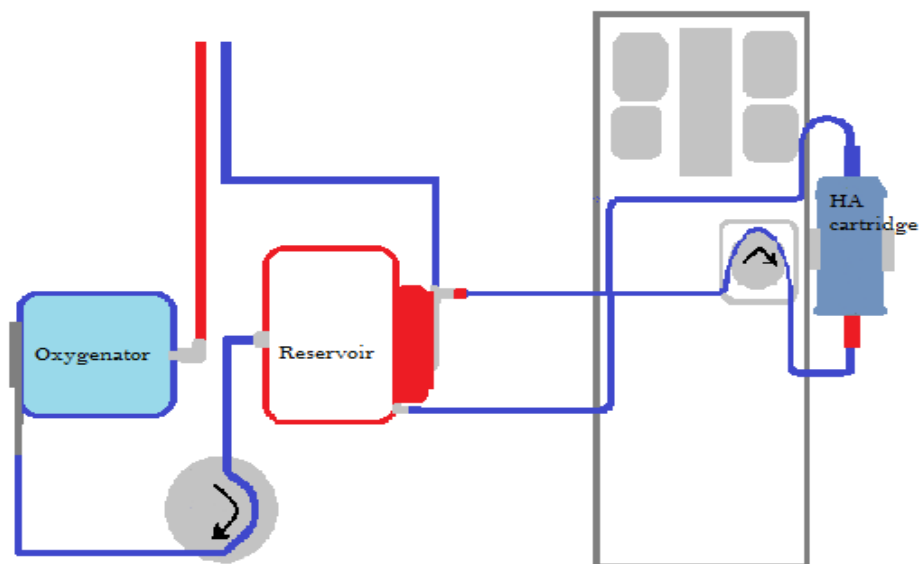


Рисунок 8. Схема подключения гемадсорбционного картриджа к аппарату искусственного кровообращения через гемоперфузионный аппарат.

2.3 СБОР ДАННЫХ:

Оценивались тенденции маркеров воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , СРБ, лейкоциты, лактат, ПКТ, NT-proBNP, мочевины, креатинин). Образцы крови собирались семь раз: первый образец перед операцией, второй раз через 1 час от начала ИК, третий раз по окончании ИК, четвертый раз через 2 часа после операции, пятый раз через 6 часов после операции, шестой раз через 12 часов после операции и седьмой раз через 24 часа после операции.

Для оценки состояния пациентов через 6 часов после поступления в отделение интенсивной терапии после операции использовалась шкала APACHE II.

Этическое заявление

Исследование было одобрено Локальным комитетом по биоэтике НАО МУА Заседание №8 от 28.05.2024г. (Приложение А), а также ННКЦ № 01-74/2021 от 06.10.20 (Приложение Б) и зарегистрировано в системе регистрации протоколов и результатов ClinicalTrials.gov (NCT05042622). Вся личная информация пациентов была закодирована, а данные были анонимизированы на момент сбора данных для защиты прав пациентов и неразглашения их личной информации. Исследователи получили электронную базу данных, содержащую только демографическую и клиническую информацию о пациентах, которая была проанализирована и представлена только в обобщенном виде, что дополнительно гарантирует конфиденциальность данных.

2.4 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ проводился с использованием SPSS (версия 26 IBM, SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Демографические и клинические исходные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, выраженного через минимум и максимум, для метрических переменных или абсолютных частот для категориальных переменных. Различия между группами анализировались с использованием теста дисперсионного анализа (ANOVA) для сравнения средних значений двух или более независимых выборок.

Существенное различие предполагалось для значений p менее 0,05. Результаты представлены в виде медиан с межквартильными размахами.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первичные результаты и детали работы

В исследовании приняли участие семьдесят пять пациентов (75) с длительностью ИК более 120 мин. Средний возраст составил $51,34 (\pm)14.4$ года, при этом 55% пациентов были мужчинами, 45% женщины. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $26,58 \pm 5,35$. Базальные параметры и характеристики операции подробно описаны в таблице 3. (Таблица 3).

Пациенты, участвовавшие в исследовании, имели оценку Apache II от 12,34 до 14 баллов.

Интраоперационные параметры были сопоставимы между группами. Среднее время СРВ составил 218 (± 86) мин в группе НА 330 против 201 (± 65) мин в группе CytoSorb 300 и 194 (± 42) мин в контрольной группе.

Средняя продолжительность послеоперационной искусственной вентиляции легких составила $3,33 \pm 5,24$ дня против $3,42 \pm 5,5$ дня и $7,7 \pm 17,39$ дня в НА330, Cytosorb и контрольной группе соответственно. Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии ($3,8 \pm 7,24$ против $4,47 \pm 5,58$ против $10 \pm 17,52$ дня соответственно) не была значительно короче в группе НА330 ($p = 0,08$) (Таблица 4).

Таблица 3. Базальные параметры и характеристики операции.

среднее $\pm$ стандартное отклонение	НА 330 (n=25)	CytoSorb 300 (n=25)	Контрольная группа (n=25)	P value
Средний возраст	53,19 $\pm$ 14,44	49,15 $\pm$ 18,15	51,68 $\pm$ 12,58	0,26
Мужчин	9 (45%)	11(55%)	13(65%)	-
Женщин	11(55%)	9(45%)	7(35%)	-
ИМТ	26,58 $\pm$ 4,46	26,94 $\pm$ 3,7	28,18 $\pm$ 5,8	0,14
Apache II	16,73 $\pm$ 2,55	14,32 $\pm$ 6,25	12,73 $\pm$ 8,29	0,10
Время ИК (min)	218,14 $\pm$ 86,92	201,85 $\pm$ 65,39	194,45 $\pm$ 42,42	0,5
Время пережатия аорты	121,23 $\pm$ 66,91	103,25 $\pm$ 56,86	115 $\pm$ 44,69	0,5
Циркуляторный арест	4,04 $\pm$ 8,08	8,45 $\pm$ 9,47	3.5 $\pm$ 8,31	0,14

Смертность наблюдалась во всех группах. В группе НА-330 была одна смерть, в группе CytoSorb-300 — одна смерть, в контрольной группе — две смерти (таблица 4).

Таблица 4. Вторичные результаты.

среднее± стандартное отклонение	НА 330 (n=25)	CytoSorb300 (n=25)	Контрольная группа (n=25)	P value
Длительность в ОРИТ	3,80±7,24	4,47±5,58	10,05±17,52	0,082
Дни ИВЛ	3,33 ±5,24	3,42 ±5,51	7,7 ±17,39	0,178
Длительность госпитализации	24,05±12,24	23,31 ±14,38	28,63±18,39	0,475
Летальность	1(5%)	1(5%)	2(10%)	0,77

Все пациенты в группе НА 330 и группе CytoSorb-300 получали первую процедуру ГС во время операции от начала ИК. В отделении интенсивной терапии ГС проводилась с использованием контура ЕСМО и/или устройства для гемоперфузии, и/или в сочетании с заместительной почечной терапией в случае ОПП, общее количество процедур указано в таблице 6.

Таблица 5. Процедуры экстракорпоральной гемокоррекции.

Тип процедур	Количество процедур		
	НА330 n=25	CytoSorb-300 (n=25)	Контрольная группа (n=25)
CVVHF	1	0	4
CVVHDF	5	4	5
CVVHD	1	0	6
HDF online	17	16	23
HF online	1	8	6
HD intermittent	0	0	16
SLED	1	0	1
HP (HA 280)	2	0	0
HP (HA330II)	0	2	6
PS (BS 330)	4	0	1
PEX(Evaclio)	0	1	1
Общее количество процедур	32	31	69

У всех пациентов, включённых в исследование отмечалось повышение концентраций воспалительных маркеров в периоперационном и раннем послеоперационном периодах. Спустя 24 часа проведения интенсивной терапии наблюдалась тенденция к снижению этих показателей во всех трёх исследуемых группах (см. Рисунок 9).

Динамика лабораторных параметров в группах HA330, CytoSorb 300 и контрольной группе представлена на рисунках 9 - 17.

Результаты нашего исследования показали, что применение адсорбентов для экстракорпоральной очистки крови в ходе и после операции с использованием искусственного кровообращения ассоциировалось с выраженным снижением уровней интерлейкина-6 (IL-6), С-реактивного белка (CRP) и общего числа лейкоцитов. Пациенты в обеих группах с применением гемоадсорбции демонстрировали различия в динамике воспалительных маркеров в течение первых трёх суток. В частности, в группе HA330 наблюдалось постепенное снижение уровней IL-6, IL-8 и IL-10 после их максимальных значений на первые сутки. Использование картриджа CytoSorb сопровождалось более выраженным и стабильным снижением уровней IL-1 β , IL-6 и IL-8 на протяжении всего периода активной адсорбции.

Дооперационные уровни NT-proBNP были повышены в группе HA, что, вероятно, обусловлено выраженной прогрессией сердечной недостаточности у пациентов с клапанными пороками сердца, повторными оперативными вмешательствами и клиническими признаками шока. После хирургического вмешательства наибольший прирост уровня NT-proBNP был зафиксирован в контрольной группе, что может свидетельствовать о потенциальной роли сорбентов в ограничении сердечной перегрузки и системной воспалительной реакции

