

На правах рукописи

**Чижов Андрей Геннадьевич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО  
ШОКА У ТЯЖЕЛОБОЖЖЁННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
СЕЛЕКТИВНОЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДНОЙ ГЕМОСОРБЦИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Звягин Альфред Аркадьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Свиридов Сергей Викторович** – доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России;

**Хорошилов Сергей Евгеньевич** – доктор медицинский наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии критических состояний Научно-исследовательского института общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии».

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д.208.124.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, а также на сайте организации: [www.vishnevskogo.ru](http://www.vishnevskogo.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Учёный секретарь диссертационного совета:**

Доктор медицинский наук

**Сапелкин Сергей Викторович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Наш век характеризуется бурным развитием производства, внедрением новых технологий с широким использованием энергоёмких процессов. Побочным результатом технического прогресса является высокая частота травматизма, весомую часть которой составляет термическая травма с высоким уровнем смертности (Азолов В.В. с соавт., 2002; Алексеев А.А., 2017). Ежегодно от случайных несчастных случаев, вызванных воздействием огня, в России в 2005–2016 гг. погибали  $5860 \pm 500$  мужчин и  $2460 \pm 180$  женщин (Росстат, 2005-2016; Евдокимов В.И., 2018).

Ожоговая травма создает благоприятные предпосылки для развития инфекционного процесса и его генерализации: нарушение локального кожного барьера, отсутствие васкуляризации обгоревшей ткани делает богатый белками струп благоприятным местом для роста бактерий, а ишемия подлежащих тканей нарушает поступление факторов защиты и повышает риск инвазии микроорганизмов (Wurtz R. et al., 1995; Алексеев А.А. с соавт., 2010). С начала 60-х гг. XX-го столетия и до настоящего времени развитие сепсиса у ожоговых пациентов является основной причиной летальности и достигает 50 - 84% (Williams F. et al., 2009; Алексеев А.А. с соавт., 2010; Greenhalgh D. et al., 2017). Клинические проявления и патогенез сепсиса и септического шока у пациентов с термическим поражением являются универсальными и сходны с другими типами хирургического сепсиса вне зависимости от первичного источника инфекции.

Важнейшими аспектами лечения ожогового сепсиса являются совмещение хирургической санации инфекционного очага, рациональной и своевременной антибактериальной терапии на фоне методов ограничения активности воспалительной реакции. В эпоху антибиотикорезистентности экстракорпоральные методы лечения (сорбционные, фильтрационные, плазмообменные) обладают наибольшей эффективностью в сдерживании инфекционно-воспалительной реакции (Ronco C., 2003; Ярустовский М.Б. 2008; Хорошилов С.Е., 2018; Кулабухов В.В., 2015). Включение этих методов в терапию сепсиса снижает летальность с 50% до 35% (Zhou F., 2013). В последнее время накапливаются данные, указывающие на высокую клиническую эффективность сверхвысокообъемной гемофильтрации и селективной липополисахаридной (ЛПС) гемосорбции при лечении сепсиса и септического шока (Яковлева И.А., 2004; Nonoguchi P., 2007; Хорошилов С.Е., 2007; Кулабухов В.В., 2008; Кудрявцев А.Н., 2016; Ватазин А.В., 2008; Ярустовский М.Б., 2013).

Согласно современному взгляду на последовательное развитие сепсиса, теоретически, ЛПС гемосорбция эндотоксина уменьшает иницирующий стимул и тем самым предотвращает последовательный патологический каскад патогенеза сепсиса, приводящий к развитию

полиорганной дисфункции и смерти пациента. Однако полученные результаты эффективности данной методики противоречивы, в большинстве небольших исследованиях, в том числе и рандомизированных, были получены данные о положительном влиянии ЛПС гемосорбции на стабилизацию состояния пациентов и увеличение выживаемости при сепсисе и септическом шоке (Vincent J., 2005; Cruz D., 2009; Ватазин А.В., 2008; Кулабухов В.В., 2008; Ярустовский М.Б., 2011; Хорошилов С.Е., 2016). Однако, в других исследованиях эти данные не подтвердились (Payen D., 2015; Coudroy R., 2017). При персонализированном анализе исследований были выявлены группы пациентов, которым проведение селективной липополисахаридной гемосорбции имело наилучший клинический эффект (Iba T., 2017; Chang T., 2017; Dellinger R., 2018). Таким образом, сохраняются нерешенные вопросы, касающиеся практического применения данной методики детоксикации.

Исследований, в которых были бы одновременно изучены все факторы и методы детоксикации при септическом шоке у больных с ожоговой травмой, найти не удалось. Противоречивые данные исследований требуют дальнейшего изучения методов детоксикации при септическом шоке, особенно у тяжелообожженных пациентов. Все вышеизложенные факты послужили причиной исследования и определили его цель и задачи.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на многочисленность публикаций, анализ литературы показывает, что применение ЛПС гемосорбции в комплексной интенсивной терапии септического шока у пациентов с тяжелой термической травмой связано с рядом проблем:

- 1) определение показаний и оценки эффективности;
- 2) определение субпопуляций пациентов, индивидуальные особенности которых позволяют получить наибольшую эффективность от проводимого метода детоксикации;
- 3) не определено влияние сроков начала липополисахаридной гемосорбции на клинические исходы у пациентов с септическим шоком;
- 4) отсутствует сравнительная оценка с другими патогенетически обоснованными методами детоксикации.

**Цель исследования** - улучшение результатов лечения тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком на основе применения селективной липополисахаридной гемосорбции в комплексной интенсивной терапии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить динамику и степень изменений основных клинико-лабораторных показателей системного воспаления и полиорганной дисфункции у тяжелообожжённых пациентов с грамотрицательным септическим шоком при проведении интенсивной терапии с использованием современных методов экстракорпоральной детоксикации: селективной липополисахаридной гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации.
2. Выявить закономерности изменения полиорганной дисфункции в зависимости от сроков начала липополисахаридной гемосорбции после манифестации септического шока.
3. Оценить эффективность включения в комплексную интенсивную терапию исследуемых современных методов экстракорпоральной детоксикации у тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком.
4. Разработать показания и алгоритм применения липополисахаридной гемосорбции при септическом шоке у пациентов с тяжелой термической травмой.

**Научная новизна:**

1. Впервые проведена комплексная оценка изменений клинических и лабораторных критериев системного воспалительного ответа, степени тяжести полиорганной дисфункции при септическом шоке у пациентов с термической травмой при использовании современных методов экстракорпоральной детоксикации.
2. Впервые в отечественной практике проанализированы клинико-лабораторные изменения инфекционного процесса и динамика полиорганной дисфункции в зависимости от времени начала проведения ЛПС гемосорбции и сроков развития септического шока у тяжелообожжённых пациентов.
3. Впервые в отечественной клинической практике проведена сравнительная оценка клинической эффективности ЛПС гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации как патогенетически обоснованных методов экстракорпоральной детоксикации при лечении септического шока у тяжелообожжённых пациентов.
4. Впервые в отечественной практике разработан алгоритм применения экстракорпоральной детоксикации при септическом шоке у пациентов с тяжелой термической травмой.

### **Теоретическая значимость результатов исследования:**

1. Показано сходное положительное воздействие селективной ЛПС гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации на течение септического шока у пациентов с тяжелой термической травмой, источником которого является инвазивная раневая инфекция. Сравнимые методы экстракорпоральной детоксикации в равной степени ограничивают активность системной воспалительной реакции организма в ответ на грамотрицательную бактериальную инфекцию и тем самым разрешают полиорганную дисфункцию. Выявлено, что положительные клинические изменения наблюдаются и после их прекращения.

