

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Чижов Андрей Геннадьевич

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

Специальность: 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Звягин Альфред Аркадьевич

Москва-2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДНОЙ ГЕМОСОРБЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ, СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1 Определение.....	18
1.2 Эпидемиология.....	21
1.3 Патогенез.....	22
1.4 Диагностика.....	31
1.5 Методы нейтрализации эндотоксина.....	37
1.6 Заключение.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Дизайн исследования.....	46
2.2 Общая характеристика клинических наблюдений.....	48
2.2.1 Характеристика больных основной группы.....	48
2.2.2 Характеристика больных контрольной группы.....	58
2.3 Инструментальные и лабораторные методы исследования.....	64
2.4 Характеристика экстракорпоральных методов детоксикации.....	67
2.4.1 Селективная липополисахаридная гемосорбция.....	67
2.4.2 Интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация.....	69
2.5 Статистические методы обработки полученных результатов.....	70
ГЛАВА 3. ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ.....	71
3.1 Изменения критериев синдрома системно-воспалительного ответа в ходе проведения комплексной интенсивной терапии с включением селективной липополисахаридной гемосорбции.....	71

3.2	Кинетика уровней биомаркеров генерализации инфекции в исследовании.....	73
3.3	Изменения концентраций эндотоксина.....	75
3.4	Гемодинамические изменения в ходе проведения комплексной терапии с применением гемосорбции эндотоксина.....	77
3.5	Легочный газообмен и динамика параметров респираторного мониторинга в основной группе.....	82
3.6	Изменения показателей печечно-почечной функции у пациентов основной группы.....	84
3.7	Изменения в системе гемостаза у пациентов в исследовании.....	87
3.8	Характеристика течения септического шока в контрольной группе больных.....	88
3.9	Анализ клинического течения и исходов.....	93
ГЛАВА 4. ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ОТ ВРЕМЕНИ НАЧАЛА СЕЛЕКТИВНОЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДНОЙ ГЕМОСОРБЦИИ.....		98
4.1	Сравнительная оценка исходных клинико-лабораторных показателей септического шока в исследуемых подгруппах	100
4.2	Кинетика уровней эндотоксина в исследуемых подгруппах.....	105
4.3	Изменения полиорганной дисфункции в зависимости от времени начала селективной липополисахаридной гемосорбции.....	108
4.4	Динамика полиорганной дисфункции в постсорбционном периоде у пациентов с продлённой почечно-заместительной терапией.....	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		126
ВЫВОДЫ.....		131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		132
ПРИЛОЖЕНИЕ.....		135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Несмотря на современные успехи в комплексном подходе в интенсивной терапии, сепсис остаётся глобальной общемедицинской и экономической проблемой. Результаты международного аудита уровня внутрибольничной смертности, проведённого в 2014 году в 84 странах мира показали, что сепсис является основной причиной смерти. У пациентов с сепсисом госпитальная летальность составляла 35,3%, по сравнению с 22,4% в общей популяции больных [157].

В 2002 году международным сообществом специалистов «Surviving Sepsis Campaign, » была поставлена задача по снижению летальности до 25% в течение пяти лет. Однако, несмотря на согласованные принципы (Surviving Sepsis Campaign guidelines) по оптимизации терапии - частота случаев развития сепсиса по-прежнему ежегодно возрастает [81]; [92]; [102].

Летальность при сепсисе и увеличение материальных затрат на лечение - заставляет медицинские сообщества продолжать усовершенствование методов ранней диагностики, стандартизации лечебных мероприятий основанной на доказательной медицине, использование современных медицинских технологий на принципе опережающей этиопатогенетической терапии.

Эффективное лечение сепсиса достигается комбинацией методов снижения патогенной нагрузки – рациональной и своевременной этиотропной антибактериальной терапии с методами прямого (хирургического) воздействия на первичный инфекционный очаг и ограничением активности системной воспалительной реакции на фоне органопротезирующей терапии. Общеизвестными средствами способными воздействовать на провоспалительную активность при сепсисе принято относить методы экстракорпоральной детоксикации – фильтрационные, сорбционные, плазмосепарационные.

Заимствованная из нефрологической практики гемофильтрация пользуется наибольшей популярностью у специалистов интенсивной терапии, благодаря

уникальному механизму воздействия на патогенез системного ответа на воспаление при сепсисе. К настоящему времени наиболее характерными её чертами являются удовлетворительные показатели в отношении удаления продуктов азотистого обмена [33], [132], элиминации веществ средней и высокой молекулярной массы из плазмы крови (до уровня в 50кДа), в том числе провоспалительных цитокинов [136]. Возможности применения гемофильтрации в качестве адьювантной терапии при сепсисе определяется несколькими концепциями: «гипотезой пиковой концентрации цитокинов» [53]; «концепцией P. Nonore» в основе которой лежит иммуномодуляция [84]; «концепция извлечения медиатора» предложенной S. Alexander в 2005 году, базирующаяся на возможности перемежения водорастворимых частиц из межклеточного пространства в системный кровоток [72]. На основе данных концепций и многочисленных попыток [85], [86] оптимизации методики удаления токсических соединений у пациентов с септическим шоком сформулировало определение «септической дозы» при гемофильтрации со значительным повышением объёмов замещения и скорости фильтрации для эффективного воздействия на пул воспалительных молекул. В последнее время накапливаются данные, указывающих на высокую клиническую эффективность высокообъемной гемофильтрации, что соотносится с повышением выживаемости пациентов с сепсисом, септическим шоком [18], [24], [83]. Однако, технические особенности сверхвысокообъемной гемофильтрации (объем замещения 100 мл/кг/час) ограничивают её применение у пациентов с повышенной массой тела (более 25 кг/м²) [18].

Понимая современное представление последовательного развития сепсиса, не вызывает сомнений, что наиболее предпочтительным клиническим решением при лечении септического шока, было бы нейтрализация или существенное снижение (ослабление) инициирующего стимула каскадного развития сепсиса. К одним из важнейших стимулов относят эндотоксин грамотрицательных бактерий (липополисахарид - ЛПС). Использование селективной липополисахаридной гемосорбции нейтрализует эндотоксин, что позволяет купировать проявления

системного воздействия провоспалительной активности, предотвращая развитие полиорганной дисфункции, которая в свою очередь является основной причиной летального исхода. Использование селективной ЛПС сорбции позволяет предотвратить или существенно ослабить патогенную нагрузку, что может рассматриваться как высокоспециализированная терапия «обрыва» развития жизнеугрожающих осложнений. Другие методы направленные на блокирование или ингибирование действия эндотоксина находятся либо на стадии исследования, либо не получили желаемого клинического результата [2].

Клиническая эффективность метода экстракорпоральной детоксикации представлена в мета-анализе, включающем 978 пациентов, которым проводили гемосорбцию эндотоксина (группа сравнения 447 пациентов со стандартной терапией) [67]. Полученные данные показали, что гемосорбция эндотоксина ассоциировалась со стабилизацией гемодинамики, улучшением оксигенации, снижением уровня эндотоксина, и сопровождалась значительным снижением риска смертности. Последующие исследования подтверждали эффективность данной методики в комплексной терапии сепсиса [31], [41], [153].

Наиболее перспективным направлением в улучшении эффективности данной процедуры является понятие времени начала гемосорбции от момента развития симптомов сепсиса. Результаты проведённых ретроспективных исследований показали, что временная задержка гемосорбции оказывает влияние на выживание пациентов [154], [142]. Однако, в последующем проспективном открытом многоцентровом исследовании [152] различий в 28 дневной смертности не наблюдалось, а клиническая стабилизация улучшалась в обеих группах.

Ретроспективное сравнение длительности селективной гемосорбции эндотоксина с использованием картриджа с Полимиксином В выявило, что респираторный индекс и интегральная оценка полиорганной дисфункции по шкале SOFA, были значительно лучше в группе с длительным применением ЛПС гемосорбции (от 6 до 27 часов до стабилизации клинического состояния) [116]. Однако, при продолжении исследования выявлены нежелательные эффекты, такие как снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов, адсорбции

антибиотиков (в большей степени Зивокс $22,12 \pm 3,23\%$ после 2 часов сорбции) в группах при «длительной» гемосорбции [143], [144]. Таким образом, необоснованное увеличение длительности липополисахаридной гемосорбции, может повлиять на эффективность целенаправленной антибактериальной терапии и привести к негативным последствиям.

На основании литературных данных, посвящённых проблеме изучения и определение места липополисахаридной гемосорбции в комплексной терапии сепсиса становится очевидным, что использование данной сорбционной технологии удаления эндотоксина может рассматриваться в качестве высокоспециализированной терапии «обрыва» развития полиорганной дисфункции, однако многие вопросы ещё далеки от своего окончательного разрешения.

Таким образом, проведённые исследования поставили ряд вопросов, касающихся практического применения селективной липополисахаридной гемосорбции в комплексе интенсивной терапии ожогового сепсиса. Во-первых, не установлены чёткие клинико-лабораторные критерии септического состояния пациента с тяжелой термической травмой для начала проведения селективной липополисахаридной гемосорбции. Во-вторых, не выявлены закономерности изменения основных клинических показателей органной дисфункции у тяжелообожжённых пациентов с тяжёлым сепсисом, в зависимости от сроков манифестации септического шока и в ходе лечения с использованием липополисахаридной гемосорбции. В-третьих, не определено влияние сроков начала липополисахаридной гемосорбции и длительности на клинические исходы у тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком. В связи с этим, необходимо изучить клинические исходы у пациентов с септическим шоком в зависимости от сроков начала проведения селективной липополисахаридной гемосорбции и разработать показания к началу проведения данной методики 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 работы

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.

Практическая значимость работы

1. На основании полученных результатов показано положительное влияние включения в комплексную терапию септического шока у тяжелообожжённых пациентов селективной липополисахаридной гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъёмной 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 сверхвысокообъёмной 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 сверхвысокообъёмной 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/м².

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).

Методология и методы исследования

Данное исследование проводилось для анализа возможностей и определения места селективной липополисахаридной гемосорбции в программе патогенетического воздействия на развитие грамотрицательного сепсиса и улучшения результатов лечения тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком. Для её реализации наше исследование разделено на несколько этапов. На первом этапе нами проведено наблюдательное проспективное исследование с ретроспективным контролем - исследование провели у 49 больных с термической травмой более 30 % общей поверхности тела, течение ожоговой болезни которых осложнилось развитием грамотрицательного септического шока, источником которого во всех случаях являлась инвазивная раневая инфекция. На втором этапе с целью проведения анализа зависимости клинического течения септического шока от времени начала селективной липополисахаридной гемосорбции проведен ретроспективный анализ.

а) Критерии включения

Наличие у пациента септического шока в соответствии с позициями «Surviving Sepsis Campaign 2008 - 2012».

б) Критерии исключения

1. агональное состояние больного;
2. неконтролируемое наружное или внутреннее кровотечение.

в) Методы проведения исследования

Исследование включает в себя данные обследования пациентов (49 человек), наблюдавшихся в отделении анестезиологии и реанимации Отдела термических поражений (ОАиР ОТП) ФГБУ «НМИЦ Хирургии им. А.В. Вишневского» в период с декабря 2011 по ноябрь 2018 года. Показанием для перевода в специализированный ОАиР ОТП была термическая травма более 30% поверхности тела, течение ожоговой болезни которых осложнилось развитием сепсиса, септического шока. Всем пациентам на момент перевода в ОАиР ОТП проводилась стартовая терапия, предусмотренная рекомендациями «Surviving Sepsis Campaign 2008-2012». Во всех наблюдаемых случаях в качестве источника бактериальной инфекции выступала инвазивная раневая инфекция в зонах ожогового поражения, этиология которой была определена ретроспективно.

Всем поступившим пациентам, с целью ограничения патогенной нагрузки из областей раневой ожоговой инфекции, были выполнены saniрующие оперативные вмешательства. Получали необходимую многокомпонентную интенсивную терапию, основными составляющими которой были - искусственная вентиляция лёгких, инфузионная и трансфузионная терапия, вазопрессорная поддержка, применение антикоагулянтов. Назначение антибактериальных препаратов проводилось по деэскалационной схеме в течение первых 60 минут пребывания в отделении, с учётом предшествующего стационарного лечения и имеющихся данных микробиологических исследований.

На первом этапе было выделено две группы больных.

1) Основная группа (проспективная, n=38) – пациенты, которым комплексная интенсивная терапия септического шока проводилась с сочетанием

селективной липополисахаридной гемосорбции (ЛПС ГС) в течение 4 часов, дважды, с интервалом в 24 часа.

2) Контрольная группа (ретроспективная, n=11) – пациенты, которым на фоне комплексной интенсивной терапии септического шока проводили интермиттирующую сверхвысокообъемную гемофильтрацию (ИСВ ГФ) с объемом замещения 100 мл/кг/час, в течение 4 часов.

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.

Пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с регистрацией клинических, биохимических показателей крови, гемостазиограммы, определением кислотно-щелочных показателей, газового состава крови, маркёров сепсиса. Пациентам основной группы исследовали уровни эндотоксина, результаты которых определяли ретроспективно.

Регистрацию клинико-лабораторных показателей основной группы проводили до начала селективной гемосорбции, через 24 часа (до начала второй процедуры), 48 и 72 часа от момента включения пациентов в исследование. Аналогичные точки были проанализированы в контрольной группе: момент подключения к экстракорпоральному контуру, через 24,48 и 72 часа от момента начала проведения экстракорпоральной детоксикации. С целью оценки сорбционной эффективности применяемого сорбента, нами были добавлены точки контроля в основной группе. Образцы крови дополнительно отбирали после первой и второй процедуры сорбции.

Состояние пациентов оценивали по шкале степени тяжести и возможных прогнозов SAPS 3, степень полиорганной недостаточности по шкале SOFA, почечную дисфункцию по критериям RIFLE.

г) **Критерии эффективности**

Прямым критерием эффективности служило статистически значимое снижение фактической 28 дневной летальности основной группы, отличной от расчётного уровня по SAPS3, полученного на момент манифестации септического шока и фактической летальности в контрольной группе пациентов.

Были также использованы косвенные критерии эффективности:

1. Отсутствие прогрессирования клинико-лабораторных критериев системного воспалительного ответа организма на инфекцию;
2. Сроки разрешения полиорганной дисфункции оцениваемые по шкале SOFA через 24, 48, 72 часа от начала селективной липополисахаридной гемосорбции.

д) **Статистическая обработка**

Для регистрации полученных данных использовали базу данных Microsoft Access. Статистическую обработку проводили 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 deviation), 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). На основании полученных результатов выработаны показания к применению селективной липополисахаридной гемосорбции при ожоговом сепсисе и септическом шоке у пациентов с тяжёлой термической травмой.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ЛПС гемосорбция и интермиттирующая сверхвысокообъёмная 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.

Апробация работы

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 (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)» (Нижний-Новгород, 2017); 3 Международном конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции» (Москва 2017); XIX Всероссийской Конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (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).

По теме диссертации опубликовано 12 статей, из них 5 – в журналах из перечня рецензируемых периодических изданий, рекомендованных для публикаций ВАК РФ:

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.

Объём и структура работы

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 и списка иллюстративного материала. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 16 рисунками. Библиографический указатель содержит 43 отечественных и 121 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДНОЙ ГЕМОСОРБЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ, СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

В настоящее время не является неожиданностью, что любая исследовательская работа, связанная с проблематикой лечения пациентов в критическом состоянии, в той или иной мере сталкивается с феноменом сепсиса, являющегося ведущей причиной смерти пациентов, госпитализируемых в отделения реанимации и интенсивной терапии [137], [157]. Глобальное эпидемиологическое бремя сепсиса не поддается точной оценке. По приблизительной оценке, ежегодное число случаев сепсиса и септического шока во всем мире может составлять от 24 до 31 миллиона и, возможно, уносит жизни 6 миллионов человек [77]. Благодаря созданию согласованных принципов (Surviving Sepsis Campaign guidelines - SSC) по оптимизации антибактериальной терапии, лечению гемодинамических нарушений, протезированию утраченных функций при сепсисе, удалось добиться значимого снижения двадцати восьми дневной летальности в данной группе больных с 47% в 1991–1995 к 29% в 2006–2009 (по данным 36 исследований с включением 14418 пациентов в США) [78]. Тем не менее, сепсис остаётся серьёзным клиническим расстройством, связанным с особенностями системной реакции организма хозяина на инфекцию, при которой повреждающие эффекты микроорганизма на макроорганизм не являются определяющим звеном патогенеза [56], [21]. Наиболее важным фактором, от которого будет зависеть возможность биологического выживания человека, является степень органной дисфункции, обусловленной альтерационными воздействиями системной воспалительной реакции. Органная дисфункция, является основополагающим моментом «универсализации» клинической картины сепсиса, отличающего его от других тяжелых форм инфекционного процесса [66].

Ожоговая болезнь в стадии септикотоксемии может рассматриваться в качестве частного случая хирургического сепсиса, прогрессирующее течение которого приводит к полиорганной недостаточности, несмотря на адекватное,

активное хирургическое воздействие на область первичного очага инвазивной раневой инфекции. С начала 60 годов XX столетия, инфекционные осложнения у ожоговых пациентов являются основной причиной летальности [139], [79]. Клинические проявления и патогенез полиорганной недостаточности при сепсисе являются универсальными, и сходны при любых типах хирургического сепсиса [3]. Одним из ведущих синдромов и сепсиса, и ожоговой болезни является синдром эндотоксикоза - феномена неконтролируемого воздействия на организм совокупности токсических субстанций эндогенного происхождения в условиях недостаточности функционирования естественных детоксикационных систем. Несостоятельность естественных путей элиминации токсинов не позволяет в полной мере использовать консервативную дезинтоксикационную инфузионную терапию. Революционным этапом в терапии интоксикационного синдрома стало применение методик экстракорпорального очищения крови, позволившее повысить выживаемость этой категории пациентов [16].

Значимость сепсиса как объективного фактора риска летального исхода заставляет медицинские сообщества продолжать усовершенствование методов ранней диагностики и лечебные программы тяжелых инфекционных осложнений, использовать современные медицинские технологии основанные на принципе опережающей этиопатогенетической терапии.

1.1 Определение.

Описывая сепсис, как комплекс клинических синдромов, нельзя не отметить, что он объединяет в себе все универсальные механизмы, ответственные за развитие критического состояния, которые, по мнению академика Рябова Г.А., связаны с необратимыми расстройствами метаболизма в связи с дефицитом кислорода, интоксикационным повреждением функций органов и глобальным иммунологическим конфликтом. Все вышеперечисленные компоненты приводят к фатальному повреждению основных жизнеобеспечивающих функций организма, которые и являются основной причиной летальных исходов при сепсисе.

В начале XX века сформировались взгляды о ведущей роли макроорганизма в развитии сепсиса, появилась гипотеза, объясняющая роль медиаторов в процессе воспаления.

В последующем, по мере накопления научных данных, отечественные ученые справедливо подчеркивали взаимосвязь факта развития сепсиса со снижением реактивности организма человека. Важным моментом было определение роли бактериального эндотоксина в патогенезе грамотрицательного сепсиса, открытие «шокового токсина» стафилококка. В последующем установили, что системная воспалительная реакция не зависит от вида инфекционного агента. Продолжалось изучение теории воспаления, открывались новые его медиаторы и их влияние на функциональные системы организма. Основными итогами эволюции взглядов первой половины XX века были: причина сепсиса – инфекция, не ассоциированная с конкретным типом возбудителя; наличие ациклического характера клинического течения; определена роль бактериемии и бактериальных токсинов в патогенезе; сепсис развивается у пациентов с хроническими заболеваниями и измененной иммунореактивностью.

Академик В.Г. Бочоришвили связывал развитие сепсиса с высокой вирулентностью возбудителя, наличием тяжелого преморбидного состояния и понижением общей резистентности макроорганизма, что обуславливало ацикличность септического процесса.

Проблема «сепсиса» была обозначена на согласительной конференции Американской коллегии торакальных хирургов и Общества специалистов интенсивной терапии (ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, США, Чикаго) в 1991 году. Консолидировано мнение, что без инфекции не может быть сепсиса, также введено понятие синдрома системной воспалительной реакции (CCBP – SIRS), степени тяжести клинического состояния. Необходимая концептуальная база была заимствована из работ R.Vone 1991-1997 годов [58], базирующиеся на утверждении, что сепсис это системная воспалительная реакция на тяжелую инфекцию, прежде всего связанная с повреждающим воздействием каскада провоспалительных цитокинов.

В нашей стране основным сторонником данной концепции стала хирургическая клиника академика В.С. Савельева. Благодаря ему и его ближайшим сподвижникам в разработке проблемы сепсиса В.А. Гологорскому и Б.Р. Гельфанду была проведена первая согласительная междисциплинарная конференция в 2004 году, где систематизировали новые знания и расширили интерпретацию термина «сепсис». Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [5].

С 2013 года понимание сепсиса стало выходить на новый уровень, в плане уточнения определения сепсиса, основанных на существующих проблемах с клинической интерпретацией критериев системной воспалительной реакции [159]. В 2016 году эксперты ведущих профессиональных сообществ интенсивной терапии Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) опубликовали документ, названный «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» [146]. Основные тезисы данного документа основывались на критике положений диагностики сепсиса на основании критериев синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), которые хотя и чувствительны, но не специфичны [161]. Предложено новое выделение трех клинических состояний, отражающих взаимоотношения в системе инфект-макроорганизм: инфекция, сепсис, септический шок [140]. «Инфекция» – пациенты соответствующие старой классификации «сепсис». «Сепсис» - жизнеугрожаемая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. Полиорганная дисфункция может быть определена как острое изменение в общем количестве баллов по шкале SOFA ≥ 2 вследствие инфекции. Согласно концепции определений Сепсис-3, органная дисфункция должна быть вторичной по отношению к развитию инфекционного процесса [130]. «Септический шок» - клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся

артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания АДср более 65 мм рт. ст. Адекватная инфузионная терапия это введение в первые три часа кристаллоидов в объеме 30 мл/кг [131]. Особое внимание авторов обращается на знание, поиск и использование ранних критериев органной дисфункции – повышение содержания лактата, изменения микроциркуляции, биомаркёры органного повреждения, некультуральные методы микробиологической диагностики, инновационные подходы протеомики и метаболомики.

1.2 Эпидемиология.