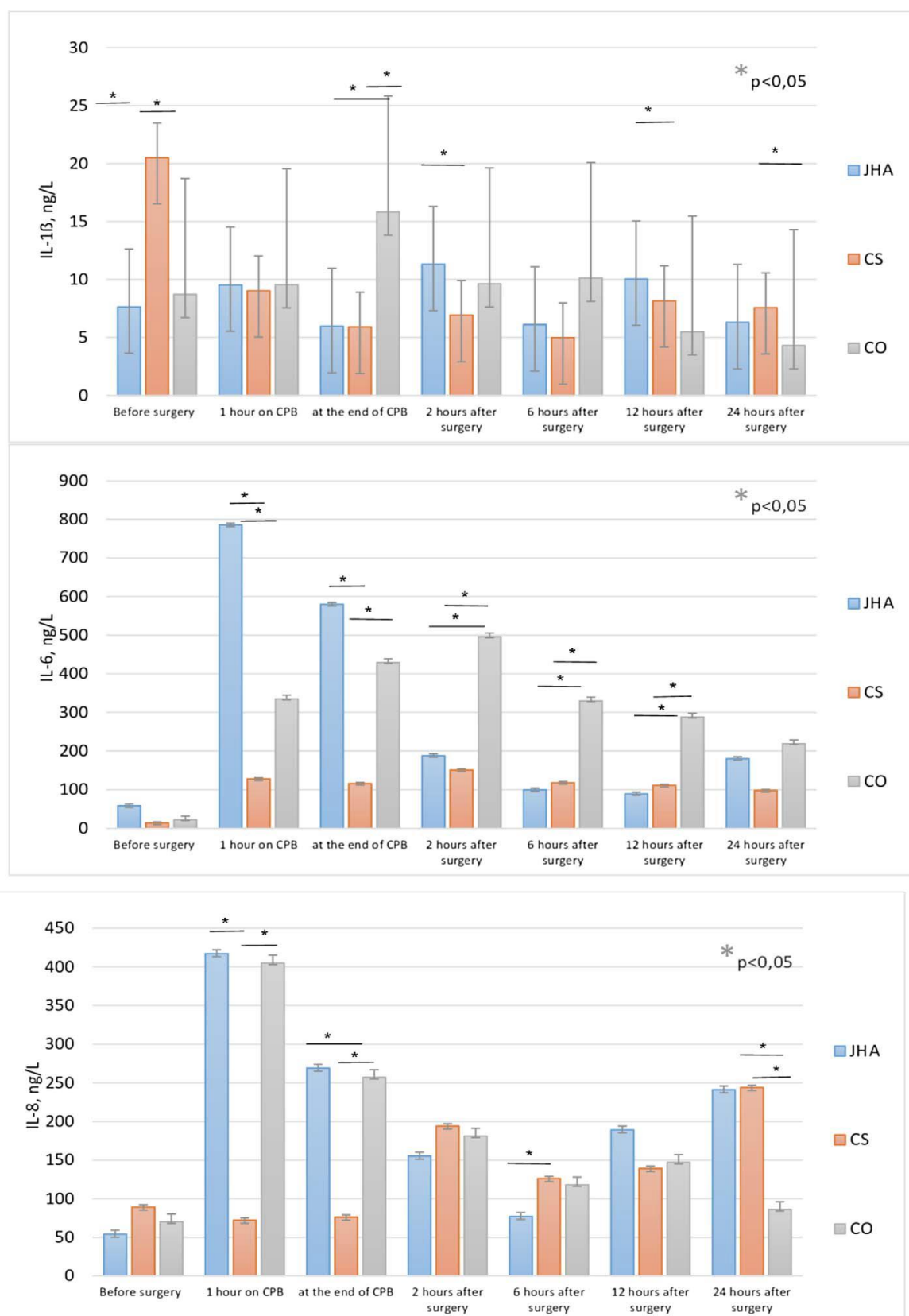


Рисунок 9. Динамика изменения уровня интерлейкинов (IL-8, IL-6, IL-1 β)

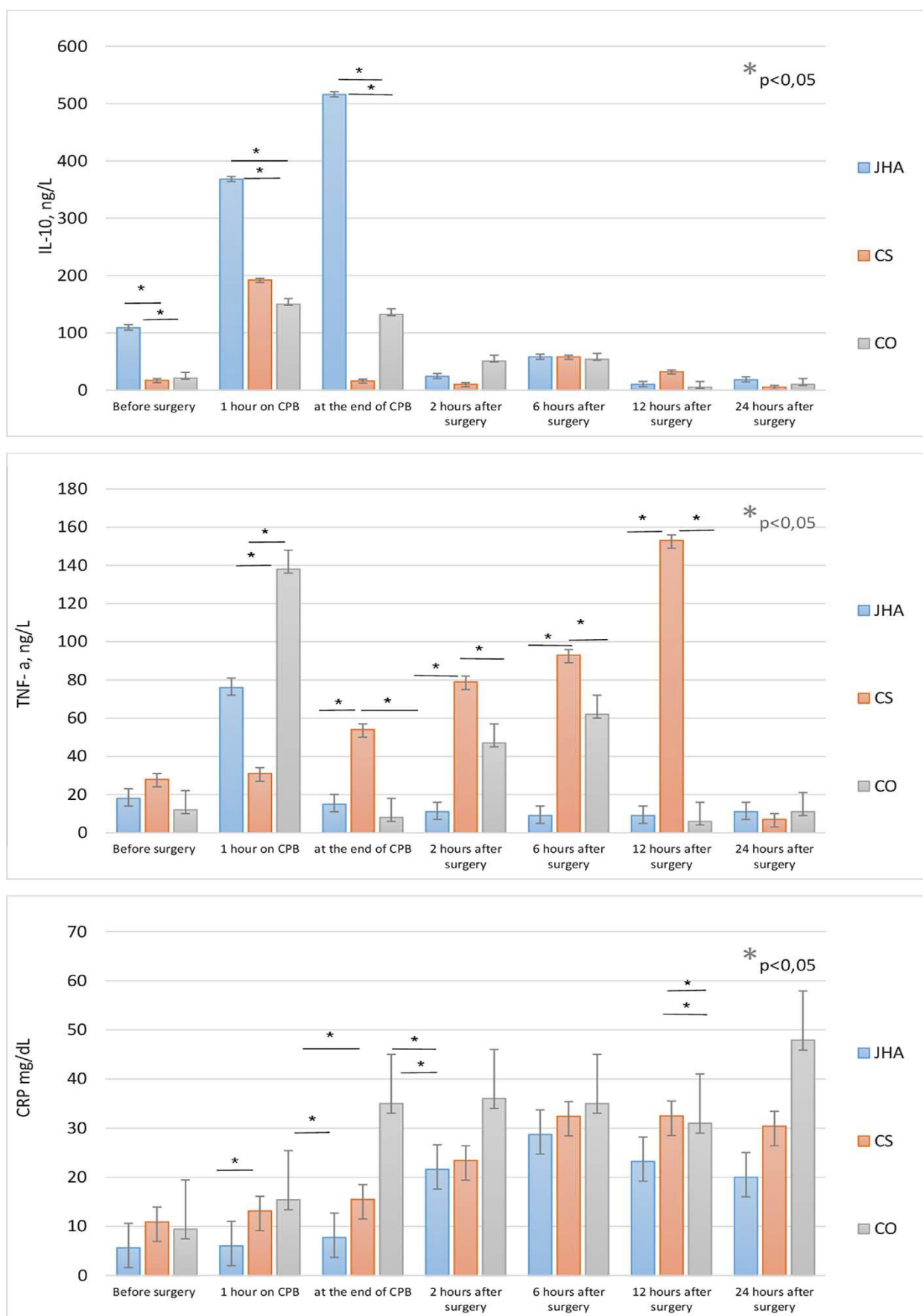


Рисунок 10. Динамика изменения уровня воспалительных маркеров (CRP, TNF -α, IL-10)