2. Основные положительные клинические эффекты комплексной интенсивной терапии с использованием ЛПС гемосорбции наблюдаются уже в течение первых 24 часов от момента начала процедуры и связаны с улучшением гемодинамических показателей и оксигенирующей функции легких. При интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации разрешение тяжести полиорганной дисфункции происходит в большей степени за счет стабилизации гемодинамического профиля и восстановления почечной функции.

3. Доказана прямая зависимость между сроком начала процедуры ЛПС гемосорбции и снижением проявлений органной дисфункции. Показано, что наибольший регресс полиорганной дисфункции достигается при проведении селективной липополисахаридной гемосорбции в максимально короткий срок времени с сохранением позитивной динамики до 24 часов от момента развития септического шока.

4. Применение ЛПС гемосорбции через 24 часа от манифестации септического шока целесообразно сочетать с современными методами экстракорпоральной детоксикации, направленными на уменьшение системного воспалительного ответа и стабилизацию основных констант внутренней среды организма.

### **Практическая значимость работы:**

1. На основании полученных результатов показано положительное влияние включения в комплексную терапию септического шока у тяжелообожженных пациентов селективной липополисахаридной гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации. Это позволило добиться значимого снижения прогностической 28 дневной летальности по шкале SAPS 3 с 65,8% до уровня 28,6%, наблюдаемой в исследовании. Применение селективной липополисахаридной гемосорбции до 24 часов от момента развития септического шока более эффективно (фактическая летальность 12%, против 27,7% при интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации).

2. Раннее применение ЛПС гемосорбции (до 24 часов от момента развития септического шока) прерывает каскадное течение системной воспалительной реакции и уменьшает степень тяжести полиорганной дисфункции на 73%, против 19% у пациентов с «поздней» ЛПС гемосорбцией, проведение которой было через 24 часа от манифестации септического шока. Летальность при более поздней ЛПС гемосорбции составляет 61,5%, против 12% у пациентов с «ранней» нейтрализацией эндотоксина.

3. Клиническая эффективность интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации равнозначна при сравнении с ЛПС гемосорбцией. Высокая скорость дезинтоксикационного воздействия при сверхвысокообъемной гемофильтрации снижала активность системного воспалительного ответа и тем самым разрешала полиорганную дисфункцию. Фактическая 28-дневная летальность при сверхвысокообъемной гемофильтрации составляла 27,7% против 28,9% в группе пациентов с нейтрализацией эндотоксина. Однако, сверхвысокообъемная гемофильтрация обладает техническими ограничениями в проведении, особенно у пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>.

4. Использование ЛПС гемосорбции после 24 часов от манифестации септического шока должно сочетаться с методами экстракорпоральной детоксикации, направленными на уменьшение системной воспалительной реакции и поддержания внутреннего гомеостаза организма – продленная гемофильтрация (объем замещения более 35 мл/кг/час).

### **Реализация и внедрение результатов в практику**

Научные положения, практические рекомендации сформулированные в диссертации внедрены в практическую деятельность отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и могут быть использованы в работе других ожоговых центров страны. Основные положения работы включены в программу обучения ординаторов и повышения квалификации врачей анестезиологов-реаниматологов на рабочем месте в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Решения задач базируются на данных комплексной клинической оценки сепсиса у тяжелообожженных пациентов. Методологической и теоретической основой диссертационного исследования явились исследования отечественных и зарубежных ученых, специализирующихся в области сепсиса, интенсивной терапии критических состояний, экстракорпоральной детоксикации. Большое значение в теоретическом аспекте имели научные исследования по изучению патогенеза, диагностики и лечения септического шока, вызванного

эндотоксином. В диссертационном исследовании последовательно и взаимосвязано применялись такие методы научного познания как наблюдение, описание, дедукция, синтез, анализ, моделирование, обобщение. Используются клинические, инструментальные, лабораторные, статистические методы исследования.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. ЛПС гемосорбция и интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация при септическом шоке у тяжелообожженных пациентов в равной степени уменьшают системную воспалительную реакцию и разрешают полиорганную дисфункцию.

2. Временной интервал между началом ЛПС гемосорбции и развитием септического шока является одним из основных факторов, приводящих к различным клиническим исходам. Наибольший регресс полиорганной дисфункции достигается при проведении липополисахаридной гемосорбции в максимально короткий срок (до 8 часов) от момента развития септического шока.

3. Наилучшие результаты получены при проведении ЛПС гемосорбции до 24 часов от момента манифестации септического шока – фактическая 28-дневная летальность составила 12% (3 из 25 больных).

4. Использование ЛПС гемосорбции через 24 часа от манифестации септического шока должно сочетаться с продленной почечно-заместительной терапией.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных результатов обусловлена планированием проспективного этапа исследования, ретроспективным сравнением с контрольной группой и ретроспективным изучением динамики системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции в зависимости от временного интервала между началом ЛПС гемосорбции и манифестацией септического шока. Надежность результатов обусловлена адекватностью методов исследования и применением современных непараметрических способов статистической обработки данных. Методики сбора и обработки исходной информации, использованные в исследовании, а также единицы измерений корректны. Лабораторные и инструментальные исследования проводились на сертифицированном оборудовании.

#### **Апробация результатов**

Основные положения, выводы диссертационного исследования и практические рекомендации доложены на Международном научно-практическом конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции», посвящённом 40-летию отдела ран и раневых инфекций



Института хирургии им. А.В. Вишневского (г. Москва, 2013); VII Межрегиональной научно-практической конференции «От патриархов гнойной хирургии до хирургов XXI века (к 140-летию со дня рождения В.Ф. Войно-Ясенецкого)» (г. Нижний-Новгород, 2017); 3 Международном конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции» (г. Москва, 2017); XIX Всероссийской Конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (г. Москва, 2017).

Апробация диссертационного исследования прошла в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России 24 мая 2019 года на проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии (протокол № \_\_ от 24 мая 2019 года).

### **Публикации**

По материалам исследования опубликовано 12 статей, из них 5 в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для кандидатских диссертаций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав с изложением и обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 16 рисунками. Библиографический указатель содержит 43 отечественных и 121 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Данное исследование проводилось для анализа возможностей и определения места липополисахаридной гемосорбции в программе патогенетического воздействия на грамтрицательный сепсис и улучшения результатов лечения тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком. Для её реализации диссертационная работа была разделена на два этапа (Рис. 1). В исследование, одобренное этическим комитетом, было включено 49 пациентов с термической травмой более 30% поверхности тела, течение ожоговой болезни которых осложнилось развитием септического шока, наблюдавшихся в отделении анестезиологии и реанимации Ожогового центра ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России с декабря 2011 по ноябрь 2018 года. Во всех наблюдаемых случаях в качестве источника бактериальной инфекции выступала инвазивная раневая инфекция в зонах ожогового поражения, ассоциированная с грамтрицательными возбудителями. Среди грамтрицательных возбудителей ведущее место занимала *Pseudomonas aeruginosa* в высоком диагностическом титре более  $10^5$  КОЕ. Микробные ассоциации грамположительной и грамтрицательной

микрофлоры встречались у 20 больных (40,8%), ассоциации грамотрицательных бактерий встречались у 9 пациентов (26,5%). Всем пациентам, с целью ограничения патогенной нагрузки из областей раневой ожоговой инфекции, были выполнены хирургические обработки ран. Комплексная интенсивная терапия сепсиса у всех пациентов соответствовала рекомендациям «Surviving Sepsis Campaign 2008-2012». Назначение антибактериальных препаратов проводилось по деэскалационной схеме в течение первых 60 минут с учётом предшествующего стационарного лечения и имеющихся данных микробиологических исследований. Основным критерием включения в исследование являлось наличие у пациента септического шока в соответствии с позициями «Surviving Sepsis Campaign 2008 - 2012». Критерии исключения: агональное состояние больного; неконтролируемое наружное или внутреннее кровотечение.