Этиологическая картина сепсиса динамично меняется в течение времени и индивидуальна для каждого медицинского стационара и профильного отделения. Ведущую роль в качестве этиологического фактора развития сепсиса играет внутрибольничная инфекция (ВБИ), с её уникальными способностями приспособления к факторам внешней среды, основные из которых играют ключевую роль в развитие антибактериальной резистентности, что обостряет проблему сепсиса, прежде всего в популяции пациентов, нуждающихся в высокотехнологических медицинских вмешательствах или находящихся в критическом состоянии.

Согласно выводам масштабного проспективного клинико-эпидемиологического исследования, проведённого ЭРГИНИ (экспертной рабочей группы по изучению нозокомиальных инфекций) в 2013 году в 32 лечебно-профилактических учреждениях России, распространённость ВБИ в среднем составило 7,61% (95%CI 6.81%, 8.50%) [39], что соответствует 2,3 млн. случаев нозокомиальной инфекции в год в общей популяции. Самая высокая частота встречаемости внутрибольничной инфекции была в отделениях реанимации и интенсивной терапии - 27,6%. Длительность госпитализации у больных с ВБИ была $24 \pm 11,4$ дня, против $16,2 \pm 15,3$ дней у пациентов не имеющих инфекционных осложнений. Летальность при ВБИ, прежде всего связанная с сепсисом, составила 16,5%, против 3% у пациентов без нозокомиальной инфекции. Наличие

инфекционного процесса является самостоятельным фактором риска смерти. Полученные результаты ЭРГИНИ совпали с данными, полученными в зарубежных исследованиях – в них частота ВБИ составила от 5 до 10%.

В опубликованном ранее крупном исследовании (РИОРИТ) посвящённом распространённости инфекции в ОРИТ [28] доля больных с инфекцией составила 34,1% (от 0 до 83,3%), из которых у 20,2% развился септический шок. В качестве возбудителей инфекций грамотрицательные бактерии составляли 72,7%. Среди грамотрицательных бактерий в исследовании РИОРИТа в качестве возбудителей лидирующие позиции занимали представители семейства *Enterobacteriaceae* – 52,7% (*Klebsiella pneumoniae* – 34% и *Escherichia coli* – 28,9%), а также неферментирующих бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* – 29,9% и *Acinetobacter spp.* – 15,7%. Распространённость грамположительных бактерий, в общей этиологической структуре нозокомиальной инфекции в ОРИТ была почти в три раза ниже – 23,9%, чем грамотрицательных бактерий.

Аналогичные данные получены в ходе европейского эпидемиологического проспективного исследования SOAP (2006) и одномоментного эпидемиологического исследования EPIC-II (2007) включивший в себя анализ 14 414 пациентов из 1265 ОРИТ 76 стран, оценивающие распространённость инфекций в ОРИТ. Так распространённость пациентов с сепсисом в исследовании SOAP составила 37,4% от всех пациентов [147]. В уникальном по своему масштабу исследовании EPIC-II, инфекцию различной локализации на момент пребывания в ОРИТ имели 51% больных от всех пациентов, имеющие при этом полиорганную дисфункцию, что косвенно говорило о наличии у этих пациентов наличие сепсиса. Соотношение грамотрицательные/ грамположительные бактерии в целом составляло 69,9 и 47,0% [158].

1.3 Патогенез.

Главным патогенным фактором грамотрицательных бактерий является липополисахарид (ЛПС), а грамположительные бактерии содержат ряд иммуногенных компонентов клеточной стенки, которые относятся к весьма

разрушительным экзотоксином. Иммунологическая реакция организма на грамотрицательные бактерии проявляется главным образом в лейкоцитозе и продукции цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин - 1 (IL-1), IL-6. Сходным действием, опосредованным через механизм активации T-лимфоцитов, обладают экзотоксины грамположительных бактерий, которые приводят к различным клеточным реакциям и выбросу разнообразных цитокинов, с относительно низким уровнем TNF- α , IL-1, и IL-6 и высоким уровнем IL-8 [127], [128], [149].

Таким образом, ответ организма на грамотрицательный сепсис чрезмерно выражен, что приводит к дисбалансу про и противовоспалительной реакции и чаще вызывает септический шок и полиорганную недостаточность, чем грамположительная флора. Течение грамотрицательного сепсиса у пациентов характеризуется практически двукратным увеличением летальности, по сравнению с грамположительным [133], [40].

Основным фактором вирулентности, токсичности, иммуногенности грамотрицательных бактерий является липополисахарид (ЛПС) – структурный компонент их внешней мембраны. Значение данного молекулярного соединения в клинической практике столь велико, что, зачастую, для его обозначения используют термин «эндотоксин» - напрямую связывая его наличие в крови пациента с синдромом эндотоксикоза.

Липополисахарид не проявляет токсических свойств до тех пор, пока не нарушена целостность клеточной стенки грамотрицательного возбудителя, однако в случае её гибели, и что не менее важно, в период роста и деления грамотрицательной клетки, его высвобождение определяет патофизиологический каскад повреждающего воздействия на макроорганизм. Наиболее характерными формами повреждения являются эндотоксический шок, полиорганная дисфункция, а, в конечном счёте, и летальный исход [74]. Токсическое воздействие липополисахарида проявляется, в основном, опосредованно, с участием клеток врождённого, эволюционно детерминированного звена иммунной системы. Наибольшая роль при этом отводится моноцитам и

макрофагам, активация которых через комплекс структурных рецепторов распознавания при их взаимодействии с циркулирующим эндотоксином, приводит к чрезмерной иммунной агрессии и регуляторному дисбалансу с повышением концентрации циркулирующих про- и противовоспалительных медиаторов (интерлейкины, фактор некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, комплемент). Противоречивость передаваемых сигналов приводит к длительному системному воспалительному ответу, результатом которого является повреждение ткани, в том числе и эндотелиальной. Поражённое воспалением микрососудистое русло становится морфологическим субстратом ишемии и приводит к гипоксической гибели клеток, остаточные элементы которых усиливают эффект системного воспаления. В дальнейшем нарастает количество сигналов модулирующих иммунный ответ. Изменяются пути миграции лейкоцитов, увеличивается производство микрочастиц, запускающих апоптоз, вследствие чего, повреждающее воздействие на органы и ткани усугубляется [64].

Эти уникальные свойства липополисахарида определяются особенностью его строения, и тем значением, которое он играет в эволюции прокариот. Наличие гидрофильного, полисахаридного компонента, и гидрофобного, встроенного в клеточную стенку бактерий, липида А – создают его чёткую архитектуру в комплексе наружной мембраны грамотрицательных возбудителей. Именно липид А ответственен за большинство биологических реакций эндотоксина, и именно он наиболее защищён уникальными способностями к образованию сложных эфирных и амидных соединений, изменяющих пространственную форму высвободившегося эндотоксина, в зависимости от воздействующих на него факторов (температура, кислотность среды, наличие свободных жирных кислот, белков) [123]. Наиболее стабильной частью сложной молекулы липополисахарида является центральная область (core region). Центральная область несёт чистый отрицательный заряд и определяет силу соединения эндотоксина с белками, при высвобождении последнего из наружной мембраны грамотрицательной бактерии и изменении конформации липида А, до времени прикрывавшего активные

участки core region за счёт частичного фосфорилирования. В свою очередь, центральная область предотвращает неполярные взаимодействия между молекулами липида А, которые могли бы нарушить ориентацию липополисахарида в структуре клеточной стенки.

О-антиген клеточной стенки грамотрицательной бактерии определяет её серологическую идентичность и представлен цепочкой из олигосахаров (от трёх до восьми, в зависимости от разновидности возбудителя) [17]. От количества и вариабельности цепи входящих в О-антиген олигосахаров молекулярная масса мономера липополисахарида может варьировать от 10 до 20 kDa.

Уникальной особенностью эндотоксина после его выхода из комплекса внешней мембраны грамотрицательных прокариот является способность образовывать различные надмолекулярные соединения, некоторые из которых достигают размеров 0,1 мкм и веса в 1000 kDa [49].

В водных растворах молекулы ЛПС могут собираться в большое количество инвертированных форм, обладающих различной стабильностью в зависимости от условий раствора (температура, кислотность, ионный состав, наличие поверхностно-активных веществ, белков). При некоторых условиях подобные структуры обладают большой стабильностью и не разрушаются при температуре в 250°C в течении 30 минут, являются инертными к воздействию кислот и щелочей [125]. В результате в исходном растворе, которым в клинической ситуации является кровь пациента, циркулирует ряд подклассов соединений эндотоксина.

Олигомеры, активно вступающие во взаимодействие с белками, ионами, другими свободными субъединицами ЛПС, поверхностно-активными веществами.

Мицеллярные скопления, состоящие из последовательностей единичных молекул, крупные, биологически значимые структуры, способные взаимодействовать одновременно с большим количеством белков [126]. Сурфактанты, поверхностно активные вещества – сложные надмолекулярные образования из фосфолипидов, полисахаридов, белков.

Наконец, соединения с белками - чаще всего олигомеры липополисахарида вступают во взаимодействие с липополисахарид-связывающим белком (LBP). В зависимости от типа включённого белка, подобные соединения способны проявлять свойства кислоты, являться щелочным буфером (при взаимодействии с лизоцимом, лактоферрином), быть нейтральными (соединение с гемоглобином), создавать гидрофобные шаровидные структуры, служащие своеобразным депо эндотоксина (липофорин) [105], определять тип и скорость взаимодействия ЛПС с рецепторами нейтрофилов.

Наличие подобного множества различных субпопуляционных соединений липополисахарида в целом объясняет трудности этиологической терапии, направленной на предотвращение патологических эффектов эндотоксина. Так применение антиэндотоксических антител и блокаторов антагонистов рецепторов эндотоксина не получило желаемого клинического результата. Вероятным объяснением этого является гетерогенность рецепторных структур, с которыми могут взаимодействовать не столько олигомерные молекулы ЛПС, сколько мицеллярные комплексы и белковые соединения, проявляя все характерные иммунологические реакции на клетках мишенях [113].

Экстракорпоральное очищение крови, всё чаще используемое в качестве одного из компонентов интенсивной терапии, обладает различными техническими возможностями для снижения липополисахарида в крови пациента. Так, при наиболее широко применяемой в терапии септического шока высокообъёмной продлённой вено-венозной гемофильтрации возможно удовлетворительное удаление лишь олигомеров эндотоксина, за счёт конвекционного массопереноса, но удалением надмолекулярных белковых блоков возможно лишь частично, за счёт небольшого процента адсорбции на мембране гемофильтра [91].

Гораздо более перспективной методикой явилась селективная гемосорбция эндотоксина с использованием различных типов биологических соединений, проявляющих высокое сродство к липополисахариду или способных конкурентно взаимодействовать за него с белками. В настоящее время описаны эффективные

сорбционные методики основанные на применении полимиксина В [145], ионообменные адсорбенты с иммобилизованными L-гистидином, поли-L-лизином [50], адсорберы с гранулированным полиакриламидом [106]. Достаточную клиническую эффективность продемонстрировало сорбирующее устройство на основе специально синтезированного полипептида [96], [98].

Положительные терапевтические эффекты вышеперечисленных методик, скорее всего, обусловлены возможностью воздействовать на преимущественно находящиеся в процессе формирования надмолекулярные соединения липополисахарида с белками и мицеллярные скопления молекул эндотоксина, так как только в этом случае сохранён доступ к центральной области ЛПС и липиду А. Стойкие гидрофобные шарообразные липополисахаридно-белковые комплексы при этом остаются в циркуляции. И чем большее время проходит от начала высвобождения ЛПС, тем доля стабильных прочных соединений, включающих белки, полисахариды и фосфолипиды, больше. Вместе с тем, названные структуры сохраняют иммуногенность, О-антиген сохраняется в качестве поверхностной структуры, что в данном случае определяет дальнейшую прогрессию эндотоксикоза через опосредованные реакции клеточного иммунитета [12].

Кроме того, изменение физиологических констант у пациента, к примеру, нарастание метаболического ацидоза, способно изменять прочность связей в белково-липополисахаридных блоках и менять третичную структуру липополисахаридно-белкового комплекса, приводя к возникновению новых активных участков центральной области эндотоксина, возникновению альтернативных ЛПС – белковых взаимодействий.

Выше изложенные обстоятельства отражаются изменением клинической картины в виде прогрессирования интоксикационного синдрома, ассоциированного с граммотрицательной инфекцией, указывающего на необходимость проведения повторных сеансов липополисахаридной сорбции, а иногда требующего сочетания сорбционных и фильтрационных методов экстракорпоральной детоксикации.

Основным рецептором для ЛПС является толл-подобный рецептор 4 (TLR-4) [59], представляющий собой одноцепочечный трансмембранный белок, который экспрессируется на различных типах лейкоцитов. Внеклеточные домены TLR-4 обеспечивают распознавание ЛПС, в котором принимают участие и другие белки, в частности, мембранная рецепторная молекула CD14 и адаптерная молекула MD2, обеспечивающая стабильность всего комплекса. Растворимый ЛПС в межклеточном пространстве связывается с липополисахарид-связывающим белком (LBP), который, с одной стороны, способен нейтрализовать его активность как эндотоксина, а с другой стороны, важен для распознавания ЛПС, т.к. комплекс ЛПС с LBP гораздо эффективнее взаимодействует с клеточными рецепторами CD14 и TLR-4. Рецептор CD14 не имеет внутриклеточной части, нужной для проведения активационного сигнала. Его функция сводится к связыванию ЛПС и формированию высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с TLR-4. Несмотря на отсутствие функции непосредственного проведения сигнала, без молекулы CD14 не формируется высокоаффинный рецепторный комплекс, и распознавание ЛПС нарушается. CD14 существует и в растворимой форме, не утрачивая способности взаимодействия с ЛПС. Кроме того, CD14 связывает также компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий (пептидогликаны и липотейхоевую кислоту) и способствует их распознаванию TLR-2.

Проведение активационного сигнала после связывания ЛПС обеспечивают внутриклеточные домены TLR-4 путём взаимодействия с внутриклеточным адаптерным белком MyD88. Вслед за этим происходит активация внутриклеточного фактора TRAF6, расщепление димерного комплекса IKK α /IKK β , освобождение и транслокация в ядро транскрипционного фактора NF κ B, что приводит к началу экспрессии генов цитокинов, NO-синтазы и генов других медиаторов, ферментов и регуляторных молекул воспаления [90]. В результате активируются все основные клеточные функции, связанные с активацией фагоцитоза и представлением антигенов, продукцией NO и свободных форм кислорода, синтезом низкомолекулярных медиаторов воспаления и группы

провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкины (IL): IL-1, IL-6, IL-18, фактор некроза опухоли (TNF), интерфероны I типа, хемокины. Также происходит активация цитокинов, стимулирующих дифференцировку T-лимфоцитов хелперов I типа — IL-12, IL-23, IL-27 [30]. Последнее служит своеобразным мостиком к началу развития реакций специфического иммунитета, связанных с распознаванием антигенных структур микроорганизмов.

В случае несостоятельности местных защитных реакций развивается воспалительная реакция, возрастает синтез цитокинов, они попадают в сосудистое русло, и их действие проявляется на системном уровне. Начинается следующий этап воспаления — системная воспалительная реакция. В этом случае провоспалительные цитокины приводят к повреждению ткани, в том числе и эндотелиальной.

Увеличение уровней цитокинов не может продолжаться бесконтрольно, так как гиперпродукция цитокинов служит причиной развития ряда патологических состояний, в частности, септического шока. Появление цитокинов в кровотоке сразу приводит к увеличению синтеза стероидных гормонов, причём IL-1 и другие провоспалительные цитокины вызывают как усиление синтеза рилизинг-факторов, так и стимуляцию продукции гормонов клетками коры надпочечников. Стероидные гормоны, известные как одни из наиболее мощных иммуносупрессоров, блокируют синтез цитокинов и не позволяют их уровню превысить предельные значения. Это является эффективным механизмом отрицательной обратной связи для контроля гиперпродукции цитокинов. Тем не менее, в ряде случаев уровни цитокинов превышают физиологические концентрации. На примере TNF очевидно, что характер действия цитокинов в организме зависит от их уровня [62]. Цитокины в низких концентрациях нужны для правильного формирования местного воспаления, более высокие дозы вызывают развитие системной воспалительной реакции, но патологически высокие концентрации приводят к развитию септического шока: снижение сократимости миокарда и гладкомышечных клеток сосудов, увеличение

проницаемости эндотелия, нарушения микроциркуляции в органах, снижения артериального давления.

Цитокины воздействуют на систему свёртывания крови, стимулируя коагуляцию. В результате расстройства системы коагуляции и повреждений, причинённых в результате внутри- и внесосудистого фагоцитоза, возникают гипоперфузия и гипоксия [155]. Это может привести к полиорганной недостаточности. В первую очередь вовлекаются в процесс лёгкие (острый респираторный дистресс-синдром), развивается печёчно-почечная недостаточность [57], [138]. К тому же гипоперфузия в условиях поддерживающего стресса в отдельных органах и системе кровообращения ослабляет барьер слизистой кишечника, что приводит к транслокации бактерий в брыжеечные лимфатические узлы. Транслокация бактерий поддерживает полиорганную недостаточность и значительно ухудшает прогноз [162].

Концептуальная смена патофизиологического понимания сепсиса находит отражение и в изменении терапевтического подхода. Наибольший клинический эффект в лечении сепсиса достигается при комбинации методов снижения патогенной нагрузки – рациональной и своевременной этиотропной антибактериальной терапии с методами прямого (хирургического) воздействия на первичный инфекционный очаг и ограничением активности системной воспалительной реакции на фоне органопротезирующей терапии. Общепризнанными средствами ограничения провоспалительной активности при сепсисе принято относить методы экстракорпоральной детоксикации – фильтрационные, сорбционные, плазмосепарационные. К одной из важнейших мишеней для таких методов лечения в настоящее время относят эндотоксин грамотрицательных бактерий (липополисахарид -ЛПС). Использование селективной ЛПС сорбции позволяет предотвратить или существенно ослабить патогенную нагрузку, что может рассматриваться как высокоспециализированная терапия «обрыва» развития жизнеугрожающих осложнений.

1.4 Диагностика.

Септический ответ является сложной цепью событий, связанных с воспалительными и анти-воспалительными процессами, гуморальными и клеточными реакциями [80], [88]. Диагноз сепсиса и оценка его тяжести осложняется крайне изменчивыми и неспецифичными признаками и симптомами сепсиса [103]. Однако, ранняя диагностика и стратификация пациентов по тяжести состояния очень важна, для повышения возможности начать своевременную и специфическую (целенаправленную) терапию в полном объеме в наиболее ранние сроки от момента развития сепсиса [163], [99].

Биомаркеры занимают существенную роль в диагностике, потому что они являются индикаторами развития сепсиса [110], могут различать бактериальную инфекцию от вирусной, отличать сепсис от локального инфекционного процесса, участвуют в прогнозировании, оценивают ответ организма на проводимую терапию. Существует большое количество биологических маркеров для определения сепсиса, гораздо больше, чем при повреждении одного из органов, например при диагностике и определения прогноза инфаркта миокарда используется лишь 14 показателей. Проведенный аудит биомаркеров при сепсисе в 2010 году оценил 178 различных биомаркеров из 3370 исследований. Из них, только 34 маркера были специально использованы в диагностике сепсиса в клинических исследованиях, и только пять из них имели специфичность и чувствительность более 90% [124]. Такое большое количество показателей связано с очень сложной патофизиологией сепсиса, которая включает в себя множество медиаторов воспаления, гемостаза, системы комплемента, апоптоза [109]. Кроме того, имеется индивидуальная реакция организма и динамическая изменчивость медиаторов, в зависимости от временного фактора, когда превалирование одного медиатора меняется другим. Также значительная доля исследуемых биомаркеров непригодна для рутинной клинической практики.

Таким образом, в настоящее время по –прежнему сохраняются проблемы диагностики сепсиса, так как отсутствуют биомаркеры обладающие достаточной чувствительностью и специфичностью [150]. Современный подход к диагностике

заключается в совокупной оценке клинико-лабораторных данных, в которой целесообразно использовать сразу несколько клинических критериев и биологических маркеров. Дополнительные трудности в ранней диагностике сепсиса связаны и с микробиологическими исследованиями, современные разнообразные технологии в определении инфекционного агента в кратчайшие сроки не всегда доступны в клинической практике, а классическое выделение потенциального возбудителя из биопроб с последующим определением его таксономически значимых характеристик требует более длительного времени. Это связано с существующим временным интервалом (первые 24 часа от момента развития клинических симптомов), когда проведение высокоспециализированной патогенетической терапии способно прерывать каскадное течение системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции. Наличие подобного временного интервала принято связывать с завершением процессов изменения генной транскрипции, происходящих в иммунокомпетентных клетках при их взаимодействии с различными молекулярными паттернами – микробного или аутокаталитического характера (DAMP и PAMP) [65]. Основным молекулярным паттерном является липополисахарид (ЛПС) – структурный компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий, и появление его в крови может свидетельствовать о развитии типичного инфекционного процесса, способного спровоцировать тяжёлую полиорганную дисфункцию. Значение данного молекулярного соединения в клинической практике столь велико, что, зачастую, для его обозначения используют термин «эндотоксин» - напрямую связывая его наличие в крови пациента с синдромом эндотоксикоза. Появление повышенного количества ЛПС в крови человека может спровоцировать развитие сепсиса [104]. С другой стороны, целый ряд исследований подтверждает роль ЛПС как сигнальной молекулы, появление которой в кровотоке связано с любым стрессовым состоянием, особенно сопровождающимся нарушениями перфузии кишечника, но уровень «физиологической» концентрации ЛПС находится в активной научной дискуссии [111], [119]. «Сигнальная молекула» поддерживает определённый уровень врождённого иммунитета организма человека, за счёт

постоянной стимуляции пула эффекторных клеток-киллеров и антигенпредставляющих фагоцитов [137]. Таким образом, индивидуальная восприимчивость организма к инфекциям связана не только с патогенностью микроорганизма, но и состоянием иммунной системы. Уровень ЛПС способный вызвать патологический каскад сепсиса у всех различный, по причине индивидуальной восприимчивости организма и состояния иммунной системы, различий в генах контролирующих защитные механизмы организма.