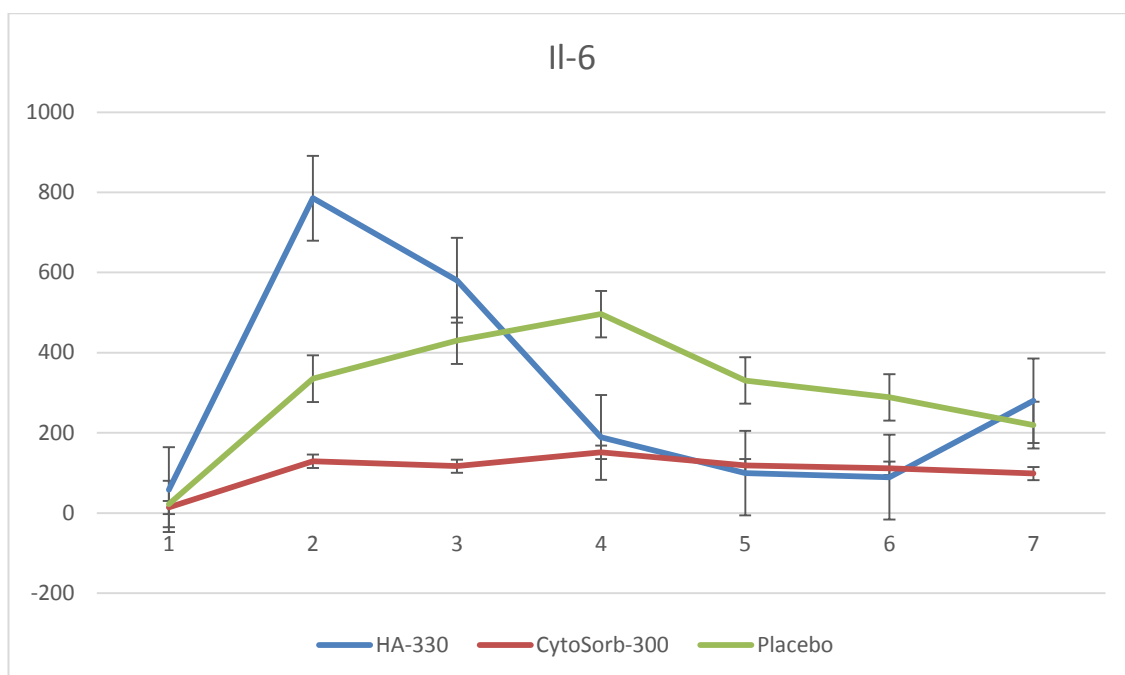


Рисунок 11. Динамика изменения уровня IL-6

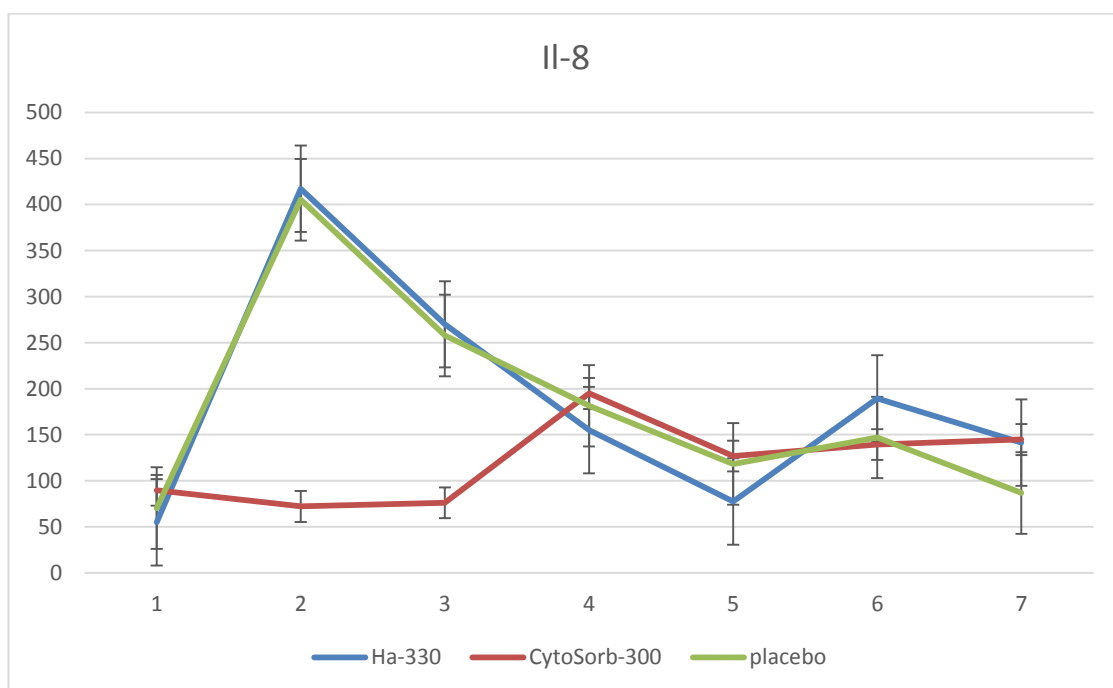


Рисунок 12. Динамика изменения уровня IL-8

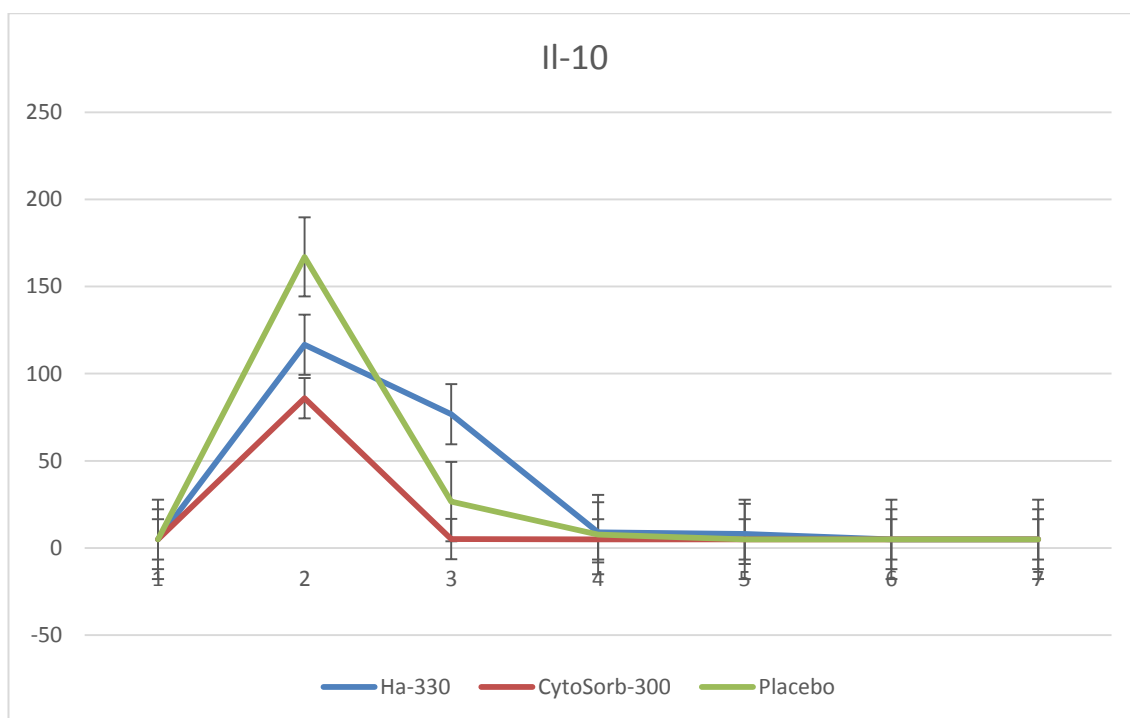


Рисунок 13. Динамика изменения уровня IL-10

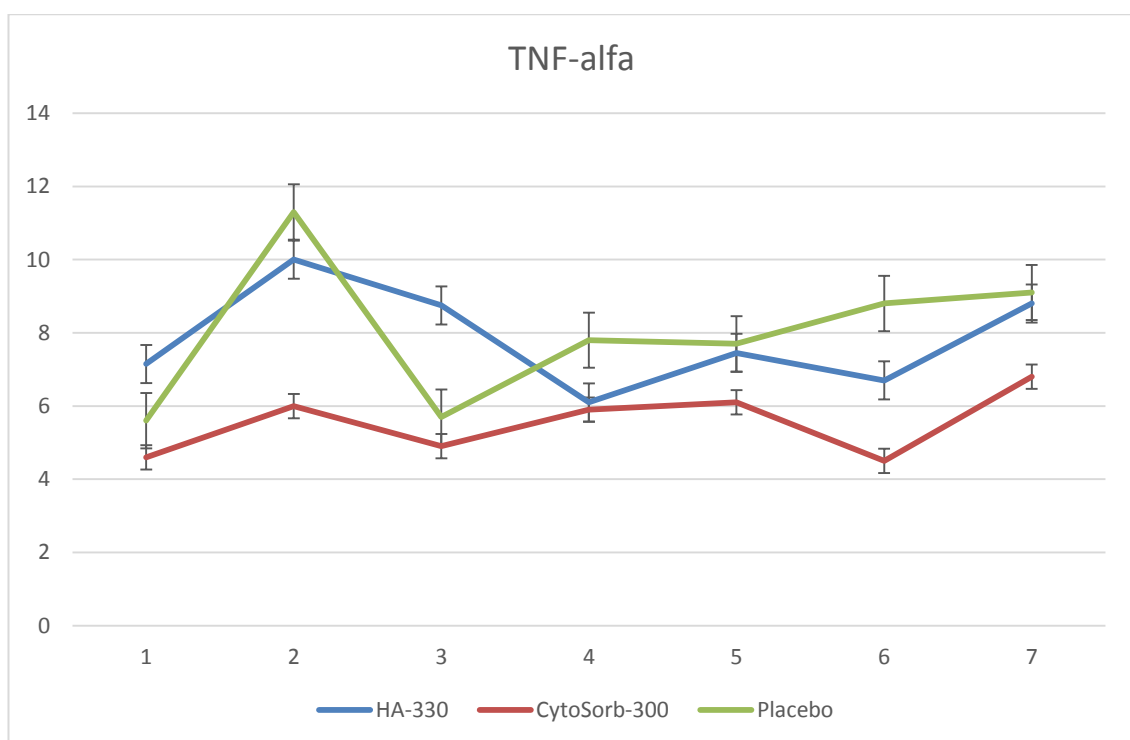


Рисунок 14. Динамика изменения уровня TNF-α

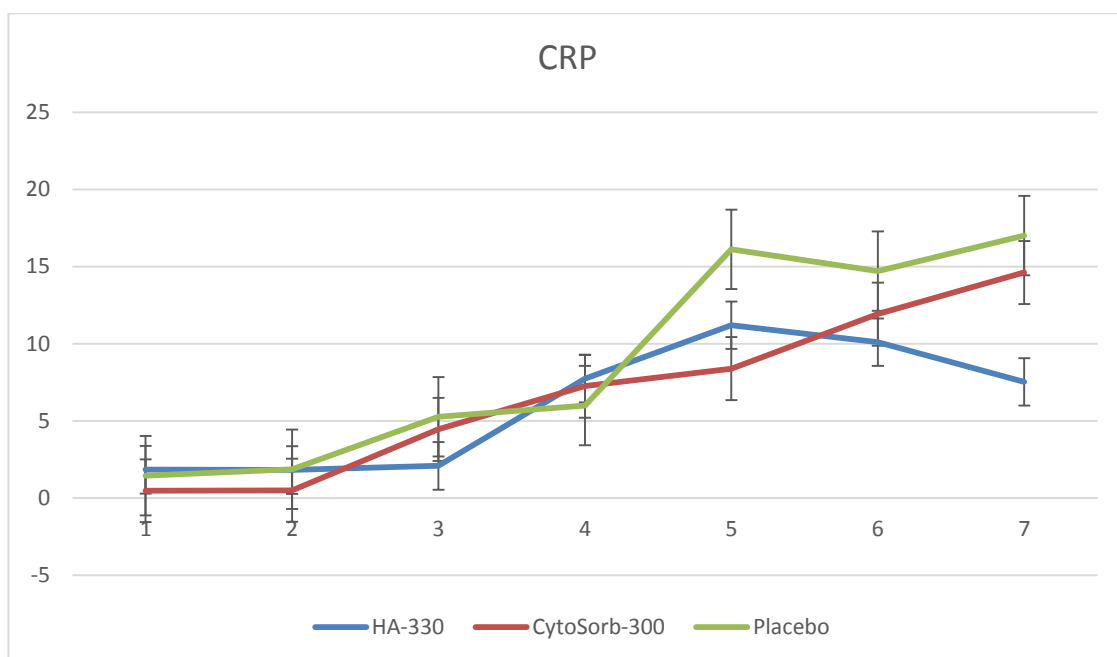


Рисунок 15. Динамика изменения уровня CRP

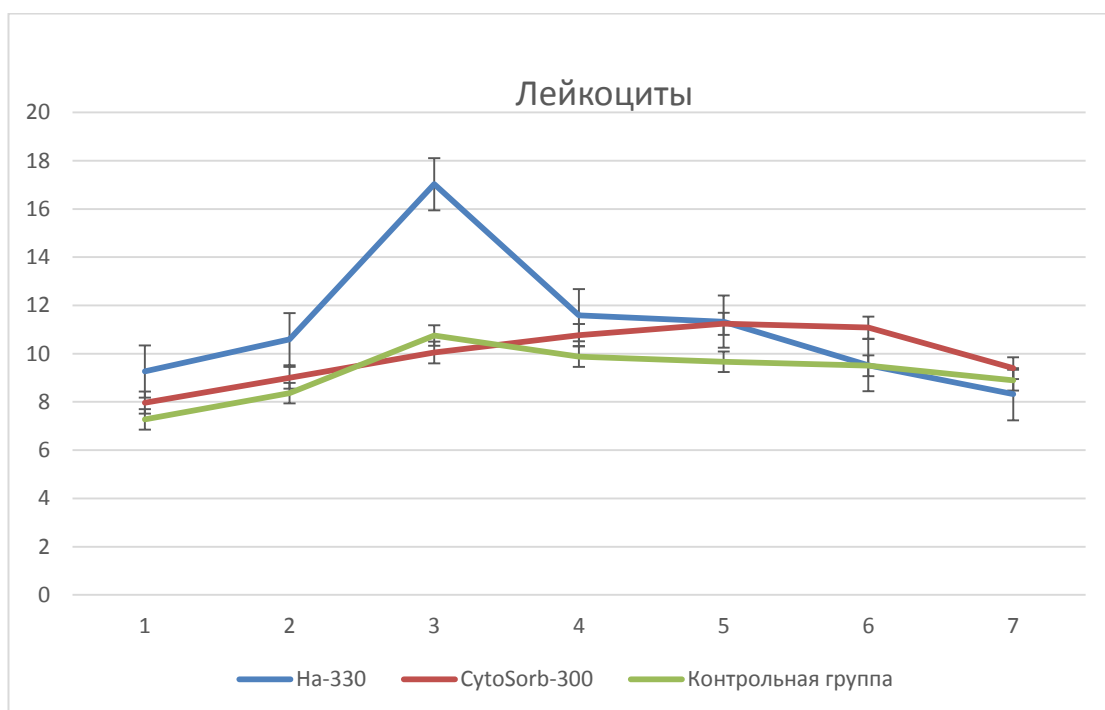


Рисунок 16. Динамика изменения уровня лейкоцитов

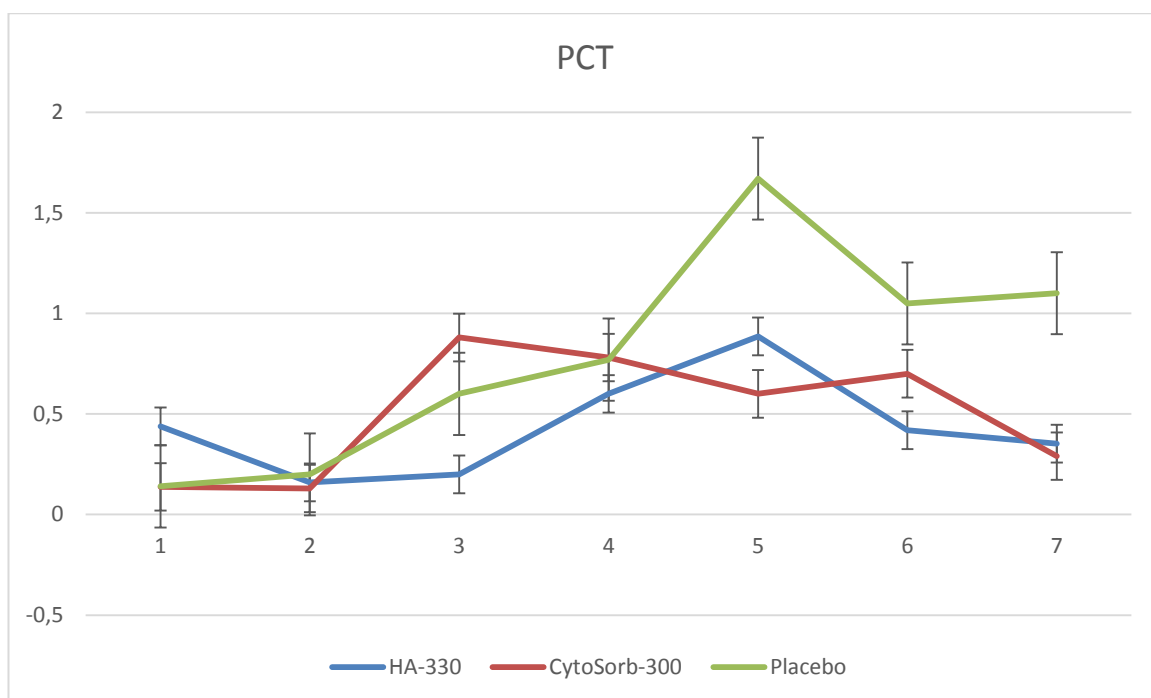


Рисунок 17. Динамика изменения уровня прокальцитонина

Данные о функции почек.

В послеоперационном периоде острое повреждение почек (ОПП) было диагностировано у 17 пациентов, что составило 22,67% от общей выборки. Распределение по группам следующее: семь случаев зафиксировано в группе Jafron HA330, два — в группе CytoSorb 300, и восемь — в контрольной группе.

Тяжёлое ишемическое повреждение печени, развившееся в раннем послеоперационном периоде, наблюдалось у одного пациента в группе Jafron HA330, одного пациента в группе CytoSorb 300 и у трёх пациентов контрольной группы.

Кардиореспираторная недостаточность, потребовавшая подключения к веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА-ЭКМО), была зарегистрирована у пяти пациентов в группе Jafron HA330, четырёх пациентов в группе CytoSorb 300 и двух пациентов в контрольной группе.

Выраженное перикардальное кровотечение, соответствующее критериям Кирклина (более 500 мл в первые часы послеоперационного периода), отмечено у трёх пациентов из группы Jafron HA330, и по одному случаю — в группах CytoSorb 300 и контроля.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), подтверждённая как лабораторно, так и клинически, была выявлена у одного пациента в группе

НА330 и у одного пациента контрольной группы. В группе CytoSorb 300 зарегистрирован один случай ишемического инсульта (см. Таблицу 7).

Проведение экстракорпоральных методов очистки крови в исследуемых группах представлено в Таблице 6.