Согласно цели и задачам наше исследование было разделено на несколько этапов. На первом этапе нами проведено клиническое обсервационное проспективное исследование с ретроспективной контрольной группой.

1) Основная группа (проспективная, n=38) – пациенты, которым комплексная интенсивная терапия септического шока проводилась с сочетанием селективной липополисахаридной гемосорбции (ЛПС ГС). При этом выполнялись две процедуры с интервалом в 24 часа и длительностью по 4 часа.

2) Контрольная группа (ретроспективная, n=11) – пациенты, которым на фоне комплексной интенсивной терапии септического шока проводили интермиттирующую сверхвысокообъёмную гемофильтрацию (ИСВ ГФ) с объёмом замещения 100 мл/кг/час длительностью 4 часа.

На втором этапе с целью проведения анализа зависимости клинического течения септического шока от времени начала селективной липополисахаридной гемосорбции группа пациентов с ЛПС гемосорбцией (n=38) была разделена на две подгруппы:

1. В первую подгруппу (n=25) вошли больные, которым проводилась ЛПС гемосорбция до 24 часов от момента манифестации септического шока.

2. Во второй подгруппе (n=13) больные, которым сеанс экстракорпорального удаления эндотоксина проводился спустя 24 часа от начала артериальной гипотензии.

Исследование состояло из следующих этапов: 0-й этап — исходные данные (до начала 1-й процедуры ЛПС гемосорбции); 1-й этап – через 24 часа (до начала второй процедуры); 2-й этап - через 48 часов от начала первой ЛПС гемосорбции; 3-й – 72 часа (3-и сутки) от момента включения пациента в исследование. Аналогичные этапы были проанализированы в контрольной группе. С целью оценки сорбционной эффективности проводимой процедуры нами были добавлены точки контроля в основной группе, образцы крови дополнительно отбирали после проведения каждой процедуры ЛПС гемосорбции.



Рис. 1 – Дизайн исследования

Примечание: ЛПС ГС – селективная липополисахаридная гемосорбция, ИСВ ГФ – интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация

Пациентам в максимально ранние сроки времени от момента развития септического шока была начата экстракорпоральная детоксикация: ЛПС гемосорбция или интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация. Технические характеристики исследуемых методов экстракорпоральной детоксикации представлены в таблице 1.

**Технические характеристики исследуемых методов детоксикации**

	Липополисахаридная гемосорбция	Интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация
Сосудистый доступ	Вено-венозная	Вено-венозная
Объем замещения		100 мл/кг/час
Длительность процедуры (часы)	4 часа	4 часа
Кратность процедуры	2 (интервал 24 часа)	1
Скорость кровотока	150 мл/мин	300 мл/мин
Замещающий раствор		Бикарбонатный буферный
Соотношение преддилюция/постдилюция		1/3
Фракция фильтрации		Менее 25%
Стабилизация экстракорпорального контура –гепарин ед/час	1000-1500	1000-1700
Целевые значения АЧТВ/АВС	60-90 сек/180-250 сек	60-90 сек/180-250 сек
Температура замещающего раствора		37-37,5°C

По основным антропометрическим параметрам, тяжести термического поражения и прогнозируемой летальности по шкале SAPS 3 пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы (Табл. 2). Клинико-лабораторные показатели подтверждали наличие у пациентов системной воспалительной реакции: лейкоцитоз; лихорадка или гипотермия; тахикардия более 90 ударов в минуту; повышение уровня прокальцитонина. Все пациенты имели критерии септического шока: артериальная гипотензия, требующая введения вазопрессорных препаратов, повышение уровня маркера тканевой гипоперфузии (лактата). Отмечались нарушения легочного газообмена со снижением индекса оксигенации менее 250, нарушение азотовыделительной функции почек: в основной группе у 23 пациентов (60,5%), в контрольной группе у 6 пациентов (54,5%). Выраженных изменений в захвате и конъюгации билирубина, а также нарушений коагуляции в основной и контрольной группах выявлено не было.

При проведении сравнительного анализа показателей воспалительного процесса достоверных различий между группами не было отмечено ( $p < 0,05$ ). В структуре полиорганной дисфункции отличие имел только респираторный статус. В основной группе (ЛПС ГС) индекс оксигенации был значительно ниже 167,51 (SD 54,47), чем 220 (SD 39,88) в контрольной группе (Mann-Whitney U Test  $p = 0,003$ ). Объяснением данного различия может служить тот факт, что сепсис-индуцированное легочное повреждение является одним из первых проявлений полиорганной дисфункции, а в контрольной группе время от момента развития септического шока было не более 24 часов по сравнению с основной группой.

**Исходные клиническо-лабораторные показатели  
пациентов основной и контрольной групп**

<b>Показатели</b>	<b>Основная группа ЛПС ГС (n=38)</b>	<b>Контрольная группа ИСВ ГФ (n=11)</b>
Количество больных	38	11
Возраст, лет	47,31 (SD 15,58)	48,90 (SD 16,62)
Пол, М/Ж	20/18	8/3
Общая площадь ожога, % п.т.	50,81 (SD 11,18)	50,90 (SD 14,80)
Площадь глубоких ожогов, % п.т.	26,76 (SD 10,79)	31,09 (SD 14,35)
ЧСС, уд/мин	109,37 (SD 13,46)	115,09 (SD 11,04)
Температура, °С	37,87 (SD 1,36)	37,46 (SD 1,38)
Прокальцитонин, нг/мл	18,10 (SD 18,08)	12,39 (SD 11,91)
Лейкоциты, (WBC × 10 <sup>9</sup> /л)	19,19 (SD 9,64)	16,50 (SD 15,51)
Среднее АД, мм. рт. ст.	60,40 (SD 4,72)	59,36 (SD 6,85)
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,39 (SD 0,41)	0,22 (SD 0,13)
Лактат, ммоль/л	4,08 (SD 1,86)	3,25 (SD 0,53)
Индекс оксигенации, %	167,51 (SD 54,47)	220,00 (SD 39,88)
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	274,52 (SD 158)	197,72 (SD 124,88)
Креатинин, мкмоль/л	139,18 (SD 62,11)	137,36 (SD 90,47)
Об. билирубин, мкмоль/л	16,18 (SD 8,03)	15,09 (SD 7,56)
SOFA, балл	8,65 (SD 2,78)	8,81 (SD 1,99)
SAPS 3, баллы	74,52 (SD 15,18)	71,63 (SD 9,14)
Прогноз летальности по SAPS 3, %	65,55 (SD 25,66)	66,81 (SD 15,47)

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation);