В клинической практике для оценки эндотоксемии (уровня ЛПС) применяется целый ряд методов, позволяющих косвенно судить о риске развития и/или прогрессирования тяжёлого сепсиса, а в сочетании с другими клинико-лабораторными и диагностическим тестами исключить наличие грамотрицательной инфекции. Чувствительным методом обнаружения эндотоксина в крови пациентов является лимулюс амебоцитный лизатный тест (ЛАЛ – тест: Limulus Amebocyte Lysate). Этот тест основывается на специфической реакции эндотоксина и лизата амебоцита краба мечехвоста, в результате реакции происходит помутнение прозрачной реакционной смеси или образование твёрдого геля, что и служит индикатором присутствия эндотоксина - гель-тромб тест. В проведённом исследовании Shimizu T., уровни эндотоксина и прокальцитонина увеличивались в соответствии со степенью тяжести сепсиса, у пациентов оперированных на желудочно-кишечном тракте. При этом ЛАЛ тест в диагностике сепсиса показал: чувствительность 81.1%; специфичность 76.6%; положительную прогностическую ценность 48.4%; а отрицательная прогностическая ценность составляла 93.8%. ROC кривая для септического шока (пограничное значение эндотоксина 23,8 пг/мл) была 0.8532 ± 0.0301 (95% CI, 0.7841-0.9030; $P < 0.0001$). Прогностическая сила ЛАЛ теста была схожа с ПКТ, достоверных различий не было выявлено [141]. Однако, другие исследования показали, что в крови человека могут циркулировать ингибиторы коагуляции способные ингибировать процесс образования геля-тромба, а также наличие сходства факторов коагуляции мечехвоста с факторами свертывания у человека

может привести к ложным результатам [119]. Некоторые антибиотики, гормоны, ферменты и т.д. могут также ингибировать процесс гелеобразования [73].

В настоящее время, всё чаще в клинических условиях стал применяться метод определения активности эндотоксина - ЕАА тест (ЕАА: Endotoxin Activity Assay). Это быстрый (30-50 мин.) хемилюминесцентный иммунодиагностический тест. В основе этого метода лежит реакция эндотоксина с антиэндотоксическим антителом, с последующей комплемент опосредованной активацией нейтрофилов в крови, что увеличивает продукцию оксидантов (оксидантный взрыв), которые взаимодействуют с люминолом, в результате чего возникает хемилюминесценция. Измеренные хемилюминометром фотоны преобразуются в единицы активности эндотоксина от 0 до 1,00 [134]. Тест не предназначен для дифференциальной диагностики текущего состояния сепсиса, а носит предупреждающий характер [108]: определяет риск развития тяжёлого сепсиса и летального исхода, исключает наличие бактериального инфекционного заболевания, оценивает эффективность проводимой терапии. Чувствительность данного теста при диагностике грамотрицательной инфекции составляет 85,3%, а специфичность только 44,0% [108]. Однако, отрицательная прогностическая ценность (способность исключить грамотрицательную инфекцию при низком значении ЕАА) 98,6% (95% CI, 97,5% - 99,8%). Отрицательная прогностическая ценность ЕАА для исключения инфекции составляет 94,8% (95% CI 92,6% - 97,1%), так как повышение уровня активности эндотоксина может встречаться у пациентов с грамположительной инфекцией. Таким образом, повышение ЕАА можно трактовать как ухудшение тяжести состояния (например, прогрессирование полиорганной дисфункции), а низкие значения могут помочь в исключении наличия бактериальной инфекции.

Существуют экспериментальные работы *in vitro*, которые показали, что повышению ЕАА соответствует увеличению концентрации ЛПС: активность эндотоксина 0,4 приблизительно эквивалентна концентрации эндотоксина 25-50 пг/мл, а уровень активности 0,6 эквивалентна концентрации ЛПС 100-200 пг/мл *Escherichia coli* 055:B5 [134]. Но, вариация длины цепи и структуры липида А может повлиять на отношение между анти-ЛПС антителом и ЛПС, что приведёт к

изменению конечного результата анализа. Но помимо интерпретации данных, бывают различные причины повышения ЕАА: инвазивная грамотрицательная инфекция, транслокация кишечной микрофлоры, тяжелая травма и ожоги, послеоперационный период, любые виды шока, ХПН и т.д. Для определения клинической эффективности уровня активности эндотоксина у тяжелой категории пациентов было проведено многоцентровое исследование (MEDIC), включающее 857 пациентов находящихся на лечение в ОРИТ, выявлена сильная зависимость значений ЕАА от тяжести заболевания. Уровень активности эндотоксина коррелировал с выраженностью органной дисфункции.

D.Klein и соавт. (2007г.) провели ретроспективный анализ данных исследования MEDIC, где оценили суточные колебания уровня активности эндотоксина. Было проанализировано 1301 результатов ЕАА, при котором выявлено, что вариабельность уровня ЕАА встречается в независимости от инфекционного статуса ($p=0,52$). Динамическое изменение уровней ЕАА является маркером ухудшения тяжести состояния, проявляющаяся в прогрессировании полиорганной дисфункции [94].

В 2010 году D.Klein и соавт. представили медицинскому сообществу проспективное исследование зависимости летальности больных с септическим шоком от уровня активности эндотоксина. Исследование проведенное среди 53 пациентов с септическим шоком показало, что при низких значениях ЕАА летальность составила 16%, и 34% при промежуточных уровнях (0,4-0,6). Высокий уровень активности эндотоксина (более 0,6) сопровождался повышением смертности до 50% и выше [93]. Аналогичные результаты были получены отечественными исследователями [42], [26], где определение ЕАА способствовало раннему выявлению пациентов с высоким риском развития тяжелого сепсиса, а также оценивало эффективность проводимой терапии, в том числе и экстракорпоральные методы лечения.

Измерение уровня активности эндотоксина (ЕАА) указывает величину ответной реакции нейтрофилов - "Response". Данный параметр входит в протокол многоцентрового клинического исследования современных подходов лечения

сепсиса (EUPHAS 2). Этот показатель является мерой резерва нейтрофилов и зависит от способности нейтрофилов к дальнейшему увеличению их окислительного ответа. У здоровых людей этот параметр имеет значение от 0,8 до 0,98. Уровень активности эндотоксина (ЕАА) не достоверен, когда нейтрофилы активизированы, а их рецепторы "заняты" и/или истощены длительной активностью, либо способность нейтрофилов реагировать на экзогенную стимуляцию значительно снижена. Пациенты с очень низким "Response" в диапазоне от 0,15 до 0,30 будут генерировать доступный измерению ЕАА, но следует соблюдать осторожность в интерпретации полученных результатов. Если значение "Response" падает ниже 0,15, то уровень ЕАА не измеряется, такие образцы называются Non-Responder ("NR", "Молчащие", "БезОтветные"). Низкие значения величин ответной реакции нейтрофилов указывают на критическое состояние пациента и имеют крайне неблагоприятный прогноз.

Отличительным признаком анализа на активность эндотоксина является отсутствие чувствительности к наружной контаминации эндотоксином. Matsumoto N. И соавт. (2013г.) продемонстрировали расхождение между результатами ЕАА и ЛАЛ теста. Значительный рост уровня эндотоксина при ЛАЛ тесте наблюдались только у пациентов с сепсисом ассоциированным с грамотрицательной бактериальной инфекцией, в то время, как более высокие показатели ЕАА наблюдались почти во всех случаях сепсиса и ССВО, в особенности при панкреатите. Также добавление к терапии метилпреднизолона снижал уровень ЕАА, а введение интерлейкина -8 добровольцам приводил к повышению ЕАА. Тем самым авторы предположили, что метод определения активности эндотоксина отражает инициированное состояние нейтрофилов и не может измерять клинически значимые дозы эндотоксина [112].

Определение активности эндотоксина является косвенным анализом, по причине сложной, многоступенчатой реализации теста: образование комплекса ЛПС с анти-ЛПС антителом IgM, активация комплемента, плотное сцепление комплекса LPS/anti-LPS/C3b с рецепторами CR1 и CR3 на поверхности полиморфноядерных нейтрофилов, и активация нейтрофилов с генерацией

радикальных атомов кислорода. Каждая последовательная реакция анализа зависит от многих факторов: субстанции или белки связывающие ЛПС будут мешать образованию комплекса ЛПС с анти-ЛПС IgM, и некоторые ингибиторы протеаз ингибируют активацию комплемента; количество молекул адгезии может меняться в зависимости от инфекционного возбудителя; и активность нейтрофилов тоже может меняться от состояния воспалительной реакции.

Согласно вышеизложенному, определение эндотоксина или его активности не является «идеальным» биомаркером сепсиса, но использование в комплексе с клинико-лабораторными данными будет являться большим подспорьем в нелегком принятии решения для начала своевременной этиопатогенетической терапии.

С целью раннего выявления тяжелого сепсиса рекомендуется рутинное обследование на наличие инфекции с целью своевременной реализации соответствующей терапии. Сроки диагностики и эрадикации инфекционного агента – прямо пропорциональны срокам выздоровления.

1.5 Методы нейтрализации эндотоксина.

Патогенез развития сепсиса и септического шока, который вызывает «цитокиновую бурю» связан с эндотоксином грамотрицательных бактерий (липополисахарид - ЛПС). Нейтрализация эндотоксина в ранние сроки позволяет купировать проявления системного воздействия провоспалительной активности, предотвращая развитие полиорганной дисфункции, которая в свою очередь является основной причиной смертельного исхода. Использование селективной ЛПС сорбции позволяет предотвратить или существенно ослабить патогенную нагрузку, что может рассматриваться как высокоспециализированная терапия «обрыва» развития жизнеугрожающих осложнений. Другие клинические и экспериментальные исследования, направленные на блокирование или ингибирование действия эндотоксина находятся либо на стадии исследования, либо не получили желаемого клинического результата [2]. Наличие множества различных субпопуляционных соединений липополисахарида в целом объясняет

трудности этиологической терапии [113]. Стратегическое направление разработки новых лекарств и методов по нейтрализации эндотоксина связаны со следующими исследованиями: блокада поступления железа в микробную клетку [75], разрушение фосфатных связей липида А [82], антиэндотоксические антитела, блокаторы антагонистов рецепторов эндотоксина [122], экстракорпоральная нейтрализация ЛПС.

В настоящее время к эффективным решениям ограничения провоспалительной активности при сепсисе, в том числе и нейтрализации эндотоксина, принято относить методы экстракорпоральной детоксикации. До недавнего времени результаты применения экстракорпоральных методов лечения сепсиса были противоречивы, доказанная эффективность была только у диализных методов, которые применялись только по почечным показаниям. Но, проведённый в 2012 году системный обзор и мета-анализ рандомизированных исследований применения экстракорпорального очищения крови при сепсисе, показал статистически значимое снижение смертности при экстракорпоральных методах лечения у данной категории пациентов [164]. В обобщённых данных из 16 исследований (827 пациентов), терапия пациентов с сепсисом, включающая в комплекс лечения методы экстракорпоральной детоксикации была связана с более низкой смертностью 35,7%, чем стандартное лечение 50,1% (отношение рисков 0.69 [95% CI, 0.56-0.84]; $p < 0.001$). Восемь исследований (588 пациентов) показало снижение 28-дневной летальности (RR 0.80, $p = 0,01$). Шесть исследований (262 пациентов) показало снижение госпитальной летальности (OR 0,56, $p < 0,0001$). Тем не менее, эти результаты были получены за счёт селективной липополисахаридной (ЛПС) гемосорбции (отношение рисков 0.63 [95% CI, 0.5-0.8]; $p < 0.001$). При исключении из анализа методов селективной ЛПС сорбции, по данным восьми исследований (457 пациентов), проведение других методов экстракорпоральной детоксикации не показали снижение смертности при сепсисе (отношение рисков 0,89, $p = 0,36$).

В настоящее время описаны эффективные сорбционные методики основанные на применении полимиксина В [145], ионообменных адсорбентов с

иммобилизованными L-гистидином, поли-L-лизином [50], адсорберы с гранулированным полиакриламидом [106]. Достаточную клиническую эффективность продемонстрировало сорбирующее устройство на основе специально синтезированного полипептида [96], [98], [46].

Одним из первых методов гемосорбции было использование с восьмидесятых годов прошлого века сорбента на основе активированного угля. Механизм адсорбции заключался в наличии заряда или свободных радикалов в структуре молекул токсических веществ, которые при контакте сорбентом, состоящим из поверхностно-активных структур, фиксировались на его поверхности. Но в связи с непостоянной структурой угля, при прямом контакте с кровью существовала опасность попадания в неё сверхлёгких частиц угольной пыли, с развитием неблагоприятных последствий. Попытки придания углю жёсткой формы покрывая его различными стабилизаторами, уменьшают сорбционную поверхность, со снижением её эффективности. Также, минусом данной процедуры является его неселективность, так как не все виды токсических веществ вступают в реакцию с активированным углём. Применение гемосорбции с использованием ионообменных смол расширили показания, так как обладают некоторой избирательностью к определенным видам токсических веществ.

Множество попыток найти лекарственное средство позволяющее нейтрализовать токсичность ЛПС в условиях организма, заканчивались неудачами. Единственным препаратом обладающим уникальными связывающими свойствами был Полимиксин В, однако из-за его хорошо известной нефро- и нейротоксичности при внутривенном введении, его применение было ограничено [101]. Учитывая его негативные стороны с 1994 года японскими учёными, полимиксин В был зафиксирован и иммобилизован на полистиреновом волокне в гемоперфузионной колонке. При этом полученный картридж с иммобилизованным полимиксином В (PMX) был способен удалять циркулирующий эндотоксин путем адсорбции, исключая системные токсические эффекты самого антибиотика. Адсорбционная способность была подтверждена на эксперименте *in vitro*, двухчасовая гемосорбция с раствором сыворотки телят,

содержащей 10 нг/мл эндотоксина *Escherichia Coli*, позволила на 70% уменьшить содержание ЛПС в растворе [145]. Клиническое использование гемосорбции с полимиксином В началось в Японии в 1994 году. С самого начала проведения клинических испытаний, данная процедура показала положительную динамику в отношении гемодинамических показателей, респираторного индекса, однако, за счёт небольшой выборки нерандомизированных исследований, влияние на летальность была неоднозначна [100], [156]. Сорбционная техника удаления эндотоксина применялась у больных с эндотоксемией или при предположении наличия у них грамотрицательной инфекции при клинических признаках системной воспалительной реакции, или при подозрении на развитие септического шока. Как правило, процедуру гемосорбции ЛПС проводили в кратчайшие сроки по завершению оперативного вмешательства по поводу интраабдоминального инфекционного очага, не дожидаясь, таким образом, убедительных клинических данных о развитии у пациентов сепсиса [145], или начинали терапию удаления эндотоксина в течение первого часа гипотензии (снижение систолического артериального давления менее 90 мм.рт.ст.) у пациентов абдоминального профиля [95]. В указанных исследованиях удавалось добиться не только значительного ограничения в развёртывании провоспалительного цитокинового каскада, но и контроля над развитием органной дисфункции. Так, например, М.Кожика с соавторами (2006) проявление синдрома полиорганной недостаточности наблюдали у 3 из 24 пациентов. Примечательно, что в дальнейшем у ряда пациентов была подтверждена грамположительная инфекция.

На сегодняшний день наиболее объективным исследованием клинической эффективности данного устройства является мета-анализ 28 публикаций с 1998 года по 2006 год, включающий 978 пациентов, которым проводилась гемосорбция с полимиксином В, и 447 пациентов со стандартной терапией [67]. Полученные данные показали, что гемосорбция с полимиксином В ассоциировалась со стабилизацией гемодинамики (снижались дозы вазоактивных препаратов), улучшением оксигенации, снижением уровня эндотоксина, и самое

главное сопровождалась значительным снижением летальности. После этого мета-анализа, было проведено более 50 дополнительных исследований, и все они подтверждали значимую эффективность данной методики в комплексной терапии сепсиса. Особенностью «последних» исследований является изучение новых направлений в применение селективной липополисахаридной гемосорбции: длительность процедуры и эффективность раннего начала сорбции.

Наиболее перспективным направлением в улучшении эффективности данной процедуры является понятие времени начала гемосорбции от момента развития признаков сепсиса. Результаты проведенных ретроспективных исследований показали, что временная задержка гемосорбции оказала влияние на выживание. Tsushima и соавт. [154] ретроспективно оценили эффективность лечения PMX-DHP у 38 пациентов с ОРДС вследствие пневмонии. Время от начала ОРДС до начала гемосорбции с полимиксином В было значительно дольше у не выживших ($1,6 \pm 0,2$ дней у выживших против $3,7 \pm 0,7$ дней у умерших, $p = 0,007$). Аналогичные результаты были показаны при исследовании пациентов с перитонитом [142]. Однако, в проспективном открытом многоцентровом исследовании, в котором 41 пациенту гемосорбция проводилась в пределах 6 часов после развития септического шока, а 51 пациенту позднее 6 часов, различий в 28 дневной смертности не наблюдалось, а клиническая стабилизация и оценка по шкале SOFA улучшалась в обеих группах [152].

Mitaka с соавт. [116] провели ретроспективное сравнение 16 пациентов с септическим шоком, где пяти пациентам проводилась ЛПС гемосорбция в течение двух часов, а шестнадцати пациентам сорбция продолжалась до стабилизации клинического состояния (от 6 до 27 часов). При анализе данных было выявлено, что индекс оксигенации и интегральная оценка полиорганной дисфункции по шкале SOFA, были значительно лучше в группе с длительным применением ЛПС гемосорбции. Обоснованием данного феномена, вероятно, является потенциальное удаление активированных нейтрофилов [44].

Однако, имеются данные о снижении количества тромбоцитов и лейкоцитов, адсорбции антибиотиков (в большей степени Зивокс $22,12 \pm 3,23\%$

после 2 часов сорбции) в группах при «длительной» гемосорбции с использованием картриджей с полимиксином В [143], [144]. Таким образом, необоснованное увеличение длительности гемосорбции с использованием картриджей с полимиксином В, может больше навредить, чем принести пользы, так как может повлиять на эффективность целенаправленной антибактериальной терапии и другим негативным последствиям.

Согласно инструкции по применению колонки для экстракорпоральной гемосорбции с полимиксином В, также имеются вероятности взаимодействия лекарственных средств и развития неблагоприятных реакций на Полимиксин-В: одновременное использование с анестетиками, мышечными релаксантами или аминогликозидами может привести к дыхательной депрессии, вызванной курареподобным стабилизирующим эффектом (нервно-мышечное блокирующее действие); риск нефро- и нейротоксичности при вероятности попадания в кровотоки даже малого количества Полимиксина В, оставшегося в картридже после промывания соляным раствором; и другие неблагоприятные реакции, в особенности пониженного кровяного давления, тромбоцитопении и аллергии. Несмотря на риск развития осложнений, опубликованные многочисленные исследования эффективности ЛПС гемосорбции с применением картриджа с Полимиксином В показали хорошую переносимость процедуры.

В последние годы появился перспективный метод гемосорбции эндотоксина основанный на действии конкретных аминокислот пептида, который широко используется в ОРИТ стран Европы с 2007 года, а с начала 2008 года и в России. Пептид сорбента обладает высокой способностью связывать липид А, который в свою очередь является неизменной частью молекулы ЛПС у различных видов бактерий. Для обеспечения максимальной адсорбирующей поверхности и минимизации нежелательных эффектов на клетки крови, пептид покрывает поверхность пористых полиэтиленовых пластин в матрице. Преимуществом данного сорбента является отсутствие лекарственных и токсичных компонентов.

В ходе проведенного рандомизированного контролируемого исследования эффективности гемосорбции в комплексной терапии сепсиса вызванного

грамотрицательными бактериями, были показаны положительные результаты, которые рассматривались как высокоспециализированная терапия «обрыва» развития жизнеугрожающих осложнений [22]. В исследование было включено 12 пациентов с септическим шоком. В процессе анализа результатов, было получено статистически значимое улучшение гемодинамики, оксигенации, снижение уровня эндотоксина и маркеров генерализации инфекции в группе у пациентов с применением гемосорбции, по сравнению с традиционной терапией. Купирование эндотоксемии привело к снижению клинических проявлений полиорганной недостаточности, определяемой по шкале SOFA. Воздействие на систему транспорта кислорода происходило за счёт увеличения исходно сниженной артерио- венозной разницы по кислороду и увеличения сердечного выброса. Индекс оксигенации в группе ЛПС сорбция повысился более чем в два раза, в то же время в группе сравнения улучшение оксигенирующей функции лёгких было незначительным. Восстановление оксигенирующей функции лёгких при сепсисе напрямую зависит от коррекции их не респираторных функций [34]. Концентрация TNF- α , IL-2 и IL-6 снизилась в течение периода лечения. Аналогичным образом снижалась концентрация PCT ($p < 0,01$). Концентрация LPS в процессе проведения терапии снизилась более чем в три раза. 28 дневная летальность составила 16,7% в группе с использованием гемосорбции, 66,7% в группе с традиционной терапией.

Аналогичные результаты были показаны и в последующем рандомизированном исследовании, в котором отмечалась стабилизация гемодинамики (снижение доз и времени инфузии вазоактивных препаратов), уменьшение продолжительности ИВЛ на 32% и снижение выраженности полиорганной дисфункции по шкале SOFA у пациентов, получающих в дополнении к стандартной терапии ЛПС гемосорбцию [47]. Дальнейшее изучение динамики циркуляции основных факторов патогенеза грамотрицательного сепсиса при проведении данной процедуры, продемонстрировало возможность увеличения длительности процедуры с 2 до 6 часов, при сохранении сорбционной ёмкости [37].

В ходе продолжающихся исследований выявлена прямая зависимость между сроком начала процедуры ЛПС сорбции и снижением проявлений органной дисфункции. Так ретроспективный анализ 19 пациентов с септическим шоком, ассоциированного с грамотрицательными возбудителями, в очередной раз подтвердил эффективность метода, а прямой линейный корреляционный анализ выявил обратную зависимость между временем начала процедуры сорбции и степенью разрешения полиорганной дисфункции (купирование шокового состояния) ($R = -0,69$; $p < 0,1$). Ранее начало ЛПС сорбции (до 4 часов) от развития септического шока, приводило к быстрому восстановлению респираторных, гемодинамических показателей у пациентов [97]. В другом наблюдательном ретроспективном исследовании было выявлено значительное снижение баллов шкалы полиорганной недостаточности (SOFA) при начале ЛПС сорбции до 12 часов от момента манифестации септического шока. Проведение процедуры в интервале от 12 до 48 часов не предотвращало развитие полиорганной дисфункции, но степень её выраженности была гораздо меньше, чем при позднем, более 72 часов от момента появления симптомов сепсиса [20].

На основе анализа проведенных рандомизированных исследований – доказана экономическая целесообразность включения в комплексную терапию пациентов с сепсисом сеансов сорбции липополисахарида [27].