Интраоперационные параметры не имели статистически значимых различий между группами. Средняя длительность искусственного кровообращения (ИК) составила 218,14 минут в группе НА330, 201,85 минут в группе CytoSorb 300 и 194,45 минут в контрольной группе. Время перекрёстного зажима варьировало от 102,25 минут в группе CytoSorb 300 до 121,23 минут в группе НА330; в контрольной группе оно составило в среднем 115 минут.

Продолжительность респираторной поддержки и пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) была наименьшей в группе НА330: средняя длительность ИВЛ составила 3,33 дня, а пребывания в ОИТ — 3,8 дня. В контрольной группе эти показатели достигали 7,7 и 10,05 дня соответственно, демонстрируя клинически значимое удлинение сроков интенсивной терапии.

Летальные исходы были зарегистрированы во всех исследуемых группах: один случай в группе НА330, один — в группе CytoSorb 300 и два — в контрольной группе (Таблица 4).

Всем пациентам было характерно повышение уровней воспалительных маркеров в периоперационном и раннем послеоперационном периодах. Спустя 72 часа проведения интенсивной терапии в динамике наблюдалось снижение концентраций данных биомаркеров.

Результаты лабораторных исследований, отражающие динамику показателей почечной функции в группах НА330, CytoSorb 300 и контрольной, представлеа на рисунке 18.

Таблица 6. Осложнения в послеоперационном периоде.

Осложнение	НА330 (n=25)	CytoSorb-300 (n=25)	Контрольная группа (n=25)	P value
ОПП	7 (35%)	2 (10%)	8(40%)	0,21
ЗПТ (процедур)	32	31	69	0.03
Печночная недостаточность	1(5%)	1(5%)	3 (15%)	0,32

Кровотечение*	3 (15%)	1(5%)	1(5%)	0,07
VA ЕСМО*	5(25%)	4(20%)	2(10%)	0,16
ГИТ*	1 (5%)	0	1(5%)	0,54

* Активное кровотечение в раннем послеоперационном периоде, более 400 мл за 3 часа. *ГИТ – гепарин индуцированного тромбоцитопения, *VA ЕСМО-вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация;

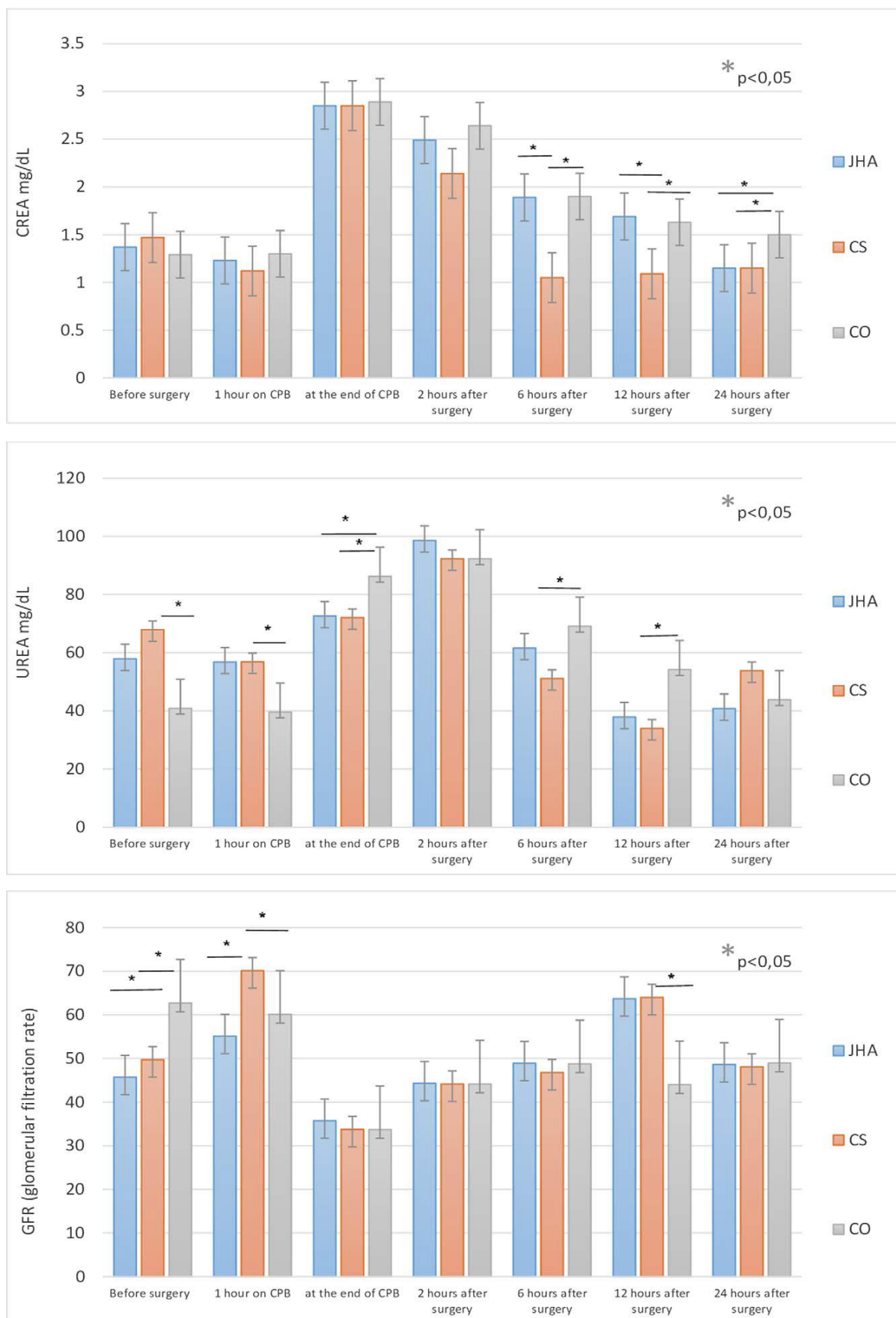


Рисунок 18. Динамика изменения показателей почечной функции

Нами проведена сравнительная оценка уровней воспалительных маркеров и частоты развития кардиохирургии-ассоциированного острого повреждения почек (КХА-ОПП) в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенёсших длительное искусственное кровообращение с применением гемоадсорбционных систем CytoSorb-300 и HA-330.