\*Различия достоверны Mann-Whitney U Test p < 0,05

С целью выявления связи с тяжестью состояния и прогноза, оценки сорбционной эффективности применяемого сорбента в основной группе (n=38) нами был исследован сывороточный уровень эндотоксина. Для его определения использовался хромогенный ЛАЛ-тест (Нидерланды). Отбор крови производили через артериальный порт экстракорпорального контура, далее в максимально короткие сроки (не более чем 30 минут после забора крови) выделяли плазму методом центрифугирования, замораживали при температуре не выше -18 °С. Результаты оценивали ретроспективно. Средний показатель эндотоксина на момент включения пациентов в исследование составлял 2,53 (SD 1,9) Ез/мл. Уровень эндотоксемии при котором развивался септический шок варьировался от 0,6 Ез/мл до 9 Ез/мл, что подтверждает индивидуальную реакцию организма на контакт с сигнальной молекулой, которая способна спровоцировать развитие тяжелой провоспалительной активности и полиорганной дисфункции. При индивидуальном анализе было выявлено, что у пациентов с более тяжелой полиорганной дисфункцией, концентрация липополисахарида была достоверно выше, что согласовывается с мнением о значимости эндотоксина, как маркера тяжести состояния.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США). Выборки в исследовании сравнивали относительно средних значений (Mean) с мерами изменчивости в виде стандартных отклонений (SD-standard deviaton), используя непараметрическую альтернативу t-тесту для независимых групп (учитывая общее количество наблюдений в исследовании  $n < 100$ ) U –критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test); при необходимости парных сравнений в пределах одной группы применяли критерий Вилкоксона для зависимых переменных (Wilcoxon Matched Pairs Test). При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового значения было принято значение  $p < 0,05$ .

### **Основные результаты исследования**

#### **1-й этап (проспективное исследование с ретроспективной контрольной группой)**

В процессе лечения всем больным проводили клинико-лабораторный мониторинг: начало детоксикации, 24 часа, 48 и 72 часа от момента включения пациента в исследование. Анализ проведенного исследования показал, что включение в комплекс интенсивной терапии ЛПС гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации способствовало стабилизации состояния, проявляющееся в уменьшении системного воспаления (Табл. 3). Наиболее ярким подтверждением детоксикационного воздействия со стороны системного воспалительного ответа в основной группе (ЛПС ГС) служило достоверное уменьшение уже к первым суткам - гипертермии, тахикардии. Отсутствие статистически значимого снижения лейкоцитоза и гипертермии в контрольной группе (ИСВ ГФ) было обусловлено тем, что исходно у четверых пациентов (36,36%) имелась тенденция к лейкопении с минимальным уровнем лейкоцитов в  $3,7 \times 10^9/\text{л}$  и гипотермия ниже  $36,2^\circ\text{C}$ . Проведение сверхвысокообъемной гемофильтрации способствовало восстановлению реактивности организма у всех четверых пациентов с последующим ростом уровней лейкоцитов и достижения удовлетворительных показателей температуры тела. Достоверное снижение уровней прокальцитонина происходило как в основной, так и в контрольной группах. Наибольший клиренс данного биомаркёра отмечался в первые сутки в контрольной группе и составлял 67% против 25% в основной группе. Несмотря на то, что гемофильтрация проводилась в течение 4 часов, снижение прокальцитонина сохранялось и ко вторым суткам наблюдения. Полученные данные свидетельствовали о сопоставимых возможностях сверхвысокообъемной гемофильтрации и ЛПС гемосорбции как высокоспециализированной терапии «обрыва» системного воспаления.

**Динамика маркеров воспаления у пациентов в исследуемых группах**

	Основная группа ЛПС ГС (n=38)				Контрольная группа ИСВ ГФ (n=11)			
	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72	0	24	48	72
Температура тела, °С	37,8 SD 1,3	37,1* SD 0,9	37,1* SD 0,6	36,9* SD 0,8	37,46 SD 1,3	37,08 SD 1,11	36,95 SD 0,79	36,94 SD 0,49
ЧСС, уд/мин.	109,37 SD 13,4	98,18* SD 14,2	95,59* SD 13,5	88,02* SD 19,0	115,09 SD 11,0	94,18* SD 6,77	89,63* SD 9,02	88,45* SD 10,32
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л.	19,19 SD 9,64	16,27 SD 5,92	14,82* SD 5,39	12,43* SD 3,53	16,50 SD 15,5	9,12 SD 4,58	10,22 SD 4,52	10,93 SD 3,86
Прокальцитонин, нг/мл	18,10 SD 18,0	13,55* SD 14,5	7,28* SD 9,8	5,32* SD 9,7	12,39 SD 11,9	4,03* SD 4,01	2,10* SD 2,27	1,12* SD 0,86

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation);

\*Различия достоверны в сравнении с исходными значениями (этап 0) Wilcoxon Matched Pairs Test  $p < 0,05$ .

На фоне проведения комплексной терапии с использованием исследуемых методов экстракорпоральной детоксикации в обеих группах отмечалось улучшение показателей гемодинамики и респираторного статуса, на фоне снижения вазопрессорной поддержки и уровня лактата (Табл. 4).

Таблица 4

**Изменение гемодинамических и респираторных показателей на фоне интенсивной терапии у больных основной и контрольной групп**

	Основная группа ЛПС ГС (n=38)				Контрольная группа ИСВ ГФ (n=11)			
	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72	0	24	48	72
Среднее АД, мм. рт. ст.	60,40 SD 4,72	69,38* SD 6,41	72,35* SD 5,66	74,33* SD 9,36	59,36 SD 6,85	75,20* SD 8,50	76,90* SD 10	77,20* SD 9,53
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,39 SD 0,41	0,22* SD 0,29	0,11* SD 0,26	0,09* SD 0,21	0,22 SD 0,13	0,13* SD 0,14	0,09* SD 0,16	0,09* SD 0,19
Лактат, ммоль/л	4,08 SD 1,86	2,67* SD 1,59	2,24* SD 1,40	2,10* SD 1,46	3,25 SD 0,53	2,33* SD 0,47	2,12* SD 0,63	2,10* SD 0,94
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	167,51 SD 54,47	202,26* SD 56,05	236,96* SD 76,91	251,15* SD 83,50	220 SD 39,8	213,63 SD 31,9	246,45 SD 51,5	261,63 SD 84,3

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation);

\*Различия достоверны в сравнении с исходными значениями (этап 0) Wilcoxon Matched Pairs Test  $p < 0,05$ .

Наиболее выраженные изменения в стабилизации гемодинамики отмечались в первые сутки. В основной группе вазопрессорная терапия была снижена на 53,85%, а клиренс лактата составил 34,56% от исходного уровня. В контрольной группе была отмечена аналогичная

динамика, к первым суткам удалось добиться статистически значимого увеличения среднего артериального давления, снижения дозы норадреналина на 40,9%, лактата на 28,3% от исходного значения. При сравнительном анализе отмечено, что в контрольной группе к первым и вторым суткам наблюдения отмечались более высокие значения среднего артериального давления 75 и 76 мм рт.ст., против 69 и 72 мм рт.ст. в основной группе ( $p=0,04$ ), на фоне одинаково снижающейся вазопрессорной поддержки и сопоставимых уровней лактата. Объяснением данного различия может служить более «агрессивная» инфузионная терапия, применяемая на фоне гемофильтрации, которая в свою очередь способна удалять пиковые уровни цитокинов и контролировать жидкостной баланс организма. На фоне улучшения тканевой перфузии легких отмечалось увеличение индекса оксигенации в основной группе пациентов.

Значимых изменений динамики концентрации общего билирубина и тромбоцитов не было отмечено как внутри, так и между группами ( $p>0,05$ ). При анализе изменений азотовыделительной функции почек мы получили достоверное различие между группами. У пациентов с сверхвысокообъемной гемофильтрацией уровень креатинина был значительно ниже к 24 часам и составлял 88,81 (SD 30,87) против 127,27 (SD 55,87) мкмоль/л в группе с ЛПС гемосорбцией (Mann-Whitney U Test  $p=0,02$ ). Значения креатинина на вторые и третьи сутки были сопоставимы в группах сравнения (Mann-Whitney U Test  $p=0,26$  и  $p=0,76$ ).