Однако, несмотря на очевидное преимущество, сохраняются нерешенные вопросы, касающиеся практического применения данной методики. Продолжается определение показаний и оценки эффективности, определение субпопуляций пациентов, индивидуальные особенности которых позволяют получить наибольшую эффективность, не определено влияние сроков начала липополисахаридной гемосорбции, длительности процедуры на клинические исходы у пациентов с септическим шоком [63], [70], [89].

Несмотря на сохраняющиеся нерешенные вопросы, мы считаем данную технологию многообещающей в комплексном лечении сепсиса и септического шока.

1.6 Заключение

Несмотря на большое количество научных трудов, посвященных различным методикам экстракорпоральной детоксикации для адекватного патогенетического лечения сепсиса, использование сорбционных технологий удаления липополисахарида проработана не до конца. Исследований, в которых были бы одновременно изучены все факторы и методы детоксикации, особенно у больных с ожоговой травмой нами найти не удалось.

Патогенетические обоснования, но при этом противоречивые данные требуют дальнейшего изучения, на наш взгляд, методика ЛПС гемосорбции является наиболее предпочтительной у исследуемой категории больных.

Изучение динамики и степени изменений основных клинико-лабораторных показателей и полиорганной дисфункции у тяжелообожженных пациентов с грамотрицательным септическим шоком при проведении комплексной интенсивной терапии с использованием селективной липополисахаридной гемосорбции, с оценкой её эффективности, изучение динамики и степени полиорганной дисфункции в зависимости от сроков начала липополисахаридной гемосорбции после манифестации септического шока – вот тот необходимый минимум задач, который мы ставим перед собой для того, чтобы улучшить результаты лечения тяжелообожженных больных с грамотрицательным септическим шоком.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования.

Данное исследование проводилось для улучшения результатов лечения тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком и анализа возможностей и определения места селективной липополисахаридной гемосорбции в программе патогенетического воздействия на развитие грамотрицательного сепсиса.

Основным критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов с тяжелой термической травмой септического шока в соответствии с позициями «Surviving Sepsis Campaign 2008 - 2012» и VII конференции РАСХИ (ноябрь 2008 г.) [6], источником которого являлась инвазивная раневая инфекция. Критерием исключения - агональное состояние больного и неконтролируемое наружное или внутреннее кровотечение.

Согласно цели и задачам наше исследование разделено на несколько этапов.

На первом этапе нами проведено клиническое наблюдательное 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) в течение 4 часов, дважды, с интервалом в 24 часа.

2) Контрольная группа (ретроспективная, n=11) – пациенты, которым на фоне комплексной интенсивной терапии септического шока проводили интермиттирующую сверхвысокообъемную гемофильтрацию (ИСВ ГФ) с объемом замещения 100 мл/кг/час, в течение 4 часов.

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.

Состояние пациентов оценивали по шкале степени тяжести и возможных прогнозов SAPS 3, степень полиорганной недостаточности по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – шкала оценки органной недостаточности).

2.2 Общая характеристика клинических наблюдений.

2.2.1 Характеристика больных основной группы.

Данное исследование проводилось в период с декабря 2011 по ноябрь 2018 года на базе отделения анестезиологии и реанимации ОТП №1 ФГБУ «НМИЦ Хирургии им. А.В.Вишневского».

Всем пациентам основной группы, 38 человек (18 женщин, 20 мужчин, средний возраст 47,3 (SD 15,6)) на момент перевода в ОАиР ОТП №1 проводилась стартовая терапия, предусмотренная рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2008-2012, и сочеталась с процедурой экстракорпоральной детоксикации, проводимая по схеме гемоперфузии с использованием высокоселективного липополисахаридного адсорбера в течение 4 часов от момента подключения пациента к экстракорпоральному контуру, с повторением через 24 часа от момента начала первой процедуры. Распределение больных с септическим шоком по возрасту и полу представлены на Рис. 1.

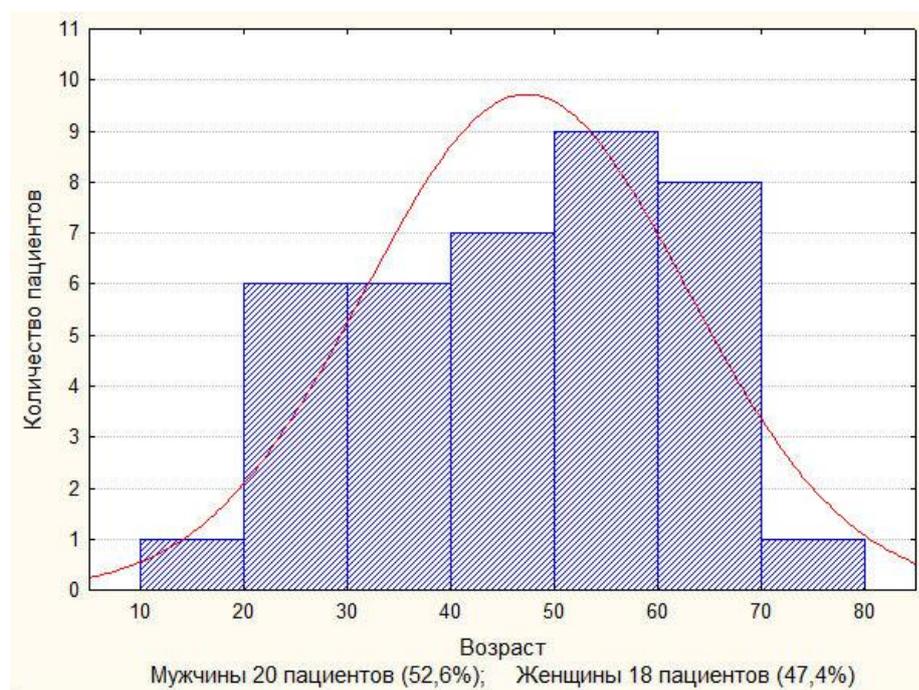


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и полу.

Показанием для перевода в специализированный ОАиР ОТП№1 была термическая травма более 30% общей поверхности тела (средний процент общего поражения 50,81 (SD 11,18)), течение ожоговой болезни которых осложнилось развитием сепсиса и септического шока (Рис. 2).

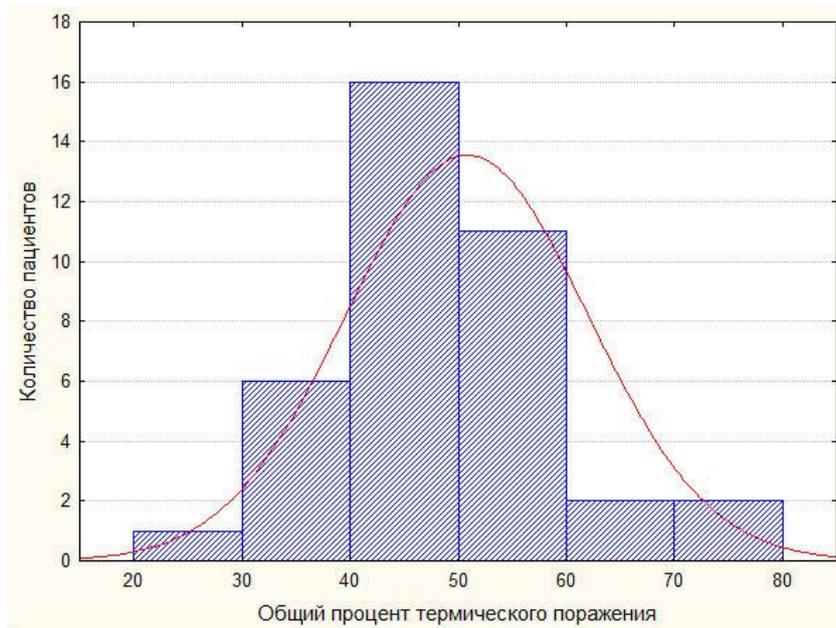


Рис. 2. Распределение пациентов, в зависимости от общей площади ожогового поражения кожных покровов.

Медиана глубоких ожогов у пациентов в исследовании составляла 26,76 (SD 10,79) (Рис. 3).

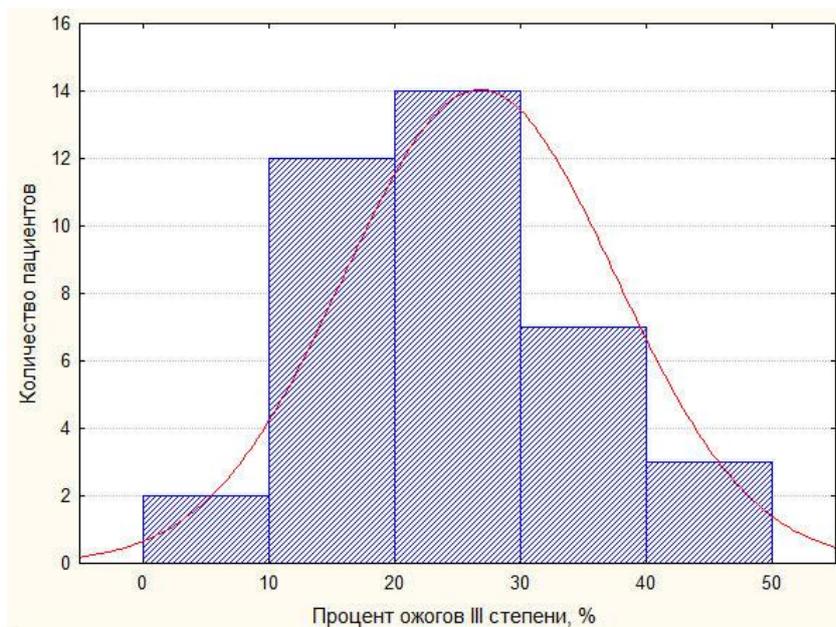


Рис. 3. Распределение пациентов, в зависимости от площади глубоких (III ст.) ожогов кожных покровов.

У 32 больных (84,21%) ожоговая травма была крайне тяжёлой, индекс Франка составил более 90 (94-229) ед., 5 больных (13,15%) имели индекс Франка от 60 до 90 ед. (75-90), а один пациент (2,63%) - 59 ед. При этом у 14 пациентов (36,84%) ожоги кожных покровов сочетались с термоингаляционной травмой 1-2 степени, 5 пациентов (13,16%) имели термическую травму дыхательных путей 2-3 степени. У 19 больных (50,00%) термоингаляционная травма не диагностирована.

21 человек в исследовании (55,3%) – не имели сопутствующей патологии. В 17-и наблюдениях (44,7%) сепсис и септический шок развился на фоне предшествующей хронической патологии. Наиболее встречаемой патологией была артериальная гипертензия и ожирение 2-3 степени, частота встречаемости нозологий представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота встречаемости сопутствующей патологии по нозологии

Сопутствующая патология	Количество больных	%
Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, функциональный класс II-III (NYHA)	6	35,3
Хроническая дыхательная недостаточность (II-III) степени	2	11,8
Артериальная гипертензия	14	82,3
Инсулинзависимый сахарный диабет	1	5,9
Инсулиннезависимый сахарный диабет	4	23,5
Ожирение	10	58,8
Всего пациентов с сопутствующей патологией:	17	100%

Всем обследованным больным, с целью ограничения патогенной нагрузки из областей раневой ожоговой инфекции, были выполнены хирургические обработки ожоговых ран различной степени сложности.

Тяжесть состояния больных на момент диагностики септического шока оценивали с использованием шкалы степени тяжести и возможных прогнозов SAPS 3, средние показатели составили 74,52 (SD 15,18) баллов. Прогноз

летальности, с учётом региональных особенностей (модель прогнозов для Восточной Европы), достигал уровня 65,55 (SD 25,66) % [117].

Органная дисфункция, степень которой определялась по шкале оценки органной недостаточности SOFA, была выявлена у всех больных. Средняя оценка по SOFA на момент включения пациента в исследование составила 8,65 (SD 2,78) балла [160]. Все, участвующие в исследовании, получали необходимую многокомпонентную терапию, основными составляющими которой были - искусственная вентиляция лёгких, инфузионная и трансфузионная терапия, вазопрессорная поддержка, применение антикоагулянтов, согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign 2008-2012. Назначение антибактериальных препаратов рассматривалось в качестве неотложной меры, проводилось по деэскалационной схеме в течение первых 60 минут пребывания в отделении, с учётом предшествующего стационарного лечения и риска инфицирования полирезистентной микрофлорой, а так же с учётом имеющихся данных предшествующих микробиологических исследований [6], [38]. Всем, включённым в исследование, в максимально ранние сроки времени от момента развития септического шока была начата экстракорпоральная детоксикация, проводимая по схеме гемоперфузии с использованием высокоселективного липополисахаридного адсорбера (Таб. 3). Гемосорбцию осуществляли вено-венозным доступом, с диаметром двухпросветного диализного катетера 14-16 Fr. Скорость кровотока 150 мл/мин. Длительность процедуры липополисахаридной гемосорбции составляла 240 минут (4 часа), повторялась дважды, с интервалом в 24 часа, проводилась изолировано без применения других методов экстракорпорального очищения крови (гемофильтрации или диализа). Стабилизацию свертывающей системы крови в экстракорпоральном контуре осуществляли прямыми атикоагулянтами под контролем показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или активированного время свёртывания (АСТ).

**Технические характеристики проведения процедуры селективной
липополисахаридной гемосорбции**

Показатели	Данные
Сосудистый доступ	через бедренную или внутреннюю яремную вены
Длительность процедуры (часы)	4 часа
Кратность процедуры	2 (через 24 часа)
Скорость кровотока(мл/мин)	150
Стабилизация экстракорпорального контура –гепарин (ед/час)	1000-1500
Целевые значения ABC (сек)	180-250

В клинической картине у включенных в исследование пациентов выявлены: гипертермия 37,87 (SD 1,36)°C, тахикардия 109,37 (SD 13,46) ударов в минуту. Из лабораторных признаков синдрома системного воспалительного ответа отмечалось наличие у пациентов лейкоцитоза 19,19 (SD 9,64)×10⁹/л, при этом незрелые формы составляли 22,86 (SD 7,34)%, что косвенно указывало на ассоциированный с бактериальной инфекцией характер повреждения. Дополнительным диагностическим подтверждением этого являлось повышение уровня содержания прокальцитонина (PCT) в крови исследуемых больных 18,10 (SD 18,08) нг/мл., С-реактивного белка 196,46 (SD 67,99) мг/л (Таб. 4).

Таблица 4

Исходные критерии инфекционного процесса в основной группе

Показатель	Mean	min	max	SD
ЧСС, уд/мин	109,37	92,00	138,00	13,46
Температура, °C	37,87	34,20	39,50	1,36
Прокальцитонин, нг/мл	18,10	1,42	97,30	18,08
С-реактивный белок, мг/л	196,46	57,60	393,00	67,99
Лейкоциты, (WBC × 10 ⁹ /л)	19,19	3,40	54,60	9,64
Палочкоядерные нейтрофилы, %	22,86	7,00	40,00	7,34

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation).

Окончательное подтверждение инфекционной природы системной воспалительной реакции получали с положительным результатом микробиологического исследования [11]. Анализу подверглось отделяемое предполагаемого источника инфекции - резецированные некротизированные ткани и тканевые биоптаты из зоны ожогового поражения. Так же бактериологическому контролю подвергались потенциально контаминированные внутрисосудистые катетеры, трахеальный аспират, кровь, с (повторным) контрольным исследованием через 72 часа предполагаемого источника инфекции (тканевой биоптат из раны и трахеальный аспират). Биологический материал в стерильных контейнерах доставляли в микробиологическую лабораторию. Определение значимости полученных культур проводили в соответствии со стандартными операционными процедурами, разработанными в соответствии с рекомендациями по клинической микробиологии [1]. Для выявления механизмов устойчивости "проблемных" микроорганизмов дополнительно использовали метод двойных дисков, позволяющий подтвердить продукцию бета-лактамаз расширенного спектра у энтеробактерий, тест для определения металлобета-лактамаз у имипенем и/или меропенем резистентных культур грамотрицательных бактерий.

Всего за время исследования у включенных пациентов было получено 68 положительных микробиологических анализов. Полученные ретроспективно данные микробиологических исследований свидетельствовали, что развитие инфекционного раневого процесса в абсолютном большинстве случаев было связано с грамотрицательными бактериями, они были выделены у всех пациентов (100%). Среди грамотрицательных возбудителей ведущее место занимала *Pseudomonas aeruginosa* в высоком диагностическом титре более 10^5 КОЕ. Микробные ассоциации грамположительной и грамотрицательной микрофлоры встречались у 17 больных (44,7%), ассоциации грамотрицательных бактерий встречались у 9 пациентов (23,7%). Значительную долю среди грамположительных возбудителей занимал метициллин-резистентный золотистый стафилококк. Ассоциации грибковой и бактериальной флор были

выделены у четверых исследуемых - *Candida* spp. обнаружена у трех пациентов и в одном случае плесневые грибы рода *Aspergillus* (Таб. 5). У данных пациентов к антибактериальной терапии были добавлены антимикотики рода азолов, триазолов, эхинокандидов.

Таблица 5

Результаты микробиологического исследования раневого отделяемого у пациентов в основной группе

Возбудитель (более 10 ⁵ КОЕ)	Количество положительных анализов	Чувствительность	Антибактериальная терапия
Грамотрицательные бактерии	47		
<i>P. aeruginosa</i>	23	карбапенемы	Меропенем
<i>K. pneumoniae</i>	12	Защищённые цефалоспорины	Цефеперазон/сульбактам
<i>P. mirabilis</i>	2	Полусинтетические пенициллины	Амоксициллин/клавулановая кислота
<i>A. baumannii</i>	10	Защищённые цефалоспорины	Цефеперазон/сульбактам
Грамположительные бактерии	17		
MRSA	9	Ванкомицин, линезолид	Ванкомицин
<i>Enterococcus</i> spp.	6	Ванкомицин, линезолид	Ванкомицин
<i>Staph. coagulNeg</i>	2		
Грибы	4		
<i>Candida albicans</i>	2	азолы	флуконазол
<i>Candida glabrata</i>	1		Вориконазол
<i>Aspergillus</i>	1	эхинокандины	каспофунгин

Как указывалось выше, течение заболевания у всех, включённых в исследование пациентов, сопровождалось полиорганной дисфункцией. Основными клиническими проявлениями которого являлась сердечно-сосудистая

недостаточность, согласующаяся с расширенными диагностическими критериями сепсиса, септического шока и обнаруживалось у всех наблюдавшихся больных [6]. Среднее артериальное давление составляло АД_{ср} 60,40 (SD 4,72) мм.рт.ст, сатурация центральной венозной крови 67,40 (SD 12,55)%, дозы норадреналина 0,39 (SD 0,41) мкг/кг/мин., уровень сердечного индекса не достигал значений в 3,5 л/мин/м², индекс общего периферического сопротивления до 2000 дин×сек⁻¹×см⁻⁵×м⁻², а показатель внесосудистой воды в лёгких 9,90 (SD 0,64) мл/кг (при норме до 7 мл/кг) [15], что подтверждало дистрибутивный механизм септического шока. Уровень лактата в артериальной крови превышал 2 ммоль/л и составлял в среднем 4,08 (SD 1,86) ммоль/л. Тахикардия на момент развития септического шока была отмечена у всех пациентов (Таб. 6).

Таблица 6

Гемодинамические критерии септического шока в основной группе (n=38)

	Mean	min	max	SD
СИ, мл × мин/м ²	2,74	1,94	3,30	0,20
ИОПСС, дин ×сек ⁻¹ ×см ⁻⁵ ×м ⁻²	1421,44	1044,00	1654,00	93,54
ИВСВЛ, мл/кг	9,90	8,00	11,12	0,64
Среднее АД, мм. рт. ст	60,40	51,00	72,00	4,72
ЧСС, уд/мин	109,37	92,00	138,00	13,46
Лактат, ммоль/л	4,08	2,20	13,00	1,86
SvO ₂ , %	67,40	22,60	86,60	12,55
Норадреналин, мкг/кг/мин.	0,39	0,10	2,14	0,41

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation).

Нарушение функции центральной нервной системы также обнаруживалось у всех наблюдавшихся больных. Динамику энцефалопатии оценивали по шкале ком Глазго. Степень энцефалопатии колебалась от сопора – 10-11 баллов по шкале ком Глазго, до умеренного оглушения – 13 баллов, со значением среднего балла 11,34 (SD 1,14).

Дыхательная недостаточность отмечена у 38 пациентов (100%). Всем пациентам, с целью протезирования функции внешнего дыхания проводилась искусственная вентиляция лёгких. Лабораторно отмечалась тяжелая артериальная гипоксемия, со снижением индекса оксигенации до 179,41 (SD 58,12)%. Рентгенологически, как правило, определяли наличие двусторонних облаковидных инфильтратов. При наличии очагового инфильтрата, проводили рентгеновскую компьютерную томографию, с определением морфологии поражения лёгочной паренхимы. Включённые в исследование пациенты, на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, находились в стационаре более 48 часов. Оценка клинико-лабораторных критериев нозокомиальной пневмонии у них проводилась с использованием шкалы Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) [76]. Средний балл по CPIS у пациентов в исследовании составил 5,68 (SD 1,56) балла. Убедительного повышения до диагностического уровня внутрибольничной пневмонии, более 7 баллов, данный показатель достиг только у четырех больных (10,5)%. Клинические признаки дыхательной недостаточности у всех исследуемых (n=38) соответствовали острому респираторному дистресс-синдрому взрослых [14] (Таб. 7).

Таблица 7

Респираторный статус в основной группе (n=38)

	Mean	SD
Индекс оксигенации, %	179,41	58,12
Пиковое давление в ДП, см.вод.ст.	28,39	3,14
ПДКВ, см.вод.ст.	8,68	1,56
FiO ₂ , %	53,02	11,12
Статический комплайнс, л/см.вод.ст.	45,28	5,09

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation).

Воздействие патологических факторов, характер и объем перенесенных операций был связан с анемией, средний уровень гемоглобина среди всех пациентов достигал 85,17 (SD 13,00) г/л. У одного пациента на момент включения в исследование уровень гемоглобина составлял менее 70 г/л, что потребовало проведения гемотрансфузии [120].

При исследовании гемостазиограммы было обнаружено повышение МНО со средним показателем 1,64 (SD 0,47), соответствующее расширенным диагностическим критериям сепсиса в отношении дефицита прокоагуляторных факторов и свидетельствующего о начале их потребления в микрососудистом русле (Таб. 8). У одного пациента отмечался сниженный уровень тромбоцитов $41 \times 10^9/\text{л}$, без признаков кровоточивости, геморрагического синдрома. Кроме того, было выявлено умеренное повышение уровня фибриногена, подтверждающее наличие выраженного воспалительного процесса, ожоговой болезни.