Анализ литературных источников за последние десять лет выявил ограниченность данных, касающихся применения органозамещающих технологий у пациентов с сочетанной сердечно-почечной недостаточностью. Имеющиеся публикации демонстрируют обнадеживающие, но фрагментарные результаты, что указывает на необходимость углублённого изучения данной области.

Несмотря на выявленный положительный клинический эффект применения гемоадсорбции, остаются нерешёнными ключевые вопросы, касающиеся механизмов её действия на иммунную регуляцию, а также критериев и сроков оптимального назначения данной терапии. Проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований представляется целесообразным для дальнейшего уточнения терапевтического потенциала экстракорпоральных методов в профилактике и купировании цитокинового шторма у пациентов, подвергающихся высокорисковому кардиохирургическим вмешательствам с применением ИК. Ранее проведенное исследование Bernardi et al. [97], посвященное использованию CytoSorb® при плановой кардиохирургии, не выявило значительного снижения уровней IL-6 и TNF- α в послеоперационном периоде. Различие в скорости перфузии картриджа (300 мл/мин в исследовании Garau et al. против 200 мл/мин в исследовании Bernardi et al.) [97], [105] может объяснять эти расхождения. Тем не менее, в обоих исследованиях наблюдался пролонгированный противовоспалительный ответ с увеличением IL-10 у пациентов, получавших гемоадсорбцию.

Чрезмерно высокие уровни воспалительных медиаторов являются обычным явлением при критических заболеваниях и могут быть связаны с неблагоприятными исходами. Технологии экстракорпоральной очистки крови с различными типами адсорбентов использовались и оценивались при различных критических заболеваниях [113] [114], поскольку было показано, что это безопасно и эффективно, значительно улучшает гемодинамику и снижает потребность в катехоламинах. Данные об использовании этой технологии у

пациентов, перенесших операцию на сердце с использованием сердечно-легочного шунтирования, остаются скудными.

В исследованиях с участием пациентов, перенесших операцию на сердце, с синдромом системного воспалительного ответа после искусственного кровообращения и после ОПН [115] сообщалось, что гемосорбционная терапия может снизить повышенные уровни цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8), стабилизировать нарушенную гемодинамику и улучшить функцию органов. В дальнейшем исследовании 39 пациентов с острым инфекционным эндокардитом, перенесших операцию на сердце и перенесших замену клапана, Träger K. et al [116] также продемонстрировали, что гемосорбционная терапия может снизить послеоперационный ответ уровня основных цитокинов, клинических параметров и потребность в вазопрессорах, улучшая гемодинамическую стабильность и функциональное улучшение органа. Аналогично в исследовании Poli et al сообщалось, что интраоперационная гемоперфузионная терапия была связана с уменьшением потребности в вазопрессорах у пациентов, перенесших трансплантацию сердца [117]. В нашем исследовании мы обнаружили, что использование адсорберов для очистки крови вовремя и после операции с сердечно-легочным шунтированием было связано со снижением ИЛ-6, СРБ и лейкоцитов. Уровни СРБ показали более низкие уровни в течение трех дней в группе НА 330.

Ранее опубликованные исследования свидетельствуют о том, что пролонгированная кардиопульмональная поддержка с применением искусственного кровообращения (ИК) негативно влияет на восстановление в послеоперационном периоде [118]. Хотя точные механизмы данного влияния до конца не изучены, предполагается, что задержка восстановления обусловлена рядом комплексных факторов.

В рамках нашего исследования половина пациентов имела декомпенсированную клапанную патологию, треть — аортальные аневризмы и стенозы, а 25% были подвергнуты повторным кардиохирургическим вмешательствам. С учётом возможных различий в профиле риска поражения органов-мишеней, необходимо проводить стратифицированную оценку эффективности гемоадсорбции в этих подгруппах в рамках более масштабных исследований.

Настоящее исследование было сфокусировано на пациентской когорте с удлинённой продолжительностью ИК, поскольку именно в данной популяции экстракорпоральные методы очистки крови потенциально могут нивелировать неблагоприятные эффекты пролонгированного перфузионного вмешательства. Ранее было показано, что длительность ИК выступает как независимый фактор риска развития послеоперационной острой почечной недостаточности (CSA-AKI) [119]. Тем не менее, в нашем исследовании статистически значимой разницы в частоте CSA-AKI между группами не выявлено, что, вероятно, обусловлено ограниченным размером выборки и клинической неоднородностью пациентов.

Различия в уровнях NT-proBNP и TNF- α между группами также не достигли значимости. Следует отметить, что насыщение сорбционного картриджа в процессе гемоадсорбции может оказывать влияние на эти показатели, что требует дальнейшего изучения в последующих исследованиях с учётом кинетики сорбционного насыщения.

Картриджи серии HA (Jafron) широко применяются в клинической практике, особенно в Китае. По данным литературы, при их использовании были зарегистрированы лишь отдельные случаи гипертермии и транзиторной тромбоцитопении [120], [121]. В нашем исследовании тромбоцитопения была зафиксирована только у одного пациента в группе Jafron HA, что подтверждает удовлетворительный профиль биосовместимости и клинической безопасности данного метода в условиях кардиохирургии с ИК.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что применение гемоадсорбентов CytoSorb 300 и HA 330 технически осуществимо и не вызывает дополнительных сложностей в условиях интраоперационной экстракорпоральной терапии. Обе системы могут рассматриваться как безопасные для использования во время ИК.

Подводя итог, можно констатировать, что использование гемоадсорбции в рамках нашей работы сопровождалось снижением уровней провоспалительных медиаторов во время перфузии, однако не оказало статистически значимого влияния на частоту CSA-AKI у пациентов с пролонгированным ИК. Это может быть обусловлено как ограниченностью выборки, так и высокой степенью гетерогенности включённых пациентов.

Кроме того, возможно, что универсальные параметры проведения перфузии требуют переоценки в сторону персонифицированного подхода, в зависимости от нозологической формы и индивидуальных особенностей пациента, включая выбор между роликовыми и центробежными насосами.

На протяжении последних десятилетий гемофильтрация, применяемая во время ИК, не продемонстрировала убедительных преимуществ в отношении снижения уровня провоспалительных медиаторов. Современные гемоадсорбенты действуют по иному механизму, обеспечивая селективное связывание и элиминацию молекул воспаления за счёт их сорбции в картридже. Такое снижение циркулирующей воспалительной нагрузки в интра- и раннем постперфузионном периоде, вероятно, может способствовать более быстрому восстановлению функции почек и снижению потребности в заместительной почечной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённом нами исследовании не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития кардиохирургии-ассоциированного острого повреждения почек (CSA-AKI) в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенёсших длительное искусственное кровообращение (ИК) с применением сорбционных систем CytoSorb-300 и HA-330.

Применение гемосорбционной терапии на основе картриджей серии HA сопровождалось достоверным снижением уровней провоспалительных маркеров, включая интерлейкин-6 (IL-6), С-реактивный белок (CRP) и лейкоциты. Тем не менее, различия в концентрациях цитокинов между пациентами, получавшими гемоадсорбцию, и контрольной группой оказались статистически незначимыми, а наблюдаемый эффект носил краткосрочный характер.

Несмотря на отсутствие выраженного влияния на частоту развития CSA-AKI, использование HA-330 продемонстрировало клинически значимое снижение потребности в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) — более чем в два раза по сравнению с контрольной группой. Эти данные позволяют рассматривать гемоадсорбцию как потенциально полезный компонент комплексной стратегии органопroteкции, особенно в условиях повышенного риска почечной дисфункции после длительного ИК, однако требуют подтверждения в исследованиях с большей выборкой и стратификацией по клиническим подгруппам.

Финансирование

Данное исследование было профинансировано Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант BR10965200). Финансирующая организация не принимала участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи.

Заявление об информированном согласии

От всех участников исследования было получено информированное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. C. Massoth, A. Zarbock, and M. Meersch, "Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery," *Crit Care Clin*, vol. 37, no. 2, pp. 267–278, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.009.
2. E. A. J. Hoste and W. Vandenberghe, "Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury," *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, vol. 31, no. 3, pp. 299–303, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.bpa.2017.11.001.
3. M.-G. Lagny et al., "Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification," *BMC Nephrol*, vol. 16, no. 1, p. 76, Dec. 2015, doi: 10.1186/s12882-015-0066-9.
4. A. Ozyuksel and E. Çetin, "Patent foramen ovale is not a benign pathology in patients undergoing off-pump coronary artery bypass: A word of caution," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 152, no. 2, pp. 640–641, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.03.062.
5. E. A. J. Hoste et al., "Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury," *Nat Rev Nephrol*, vol. 14, no. 10, pp. 607–625, Oct. 2018, doi: 10.1038/s41581-018-0052-0.
6. N. Jabayeva et al., "Cardiac surgery associated acute kidney injury, incidence, and predictors. Prospective observational single center study.," *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*, vol. 21, no. 4, Aug. 2024, doi: 10.23950/jcmk/14965.
7. Y. Wang and R. Bellomo, "Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment," *Nat Rev Nephrol*, vol. 13, no. 11, pp. 697–711, Nov. 2017, doi: 10.1038/nrneph.2017.119.
8. F. G. Scurt, K. Bose, P. R. Mertens, C. Chatzikyrkou, and C. Herzog, "Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney Injury," *Kidney360*, vol. 5, no. 6, pp. 909–926, Jun. 2024, doi: 10.34067/KID.0000000000000466.
9. D. Banerjee, J. Feng, and F. W. Sellke, "Strategies to attenuate maladaptive inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass," *Front Surg*, vol. 11, Jul. 2024, doi: 10.3389/fsurg.2024.1224068.
- 10 Abdelhadi Ismail; George Semien¹; Sanjeev Sharma; Sara A. Collier²; Szabolcs Y. Miskolczi³., *Cardiopulmonary Bypass*. StatPearls Publishing, 2024.
- 11 A. C. Becker, C. W. Lantz, J. M. Forbess, C. L. Epting, and E. B. Thorp, "Cardiopulmonary Bypass–Induced Inflammation and Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury Stimulates Accumulation of Soluble MER*," *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 22, no. 9, pp. 822–831, Sep. 2021, doi: 10.1097/PCC.0000000000002725.
- 12 A. Jenke et al., "AdipoRon Attenuates Inflammation and Impairment of Cardiac Function Associated With Cardiopulmonary Bypass–Induced Systemic

Inflammatory Response Syndrome,” *J Am Heart Assoc*, vol. 10, no. 6, Mar. 2021, doi: 10.1161/JAHA.120.018097.

13 E. Squicciarro, A. Stasi, R. Lorusso, and D. Paparella, “Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass,” *Artif Organs*, vol. 46, no. 4, pp. 568–577, Apr. 2022, doi: 10.1111/aor.14171.