При изучении кинетики липополисахарида выявлены следующие особенности. После проведения первой процедуры гемосорбции отмечено снижение эндотоксина на 55% (с 2,53 (SD 1,90) до 1,13 (SD 0,71) Ез/мл), однако к концу первых суток (перед началом второй процедуры) был отмечен рост концентрации. Наиболее рациональным объяснением подобной кинетики являлось перераспределение концентрации эндотоксина между интерстициальным и сосудистым пространствами на фоне восстановления тканевой перфузии. Вторая процедура гемосорбции подтвердила свою сорбционную эффективность и целесообразность при повторном применении, наблюдалось дальнейшее снижение эндотоксина. При последующем наблюдении очередного роста эндотоксина не было отмечено, и к 72 часам снижение эндотоксина составило 73% (до 0,67 (SD 0,58) Ез/мл) от исходных значений.

Проводимый комплекс терапии благоприятно влиял не только на ограничение воспалительной активности, но и выражался в снижении тяжести полиорганной дисфункции. Уже к завершению первых суток наблюдения было отмечено значимое снижение уровня общей оценки по шкале SOFA как в основной, так и в контрольной группах. В основной группе снижение уровня общей оценки по SOFA составило с 8,65 (SD 2,78) до 4,31 (SD 3,63) (Wilcoxon Matched Pairs Test  $p<0,05$ ). Разрешение полиорганной дисфункции достигалось в большей степени за счет достоверного улучшения показателей гемодинамики, респираторного и



неврологического статуса, эффект сохранялся, по крайней мере, в течение 72 часов наблюдения. Однако, несмотря на полученные достоверные данные о клинической эффективности проводимой комплексной терапии в основной группе, у 13 пациентов к 72 часам наблюдения сохранялись признаки тяжелой полиорганной дисфункции, оцениваемые по шкале SOFA более 6 баллов. В контрольной группе, где комплексная интенсивная терапия сочеталась с интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрацией, средний балл по шкале SOFA снижался с 8,81 (SD 1,99) до 4,36 (SD 3,85) баллов к третьим суткам (Wilcoxon Matched Pairs Test  $p < 0,05$ ). Преимущественно изменения баллов по шкале SOFA было за счет улучшения гемодинамики и почечной функции. Достоверных статистически значимых отличий в динамике полиорганной дисфункции между группами не выявлено (Mann-Whitney U Test  $p > 0,05$ ).

Среднее время пребывания больных в отделении реанимации у пациентов с ЛПС гемосорбцией составило 23,11 (SD 23,11) суток, а у пациентов с гемофильтрацией 43,72 (SD 27,44) суток. Однако различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,09$ ).

В отношении основного критерия эффективности исследования получили достоверное снижение фактической летальности по сравнению с расчётной. Средние значения балльной оценки по SAPS 3 в основной и контрольной группе на начало исследования составляло 74,52 (SD 15,18) и 71,63 (SD 9,14) баллов, что соответствовало прогнозируемой летальности в 65,55 (SD 25,67) и 66,81 (SD 15,47)%. Комплексная интенсивная терапия с применением исследуемых экстракорпоральных методов детоксикации позволила существенно улучшить результаты лечения у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком. Фактическая летальность в течение 28 дневного периода наблюдения в основной группе ( $n = 38$ ) составила 28,9% (11 пациентов), выжило 71,1% (27 больных). Фактическая 28-дневная летальность в группе пациентов со сверхвысокообъемной гемофильтрацией ( $n = 11$ ) не отличалась от группы с ЛПС гемосорбцией и составила 27,27% (3 пациентов), выжило 72,72% (8 пациентов). Следует также отметить, что в Ожоговом центре среднегодовая летальность у тяжелообожженных больных с гнойно-септическими осложнениями за период с 1999 по 2003 год, лечение которым проводили без применения вышеописанных методов экстракорпоральной детоксикации, составляла 45%, а при площади ожогов более 40% поверхности тела - летальность при развитии сепсиса составляла 67% (Алексеев А.А., 2010).

## **2-й этап (ретроспективный анализ зависимости клинического течения септического шока от времени начала ЛПС гемосорбции)**

Первый этап исследования показал клиническую эффективность комплексной интенсивной терапии септического шока с использованием ЛПС гемосорбции или сверхвысокообъемной гемофильтрации. Однако, в основной группе (ЛПС ГС,  $n = 38$ ) у 13

пациентов (34,21%) к концу 3 суток сохранялась тяжелая полиорганная дисфункция, оцениваемая по шкале SOFA более 6 баллов. Ретроспективно были проанализированы факторы, способные оказывать влияние на поддержание критического состояния пациентов. Наиболее значимым фактором, влияющим на разнородность клинических исходов, оказался временной интервал от момента развития артериальной гипотензии до начала проведения ЛПС гемосорбции. Время от начала септического шока и ЛПС гемосорбции составило от 1,5 до 70 часов. С целью проведения анализа зависимости клинического течения септического шока от времени начала селективной липополисахаридной гемосорбции, группа пациентов с ЛПС гемосорбцией была разделена на две подгруппы:

1. В первую подгруппу (ранняя ЛПС, n=25) вошли больные, которым проводилась ЛПС гемосорбция до 24 часов от момента манифестации септического шока.

2. Во второй подгруппе (поздняя ЛПС, n=13) больные, которым сеанс экстракорпорального удаления эндотоксина проводился спустя 24 часа от начала артериальной гипотензии.

Статистически значимых различий между подгруппами по половому и возрастному признакам, тяжести термического поражения, тяжести состояния и прогноза летальности по шкале SAPS 3 не отмечалось (Mann-Whitney U Test  $p > 0,05$ ).

При развитии септического шока во всех подгруппах был зафиксирован синдром системного воспалительного ответа, высокие уровни биомаркёров инфекционного процесса, гемодинамические нарушения - статистически сходные для всех подгрупп (Mann-Whitney U Test  $p > 0,05$ ). Хотя не было получено статистически достоверных различий в показателях сердечного индекса, дозировках вазопрессорной поддержки между подгруппами, было выявлено, что уровень лактата, как маркёра тканевой гипоксии, был значительно выше у пациентов 2-ой подгруппы. Также различия отмечались по уровню индекса оксигенации и концентрации креатинина соответственно в 1-ой подгруппе 184,57 (SD 51,74) % и 109,70 (SD 46,00) мкмоль/л, а во второй подгруппе 134,69 (SD 44,95) % и 195,86 (SD 48,69) мкмоль/л (Mann-Whitney U Test  $p < 0,05$ ). Данные изменения отражались на оценке по шкале SOFA. В первой подгруппе тяжесть полиорганной дисфункции составляла в среднем 7,56 (SD 1,82) баллов по шкале SOFA, во второй подгруппе было достоверно выше и составляло 10,76 (SD 3,13) баллов по шкале SOFA ( $p < 0,05$ ).

При сравнении исходного уровня эндотоксина были выявлены следующие изменения: в 1-ой подгруппе уровень эндотоксина составлял 1,69 (SD 1,13) Ез/мл, во 2-ой подгруппе - 4,13 (SD 2,08) Ез/мл. Полученные данные подтвердили прогностическую значимость уровня эндотоксина у пациентов с септическим шоком. Высокий уровень эндотоксемии сопровождается высокой смертностью - 50% и выше (Marshall J., 2004; Shimizu T., 2013).