Таблица 8

Исходные показатели гемостаза у пациентов основной группы (n=38)

	Mean	min	max	SD
МНО	1,62	0,90	2,92	0,51
Фибриноген, г/л	5,33	1,65	8,50	1,62
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	274,52	41,00	600,00	158,00

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation).

Кроме того, у пациентов отмечалась гипопротейнемия, со средними цифрами уровня общего белка 50,51 (SD 8,68) г/л, гипоальбуминемия 21,71 (SD 3,17) г/л. С целью поддержания онкотического давления пациентам проводили трансфузию альбумина.

Нарушения азотистого баланса, причиной которых являлась почечная дисфункция, в исследуемой группе было отмечено у 23 пациентов (60,52%). Средний уровень креатинина в сыворотки крови исследованных больных

достигал 139,18 (SD 62,11) мкмоль/л, а мочевины 12,24 (SD 6,27) ммоль/л. С учетом совокупной оценки по шкале SOFA-RIFLE (более 6,7 баллов), данные показатели достигали уровня Failure (недостаточности) по шкале RIFLE [87].

Признаки недостаточности функции печени у пациентов, включённых в исследование, в большей степени, отражали снижение синтетической функции с развитием гипоальбуминемии и некоторым повышением уровня МНО. Выраженных изменений в захвате и конъюгации билирубина отмечено не было, средний уровень на момент поступления составил 16,18 (SD 8,03) мкмоль/л.

Одним из обязательных спутников критического состояния, не входящее в интегральную оценку полиорганной дисфункции по шкале SOFA было нарушение моторной функции кишечника. Её основным проявлением был парез желудка и кишечника, повышение внутрибрюшного давления с развитием синдрома внутрибрюшной гипертензии I степени по D.Meldrum [13], эрозивно-язвенные повреждения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Из всех пациентов, острое язвенное поражение желудка имели четверо пациентов, у одного из них были признаки состоявшего кровотечения. На фоне проведения многокомпонентной противоязвенной терапии прогрессирование эрозивно-язвенного процесса не наблюдалось, контрольное обследование проводилось через 7 дней от момента начала лечения. Всем исследуемым пациентам проводили измерение внутрибрюшного давления путём регистрации давления в мочевом пузыре на фоне назогастроинтестинального дренирования. Ни у одного из исследуемых внутрибрюшное давление не превышало 15 мм.рт.ст.

2.2.2 Характеристика больных контрольной группы.

В контрольную (ретроспективную) группу вошли 11 тяжелообожженных пациентов находившихся на лечение в Ожоговом центре ФГБУ «НМИЦ Хирургии им. А.В.Вишневского» в период с марта 2012 по август 2018 года. Причиной госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации Ожогового центра была термическая травма более 30% общей поверхности тела: средний процент общего поражения 50,90 (SD 14, 80)%; медиана глубоких ожогов - 31,09

(SD 14,35)%. При этом у 6 пациентов (54,54%) ожоги кожных покровов сочетались с термоингаляционной травмой 1-2 степени, а у 5 пациентов (45,46%) термоингаляционная травма не диагностирована. Всем пациентам контрольной группы, на фоне комплексной терапии септического шока и ожоговой болезни, проводили интермиттирующую сверхвысокообъемную гемофильтрацию с объемом замещения 100 мл/кг/час в течение 4 часов.

Средний возраст на момент включения пациентов в исследование составил 48,90 (от 24 до 76 года (SD 16,62)) лет. По половому составу в контрольной группе преобладали мужчины (8 мужчин и 3 женщины). Тяжесть состояния больных на момент диагностики септического шока по шкале степени тяжести и возможных прогнозов SAPS 3 составляла 71,63 (SD 9,14) баллов. Прогноз летальности, с учётом региональных особенностей (модель прогнозов для Восточной Европы) [117], достигал уровня 66,81 (SD 15,47) %. По возрасту, тяжести термического поражения и тяжести состояния по шкале SAPS 3 статистически значимых различий между группами не отмечалось (Mann-Whitney U Test $p < 0,05$).

Во всех случаях (100%) источником септического шока выступала инвазивная раневая инфекция, ассоциированная с грамотрицательными бактериями. Подтверждение грамотрицательной или смешанной микрофлоры получали с положительным результатом микробиологического исследования резецированных некротизированных тканей и/или тканевых биоптатов из зоны ожогового поражения (Таб. 9). Среди грамотрицательных возбудителей, аналогично основной группе, ведущее место занимала *Pseudomonas aeruginosa* в высоком диагностическом титре более 10^5 КОЕ. Микробные ассоциации грамположительной и грамотрицательной микрофлоры встречались у 3 больных (27%), ассоциации грамотрицательных бактерий встречались у 4 пациентов (36%). Так же бактериологическому контролю подвергались потенциально контаминированные внутрисосудистые катетеры, трахеальный аспират, кровь. В двух положительных результатах микробиологического исследования крови и восьми бактериологических отчетах исследования трахеального аспирата были

обнаружены возбудители аналогичные первичному инфекционному очагу, что рассматривалось в качестве транслокации патогенной микрофлоры из области локального воспаления и служило признаком фазы пролиферации инфекционного воспаления.

Таблица 9

Результаты микробиологического исследования раневого отделяемого у пациентов в контрольной группе (n=11)

Возбудитель (более 10 ⁵ КОЕ)	Количество положительных анализов	Чувствительность	Антибактериальная терапия
Грамотрицательные бактерии	15		
<i>P. aeruginosa</i>	7	карбапенемы	Меропенем
<i>K. pneumoniae</i>	6	Защищённые цефалоспорины	Цефеперим/сульбактам
<i>A. baumannii</i>	2	Защищённые цефалоспорины	Цефеперим/сульбактам
Грамположительные бактерии	3		
MRSA	2	Ванкомицин, линезолид	Ванкомицин
<i>Enterococcus spp.</i>	1	Ванкомицин, линезолид	Ванкомицин

Всем больным, с целью ограничения патогенной нагрузки из областей раневой ожоговой инфекции, были выполнены хирургические обработки ожоговых ран. Проводилась комплексная интенсивная терапия, включающая антибактериальную, инфузионно-трансфузионную, антикоагулянтную, противоязвенную терапию, искусственная вентиляция легких и вазопрессорная поддержка. Антибактериальная терапия проводилась по дэскалационной схеме, с учётом предшествующего стационарного лечения и риска инфицирования полирезистентной микрофлорой, и учётом имеющихся данных предшествующих микробиологических исследований [6], [38]. На фоне многокомпонентной терапии, пациентам контрольной группы, в первый час от момента развития септического шока была начата экстракорпоральная детоксикация в объеме

интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации с объемом замещения 100 мл/кг/час в течение 4 часов от момента подключения пациента к экстракорпоральному контуру (Таб. 10).

Таблица 10

**Технические характеристики интермиттирующей
сверхвысокообъемной гемофильтрации**

Сосудистый доступ	Веновенозная, через бедренную или внутреннюю яремную вены
Объем замещения	100 мл/кг/час
Длительность процедуры	4 часа
Скорость кровотока	300 мл/мин
Замещающий раствор	Бикарбонатный буферный
Соотношение преддилюция/постдилюция	1/3
Фракция фильтрации	Менее 25%
Стабилизация экстракорпорального контура – гепарин ед/час	1000-1700
Целевые значения АЧТВ/АВС	60-90 сек/180-250 сек
Температура замещающего раствора	37-37,5°C

Исходные клинико-лабораторные показатели подтверждали наличие у пациентов системной воспалительной реакции (Таб. 11): лейкоцитоз или лейкопения; лихорадка или гипотермия; все пациенты имели тахикардию более 90 ударов в минуту; повышение уровня прокальцитонина подтверждало ассоциацию системной воспалительной реакции организма на бактериальную инфекцию. При проведение сравнительного анализа показателей воспалительного процесса основной группы - достоверных различий между группами не было отмечено ($p < 0,05$).

Исходные значения воспаления в контрольной группе (n=11)

Показатель	Mean	min	max	SD
ЧСС, уд/мин	115,09	94,00	133,00	11,04
Температура, °C	37,46	35,40	39,30	1,38
Прокальцитонин, нг/мл	12,39	0,50	40,10	11,91
Лейкоциты, (WBC × 10 ⁹ /л)	16,50	3,70	54,00	15,51

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation).

При включении в исследование все пациенты контрольной группы имели расширенные критерии септического шока: артериальная гипотензия требующая введения вазопрессорных препаратов, повышение уровня маркера тканевой гипоперфузии. Среднее артериальное давление составляло 59,36 (SD 6,85) мм.рт.ст., дозы норадреналина варьировались от 0,08 до 0,47 мкг/кг/мин., со средним значением в контрольной группе равной 0,22 (SD 0,13) мкг/кг/мин. Минимальный уровень лактата в артериальной крови у пациентов контрольной группы равнялся 2,7 ммоль/л, максимальный – 463 ммоль/л, а в среднем значении составлял 3,25 (SD 0,53) ммоль/л. Нарушение микроциркуляции при септическом шоке приводит к циркуляторной и тканевой гипоксии, что ведет к анаэробному гликолизу и увеличение синтеза лактата.

При развитии септического шока у всех пациентов (100%) отмечалась нарушение легочного газообмена со снижением индекса оксигенации до 220 (SD 39,88) (минимум – 118, максимум - 258). Причиной развития дыхательной недостаточности являлось развитие острого дистресс-синдрома взрослых, в связи с чем всем пациентам проводилась искусственная вентиляция легких.

Полиорганная дисфункция на момент начала экстракорпоральной детоксикации в контрольной группе оцениваемая по шкале SOFA [160] составила 8,81 (SD 1,99) балла. Основным составляющими в структуре полиорагнной дисфункции были нарушения гемодинамики и респираторного статуса, что

продемонстрировано ранее. Нарушение функции центральной нервной системы оцениваемой по шкале Глазго на момент включения пациентов в исследование было следующее: 1 пациент – 15 баллов; 9 пациентов – уровень сознания достигал от оглушения до сопора; у одного пациента неврологический статус был оценен как умеренная кома (6-9 баллов по Глазго). Выраженных изменений в захвате и конъюгации билирубина отмечено не было, средний уровень общего билирубина на момент включения пациентов в исследование составил 15,09 (SD 7,56) мкмоль/л. Значительных нарушений коагуляции, связанных с дефицитом тромбоцитарного звена выявлено не было, среднее значение тромбоцитов в крови было 197,72 (SD 124,88) $\times 10^9$ л. Снижение количества тромбоцитов менее 150×10^9 л отмечалось у двоих пациентов (18,18%), и у двоих пациентов отмечалась тромбоцитопения менее 100×10^9 л (минимум 78×10^9 л). Почечная дисфункция оцениваемая по нарушению азотистого баланса (креатинин более 110 мкмоль/л) была отмечена у шестерых пациентов (54,54%), с максимальным значением креатинина в 369 мкмоль/л. Средний уровень исходного креатинина в сыворотки крови больных контрольной группы достигал 137,36 (SD 90,47) мкмоль/л.

При проведении сравнительного анализа степени тяжести и структуры полиорганной дисфункции с показателями основной группы были получены следующие различия. По средней оценке полиорганной дисфункции по шкале SOFA различий между группами не отмечено ($p = 0,61$). В структуре органной дисфункции статистически значимое отличие имел только респираторный статус. В основной группе, где пациентам проводилась интенсивная терапия с ЛПС гемосорбцией 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 12 часов, по сравнению с основной группой.

2.3 Инструментальные и лабораторные методы исследования

а. Исследование показателей системы кровообращения

Для контроля функционального статуса системы кровообращения у пациентов основной группы использовали комплексный инвазивный мониторинг с непрерывной регистрацией сердечного выброса на основе анализа пульсовой волны (PiCCO (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ), Vigileo (Edwards Lifesciences™)), с предшествующей калибровкой на основе транспульмональной термодилуции (PiCCO plus (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ). Оценивали следующие показатели: сердечный выброс (СВ), волемический статус в объеме глобального конечно-диастолического объема (ГКДО); внесосудистая вода лёгких (ВСВЛ). Анализ пульсовой волны позволял определять индекс общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС).

Для обеспечения инвазивного гемодинамического мониторинга катетеризировалась бедренная артерия термодилуционным катетером 5F PULSIOCATH (Pulson Medical Systems, Мюнхен, ФРГ). Гемодинамический профиль, с построением термодилуционных кривых на основе одного и того же введения термоиндикатора, оценивали при включении пациента в исследование, через 24 часа на протяжении трех суток лечения.

б. Определение газового состава крови и показателей кислотно-основного баланса.

Для определения газового состава крови и состояния кислотно-основного баланса, плазменной концентрации лактата использовали газоанализатор «Ciba Corning 288» (Ciba Corning Diagnostics Corp.USA). Полученные данные фиксировали в релятивистской базе данных Microsoft Office Access 2007.

с. Графический мониторинг параметров лёгочной механики

Непрерывный аналоговый и цифровой мониторинг параметров лёгочной механики с определением пикового (Ppeak) давления и статической податливости лёгких осуществлялся за счёт аппаратных средств респиратора Puritan Bennett 840 (Covidien, США), Bellavista (MS Westfalia GmbH, Германия).

d. Определение концентрации липополисахарида (эндотоксина) в крови пациентов

Для определения уровня эндотоксина использовали хромогенный ЛАЛ-тест (LAL Chromogenic Endpoint Assay, Hycult biotech, Нидерланды). Данный метод исследования дает возможность количественного определения концентрации эндотоксина в плазме пациента. Отбор образца крови производился в следующие моменты времени: на момент включения пациента в исследование (до начала первой процедуры ЛПС гемосорбции), через 4 часа (конец первой процедуры), через двадцать четыре (24) часа (до начала второй процедуры), через 28 часов (окончание второй процедуры), через 48 и 72 часа от момента начала ЛПС гемосорбции. 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 в вакутейнеры (Vacuette), замораживали при температуре не выше -18 °С. Особое внимание обращали на время от момента взятия образца крови и заморозки, так как при хранении при комнатной температуре в течение часа концентрация ЛПС падает на 25%.

e. Графический (непрерывный) и цифровой мониторинг параметров проведения экстракорпоральной детоксикации

Мониторинг проведения процедуры осуществляли за счёт аппаратного средства гемопротессора multiFiltrate (Fresenius Medical Care™). Показатели трансмембранного давления (TMP) и падения давления в адсорбере (ΔP) в исследовании фиксировали ежечасно, в течение 4 часов от начала сеанса экстракорпоральной детоксикации. Приближение показателей TMP к уровню в 350 мм.рт.ст и/или ΔP к 200 мм.рт.ст – рассматривалось, как убедительный признак тромбирования (клоттинга) адсорбера, и являлось показанием к его замене.

f. Клинический анализ крови

Компоненты клинического анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 120 (Bayer Diagnostics). Основными

показателями являлись: концентрация гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, дифференциация лейкоцитов по 5 фракциям (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты и моноциты) с отображением их количества на бланке результатов в абсолютных и относительных значениях.

г. Исследование гемостазиограммы

Коагулологические исследования выполнялись на автоматическом анализаторе серии ACL – 9000 компании «Instrumentation Laboratory». Сочетание клоттинговых, хромогенных и иммунохимических принципов позволяло получать представление о состоянии как свёртывающей, так и противосвёртывающей системы гемостаза. Контроль антикоагулянтной терапии во время проведения экстракорпоральной детоксикации проводили определяя АЧТВ (рекомендованные значения 80-100 сек), активированного время свертывания АВС (целевые показатели 180-250 сек).

h. Исследование концентрации прокальцитонина

Определение концентрации прокальцитонина в крови больного проводили иммунолюминометрическим методом. Количественный тест (BRAHMS PCT LIA) выполнялся в течение 2 часов квалифицированным сотрудником лаборатории. Предел обнаружения составлял 0,1 нг/мл.

2.4 Характеристика экстракорпоральных методов детоксикации

2.4.1 Селективная липополисахаридная гемосорбция.

Селективная липополисахаридная гемосорбция – это современная, эффективная и безопасная экстракорпоральная технология в комплексном лечении пациентов с тяжёлым грамотрицательным сепсисом и септическим шоком, путём избирательного снижения или полного удаления циркулирующего в крови человека эндотоксина грамотрицательных бактерий.

Технически метод селективной липополисахаридной гемосорбции предназначен для вено-венозной экстракорпоральной терапии, как самостоятельного устройства, так и в сочетании с другими методами экстракорпорального вмешательства (почечно-заместительной терапии, искусственное кровообращение, экстракорпоральная мембранная оксигенация). Для проведения селективной ЛПС гемосорбции необходимы: диализный венозный катетер (Fr 14-16), артерио-венозный экстракорпоральный контур со стандартными диализными коннекторами Мэйл Люэр и разъёмами для контроля пре- и постфильтрационного давления, сорбционная колонка, кровяной (перфузионный) насос, воздушная ловушка, линия антикоагуляции для стабилизации экстракорпорального контура.

В настоящее время существует большой ассортимент адсорбционных колонок отечественных и импортных производителей. Несмотря на различные медико-технические характеристики, в клинических испытаниях каждая из них показала свою эффективность в элиминации эндотоксина из цельной крови, на фоне хорошего профиля безопасности [4], [7], [25], [32], [35], [43]. С целью обеспечения безопасности пациента и предотвращения нежелательных последствий, перед началом работы необходимо внимательно изучить инструкцию по эксплуатации колонок и строго следовать предписанию. Промывание колонок проводится с целью удаления стерильной воды и различных консервантов, оптимизации распределения потока внутри адсорбера и снижения риска тромбообразования. С этой целью проводится промывание контура не менее 1 литром физиологического раствора, с добавлением гепарина из расчета 5-

10 ЕД на 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Проведение сеанса гемосорбции без предварительной гепаринизации контура возможно лишь при проведении цитратно-кальциевой антикоагуляции.

Рекомендуемая скорость кровотока во время процедуры от 50 до 150 мл/мин. Время процедуры от 2 до 6 часов. Через 24 часа после проведения первого сеанса показано проведение второго сеанса.

Стабилизация системы гемостаза в экстракорпоральном контуре осуществляется прямыми антикоагулянтами под контролем уровней активированного время свертывания (АВС) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Подготовка пациента и выбор антикоагулянта определяется врачом и проводится в соответствии с Инструкцией по применению. Целесообразно, в начале процедуры, установить скорость введения гепарина из расчета 13-14 ЕД/кг/час, с последующей коррекцией по результатам искусственной гипокоагуляции. Лабораторный контроль предполагает измерение АВС или АЧТВ через 15-20 минут от начала процедуры и затем каждые 4 часа. Рекомендуемый уровень АВС 180-250 секунд, оптимальный уровень АЧТВ во время процедуры следует считать 80-100 секунд.

Окончание процедуры осуществляется согласно инструкции по использованию для каждого отдельно взятого аппарата эфферентной детоксикации. Важным моментом является полный возврат крови пациенту из экстракорпорального контура. Через 1,5 – 2 часа после окончания процедуры и прекращения постоянной инфузии гепарина, рекомендуется выполнить контроль свертывающей системы крови и при отсутствии противопоказаний возобновить профилактику тромбоэмболических осложнений, путем программированной инфузии прямых антикоагулянтов.

2.4.2 Интермиттирующая сверхвысокообъемная гемофильтрация (IHVH).

Проведение интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации IHVH (замещение 100 мл/кг/час) показано взрослым пациентам с клинико-лабораторными признаками сепсиса при развитии у них септического шока и при отсутствии у них признаков активного кровотечения. Для проведения данной процедуры следует использовать вено-венозный доступ с использованием двухпросветного диализного катетера 13,5-14F. Скорость кровотока 200-250 мл/мин (у пациентов с повышенной массой тела (более 25 кг/м²) - 320-350 мл/мин). Фракцию фильтрации следует поддерживать менее 25%. В качестве замещения использовать бикарбонатный буферный раствор, вводимый одной третью в преддилюцию и двумя третями в постдилюцию. Стабилизацию свертывающей системы крови в экстракорпоральном контуре осуществлять прямыми атикоагулянтами (гепарин) под контролем показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ – рекомендованные значения 60-90 сек). Длительность процедуры 4 часа.

Данный режим гемофильтрации, за счет высокой скорости ультрафильтрации обладает наибольшей эффективностью в удалении провоспалительных цитокинов, и тем самым оказывает благоприятное воздействие на клинический исход при септическом шоке [18], [24], [83].

Однако, у данного режима есть ограничения, при проведении сверхвысокообъемной гемофильтрации с объемом замещения 100 мл/кг/час у пациентов с повышенной массой тела (более 25 кг/м²) возникают технические проблемы: для достижения фракции фильтрации менее 25% требуется увеличение скорости кровотока, что приводит к значительным проблемам с сосудистым доступом и/или тромбированию гемофильтра на фоне удовлетворительного уровня медикаментозной гипокоагуляции, за счет повышения гематокрита (гемоконцентрации) в выходящем тракте гемофильтра [18]. Так же, при проведении конвекционных методов детоксикации, при высокой скорости ультрафильтрации отмечается более интенсивная адсорбция поляризованного

белка и форменных элементов крови на поверхности гемофильтра обращенной к крови, что может негативно сказываться на уровне коэффициента просеивания. В этих условиях, для поддержания удовлетворительного уровня фильтрации требуется увеличение скорости кровотока, что снова приводит к ограниченным возможностям сосудистого доступа [60].

2.5 Статистические методы обработки полученных результатов

Для регистрации полученных данных использовали базу данных Microsoft Access. Статистическую обработку проводили 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 менее 0,05.

ГЛАВА 3. ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

Летальность пациентов с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями зависит от тяжести проявлений генерализованной инфекции, развития септического шока и/или полиорганной дисфункции. Основу лечебной стратегии в этом случае составляют мероприятия, направленные на снижение патогенной нагрузки - рациональная и своевременная этиотропная антибактериальная терапия с методами прямого (хирургического) воздействия на первичный инфекционный очаг и ограничением активности системной воспалительной реакции на фоне органопротезирующей терапии. Общеизвестными средствами ограничения провоспалительной активности при сепсисе принято относить методы экстракорпоральной детоксикации – фильтрационные, сорбционные, плазмосепарационные.

Успехи стратегии (Surviving Sepsis Campaign guidelines -SSC) по оптимизации диагностики и лечения сепсиса связаны с примерами реализации положений данной программы в наиболее ранние сроки от момента манифестации септического шока, и не менее важным при этом является динамический клинико-лабораторный мониторинг эффективности проводимой терапии.