14 W. Zhou et al., “Alterations in novel inflammatory biomarkers during perioperative cardiovascular surgeries involving cardiopulmonary bypass: a retrospective propensity score matching study,” *Front Cardiovasc Med*, vol. 11, Sep. 2024, doi: 10.3389/fcvm.2024.1433011.

15 Z. Doganyigit, E. Eroglu, and E. Akyuz, “Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: From bench to bedside,” *Hum Exp Toxicol*, vol. 41, Jan. 2022, doi: 10.1177/09603271221078871.

16 S. K. Angurana, A. Bansal, J. Muralidharan, R. Aggarwal, and S. Singhi, “Cytokine Levels in Critically Ill Children With Severe Sepsis and Their Relation With the Severity of Illness and Mortality,” *J Intensive Care Med*, vol. 36, no. 5, pp. 576–583, May 2021, doi: 10.1177/0885066620912989.

17 J.-F. Rossi, Z. Y. Lu, C. Massart, and K. Levon, “Dynamic Immune/Inflammation Precision Medicine: The Good and the Bad Inflammation in Infection and Cancer,” *Front Immunol*, vol. 12, Feb. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.595722.

18 B. G. Chousterman, F. K. Swirski, and G. F. Weber, “Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis,” *Semin Immunopathol*, vol. 39, no. 5, pp. 517–528, Jul. 2017, doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.

19 S.-Y. Seong and P. Matzinger, “Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses,” *Nat Rev Immunol*, vol. 4, no. 6, pp. 469–478, Jun. 2004, doi: 10.1038/nri1372.

20 C. A. Dinarello, “Historical insights into cytokines,” *Eur J Immunol*, vol. 37, no. S1, pp. S34–S45, Nov. 2007, doi: 10.1002/eji.200737772.

21 D. Jarczak and A. Nierhaus, “Cytokine Storm—Definition, Causes, and Implications,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 19, p. 11740, Oct. 2022, doi: 10.3390/ijms231911740.

22 J. Antin and J. Ferrara, “Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease,” *Blood*, vol. 80, no. 12, pp. 2964–2968, Dec. 1992, doi: 10.1182/blood.V80.12.2964.2964.

23 M. H. Bernardi et al., “Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery – a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent,” *Crit Care*, vol. 20, no. 1, p. 96, Dec. 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1270-0.

- 24 W. Maisat and K. Yuki, “Narrative Review of Systemic Inflammatory Response Mechanisms in Cardiac Surgery and Immunomodulatory Role of Anesthetic Agents,” *Ann Card Anaesth*, vol. 26, no. 2, pp. 133–142, Apr. 2023, doi: 10.4103/aca.aca_147_22.
- 25 A. R. Akar, B. İnan, K. P. Punjabi, and S. Dernek, “Systemic Inflammatory Response and Cardiopulmonary Bypass,” in *Essentials of Operative Cardiac Surgery*, Cham: Springer International Publishing, 2022, pp. 53–68. doi: 10.1007/978-3-031-14557-5_3.
- 26 J. Ye et al., “The role of mtDAMPs in the trauma-induced systemic inflammatory response syndrome,” *Front Immunol*, vol. 14, Jul. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1164187.
- 27 E. Viikinkoski et al., “Prolonged Systemic Inflammatory Response Syndrome After Cardiac Surgery,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 38, no. 3, pp. 709–716, Mar. 2024, doi: 10.1053/j.jvca.2023.12.017.
- 28 K. Kırallı, D. Çekmecelioğlu, T. Özer, T. Baş, and H. Yök, “Pathophysiology of cardiopulmonary bypass,” in *Cardiopulmonary Bypass*, Elsevier, 2023, pp. 135–154. doi: 10.1016/B978-0-443-18918-0.00009-7.
- 29 M. LoBasso et al., “Acute kidney injury and kidney recovery after cardiopulmonary bypass in children,” *Pediatric Nephrology*, vol. 37, no. 3, pp. 659–665, Mar. 2022, doi: 10.1007/s00467-021-05179-5.
- 30 L. N. Tu et al., “Shear stress associated with cardiopulmonary bypass induces expression of inflammatory cytokines and necroptosis in monocytes,” *JCI Insight*, vol. 6, no. 1, Jan. 2021, doi: 10.1172/jci.insight.141341.
- 31 M. Song, J. Winchester, R. L. Albright, V. J. Capponi, M. D. Choquette, and J. A. Kellum, “Cytokine Removal with a Novel Adsorbent Polymer,” *Blood Purif*, vol. 22, no. 5, pp. 428–434, 2004, doi: 10.1159/000080235.
- 32 J. C. Ruiz-Rodríguez et al., “Cytokine Hemoadsorption as Rescue Therapy for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia With Severe Respiratory Failure and Hypercytokinemia,” *Front Med (Lausanne)*, vol. 8, Jan. 2022, doi: 10.3389/fmed.2021.779038.
- 33 H. Thiele et al., “Extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - Design and rationale of the ECLS-SHOCK trial,” *Am Heart J*, vol. 234, pp. 1–11, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.ahj.2021.01.002.
- 34 H. Rabah and A. Rabah, “Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): What We Need to Know,” *Cureus*, Jul. 2022, doi: 10.7759/cureus.26735.
- 35 A. Childress et al., “From Bridge to Destination? Ethical Considerations Related to Withdrawal of ECMO Support over the Objections of Capacitated Patients,”

The American Journal of Bioethics, vol. 23, no. 6, pp. 5–17, Jun. 2023, doi: 10.1080/15265161.2022.2075959.

36 N. Tadokoro et al., “Efficacy of central extracorporeal life support for patients with fulminant myocarditis and cardiogenic shock,” *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 60, no. 5, pp. 1184–1192, Nov. 2021, doi: 10.1093/ejcts/ezab231.

37 P. Bertini et al., “Establishing an Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Program,” *Medicina (B Aires)*, vol. 60, no. 12, p. 1979, Dec. 2024, doi: 10.3390/medicina60121979.

38 A. Assmann et al., “Use of extracorporeal circulation (ECLS/ECMO) for cardiac and circulatory failure –A clinical practice Guideline Level 3,” *ESC Heart Fail*, vol. 9, no. 1, pp. 506–518, Feb. 2022, doi: 10.1002/ehf2.13718.

39 N. Ruszel et al., “Central, peripheral ECMO or CPB? Comparison between circulatory support methods used during lung transplantation,” *J Cardiothorac Surg*, vol. 16, no. 1, p. 341, Dec. 2021, doi: 10.1186/s13019-021-01719-0.

40 D. L. Plack, O. Royer, E. J. Couture, and C. G. S. Nabzdyk, “Sepsis-Induced Cardiomyopathy Reviewed: The Case for Early Consideration of Mechanical Support,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 36, no. 10, pp. 3916–3926, Oct. 2022, doi: 10.1053/j.jvca.2022.04.025.

41 R. Gopalakrishnan and R. Vashisht, “Sepsis and ECMO,” *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 37, no. S2, pp. 267–274, Apr. 2021, doi: 10.1007/s12055-020-00944-x.

42 R. Teijeiro-Paradis, W. D. Gannon, and E. Fan, “Complications Associated With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation—What Can Go Wrong?,” *Crit Care Med*, vol. 50, no. 12, pp. 1809–1818, Dec. 2022, doi: 10.1097/CCM.0000000000005673.

43 A. S. Rali et al., “Adult Highlights From the Extracorporeal Life Support Organization Registry: 2017–2022,” *ASAIO Journal*, vol. 70, no. 1, pp. 1–7, Jan. 2024, doi: 10.1097/MAT.0000000000002038.

44 A. I. Dipchand, O. Honjo, R. Alonso-Gonzalez, M. McDonald, and S. L. Roche, “Heart Transplant Indications, Considerations, and Outcomes in Fontan Patients: Age-Related Nuances, Transplant Listing, and Disease-Specific Indications,” *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 38, no. 7, pp. 1072–1085, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.cjca.2022.02.019.

45 J. MacIver and H. J. Ross, “Quality of Life and Left Ventricular Assist Device Support,” *Circulation*, vol. 126, no. 7, pp. 866–874, Aug. 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040279.

- 46 M. C. Henn and N. A. Mokadam, "Total artificial heart as a bridge to transplantation," *Curr Opin Organ Transplant*, vol. 27, no. 3, pp. 222–228, Jun. 2022, doi: 10.1097/MOT.0000000000000982.
- 47 A. M. C. Sogayar et al., "A Multicentre, Prospective Study to Evaluate Costs of Septic Patients in Brazilian Intensive Care Units," *Pharmacoeconomics*, vol. 26, no. 5, pp. 425–434, 2008, doi: 10.2165/00019053-200826050-00006.
- 48 M. S. Chew et al., "Tissue Injury and the Inflammatory Response to Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass," *Anesthesiology*, vol. 94, no. 5, pp. 745–753, May 2001, doi: 10.1097/00000542-200105000-00010.
- 49 V. Tomic et al., "Transcriptomic and Proteomic Patterns of Systemic Inflammation in On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting," *Circulation*, vol. 112, no. 19, pp. 2912–2920, Nov. 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.531152.
- 50 J. R. S. Day and K. M. Taylor, "The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass," *International Journal of Surgery*, vol. 3, no. 2, pp. 129–140, 2005, doi: 10.1016/j.ijssu.2005.04.002.
- 51 S.-J. Chen et al., "Combination of Maintenance Hemodialysis with Hemoperfusion: A Safe and Effective Model of Artificial Kidney," *Int J Artif Organs*, vol. 34, no. 4, pp. 339–347, Apr. 2011, doi: 10.5301/IJAO.2011.7748.
- 52 J. Chen, J. Huang, Y. Chen, Y. Lu, and L. Li, "A Clinical Study on the Treatment of Severe Hepatitis by a Combined Artificial Liver," *Hepatogastroenterology*, Mar. 2012, doi: 10.5754/hge12025.
- 53 K. Kogelmann, D. Jarczack, M. Scheller, and M. Drüner, "Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series," *Crit Care*, vol. 21, no. 1, p. 74, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13054-017-1662-9.
- 54 G. Ankawi, Y. Xie, B. Yang, Y. Xie, P. Xie, and C. Ronco, "What Have We Learned about the Use of Cytosorb Adsorption Columns?," *Blood Purif*, vol. 48, no. 3, pp. 196–202, 2019, doi: 10.1159/000500013.
- 55 F. Bruenger, L. Kizner, J. Weile, M. Morshuis, and J. F. Gummert, "First Successful Combination of ECMO with Cytokine Removal Therapy in Cardiogenic Septic Shock: A Case Report," *Int J Artif Organs*, vol. 38, no. 2, pp. 113–116, Feb. 2015, doi: 10.5301/ijao.5000382.
- 56 T. Datzmann and K. Träger, "Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption," *J Thorac Dis*, vol. 10, no. S5, pp. S653–S660, Mar. 2018, doi: 10.21037/jtd.2017.10.128.
- 57 M. H. Bernardi et al., "Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery – a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent," *Crit Care*, vol. 20, no. 1, p. 96, Dec. 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1270-0.