Несмотря на то, что исходно различий по выраженности инфекционного процесса в подгруппах не отмечено, динамика этих показателей проходила по-разному (Табл. 5). При ранней ЛПС гемосорбции отмечалось активное снижение маркеров бактериальной инфекции и нивелирование синдрома системной воспалительной реакции. Во 2-ой подгруппе данной динамики не отмечалось ни к 48, ни к 72 часам наблюдения. В этой подгруппе было отмечено только снижение прокальцитонина к 48 часам, что возможно подчеркивает возможность этого маркера для экспресс-оценки эффективности антибактериальной терапии. Несмотря на достоверные снижения данного показателя, как в первой, так и во второй подгруппе, уровни прокальцитонина имели патологически высокую концентрацию (выше референтного значения в 1 нг/мл) на всех этапах наблюдения.

Таблица 5

#### Динамика показателей инфекционного процесса в исследуемых подгруппах

	Первая подгруппа Ранняя ЛПС ГС (n=25)				Вторая подгруппа Поздняя ЛПС ГС (n=13)			
	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72	0	24	48	72
Температура тела, °С	37,98 SD 1,17	37,35* SD 0,57	36,98* SD 0,47	36,86* SD 0,43	37,66 SD 1,71	36,86* SD 1,31	37,32 SD 0,96	37,10 SD 1,4
ЧСС, уд/мин.	109,96 SD 14,68	98,84* SD 13,44	93,20* SD 12,40	86,00* SD 11,39	108,26 SD 11,19	96,93* SD 16,10	100,20 SD 15,07	91,92 SD 28,8
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л.	21,07 SD 10,64	16,76* SD 4,44	15,63* SD 5,30	12,73* SD 2,55	15,57 SD 6,23	15,35 SD 8,21	13,25 SD 5,42	15,57 SD 5,00
Прокальцитонин, нг/мл	18,90 SD 19,98	13,38* SD 15,03	6,32* SD 9,72	2,26* SD 2,29	16,55 SD 14,35	13,87 SD 14,02	9,13* SD 10,16	11,20* SD 14,9

Примечание: \*Различия достоверны в сравнении с исходными значениями Wilcoxon Matched Pairs Test  $p < 0,05$ .

Уровень липополисахарида способного спровоцировать развитие септического шока дискутируется. В нашем исследовании в первой подгруппе (n=25) минимальный уровень эндотоксина, при котором был зафиксирован септический шок: у двух пациентов (8%) составлял 0,6 Ез/мл; значение эндотоксина от 0,7 до 0,9 Ез/мл было определено у 11 пациентов (44%), а 12 пациентов (48%) имели значение более 1 Ез/мл. Во второй подгруппе (n=13) минимальная концентрация эндотоксина при включении пациента в исследование составляло 1,6 Ез/мл, максимальное значение 9 Ез/мл. Таким образом, у 25 пациентов (65,78%) из 38 случаев наблюдения при концентрации эндотоксина более 1 Ез/мл развился септический шок. В ходе первой процедуры селективной липополисахаридной гемосорбции в обеих подгруппах к четвёртому часу (конец первой процедуры) удалось добиться снижения сывороточной концентрации эндотоксина, в первой подгруппе на 48% (с 1,69 (SD 1,13) до 0,88 (SD 0,63) Ез/мл) и на 61% (с 4,13 (SD 2,08) до 1,62 (SD 0,62) Ез/мл) во второй подгруппе, в зависимости от исходных значений. Через 72 часа в обеих группах сохранялась положительная динамика,

проявляющаяся в снижение эндотоксина ( $p < 0,05$ ). Средняя концентрация эндотоксина к 72 часам наблюдения у пациентов 1-ой подгруппы составляла 0,32 (SD 0,45) Ез/мл, а у пациентов 2-ой подгруппы 1,34 (SD 0,49) Ез/мл.

Динамика полиорганной дисфункции повторяла тренд маркеров инфекционного процесса, в подгруппе с ранней ЛПС гемосорбцией отмечалось достоверное разрешение полиорганной дисфункции, при позднем проведении ЛПС гемосорбции, несмотря на отсутствие прогрессирования генерализации инфекции и снижения уровня эндотоксемии, значимых изменений в структуре полиорганной дисфункции не происходило. К третьим суткам наблюдения в 1-ой подгруппе ( $n=25$ ) тяжесть полиорганной дисфункции составляла 2,04 (SD 1,13) балла, во 2-ой подгруппе ( $n=13$ ) среднее значение было выше - 8,69 (SD 2,59) баллов по шкале SOFA. Проведение ЛПС гемосорбции до 24 часов от манифестации септического шока разрешает полиорганную дисфункцию на 73%, против 19% при «поздней» ЛПС гемосорбции.

Прямой линейный корреляционный анализ выявил положительную зависимость между сроком начала процедуры ЛПС гемосорбции и тяжестью полиорганной дисфункции к третьим суткам ( $R= 0,92$ ;  $p < 0,001$ ) (Рис. 2). Наибольший регресс полиорганной дисфункции достигается при проведении ЛПС гемосорбции в максимально короткий срок от момента развития септического шока.

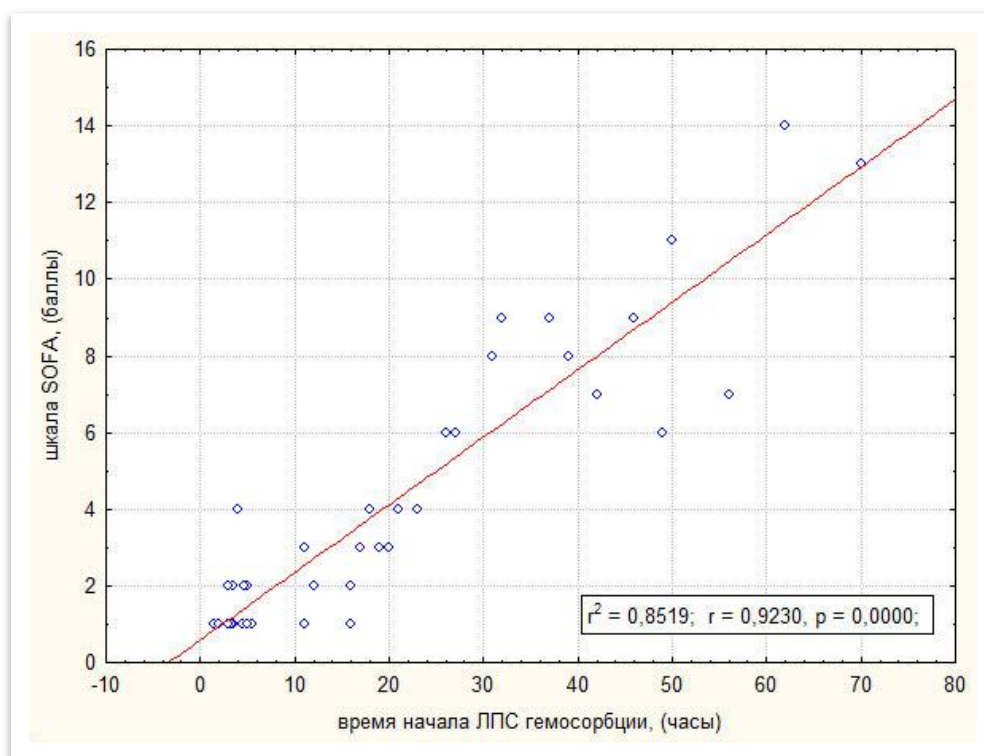


Рис. 2 - Корреляционная зависимость тяжести полиорганной дисфункции по шкале SOFA к 72 часам наблюдения от сроков начала ЛПС гемосорбции у пациентов обеих подгрупп ( $n=38$ ) / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса).