3.1 Изменения критериев синдрома системно-воспалительного ответа в ходе проведения комплексной интенсивной терапии с включением селективной липополисахаридной гемосорбции.

Все, включенные в исследование, с тяжелой термической травмой и септическим шоком, имели в клинической картине признаки системного воспалительного ответа организма в ответ на инфекцию. К моменту начала экстракорпоральной детоксикации всем пациентам было завершено проведение терапевтической программы «ранней целенаправленной терапии» (Initial

Resuscitation -Surviving Sepsis Campaign served: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008-2012) [71].

В процессе лечения всем больным проводили постоянный клинико-лабораторный мониторинг. Точками контроля были выбраны: начало лечения, 24, 48 и 72 часа от момента включения пациента в исследование. Изменения синдрома системного воспалительного ответа до и после процедуры экстракорпоральной детоксикации представлены в таблице 12.

Таблица 12

Динамика критериев ССВО у пациентов основной группы (n=38)

	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72
Температура тела, градусы Цельсия	37,87 SD 1,36	37,18* SD 0,91	37,10* SD 0,68	36,94* SD 0,88
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	109,37 SD 13,46	98,18* SD 14,21	95,59* SD 13,59	88,02* SD 19,04
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л.	19,19 SD 9,64	16,27 SD 5,92	14,82* SD 5,39	12,43* SD 3,53
Палочкоядерные нейтрофилы, %	22,86 SD 7,34	23,44 SD 9,01	20,39 SD 8,12	20,68* SD 9,57
PaCO ₂ , мм рт.ст.	33,14 SD 2,10	33,87* SD 3,15	35,96* SD 4,58	37,96* SD 2,85

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation);

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

Анализ проведенного клинико-лабораторного исследования показал, что включение в комплекс интенсивной терапии селективной липополисахаридной гемосорбции способствовало стабилизации состояния, проявляющееся в снижении проявлений генерализованного воспаления. Наиболее ярким подтверждением детоксикационного воздействия со стороны системного воспалительного ответа, служило достоверное уменьшение гипертермии, тахикардии. Уже в первые сутки терапии удалось достоверно добиться регрессии фебрильной лихорадки, синусовой тахикардии с максимальным значением на

третьи сутки – 88,02 (SD 19,04) уд/мин. Статистически значимое снижение уровня лейкоцитоза отмечено только к 48 часам, а нейтрофильного сдвига к 72 часам проведения исследования. Количество лейкоцитов уменьшилось за время наблюдения на 35,22% от исходного значения. Вместе с тем, данные значения, достигнутые к третьим суткам нельзя признать соответствующими норме.

Показатель p_aCO_2 является характеристикой качества вентиляционной функции лёгких [118]. При включении пациентов в группу исследования показатель p_aCO_2 составлял 33,14 (SD 2,10) мм.рт.ст. При дальнейшем наблюдении у пациентов было выявлено постепенное увеличение этого показателя до уровня 37,96 (SD 2,85) мм.рт.ст., с последующей стабилизацией p_aCO_2 на этом уровне. Следует отметить, что начиная с первых суток различия в сравнении с исходными значениями носили достоверный характер ($p < 0,05$).

3.2 Кинетика уровней биомаркеров генерализации инфекции в исследовании.

В последнее десятилетие наиболее используемыми в качестве молекулярных индикаторов сепсиса являются прокальцитонин (PCT) и С-реактивный белок (CRP) [124]. Двукратное превышение пороговых уровней обоих биомаркёров в крови пациента указывается в диагностических критериях сепсиса программы SSC 2012. Прокальцитонин молекулярный индикатор сепсиса имеет сходные с С-реактивным белком характеристики, однако обладает несколько большей чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики инфекционной природы системного воспаления [114]. Однако его уровень может повышаться и при отсутствии бактериальной инфекции, например, после обширных хирургических вмешательств, сочетанной травмы, на фоне аутоимунных заболеваний, опухолей, при тяжелой термической травме.

Уровень прокальцитонина, который косвенно отражает уровень воспалительного ответа на бактериальную инфекцию, на момент включения в исследование имел патологически высокую концентрацию (выше референтного значения в 1 нг/мл) в плазме у всех пациентов, и составлял 18,02 (SD 18,15) нг/мл.

Из представленных на рисунке 4 данных следует, что через 24 часа после проведения экстракорпорального удаления эндотоксина наблюдалось статистически значимое уменьшение этого показателя до 13,55 (SD 14,50) нг/мл. Данная тенденция поддерживалась на протяжении последующих двух суток, к 48 часам от проведения первой процедуры липополисахаридной гемосорбции (24 часа от второй процедуры) происходило снижение концентрации прокальцитонина в плазме пациентов до 7,28 (SD 9,83) нг/мл. К 72 часам после включения в комплексную интенсивную терапию селективной липополисахаридной гемосорбции уровень прокальцитонина составлял 5,32 (SD 9,71) нг/мл, у семи пациентов данный биомаркер был в пределах нормальных значений менее 0,5 нг/мл. При сопоставлении зависимых переменных можно сделать заключение о том, что в период развития септического шока и третьих суток между ними отмечались достоверные изменения ($p < 0,05$).

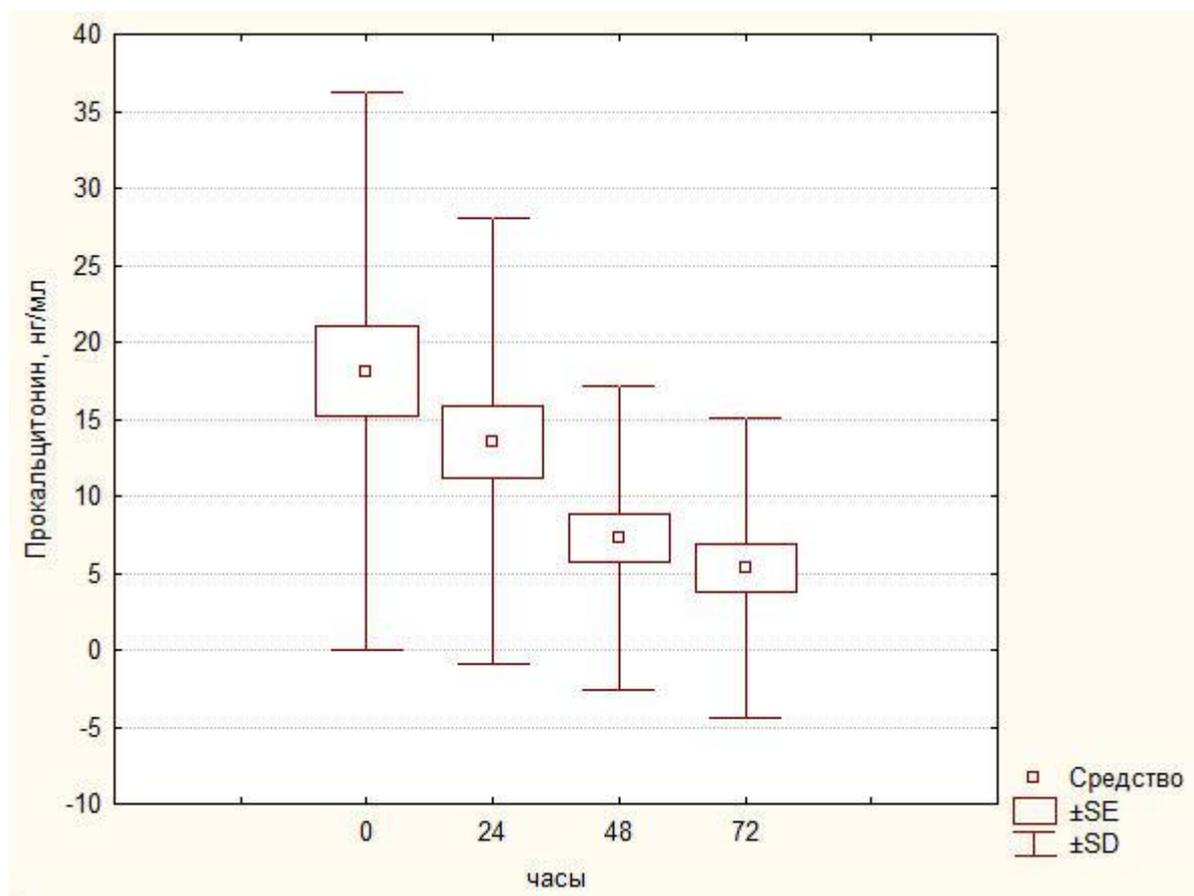


Рис. 4. Динамика сывороточной концентрации прокальцитонина у пациентов (n=38) в исследовании.

При исследовании уровня С-реактивного белка повышение от референтного уровня исследовавшей лаборатории (5 мг/л) имело место во всех наблюдаемых случаях и составляло 196,46 (SD 67,99) мг/л. В ходе проведения данного комплекса терапии были выявлены достоверные снижения данного биомаркера, однако показатели оставались повышенными всё время пребывания пациентов под наблюдением (Таб. 13). В ходе лечения, у пациентов наблюдалось снижение сывороточной концентрации С-реактивного белка в период первые-третьи сутки с 173,58 (SD 67,99) до 118,71 (SD 57,45) мг/л. Это снижение носило достоверный характер ($p < 0,05$) и коррелировало с уровнем прокальцитонина.

Таблица 13

**Динамика сывороточной концентрации белка острой фазы воспаления
(С-реактивного белка) у пациентов основной группы (n=38)**

	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72
С-реактивный белок, мг/л (норма до 5 мг/л)	196,46 SD 67,99	173,58* SD 58,48	155,03* SD 57,52	118,71* SD 57,45

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

Полученные данные свидетельствовали о потенциальных возможностях селективной липополисахаридной гемосорбции, как высокоспециализированной терапии «обрыва» системного воспаления.

3.3 Изменения концентрации эндотоксина.

Динамика изменения концентрации эндотоксина, определяемая в процессе лечения при помощи ЛАЛ – теста продемонстрирована в таблице 14. С целью оценки эффективности процедуры селективной липополисахаридной гемосорбции нами были добавлены точки контроля, образцы крови дополнительно отбирали после проведения процедуры экстракорпорального

очистения крови. Образцы сыворотки хранили до исследования при температуре не выше -18°C .

Точками контроля были выбраны: включение пациента в исследование (до первой ЛПС гемосорбции), через 4 часа (конец первой ЛПС гемосорбции), 24 часа (начало второй ЛПС гемосорбции), 28 часов (конец второй процедуры детоксикации), 48 и 72 часа от начала комплексной интенсивной терапии включающей селективную липополисахаридную гемосорбцию.

Таблица 14

Динамика концентрации липополисахарида в основной группе (n=38)

	Этап 0	Этап 0,5	Этап 1	Этап 1,5	Этап 2	Этап 3
часы	0	4	24	28	48	72
Эндотоксин, Ез/мл	2,53	1,13*	2,00	1,08*	0,98*	0,67*
SD	1,90	0,71	1,97	0,98	0,58	0,58
Минимальное значение	0,6	0,1	0,8	0,3	0,1	0,1
Максимальное значение	9,12	2,8	10,4	4,4	2,6	2,4
Снижение от исходного уровня, %		55,34	20,95	67,32	61,27	73,52

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation);

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

После проведения первой процедуры селективной липополисахаридной гемосорбции отмечено закономерное снижение концентрации эндотоксина на 55%. Через 20 часов после окончания первой процедуры детоксикации отмечен рост концентрации эндотоксина, однако общее снижение уровня эндотоксина относительно исходных значений составило 20,95% ($p = 0,16$). Наиболее рациональным объяснением подобной кинетики исследуемого вещества является «уравновешивание» концентрации эндотоксина между вне и внутрисосудистыми пространствами организма, происходящими за этот период времени [41].

Изменения в концентрации эндотоксина после проведения повторной процедуры экстракорпорального очищения крови подтвердили значимость и

эффективность повторного сеанса (Рис. 5), наблюдалось достоверное снижение концентрации эндотоксина ($p < 0,05$).

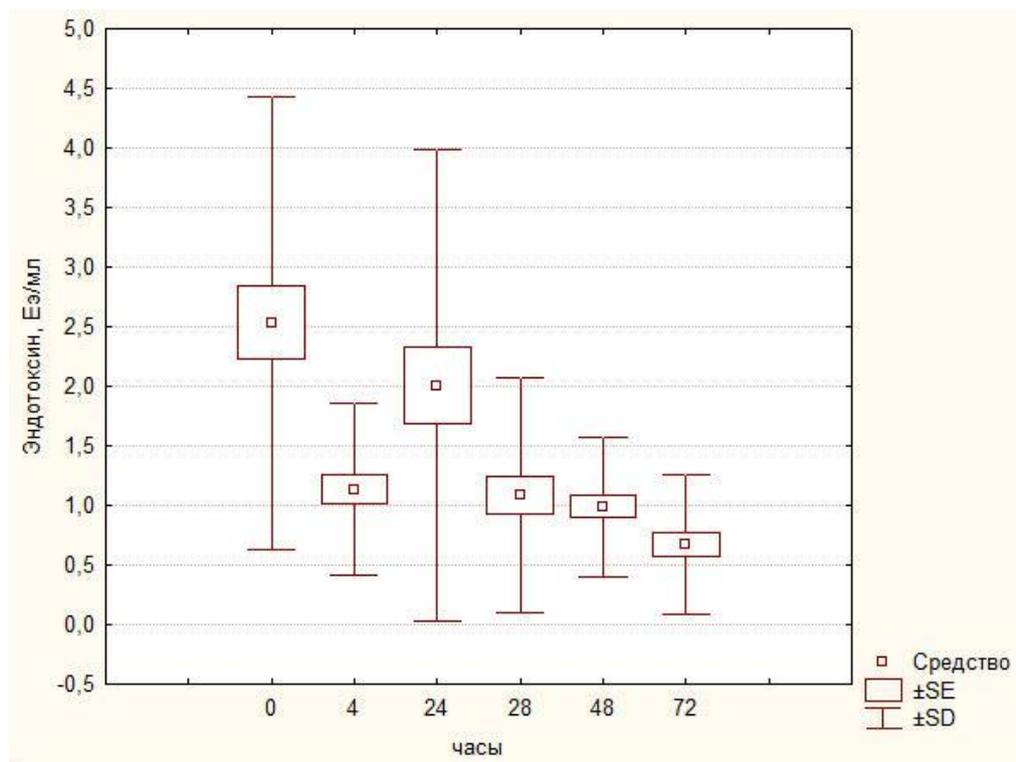


Рис. 5. Динамика концентрации эндотоксина у пациентов ($n=38$) в исследовании.

В дальнейшем отмечалось постепенное снижение концентрации липополисахарида со средним уровнем концентрации на третьей - 0,67 (SD 0,58) Ез/мл. Эта динамика является статистически достоверной по отношению к исходному уровню эндотоксина ($p < 0,05$).

3.4 Гемодинамические изменения в ходе проведения комплексной терапии с применением гемосорбции эндотоксина.

В ходе исследования, к моменту начала селективной липополисахаридной гемосорбции были выполнены основные требования руководства Surviving Sepsis Campaign 2008-2012, а лечебная программа у пациентов в критическом состоянии с клинико-лабораторными признаками септического шока была направлена на увеличение сердечного индекса. Известно, что именно этот механизм компенсации обеспечивает до 70% возросшей потребности тканей в кислороде и

поддерживает адекватный транспорт кислорода при несостоятельности других звеньев системы транспорта кислорода [29], [55].

При включении пациентов в исследование клинико-лабораторная картина согласовалась с расширенными критериями септического шока (Таблица 15) – показатели среднего артериального давления не превышали 65 мм.рт.ст. Показатели сердечного индекса не достигли, так называемого, критического уровня в 2,2 л/мин/м², ниже которого прогноз выживания у больных резко ухудшается [19]. На дистрибутивный характер дефицита внутрисосудистого объёма жидкости, несмотря на проводимую адекватную инфузионную терапию, указывало повышение индекса внесосудистой воды в лёгких (ИВСВЛ) до уровня 9,90 (SD 0,64) мл/кг, низкие уровни индекса общего периферического сопротивления сосудов 1421,44 (SD 93,54) дин/сек/см⁵/м²., индекс глобального конечно-диастолического объёма (ИГКДО) при этом не превышал 700 мл/м².

Таблица 15

Изменения системной гемодинамики в основной группе (n=38)

	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72
СИ, л х мин/м ²	2,74 SD 0,20	3,56* SD 0,50	3,73* SD 0,39	3,70* SD 0,36
ЧСС, уд/мин.	109,37 SD 13,46	98,18* SD 14,21	95,59* SD 13,59	88,02* SD 19,04
ИОПСС, дин/сек/см ⁵ /м ²	1421,44 SD 93,54	1807,00* SD 127,27	1895,25* SD 84,37	1939,25* SD 199,05
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
ИГКДО, мл/м ²	559,52 SD 12,99	585,25* SD 12,33	655,39* SD 11,73	662,57* SD 8,82
ИВСВЛ, мл/кг	9,90 SD 0,64	11,71* SD 0,98	8,53* SD 0,29	8,79* SD 1,24

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

Инфузионная терапия и вазопрессорная поддержка, применяемая с целью коррекции относительной гиповолемии у всех пациентов, была продолжена на

фоне сеанса экстракорпоральной детоксикации под тщательным гемодинамическим контролем. У всех пациентов с высокими показателями лактата - средние значения 4,08 (SD 1,86) ммоль/л проводилась постоянная программированная инфузия норадреналина 0,39 (SD 0,41) мкг/кг/мин., в дозах от 0,1 до 2,14 мкг/кг/мин.

К концу первых суток после проведения экстракорпоральной детоксикации, проводимой по схеме гемоперфузии с использованием высокоселективного липополисахаридного адсорбера, удалось добиться статистически значимого достижения удовлетворительных показателей сердечного индекса 3,56 (SD 0,5) л/мин/м², увеличения индекса общего периферического сопротивления сосудов 1807,00 (SD 127,27) дин/сек/см⁵/м², значимого снижения частоты сердечных сокращений, стабилизировать АДср на уровне нормальных значений 69,38 (SD 6,41) мм. рт. ст. Однако было отмечено статистически значимое повышение индекса внесосудистой воды в лёгких с 9,90 (SD 0,64) до уровня 11,71 (SD 0,98) мл/кг. Подобный рост был связан, вероятно, с улучшением перфузии легких на фоне проводимого лечения, лучшим распределением термального индикатора и завышенными значениями индекса внесосудистой воды в лёгких [32]. В дальнейшем данный показатель снизился.

Нормализация гемодинамики при септическом шоке имеет первостепенную значимость, быстрая стабилизация предотвращает прогрессирование полиорганной дисфункции за счет разобщения порочных кругов патогенеза. После проведения повторной процедуры экстракорпорального очищения крови, отмечено закрепление положительной динамики со стороны стабилизации макро и микроциркуляции. На фоне постепенного, но статистически значимого увеличения сердечного индекса до 3,70 (SD 0,36) л/мин/м², среднего артериального давления 74,33 (SD 9,36) мм. рт. ст., индекса глобального конечно-диастолического объёма до 662,57 (SD 8,82) мл/м² и индекса общего периферического сопротивления сосудов до 1939,25 (SD 199,05) дин/сек/см⁵/м² происходило снижение частоты сердечных сокращений до 88,02 (SD 19,04) уд/мин, индекса внесосудистой воды в лёгких до 8,79 (SD 1,24) уровня мл/кг.

Следует подчеркнуть, что начиная с первых суток, все изменения гемодинамических показателей в сравнении с исходными значениями носили статистически значимый характер ($p < 0,05$).

На фоне стабилизации гемодинамики отмечалось снижение доз вазопрессорной поддержки (Рис. 6), что подтверждает эффективную элиминацию пула вазоактивных субстанций, за счет селективной сорбции липополисахарида и неселективного удаления ряда медиаторов воспаления [23].

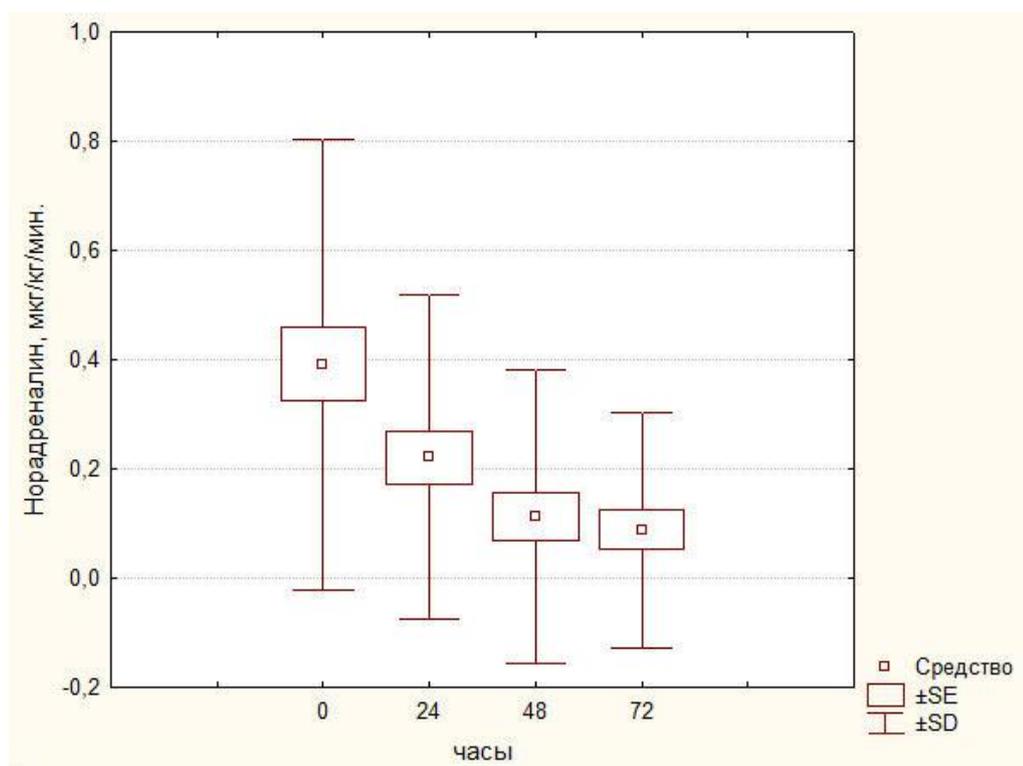


Рис. 6. Динамика доз вазопрессорной поддержки у пациентов в исследовании ($n=38$).