- 58 P. Chen et al., “Potential Pathophysiological Mechanisms Underlying Multiple Organ Dysfunction in Cytokine Release Syndrome,” *Mediators Inflamm*, vol. 2022, pp. 1–17, Apr. 2022, doi: 10.1155/2022/7137900.
- 59 E. Nemeth et al., “Continuous cytokine haemoadsorption incorporated into a venoarterial ECMO circuit for the management of postcardiotomy cardiogenic and septic shock – a case report,” *Perfusion*, vol. 33, no. 7, pp. 593–596, Oct. 2018, doi: 10.1177/0267659118777442.
- 60 R. Bellomo, C. Tetta, and C. Ronco, “Coupled plasma filtration adsorption,” *Intensive Care Med*, vol. 29, no. 8, pp. 1222–1228, Aug. 2003, doi: 10.1007/s00134-003-1796-x.
- 61 C. Ronco, A. Brendolan, V. d’Intini, Z. Ricci, M. Lou Wratten, and R. Bellomo, “Coupled Plasma Filtration Adsorption: Rationale, Technical Development and Early Clinical Experience,” *Blood Purif*, vol. 21, no. 6, pp. 409–416, 2003, doi: 10.1159/000073444.
- 62 C. Ronco, “Sorbents: From Bench to Bedside Can we Combine Membrane Separation Processes and Adsorbent Based Solute Removal?,” *Int J Artif Organs*, vol. 29, no. 9, pp. 819–822, Sep. 2006, doi: 10.1177/039139880602900901.
- 63 J. F. Winchester et al., “The Next Step from High-Flux Dialysis: Application of Sorbent Technology,” *Blood Purif*, vol. 20, no. 1, pp. 81–86, 2002, doi: 10.1159/000046989.
- 64 O. Joannes-Boyau et al., “High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial,” *Intensive Care Med*, vol. 39, no. 9, pp. 1535–1546, Sep. 2013, doi: 10.1007/s00134-013-2967-z.
- 65 D. Cruz, R. Bellomo, J. A. Kellum, M. de Cal, and C. Ronco, “The future of extracorporeal support,” *Crit Care Med*, vol. 36, no. Suppl, pp. S243–S252, Apr. 2008, doi: 10.1097/CCM.0b013e318168e4f6.
- 66 R. BELLOMO, P. TIPPING, and N. BOYCE, “Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients,” *Crit Care Med*, vol. 21, no. 4, pp. 522–526, Apr. 1993, doi: 10.1097/00003246-199304000-00011.
- 67 G. Villa et al., “Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications,” *Crit Care*, vol. 20, no. 1, p. 283, Dec. 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1456-5.
- 68 L. C. Napp et al., “Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults,” *Clinical Research in Cardiology*, vol. 105, no. 4, pp. 283–296, Apr. 2016, doi: 10.1007/s00392-015-0941-1.

- 69 K. K. Chung et al., “High-volume hemofiltration in adult burn patients with septic shock and acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial,” *Crit Care*, vol. 21, no. 1, p. 289, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13054-017-1878-8.
- 70 D. Payen, J. Mateo, J. M. Cavaillon, F. Fraisse, C. Floriot, and E. Vicaut, “Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: A randomized controlled trial*,” *Crit Care Med*, vol. 37, no. 3, pp. 803–810, Mar. 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181962316.
- 71 N. Hattori and S. Oda, “Cytokine-adsorbing hemofilter: old but new modality for septic acute kidney injury,” *Ren Replace Ther*, vol. 2, no. 1, p. 41, Dec. 2016, doi: 10.1186/s41100-016-0051-1.
- 72 E. M. Borthwick, C. J. Hill, K. S. Rabindranath, A. P. Maxwell, D. F. McAuley, and B. Blackwood, “High-volume haemofiltration for sepsis in adults,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, no. 12, Jan. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD008075.pub3.
- 73 M. Haase et al., “Hemodialysis Membrane With a High-Molecular-Weight Cutoff and Cytokine Levels in Sepsis Complicated by Acute Renal Failure: A Phase 1 Randomized Trial,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 50, no. 2, pp. 296–304, Aug. 2007, doi: 10.1053/j.ajkd.2007.05.003.
- 74 J. D. Sunavala and J. M. Mascarenhas, “Endotoxin hemadsorption in septic shock,” *Indian Journal of Critical Care Medicine*, vol. 18, no. 12, pp. 773–774, Dec. 2014, doi: 10.4103/0972-5229.146296.
- 75 C. Tetta et al., “Use of Adsorbents in ARF Therapy,” in *Hemodialysis Technology*, Basel: KARGER, 2002, pp. 181–188. doi: 10.1159/000060229.
- 76 C. Ronco et al., “Adsorption in sepsis,” *Kidney Int*, vol. 58, pp. S148–S155, Aug. 2000, doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07619.x.
- 77 A. Bonavia, A. Groff, K. Karamchandani, and K. Singbartl, “Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy: A Literature Review,” *Blood Purif*, vol. 46, no. 4, pp. 337–349, 2018, doi: 10.1159/000492379.
- 78 A. Koertge, R. Wasserkort, T. Wild, and S. Mitzner, “Extracorporeal Hemoperfusion as a Potential Therapeutic Option for Critical Accumulation of Rivaroxaban,” *Blood Purif*, vol. 45, no. 1–3, pp. 126–128, 2018, doi: 10.1159/000484923.
- 79 G. O. Angheloiu, J. van Ryn, and A. M. Goss, “Abstract 12901: Removal of Dabigatran Using Sorbent Hemadsorption,” *Circulation*, vol. 132, no. suppl_3, Nov. 2015, doi: 10.1161/circ.132.suppl_3.12901.
- 80 S. Harm, D. Falkenhagen, and J. Hartmann, “Pore Size – a Key Property for Selective Toxin Removal in Blood Purification,” *Int J Artif Organs*, vol. 37, no. 9, pp. 668–678, Sep. 2014, doi: 10.5301/ijao.5000354.

- 81 G. Ankawi, Y. Xie, B. Yang, Y. Xie, P. Xie, and C. Ronco, "What Have We Learned about the Use of Cytosorb Adsorption Columns?," *Blood Purif*, vol. 48, no. 3, pp. 196–202, 2019, doi: 10.1159/000500013.
- 82 S. Friesecke et al., "International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients," *Med Klin Intensivmed Notfmed*, vol. 114, no. 8, pp. 699–707, Nov. 2019, doi: 10.1007/s00063-017-0342-5.
- 83 K. Kogelmann, D. Jarczak, M. Scheller, and M. Drüner, "Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series," *Crit Care*, vol. 21, no. 1, p. 74, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13054-017-1662-9.
- 84 L. Jia et al., "Processing and Assembly of Adsorption Devices," in *Blood Purification Materials*, Royal Society of Chemistry, 2025, pp. 309–339. doi: 10.1039/9781839165412-00309.
- 85 E. Kilger et al., "Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery," *Crit Care Med*, vol. 31, no. 4, pp. 1068–1074, Apr. 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000059646.89546.98.
- 86 S. R. El Azab et al., "Dexamethasone decreases the pro- to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery," *Br J Anaesth*, vol. 88, no. 4, pp. 496–501, Apr. 2002, doi: 10.1093/bja/88.4.496.
- 87 S. Marek, G. Gamper, G. Reining, P. Bergmann, H. Mayr, and A. Kliegel, "ECMO and Cytokine Removal for Bridging to Surgery in a Patient with Ischemic Ventricular Septal Defect – a Case Report," *Int J Artif Organs*, vol. 40, no. 9, pp. 526–529, Sep. 2017, doi: 10.5301/ijao.5000600.
- 88 J. M. Murkin, D. A. Stump, and R. C. Landis, "Outcomes XIII: Denouement," *Heart Surg Forum*, vol. 13, no. 2, pp. E108–E123, Apr. 2010, doi: 10.1532/HSF98.20101022.
- 89 M. T. Ziesmann and J. C. Marshall, "Multiple Organ Dysfunction: The Defining Syndrome of Sepsis," *Surg Infect (Larchmt)*, vol. 19, no. 2, pp. 184–190, Feb. 2018, doi: 10.1089/sur.2017.298.
- 90 M. O. Malyuk, O. V. Yehorov, and M. A. Kulida, "Effects of allogeneic blood transfusion on the immunity parameters in recipient rabbits," *Regul Mech Biosyst*, vol. 14, no. 2, pp. 290–294, May 2023, doi: 10.15421/022343.
- 91 N. Lees et al., "Combination of ECMO and cytokine adsorption therapy for severe sepsis with cardiogenic shock and ARDS due to Pantone–Valentine leukocidin—positive *Staphylococcus aureus* pneumonia and H1N1," *Journal of Artificial Organs*, vol. 19, no. 4, pp. 399–402, Dec. 2016, doi: 10.1007/s10047-016-0915-8.

- 92 O. J. Warren et al., “The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 2—Anti-Inflammatory Therapeutic Strategies,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 23, no. 3, pp. 384–393, Jun. 2009, doi: 10.1053/j.jvca.2008.09.007.
- 93 C. Ronco, M. Haapio, A. A. House, N. Anavekar, and R. Bellomo, “Cardiorenal Syndrome,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 52, no. 19, pp. 1527–1539, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
- 94 C. Ronco and T. Reis, “Continuous renal replacement therapy and extended indications,” *Semin Dial*, vol. 34, no. 6, pp. 550–560, Nov. 2021, doi: 10.1111/sdi.12963.
- 95 E. de O. Valle et al., “Continuous renal replacement therapy in COVID-19—associated AKI: adding heparin to citrate to extend filter life—a retrospective cohort study,” *Crit Care*, vol. 25, no. 1, p. 299, Dec. 2021, doi: 10.1186/s13054-021-03729-9.
- 96 J. R. S. Day and K. M. Taylor, “The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass,” *International Journal of Surgery*, vol. 3, no. 2, pp. 129–140, 2005, doi: 10.1016/j.ijssu.2005.04.002.
- 97 M. H. Bernardi et al., “Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery – a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent,” *Crit Care*, vol. 20, no. 1, p. 96, Dec. 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1270-0.
- 98 M. Song, J. Winchester, R. L. Albright, V. J. Capponi, M. D. Choquette, and J. A. Kellum, “Cytokine Removal with a Novel Adsorbent Polymer,” *Blood Purif*, vol. 22, no. 5, pp. 428–434, 2004, doi: 10.1159/000080235.
- 99 A. C. Slagman et al., “Specific Removal of C-Reactive Protein by Apheresis in a Porcine Cardiac Infarction Model,” *Blood Purif*, vol. 31, no. 1–3, pp. 9–17, 2011, doi: 10.1159/000320763.
- 100 M. C. Gruda et al., “Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads,” *PLoS One*, vol. 13, no. 1, p. e0191676, Jan. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0191676.
- 101 R. A. Namas et al., “Hemoadsorption Reprograms Inflammation in Experimental Gram-negative Septic Peritonitis: Insights from In Vivo and In Silico Studies,” *Molecular Medicine*, vol. 18, no. 10, pp. 1366–1374, Oct. 2012, doi: 10.2119/molmed.2012.00106.
- 102 Z.-Y. Peng et al., “Modulation of chemokine gradients by apheresis redirects leukocyte trafficking to different compartments during sepsis, studies in a rat model,” *Crit Care*, vol. 18, no. 4, p. R141, Jul. 2014, doi: 10.1186/cc13969.