Согласно проведенному анализу у 14 пациентов (36,8%), которым ЛПС гемосорбция проводилась до 8 часов от момента развития септического шока, отмечалось более значимое разрешение полиорганной дисфункции с 6,7 (SD 1,2) до 1,5 (SD 0,8) баллов, что составляло 77,6% от исходного значения.

При анализе летальности в выделенных подгруппах было определено, что во второй подгруппе из 13 пациентов умерло 8 (61,5%). В первой подгруппе из 25 пациентов умерло 3 больных (12%). Причиной гибели явился рецидив септического шока и прогрессирование полиорганной дисфункции вследствие пролонгированного течения инвазивной раневой инфекции в зонах ожогового поражения на фоне тяжелого течения ожоговой болезни.

Следует отметить, что в нашем исследовании в постсорбционном периоде к 72 часам наблюдения у 13 пациентов (34,2%) с ЛПС гемосорбцией сохранялась тяжелая полиорганная дисфункция, оцениваемая по шкале SOFA в 8,69 (SD 2,59) баллов. С учетом совокупной оценки по шкале SOFA-RIFLE (более 6,7 баллов) данные показатели достигали уровня Failure (недостаточности) по шкале RIFLE, в связи с чем пациентам проводилась продленная почечно-заместительная терапия (объем замещения 35 мл/кг/час, с использованием бикарбонатного буферного раствора). Длительность проведения продленной почечно-заместительной терапии составила 48 часа, однако при сохранении показаний – сеанс гемофильтрации возобновлялся. На фоне подобной комбинированной терапии удавалось стабилизировать состояние, что выражалось в снижении уровня общей оценки по шкале SOFA с 8,69 (SD 2,59) до 3,84 (SD 1,86) балла к третьим суткам. Следует отметить, что между вторыми и третьими сутками достоверных изменений не отмечено ( $p = 0,72$ ). Наибольшая позитивная динамика в структуре полиорганной дисфункции проявилась в изменении уровня креатинина, с 202,40 (SD 80,75) до 100,29 (SD 34,50) мкмоль/л.

Таким образом, обосновано применение селективной липополисахаридной гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации при септическом шоке у тяжелообожженных пациентов, позволяющее уменьшить системный воспалительный ответ и разрешить полиорганную дисфункцию. Своевременная элиминация избыточного содержания эндотоксина при ЛПС гемосорбции позволяет предотвратить последовательный патологический процесс, приводящий к развитию полиорганной дисфункции, которая является основной причиной смерти пациентов с сепсисом. Однако, эффективность применения ЛПС гемосорбции имеет прямую зависимость от временного интервала между развитием септического шока и началом ЛПС гемосорбции.

На основании полученных данных был разработан алгоритм, позволяющий осуществить выбор метода экстракорпоральной детоксикации при лечении септического шока у пациентов с тяжелой термической травмой (рис. 3).

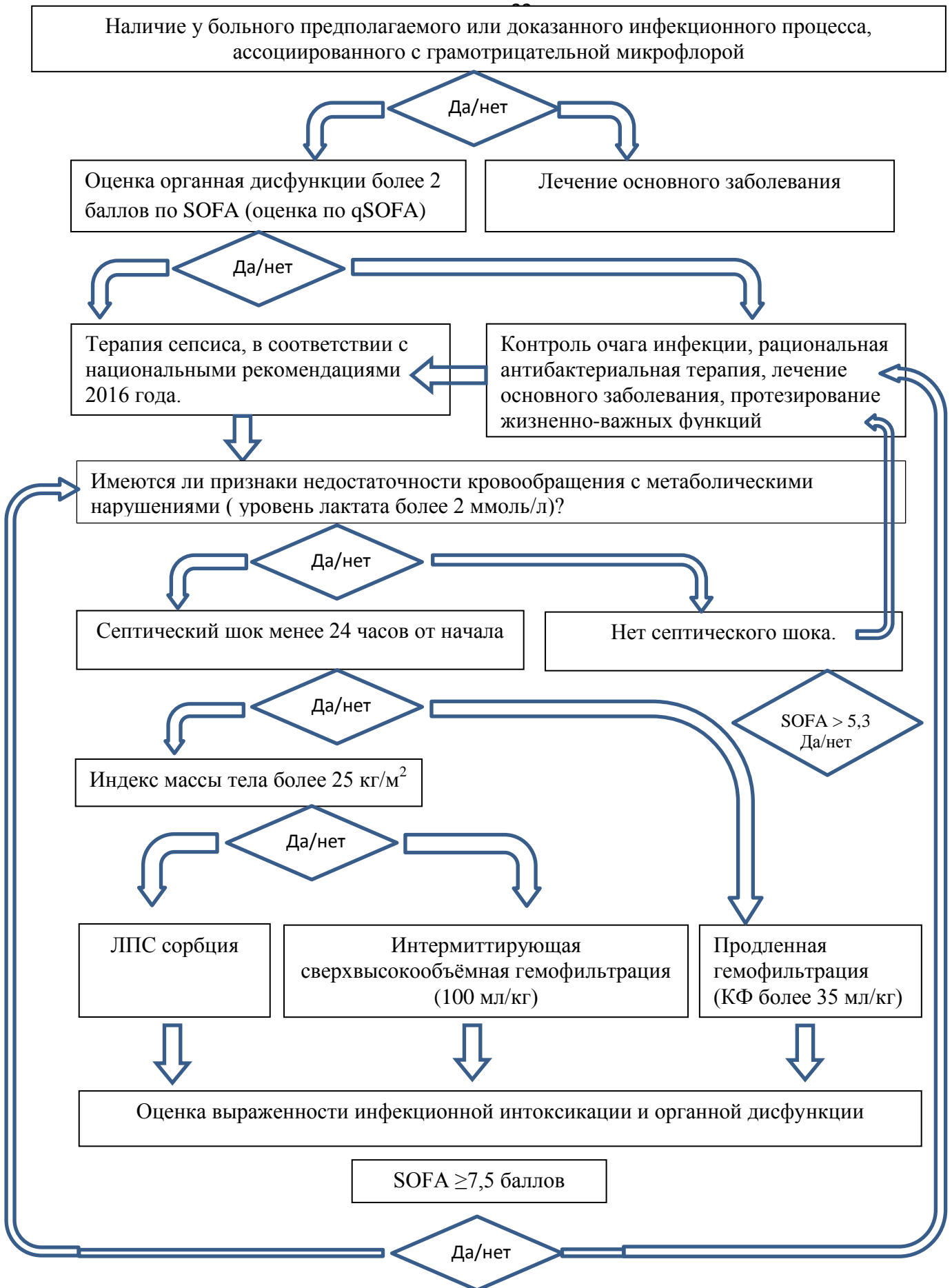


Рис. 3 - Алгоритм применения современных методов экстракорпоральной детоксикации при септическом шоке у пациентов с тяжелой термической травмой.

### **Выводы:**

1. Применение ЛПС гемосорбции и сверхвысокообъёмной гемофильтрации (объем замещения 100 мл/кг/час) в терапии септического шока у тяжелообожжённых пациентов в равной степени уменьшают системный воспалительный ответ и разрешают полиорганную дисфункцию. При этом отмечается снижение баллов по шкале SOFA с 8,65 (SD 2,78) до 4,31 (SD 2,78) и с 8,81 (SD 1,99) до 4,36 (SD 3,85) баллов, соответственно.