К концу первых суток исследования вазопрессорная терапия была снижена с 0,39 (SD 0,41) до 0,18 (SD 0,16) мкг/кг/мин. На вторые сутки исследования сохранялось достоверное уменьшение скорости инфузии норадреналина до 0,11 (SD 0,26) мкг/кг/мин. К третьим суткам вазопрессорная поддержка проводилась только 11 пациентам (29%), средняя доза норадреналина составляла 0,08 (SD 0,21), от 0,04 до 0,7 мкг/кг/мин. В целом, к первым суткам уменьшение дозировки норадреналина произошло на 53,85%, к третьим в зависимости от исходных

уровней на 79,49%. В промежуток вторых третьих суток наблюдения достоверного снижения вазопрессорной терапии не происходило ($p = 0,74$).

В подтверждении стабилизации системной гемодинамики на фоне проводимого комплекса интенсивной терапии была отмечена положительная динамика уровня лактата (Рисунок 7).

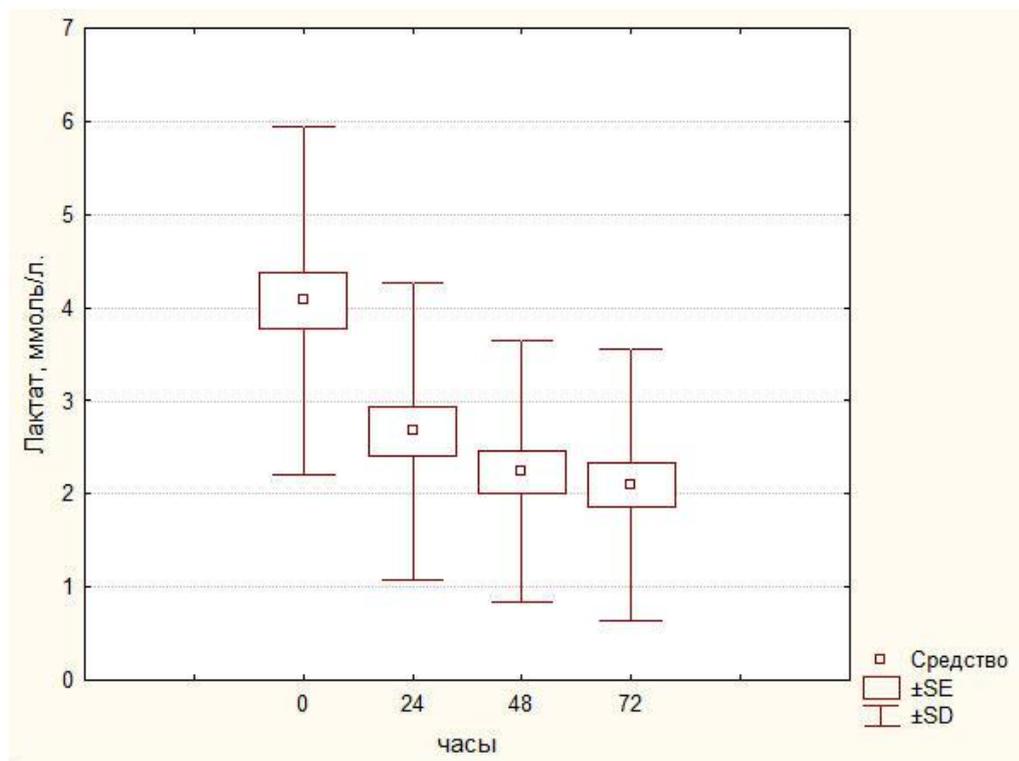


Рис. 7. Динамика концентрации лактата у пациентов в исследовании (n=38).

Уровень лактата, который отражает степень гипоперфузии и является маркером тяжести состояния [48] имел патологически высокую концентрацию (выше референтного значения в 2 ммоль/л) в плазме у всех пациентов на момент включения в исследование, и составлял 4,08 (SD 1,86) ммоль/л. Из представленных на рисунке 8 данных следует, что через 24 часа наблюдалось уменьшение этого показателя до 2,67 (SD 1,59) ммоль/л, что составляло снижение на 34,56% от исходного уровня. В дальнейшем наблюдалось постепенное снижение лактата со средним уровнем концентрации на вторые сутки - 2,24 (SD 1,40), на третьи - 2,10 (SD 1,46) ммоль/л. Эта динамика является статистически достоверной по отношению к исходному уровню лактата ($p < 0,05$).

3.5 Легочный газообмен и динамика параметров респираторного мониторинга в основной группе.

У всех пациентов (n=38) отмечалось нарушение легочного газообмена при развитии септического шока. Исходно была выявлена гипоксемия, что потребовало проведения респираторной поддержки, с повышенной фракцией кислорода в газовой смеси 53,02 (SD 11,12) %. Целью респираторной терапии было обеспечение минимально достаточной оксигенации, удаление углекислого газа, уменьшение работы дыхания [8].

Исходно уровень p_aO_2 у пациентов составлял 83,61 (SD 14,30) мм.рт.ст. В дальнейшем наблюдалось увеличение уровня p_aO_2 начиная с первых суток с максимальным значением на 3 сутки – 92,48 (SD 13,42) мм.рт. ст. При анализе индекса оксигенации изменения были аналогичны изменениям p_aO_2 (Рисунок 8).

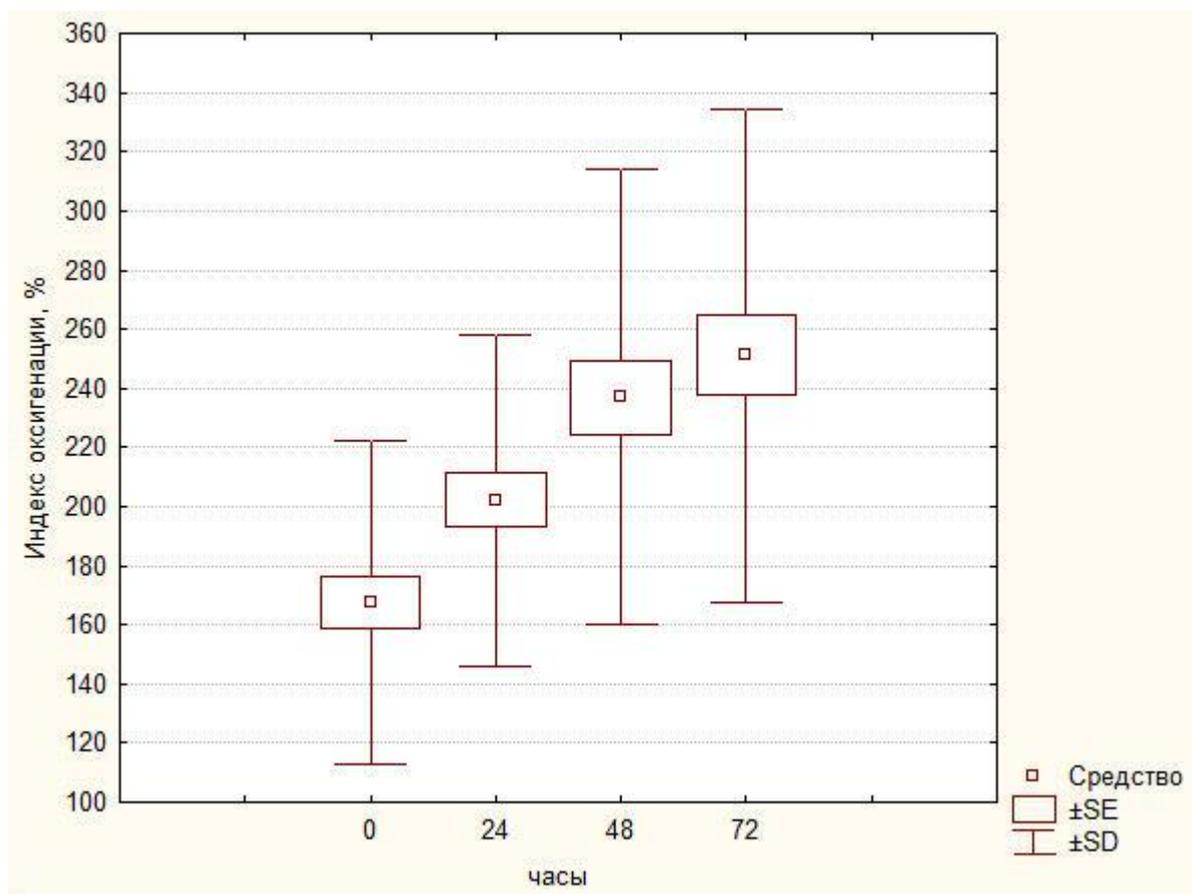


Рис. 8. Изменения индекса оксигенации у пациентов в исследовании (n=38).

Минимальное значение P/F было зафиксировано до начала комплексной терапии и составлял 167,51 (SD 54,47) %. В дальнейшем происходило

постепенное увеличение этого показателя с максимальным значением на третьи сутки – 251,15 (SD 83,50) %, эти изменения носили статистически достоверный характер ($p < 0,05$). Положительную динамику можно объяснить улучшением тканевой перфузии легких на фоне проводимого лечения с применением методов экстракорпоральной детоксикации.

На фоне проводимого лечения ко вторым суткам достоверно повысились показатели статического комплайенса (Рисунок 9), которые повторяли динамику индекса внесосудистой воды в лёгких, и составили к концу наблюдения 52,78 (SD 9,22) мл/смH₂O. Наблюдаемый феномен соответствовал уменьшению отека легких токсического генеза, за счет эффективной элиминации пула эндотоксина.

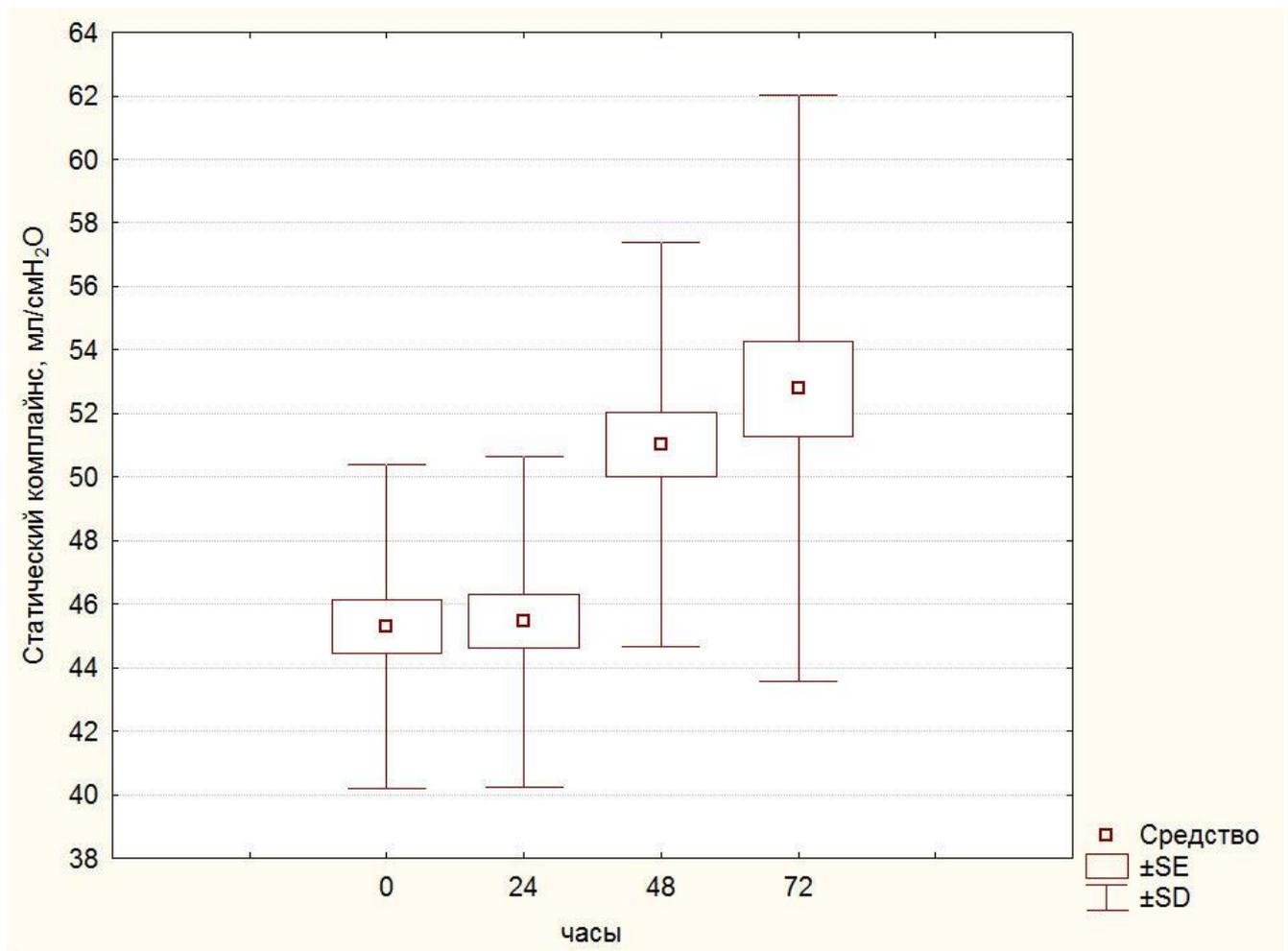


Рис. 9. Динамика статического комплайенса у пациентов в исследовании (n=38).

Положительная динамика легочного газообмена позволила нам значительно снизить степень респираторной поддержки (Таблица 16).

Таблица 16

Респираторный мониторинг в основной группе (n=38).

	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72
PaO ₂ , мм рт.ст.	83,61 SD 14,30	88,46* SD 12,83	89,98* SD 13,52	92,48* SD 13,42
PaCO ₂ , мм рт.ст.	33,14 SD 2,10	33,87* SD 3,15	35,96* SD 4,58	37,96* SD 2,85
Пиковое давление, см H ₂ O	28,39 SD 3,14	23,39* SD 4,20	20,55* SD 6,46	18,21* SD 8,21
Статический комплайнс, мл/смH ₂ O	45,28 SD 5,09	45,44 SD 5,21	51,02* SD 6,34	52,78* SD 9,22
ПДКВ, см H ₂ O	8,68 SD 1,56	8,15 SD 1,44	7,36* SD 2,17	6,26* SD 2,17
Фракция кислорода, %	53,02 SD 11,12	46,31* SD 11,19	42,23* SD 14,41	41,57* SD 15,94

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

Уже с первых суток FiO₂ подаваемой кислородно-воздушной смеси снизилась ($p < 0,05$). На третьи сутки наблюдения средняя величина фракции кислорода в подаваемой газовой смеси составляла 41,57 (SD 15,94) %. Уменьшение уровня положительного давления в конце выдоха было отмечено со вторых суток, что совпадало с динамикой увеличения податливости легких.

3.6 Изменения показателей печеночно-почечной функции у пациентов основной группы.

Нарушения азотистого баланса, причиной которых являлась почечная дисфункция, в исследуемой группе было отмечено у 23 (60,52%) пациентов (Таблица 17). Средний уровень креатинина в сыворотки крови исследованных больных достигал 139,18 (SD 62,11) мкмоль/л. С учетом совокупной оценки по

шкале RIFLE [87], данные показатели достигали уровня Injury (повреждение) у 15 пациентов (39,47%), Failure (недостаточности) - у 8 больных (21,08%).

Таблица 17

Динамика концентрации креатинина в основной группе (n=38)

	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72
Креатинин, мкмоль/л	139,18 SD 62,11	127,27* SD 55,87	122,73* SD 71,26	125,51 SD 84,73
Минимальный	51,00	65,00	53,60	47,80
Максимальный	268,30	248,30	313,30	345,80

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

На фоне лечения отмечалось улучшение почечной функции, которая оценивалась по изменению уровня креатинина до и через 24 часа от начала проведения экстракорпоральной детоксикации. Происходило статистически значимое снижение уровня креатинина до среднего уровня на вторые сутки 122,73 (SD 71,26) мкмоль/л ($p < 0,05$). В дальнейшем значимого снижения уровня креатинина не отмечено ($p = 0,144$). Через 72 часа от момента начала комплексной терапии с применением селективной гемосорбции эндотоксина, у 13 пациентов (34,21%) сохранялись признаки острой почечной дисфункции. Уровень креатинина при оценке степени почечной дисфункции по RIFLE на третьи сутки соответствовал показателю Injury (повреждение) у 5 пациентов (13,15%), Failure (недостаточности) - у 8 больных (21,08%).

Признаки недостаточности функции печени у пациентов, включённых в исследование, в большей степени, отражали снижение синтетической функции с развитием гипоальбуминемии. Выраженных изменений в захвате и конъюгации билирубина отмечено не было, средний уровень общего билирубина на момент включения в исследование составил 16,18 (SD 8,03) мкмоль/л. Динамика изменения данных параметров представлена в таблице 18.

Динамика общего билирубина и альбумина в основной группе (n=38)

	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72
Об. билирубин, мкмоль/л	16,18 SD 8,03	14,16* SD 7,41	14,24* SD 9,15	14,32* SD 9,56
Альбумин, г/л	21,71 SD 3,17	20,42* SD 1,89	22,84* SD 2,46	23,39* SD 3,00

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

Резкое снижение уровня альбумина до 20,42 (SD 1,89) в первые 24 часа септического шока (Рисунок 10) обусловлено синдромом капиллярной утечки, что подтверждается увеличением индекса внесосудистой воды в легких, снижением податливости легких и газообменной дисфункцией.

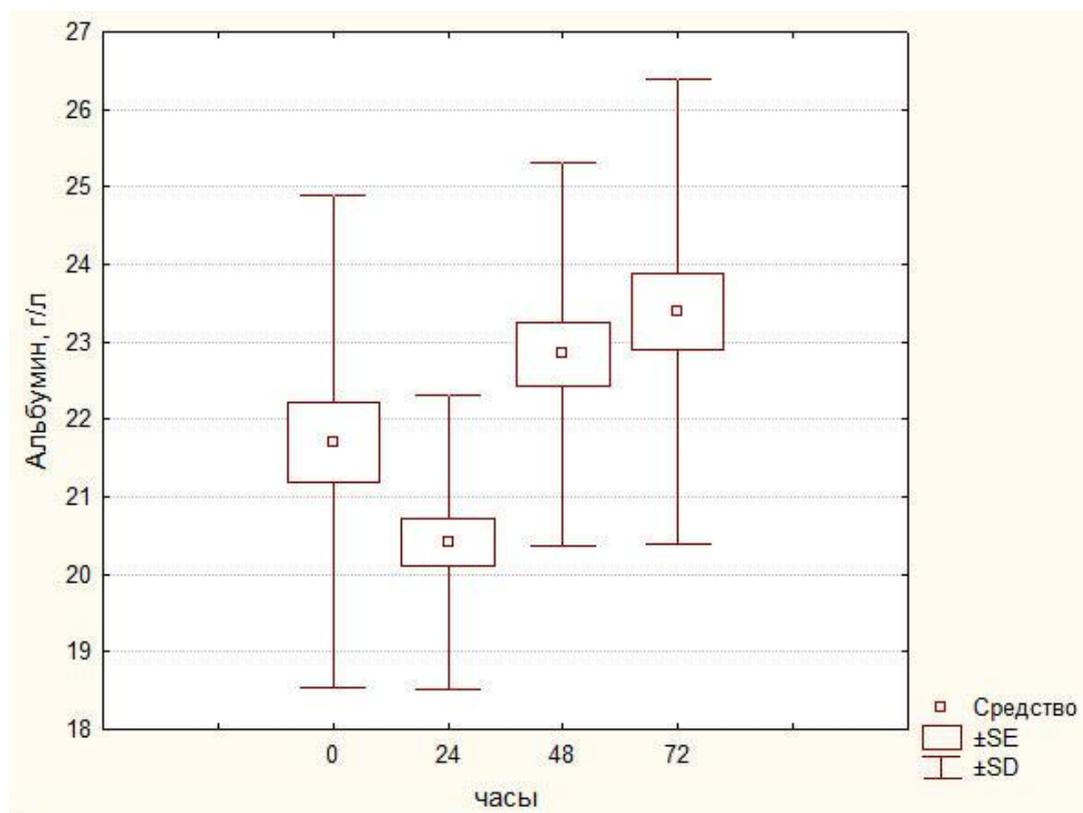


Рис. 10. Изменения сывороточной концентрации альбумина у пациентов основной группы (n=38).

3.7 Изменения в системе гемостаза у пациентов в исследовании.

За время наблюдения, значительных нарушений коагуляции, связанных с дефицитом ферментов плазменного компонента гемостаза и тромбоцитарного звена выявлено не было. Динамика изменения данных параметров представлена в таблице 19.

Таблица 19

Динамика гемостаза у пациентов в основной группе (n=38)

	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72
МНО (норма 0,8 - 1,2)	1,62 SD 0,53	1,42 SD 0,34	1,33 SD 0,26	1,28* SD 0,27
Фибриноген, г/л (норма 2 - 4 г/л)	5,33 SD 1,62	5,20 SD 1,72	5,58 SD 1,52	5,40 SD 1,55
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (норма 180-320 $\times 10^9/\text{л}$)	274,52 SD 158,00	247,12* SD 117,60	225,12* SD 115,47	238,57 SD 126,41

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

На фоне положительной динамики регрессии системной воспалительной реакции и стабилизации состояния пациентов отмечалась тенденция к нормализации коагуляционной системы гемостаза. Фибриноген это чувствительный биомаркер воспаления и некроза тканей, является одним из белков острой фазы воспаления. При исследовании сывороточной концентрации фибриногена в исследование отмечалось повышение его от референтного уровня исследовавшей лаборатории (2-4 г/л), подтверждающее наличие выраженного воспалительного процесса, ожоговой болезни. В ходе наблюдения значимых изменений уровня фибриногена не происходило ($p = 0,86$).

У 26 пациентов (68,42%) уровень тромбоцитов колебался между значениями $150-600 \times 10^9/\text{л}$, средний уровень которых составлял 274,52 (SD 158,00) $\times 10^9/\text{л}$. Снижение количества тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у двенадцати пациентов (31,58%), при этом у четверых пациентов отмечалась тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ ($41 - 93 \times 10^9/\text{л}$). Значимого изменения уровня

тромбоцитов к третьим суткам от исходных значений не происходило ($p = 0,1$). За время наблюдения у пациентов с тромбоцитопенией признаков кровоточивости или геморрагического синдрома выявлено не было.