- 103 Z.-Y. Peng, M. J. Carter, and J. A. Kellum, “Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats,” *Crit Care Med*, vol. 36, no. 5, pp. 1573–1577, May 2008, doi: 10.1097/CCM.0b013e318170b9a7.
- 104 K. Kogelmann, D. Jarczak, M. Scheller, and M. Drüner, “Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series,” *Crit Care*, vol. 21, no. 1, p. 74, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13054-017-1662-9.
- 105 I. Garau et al., “Hemadsorption during cardiopulmonary bypass reduces interleukin 8 and tumor necrosis factor α serum levels in cardiac surgery: a randomized controlled trial,” *Minerva Anestesiol*, vol. 85, no. 7, Jul. 2019, doi: 10.23736/S0375-9393.18.12898-7.
- 106 T. Datzmann and K. Träger, “Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption,” *J Thorac Dis*, vol. 10, no. S5, pp. S653–S660, Mar. 2018, doi: 10.21037/jtd.2017.10.128.
- 107 Z. Haidari et al., “Intraoperative Hemoadsorption in Patients With Native Mitral Valve Infective Endocarditis,” *Ann Thorac Surg*, vol. 110, no. 3, pp. 890–896, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.067.
- 108 A. Nierhaus et al., “Comparison of the CytoSorb[®] 300 mL and Jafron HA380 hemoadsorption devices: an in vitro study,” *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, vol. 31, no. 7, pp. 1058–1065, Oct. 2022, doi: 10.1080/13645706.2022.2104617.
- 109 G. F. Serraino et al., “Risk factors for acute kidney injury and mortality in high risk patients undergoing cardiac surgery,” *PLoS One*, vol. 16, no. 5, p. e0252209, May 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0252209.
- 110 K. Doi and H. Rabb, “Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets,” *Kidney Int*, vol. 89, no. 3, pp. 555–564, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.kint.2015.11.019.
- 111 M. D. Rosenthal, A. Y. Kamel, C. M. Rosenthal, S. Brakenridge, C. A. Croft, and F. A. Moore, “Chronic Critical Illness: Application of What We Know,” *Nutrition in Clinical Practice*, vol. 33, no. 1, pp. 39–45, Feb. 2018, doi: 10.1002/ncp.10024.
- 112 A. Agarwal et al., “Cellular and Molecular Mechanisms of AKI,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 27, no. 5, pp. 1288–1299, May 2016, doi: 10.1681/ASN.2015070740.
- 113 F. Hawchar et al., “Hemoadsorption in the critically ill—Final results of the International CytoSorb Registry,” *PLoS One*, vol. 17, no. 10, p. e0274315, Oct. 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0274315.
- 114 D. Jarczak et al., “Effect of Hemadsorption Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19 (CYTOCOV-19): A Prospective Randomized Controlled Pilot Trial,” *Blood Purif*, vol. 52, no. 2, pp. 183–192, 2023, doi: 10.1159/000526446.

- 115 S. Redant et al., “Hemoadsorption efficacy for uncomplicated high-risk cardiac surgery,” *Crit Care*, vol. 23, no. 1, p. 343, Dec. 2019, doi: 10.1186/s13054-019-2629-9.
- 116 K. Träger et al., “Hemoadsorption Treatment of Patients with Acute Infective Endocarditis during Surgery with Cardiopulmonary Bypass - A Case Series,” *Int J Artif Organs*, vol. 40, no. 5, pp. 240–249, May 2017, doi: 10.5301/ijao.5000583.
- 117 E. C. Poli, T. Rimmelé, and A. G. Schneider, “Hemoadsorption with CytoSorb®,” *Intensive Care Med*, vol. 45, no. 2, pp. 236–239, Feb. 2019, doi: 10.1007/s00134-018-5464-6.
- 118 A. S. Kumar, S. Talwar, and A. Gupta, “Mitral valve replacement with the pulmonary autograft: Midterm results,” *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 138, no. 2, pp. 359–364, Aug. 2009, doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.11.063.
- 119 T. Cornelis, M. P. Kooistra, J. Kooman, K. M. Leunissen, C. T. Chan, and F. M. van der Sande, “Education of ESRD patients on dialysis modality selection: ‘intensive haemodialysis first,’” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 25, no. 9, pp. 3129–3130, Sep. 2010, doi: 10.1093/ndt/gfq365.
- 120 S. Redant et al., “Hemoadsorption efficacy for uncomplicated high-risk cardiac surgery,” *Crit Care*, vol. 23, no. 1, p. 343, Dec. 2019, doi: 10.1186/s13054-019-2629-9.
- 121 A. Sambola et al., “Glycative and oxidative stress are associated with altered thrombus composition in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction,” *Int J Cardiol*, vol. 243, pp. 9–14, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.089.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КеАК Локалды Биоттикалык комитет

Решение ЛКБ НАО МУА №6

Заседание № 8

Дата 28.05.2024 г.

Название протокола: Экстракорпоральная коррекция при кардиохирургических вмешательствах с высоким риском острого повреждения почек

Основной исследователь: Джабаева Индуфар Амирбековна, магистрант 1 года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский Университет Астана»
НАО «Медицинский университет Астана»

Рассмотренные элементы: Приложены ✓ Не приложены

Первичное рассмотрение

Решение: Одобрено с рекомендациями

№	Голосование членов ЛЭК	решение			
		О	Рек	ПР	НР
1	Рахметова Венера Саметовна		✓		
2	Камалбекова Гульнара Маратовна		✓		
3	Жусупова Гульнара Кенжесовна		✓		
4	Дербисалина Гульмира Ахмедовна		✓		
5	Фурсов Роман Александрович		✓		
6	Мукатова Ирина Юрьевна		✓		
7	Базарова Анна Викентьевна		✓		
8	Сливкина Наталья Владимировна		✓		
9	Жусупова Гульнара Даргеровна		✓		
10	Базарова Гульмира Сенловна		✓		
11	Курмалаев Азимат Сайынович		✓		
12	Долгов Алексей Алексеевич		✓		
13	Шукирбекова Алма Боранбековна		✓		
14	Мулдахметов Мейрам Сейтжанович		✓		
15	Бураев Галимжан Бауыраканович		✓		
16	Шарапатов Ержан Ахмедшұлы		✓		
17	Зулхажи Айгул Зулхажиевна		✓		
18	Макитова Жанна Сабитбековна		✓		
19	Байгалиева Бахыт Маленбетовна		✓		

Примечание: О - Одобрено, Рек - Одобрено с рекомендациями, ПР - Внутреннее рассмотрение, НР - Не рекомендовано

Обсуждение:

- Актуальность в аннотации исследования не содержат ссылки или нумерации на 41 литературу, указанную ниже.
- В протоколе исследования не полностью описан раздел III - Оценка соотношения риск/польза.

Принятое решение:

Одобрить проведение исследования с рекомендациями внести в рабочий порядок изменения и дополнения в материалы исследования.

Подпись:


Председатель ЛКБ НАО МУА
д.м.н., проф. Рахметова В.С.


Секретарь ЛКБ НАО МУА
Жузаханова Г.Н.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Научный Совет, рассмотрев представленные материалы повестки дня, **РЕШИЛ:**

Одобрить и утвердить представленные материалы на заседание Научного Совета № 8/2022:

-Протокол исследования «Улучшение основанного на фактических данных ухода за периферическими катетерами и управления среди Казахских медсестер в кардиохирургический клинике исследования ACTION», главный исследователь - Тасбулатов Асхат Есжанович, главный специалист сестринскому делу. Докладчик - Пайызхан Макпал Асылхановна, специалист сестринского дела.

- методическая рекомендации «Принципы дренирования грудной полости и профилактика периоперационного пневмоторакса в детской кардиохирургии», авторы: Горбунов Д.В., Ахаш У.М., Ахметов С.Ж. Докладчик - Горбунов Дмитрий Валерьевич, заведующий отделением детской кардиохирургии НАО «Национальный научный кардиохирургический центр».

- рабочие программы, тесты, силлабусы, расписаний элективных дисциплин по резидентуре по 4 специальностям., обновленный Список ППС и программы повышения квалификации по следующим циклам:

- образовательная программа повышения квалификации по циклу «Сестринское операционное дело», Куратор цикла Шарденова М.С.;

- образовательная программа повышения квалификации по циклу «Миниминвазивная кардиохирургия», куратор Мурзагалиев М.У.;

- образовательная программа повышения квалификации по циклу «Менеджмент работы с концентрированными электролитами», Куратор Успанова Г.К.;

- образовательная программа повышения квалификации по циклу «Хирургическое лечение и периоперационное ведение пациентов с ВПС», Куратор Жумабаева М.М.

- состав ВНК по научному проекту «Инновационные пути решения органозамещающих технологий в лечении сердечной и дыхательной недостаточности» на 2023 год, УДК 616-035.1, ИРН AP09258870, договор с МОН № 156/36-21-23 от 07.04.2021 года, руководитель Лесбеков Т.Д.

-- состав ВНК по научному проекту «Полиморфизм генов и чувствительность к новым оральным антикоагулянтам у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в казахской популяции» на 2023 год, руководитель – Абдрахманов А.С.;

- состав ВНК по научному проекту «Разработка инновационных технологий в лечении дыхательной и сердечной недостаточности для продления жизни человека» на 2023 год, по ПЦФ МОН РК, руководитель Пя Ю.В.

- состав ВНК по научному проекту «Оценка влияния клинко-функциональных, иммунологических и генетических факторов на тяжесть течения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и постковидного синдрома» на 2023 год, руководитель Бекбосынова М.С.

Председатель Научного Совета

Бекбосынова М.С.

Протокол вел(а):

Ученый секретарь

Даниярова Г.Д.