2. Наибольший регресс полиорганной дисфункции достигается при проведении гемосорбции до 8 часов от момента развития септического шока, снижение баллов по шкале SOFA с 6,7 до 1,5. «Ранняя» ЛПС гемосорбция (до 24 часов от начала септического шока) в большей степени разрешает полиорганную дисфункцию, чем «позднее» удаление эндотоксина (более 24 часов), 73% против 19%, соответственно.

3. При оценке клинических исходов получены наилучшие результаты при «ранней» липополисахаридной гемосорбции – фактическая 28-дневная летальность составила 12% (3 из 25 больных). При проведении гемофильтрации фактическая 28-дневная летальность была достоверно ниже прогнозируемой летальности по SAPS 3, равнялась 27,7% (3 из 11) против 66,8%, соответственно. При позднем проведении ЛПС гемосорбции (более 24 часов) фактическая летальность была сопоставима с прогнозируемой и соответствовала 61,5% (8 из 13) против 65,5% летальности по SAPS 3.

4. Методика ЛПС гемосорбции показана пациентам с тяжелой термической травмой при развитии у них грамтрицательного септического шока в максимально ранние сроки от его развития и до 24 часов. Применение сверхвысокообъёмной гемофильтрации при септическом шоке целесообразно при условии отсутствия повышенного индекса массы тела (более 25 кг/м<sup>2</sup>). Использование «поздней» ЛПС гемосорбции должно сочетаться с продлённой гемофильтрацией (объем замещения 35 мл/кг/час). Разработанный алгоритм позволяет осуществить выбор метода экстракорпоральной детоксикации при лечении септического шока у пациентов с тяжелой термической травмой.

### **Практические рекомендации:**

1. Проведение селективной липополисахаридной гемосорбции показано тяжелообожжённым пациентам с септическим шоком до 24 часов от момента его развития. Длительность процедуры должна составлять 4 часа, кратность - дважды с интервалом 24 часа.

2. Проведение интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации (объем замещения 100 мл/кг/час) показано тяжелообожжённым пациентам с индексом массы тела менее 25 кг/м<sup>2</sup> при развитии у них септического шока (длительность процедуры 4 часа).

3. Использование ЛПС гемосорбции через 24 часа от манифестации септического шока должно сочетаться с продленной высокообъемной гемофильтрацией (объем замещения более 35 мл/кг/час).

4. Оценку эффективности экстракорпоральных методов детоксикации необходимо проводить каждые 24 часа на основании регресса проявлений системного воспалительного ответа, стабилизации параметров гемодинамики, длительности вазопрессорной поддержки, эффективного клиренса лактата, отсутствие прогрессирования почечной дисфункции.

#### **Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации:**

1. Стойко, Ю.М. Комплексное лечение тяжелого абдоминального сепсиса у пациента, оперированного по поводу рака желудка/ Ю.М.Стойко, А.Л.Левчук, А.Л.Рябов, В.В.Кулабухов, А.Н.Кудрявцев, Н.А.Чернова, А.Г.Чижов//Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.- 2010.- Т. 5.- № 4.-С.139-14
2. Кулабухов, В.В. Применение метода липополисахаридной адсорбции в комплексе интенсивной терапии у пациентов с тяжелым грамотрицательным сепсисом / В.В.Кулабухов, А.Г.Чижов, А.Н.Кудрявцев, А.А.Клеузович, К.А.Корешков// Вестник Национального медико-хирургического Центра им.Н.И.Пирогова.-2010.- т.5.-№3.-С.77-80.
3. Кулабухов, В.В. Селективная липополисахаридная гемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии грамотрицательного сепсиса/ В.В.Кулабухов, А.Г.Чижов, А.Н.Кудрявцев// Медицинский алфавит. Неотложная медицина.-2010.- №3.-С.58-64.
4. Kulabukhov, V. Clinical effects of adsorption of lipopolysaccharide in the treatment of Gram-negative severe sepsis / V.Kulabukhov, A.Chizhov, A.Kleuzovich, A.Kudryavtsev //Critical Care.-2010.-Vol.14.-P.12.
5. Кулабухов, В.В. Возможности метода адсорбции липополисахарида у пациентов с септическим шоком в фазу септикотоксемии ожоговой болезни / В.В.Кулабухов, А.Г.Чижов, А.Н.Кудрявцев // В кн.: Раны и раневые инфекции, Москва, 2012: материалы I Международного конгресса. Москва: Институт хирургии им. А.В.Вишневского, 2012.- С.183–184.
6. Kulabukhov, V.V. Estimation of efficacy early selective LPS sorption in patients with septic shock/V.V.Kulabukhov, A.N.Kudryavtsev, A.G.Chizhov //Critical Care.-2012.-Vol.16.-P.37-38.
7. Кулабухов В. В., Чижов А. Г., Кудрявцев А. Н. Терапевтические эффекты норадреналина и дофамина при лечении септического шока //Вестник интенсивной терапии. – 2012. – №. 3. – С. 12-22.
8. Кулабухов, В.В. Селективная сорбция липополисахарида при септическом шоке – высокоспециализированная терапия «обрыва» полиорганной дисфункции /В.В.Кулабухов, А.Н.Кудрявцев, А.Г.Чижов // Эфферентная терапия.-2014 г.- Том.20.- № 1.-С.73.
9. Кулабухов, В.В. Экстракорпоральные методы лечения как компонент патогенетически обоснованной терапии ожоговой болезни/В.В. Кулабухов, А.Н.Кудрявцев, А.Г.Чижов//Новости анестезиологии и реаниматологии.-2015.-№3.-С.20.
10. Кулабухов, В.В. Возможности селективной сорбции липополисахарида при септическом шоке в предотвращении развития полиорганной дисфункции / В.В.Кулабухов, А.Н.Кудрявцев, А.Г.Чижов//Вестник интенсивной терапии.-2015.-№5.-С.116-123.
11. Кудрявцев А. Н., Кулабухов В. В., Чижов А. Г. Выбор режима гемофильтрации при сепсисе //Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12. – №. 2.
12. Кулабухов, В.В. Диагностическое значение молекулярных биомаркеров инфекционного процесса при скрининге по критериям Сепсис-3. / В.В.Кулабухов, А.Н.Кудрявцев, А.Г.Чижов, А.А. Клеузович, М.Б. Раевская//Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова.-2018.- №5.-С.58-66.



**Список сокращений.**

ABC – Активированное время свертывания

АД – Артериальное давление

АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время

ИСВ ГФ - Интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация

ЛАЛ – Лимулус амёбоцитный лизатный тест

ЛПС – Липополисахарид грамотрицательных бактерий

ЛПС ГС – Липополисахаридная гемосорбция

ЧСС – Частота сердечных сокращений

$P_{aO_2} / F_{iO_2}$  - отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе

qSOFA - quick Sequential Organ Failure Assessment (шкала быстрой оценки органной дисфункции)

RIFLE – Risk – Injury – Failure – Loss - End-stage renal failure (критерии острого повреждения почек).

SAPS 3 – Simplified Acute Physiology Score 3 (шкала оценки тяжести состояния и возможных прогнозов)

SD – Standard Deviation (стандартное отклонение)

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки органной дисфункции)

SSC 2008-2012 – Surviving Sepsis Campaign 2008-2012 (международное движение специалистов «Переживём сепсис»)

WBC - white blood cells (абсолютное содержание лейкоцитов)