3.8 Характеристика течения септического шока в контрольной группе больных

В отделениях интенсивной терапии, гемофильтрация используется для контроля не только над уремической интоксикацией, но и над жидкостным, кислотно-щелочным и электролитным балансами, а также для превентивного воздействия на факторы патогенеза сепсиса. Снижение концентрации воспалительных медиаторов за счет их удаления из крови конвекционным способом при гемофильтрации – является патогенетическим обоснованием использования данного метода в лечение сепсиса. Использование современных полимерных мембран позволяет воздействовать при гемофильтрации на пулы биологически активных веществ в большей мере в зависимости от количества ультрафильтрата, произведённого фильтром в единицу времени вследствие воздействия положительного трансмембранного градиента, и от коэффициента просеивания мембраны. Техническая возможность изменения трансмембранного давления в ходе процедуры, позволяет оказывать дифференцированное влияние на клиренс веществ средней молекулярной массы [60]. Наибольшей клинической эффективностью в лечение септического шока обладает режим с более высокой скоростью образования ультрафильтрата - интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация с объемом замещения в 100 мл/кг/час [24], [18]. Таким образом, для сравнительной оценки течения септического шока у пациентов с тяжелой термической травмой в процессе лечения с применением методов экстракорпоральной детоксикации, а также для анализа возможностей ЛПС гемосорбции в программе патогенетического воздействия на развитие грамотрицательного сепсиса нами добавлена контрольная группа тяжелообожженных пациентов с септическим шоком, у которых комплексная

интенсивная терапия сочеталась с интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрацией.

Как показано нами ранее, в контрольную группу вошли 11 пациентов, с термической травмой более 30% поверхности тела, течение ожоговой болезни которых осложнилось развитием септического шока по причине инвазивной раневой инфекции. Исходно, на момент развития септического шока до начала экстракорпоральной детоксикации, маркеры инфекционного процесса, гемодинамические и респираторные нарушения были сопоставимы в группах больных.

При исследовании контрольной группы было выявлено, что включение в комплексную интенсивную терапию интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации оказывало положительное влияние на клинико-лабораторные показатели инфекционного процесса, ограничивало прогрессирующее течение системного ответа на воспаление (Таб. 20).

Таблица 20

Динамика маркеров воспаления в контрольной группе (n=11)

	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72
Температура тела, градусы Цельсия	37,46 SD 1,38	37,08 SD 1,11	36,95 SD 0,79	36,94 SD 0,49
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	115,09 SD 11,04	94,18* SD 6,77	89,63* SD 9,02	88,45* SD 10,32
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$.	16,50 SD 15,51	9,12 SD 4,58	10,22 SD 4,52	10,93 SD 3,86
Прокальцитонин, нг/мл	12,39 SD 11,91	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 Wilcoxon Matched Pairs Test $p < 0,05$.

Согласно данным, динамика исследуемых параметров воспалительного процесса свидетельствовала об уменьшении интенсивности протекающего системного воспаления у пациентов. Отсутствие статистически значимого

снижения лейкоцитоза и гипертермии 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 градусов Цельсия. Проведение экстракорпоральной детоксикации способствовало восстановлению реактивности организма у всех четверых пациентов с последующим ростом уровней лейкоцитов, а большой объем подогреваемых замещающих растворов и устранение пиковых концентраций как воспалительных, так и противовоспалительных медиаторов приводило к достижению удовлетворительных показателей температуры тела. Наиболее активное снижение плазменных уровней прокальцитонина происходило в первые сутки исследования, что являлось результатом, как элиминации вещества при гемофильтрации, так и в результате противовоспалительного действия экстракорпоральной детоксикации [68]. Несмотря на то, что гемофильтрация проводилась в течение 4 часов, снижение прокальцитонина сохранялось и ко вторым суткам наблюдения. Вероятно, это определялось эффективным воздействием сверхвысокообъемной гемофильтрации на интерстициальный пул водорастворимых субстанций [114]. Между вторыми и третьими сутками статистически значимого изменения не отмечено, но уровень маркера генерализации инфекции не превышал значения в 2 нг/мл. При проведении сравнительного анализа с динамикой маркеров воспаления в основной группе на каждом этапе исследования, достоверных различий не отмечено (Mann-Whitney U Test $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствовали о сопоставимых возможностях сверхвысокообъемной гемофильтрации и ЛПС гемосорбции, как высокоспециализированной терапии «обрыва» системного воспаления.

Так же сверхвысокообъемная гемофильтрация сопровождалась улучшением показателей гемодинамики, на фоне снижения вазопрессорной поддержки и уровня лактата (Таб.21).

Гемодинамические эффекты в контрольной группе (n=11)

	Этап 0	Этап 1	Этап 2	Этап 3
часы	0	24	48	72
Среднее АД, мм. рт. ст.	59,36 SD 6,85	75,20* SD 8,50	76,90* SD 10,09	77,20* SD 9,53
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,22 SD 0,13	0,13* SD 0,14	0,09* SD 0,16	0,09* SD 0,19
Лактат, ммоль/л	3,25 SD 0,53	2,33* SD 0,47	2,12* SD 0,63	2,10* SD 0,94

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation);

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

Наиболее выраженные изменения в стабилизации гемодинамики отмечались в первые сутки от начала сверхвысокообъемной гемофильтрации, удалось добиться статистически значимого увеличения среднего артериального давления, снижения дозы норадреналина на 40,9%, лактата на 28,3%. В дальнейшем, на фоне удовлетворительных значений среднего артериального давления сохранялась тенденция к снижению вазопрессорной поддержки и маркера тканевой гипоперфузии. К третьим суткам оставалось трое пациентов (27,27%), с целью поддержания удовлетворительного перфузионного давления, которым проводилась программированная инфузия норадреналина в дозе 0,09 мкг/кг/мин. Уровень лактата к 72 часам наблюдения превышал референтное значение в 2 ммоль/л у двоих пациентов, которые в последующем составили группу умерших. Данный факт подтверждает, что положительная динамика в снижении уровня лактата важна для оценки лечения и прогноза заболевания [52]. Сравнительная оценка с изменениями гемодинамики в основной группе на каждом этапе исследования показал следующие отличия. 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 момент развития септического шока всем пациентам контрольной группы проводилась искусственная вентиляция легких, по причине токсического поражения легких с развитием острого дистресс-синдрома взрослых, и снижением индекса оксигенации до 220 (SD 39,88). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, проявляющаяся в улучшении оксигенирующей функции легких, с повышением индекса оксигенации до 246 (SD 51,56), данный рост отмечен только ко вторым суткам. К третьим суткам среднее значение индекса оксигенации составляло 261 (SD 84,38). Статистических различий в динамике данного показателя между группам сравнения отмечено не было.

Значимых изменений в динамике концентрации общего билирубина в контрольной группе не было отмечено, средний уровень на момент включения составил 15,09 (SD 7,56), а к третьим суткам равнялся 15,45 (SD 7,20) мкмоль/л. Аналогично происходило с динамикой тромбоцитарного звена гемостаза, в ходе наблюдения значимых изменений тромбоцитов не происходило ($p > 0,05$), средний уровень тромбоцитов изменился с 197,72 (SD 124,88) до 181,36 (SD 100,58) $\times 10^9$ л.

При анализе азотовыделительной функции почек отмечено, что включение в комплекс интенсивной терапии сверхвысокообъемной гемофильтрации проявлялось в позитивной динамике уровня низкомолекулярного вещества - креатинина, элиминация которого определяется объемом получаемого ультрафильтрата при проведении гемофильтрации. В ходе процедуры к концу первых суток удалось добиться снижения концентрации креатинина по сравнению с исходными значениями, с 137,36 (SD 90,47) до 88,81 (SD 30,87) мкмоль/л. Несмотря на то, что гемофильтрация проводилась в течение 4 часов, нарастание уровня креатинина не отмечалось, и к третьим суткам среднее значение составило 90,45 (SD 23,36) мкмоль/л. К концу наблюдения (72 часа от начала гемофильтрации) в контрольной группе, у троих пациентов сохранялось

повышение креатинина более 110 мкмоль/л, с максимальным значением в 128 мкмоль/л. Учитывая возможности сравниваемых экстракорпоральных методик в комплексной терапии сепсиса, к первым суткам наблюдения 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 ($p=0,02$). Значения креатинина на вторые и третьи сутки были сопоставимы в группах сравнения ($p=0,26$ и $p=0,76$).

3.9 Анализ клинического течения и исходов.

Сепсис остается одним из основных осложнений ожоговой болезни, являясь основной причиной смерти тяжелообожжённых. Именно поэтому вопросы диагностики и лечения этого осложнения не перестают привлекать внимание комбустиологов и реаниматологов, и остаются актуальными в настоящее время. Своевременное применение методов экстракорпорального очищения крови может снизить раннюю летальность тяжелообожженных.

В ходе проводимой комплексной терапии с применением современного метода экстракорпоральной детоксикации, проводимой по схеме селективной липополисахаридной гемосорбции, у больных основной группы уже к завершению первых суток наблюдения, было отмечено статистически значимое снижение уровня общей оценки по SOFA с 8,65 (SD 2,78) до 6,60 (SD 2,65) баллов. В дальнейшем продолжалось снижение выраженности полиорганной дисфункции со средним уровнем баллов по шкале SOFA на вторые сутки - 5,10 (SD 3,57), на третьи - 4,31 (SD 3,63). Динамика SOFA была статистически достоверной по отношению к исходному уровню полиорганной дисфункции ($p<0,05$). Разрешение полиорганной дисфункции достигалось в большей степени за счет достоверного улучшения гемодинамических показателей и респираторного статуса, эффект которого сохранялся, по крайней мере, в течение 72 часов наблюдения (Таблица 22). Полученные данные вполне согласовывались с результатами ранее проведённых исследований [10]; [31]; [36]; [41]; [95]; [97].

**Динамика структуры полиорганной дисфункции у пациентов с ЛПС
гемосорбцией (n=38)**

	Средний бал			
	0	24 часа	48 часа	72 часа
Дыхательная функция	2,84 (SD 0,63)	2,47* (SD 0,60)	2,15* (SD 0,78)	2,02* (SD 0,88)
Сердечно-сосудистая функция	3,28 (SD 0,76)	2,36* (SD 1,07)	1,13* (SD 1,39)	0,78* (SD 1,25)
Коагуляция	0,42 (SD 0,82)	0,42 (SD 0,75)	0,55 (SD 0,86)	0,36 (SD 0,67)
Печеночная функция	0,34 (SD 0,53)	0,21 (SD 0,41)	0,34 (SD 0,70)	0,28 (SD 0,65)
ЦНС	0,97 (SD 0,67)	0,44* (SD 0,55)	0,23* (SD 0,43)	0,18* (SD 0,39)
Почечная функция	0,78 (SD 0,77)	0,68 (SD 0,8)	0,68 (SD 0,96)	0,71 (SD 0,95)
Тяжесть состояния по шкале SOFA, балл	8,65 (SD 2,78)	6,60* (SD 2,65)	5,10* (SD 3,57)	4,31* (SD 3,63)

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

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 (Рисунок 11). Для уточнения причины различия клинических исходов в наблюдаемой группе пациентов, были ретроспективно проанализированы факторы, способные оказывать влияния на полученные данные. Всем пациентам проводили

необходимые оперативные вмешательства. Взаимосвязи летального исхода с выявленной при микробиологическом исследовании микрофлорой не получено. Наиболее значимым отличием неоднородности в основной группе исследуемых больных оказался временной интервал от момента развития артериальной гипотензии до начала проведения селективной липополисахаридной гемосорбции. Время от начала септического шока и экстракорпоральной терапии составило от 1,5 до 70 часов.

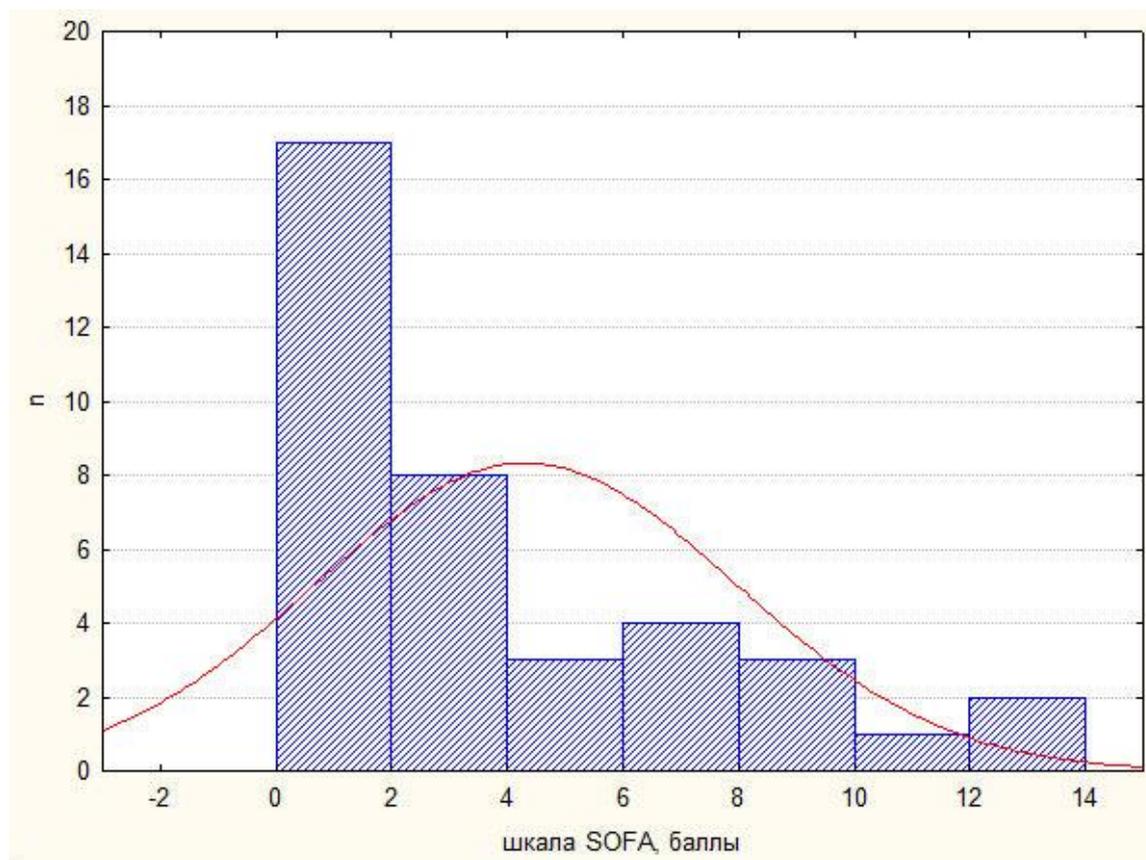


Рис. 11. Тяжесть полиорганной дисфункции по шкале SOFA к 72 часам у пациентов с ЛПС гемосорбцией (n=38).

В контрольной группе, где комплексная интенсивная терапия сочеталась с интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрацией, средний балл по шкале SOFA, оцениваемый в динамике перед процедурой и каждые 24 часа после нее снижался, с 8,81 (SD 1,99) до 4,36 (SD 3,85) баллов к третьим суткам. Преимущественно изменения баллов по шкале SOFA было за счет улучшения гемодинамики и почечной функции (Таб. 23).

**Динамика структуры полиорганной дисфункции у пациентов с
сверхвысокообъёмной гемофильтрацией (n=11)**

	Средний бал			
	0	24 часа	48 часа	72 часа
Дыхательная функция	2,18	2,18	1,90	1,72
	SD 0,40	SD 0,40	SD 0,53	SD 0,78
Сердечно-сосудистая функция	3,81	2,27*	1,18*	0,90*
	SD 0,40	SD 0,90	SD 1,40	SD 1,64
Коагуляция	0,63	0,54	0,45	0,36
	SD 0,92	SD 0,82	SD 0,52	SD 0,67
Печеночная функция	0,27	0,09	0,09	0,09
	SD 0,46	SD 0,30	SD 0,30	SD 0,30
ЦНС	1,09	1,09	1,09	1,09
	SD 0,70	SD 0,70	SD 0,70	SD 0,70
Почечная функция	0,81	0,18*	0,18*	0,18
	SD 0,98	SD 0,40	SD 0,40	SD 0,40
Шкала SOFA, балл	8,81	6,36*	4,90*	4,36*
	SD 1,99	SD 2,20	SD 2,42	SD 3,85

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

Достоверных статистически значимых отличий в динамике полиорганной дисфункции между группами не выявлено ($p > 0,05$).

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 исследуемой терапии получили достоверное снижение фактической летальности, по сравнению с

расчётной летальностью, с учётом региональных особенностей (модель прогнозов для Восточной Европы). 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 экстракорпоральных методов детоксикации позволила существенно улучшить прогнозы заболевания 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 сверхвысокообъёмной 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 тяжелообожжённых больных с гнойно-септическим осложнениями за период с 1989 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 сепсисе составляла 67% [3]. Полученные данные свидетельствуют о наличии статистически значимого положительного клинического ответа на предложенную лечебную программу у тяжелообожженных пациентов в отношении прямого критерия эффективности проводимого исследования.

ГЛАВА 4. ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ОТ ВРЕМЕНИ НАЧАЛА СЕЛЕКТИВНОЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДНОЙ ГЕМОСОРБЦИИ

Анализ клинико-лабораторных показателей в исследовании показал клиническую эффективность комплексной интенсивной терапии септического шока с использованием селективной липополисахаридной гемосорбции. Подобное сочетание способствовало стабилизации состояния больных - снижению проявлений генерализации инфекционного воспаления и полиорганной дисфункции. Однако, в группе из 38 пациентов было отмечено, что у 13 пациентов (34,21%) к концу третьих суток сохранялась тяжелая полиорганная дисфункция, оцениваемая по шкале SOFA более 6 баллов. Ретроспективно были проанализированы факторы, способные оказывать влияния на поддержание критического состояния пациентов. Все пациенты наблюдались в условиях одного отделения реанимации с точным соблюдением тактики комплексной интенсивной терапии, согласовывающейся с международными рекомендациями *Surviving Sepsis Campaign 2008-2012* [71]. Хирургическая обработка ожоговых ран проводилась одной и той же бригадой хирургов и не имели существенных отличий в хирургической технике. С учётом предшествующего стационарного лечения и риска развития полирезистентности микрофлоры, антибактериальная терапия у всех (100%) пациентов проводилась по деэскалационной схеме [6], [38]. Наиболее значимым фактором, влияющим на разнородность клинических исходов у тяжелообожжённых пациентов, оказался временной интервал от момента развития артериальной гипотензии до начала проведения селективной липополисахаридной гемосорбции. Время от начала септического шока и экстракорпоральной терапии 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 (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.

В 1-ой подгруппе (n=25) 13 мужчин и 12 женщин, во 2-ой подгруппе (n=13) 7 мужчин и 6 женщин. Средний возраст больных в 1-ой подгруппе составил 46,24 (SD 16,00) лет, во 2-ой подгруппе – 49,38 (SD 15,16) лет. Статистически значимых различий между подгруппами по половому и возрастному признакам не отмечалось ($p>0,05$).

Средний процент общей ожоговой поверхности тела составил 51,00 (SD 9,57) %, медиана глубоких ожогов 25,72 (SD 10,83) % поверхности тела – у пациентов 1-ой подгруппы, 50,46 (SD 14,22) и 26,84 (SD 11,16) % поверхности тела соответственно во второй подгруппе. Распределение пациентов по индексу Франка в исследуемых подгруппах представлены на рисунке 12. По тяжести термического поражения статистически значимых различий между подгруппами не отмечалось ($p>0,05$).

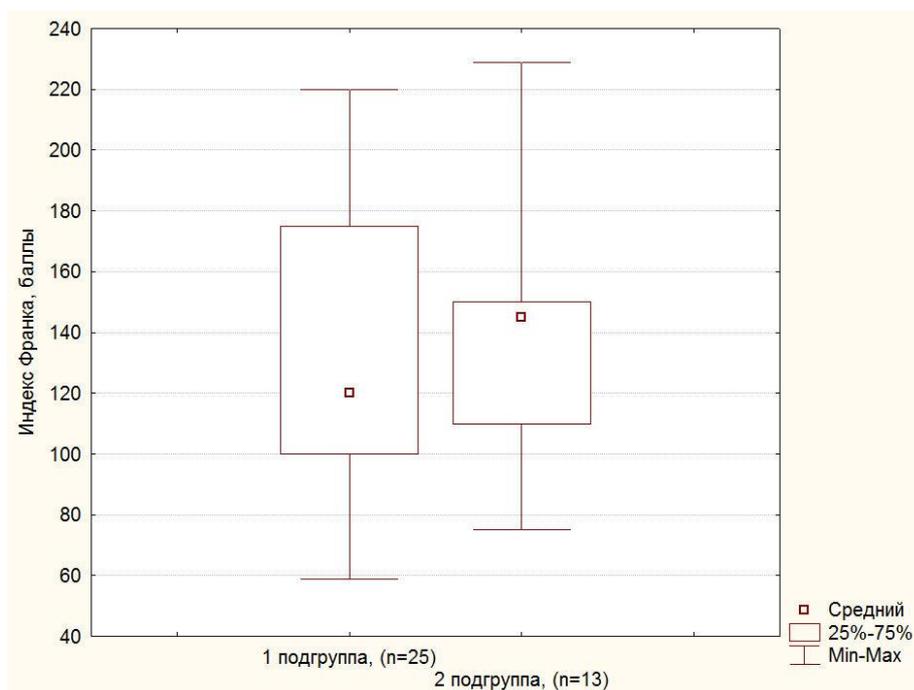


Рис. 12. Бальная оценка по индексу Франка в подгруппах при включении пациентов в исследование.

Средние показатели тяжести состояния и прогноза летальности больных на момент диагностики септического шока по шкале SAPS 3 в первой подгруппе составили 71,64 (SD 13,62) баллов, во второй подгруппе 80,07 (SD 17,01) баллов, что соответствовало общей летальности 60,92% и 74,46% соответственно. Существенной разницы по средним величинам в представленных группах обнаружено не было ($p < 0,05$).

Глава 4.1 Сравнительная оценка исходных клинико-лабораторных показателей септического шока в исследуемых подгруппах.

При развитии септического шока у всех исследуемых пациентов был зафиксирован синдром системного воспалительного ответа, высокие уровни биомаркёров инфекционного процесса, статистически сходные для всех подгрупп (Таблица 24).

Таблица 24

Оценка исходных клинико-лабораторных показателей инфекционного процесса в исследуемых подгруппах

	1 подгруппа (n=25)	2 подгруппа (n=13)	SD	SD
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	109,96	108,25	14,68	11,19
Температура тела, градусы Цельсия	37,98	37,66	1,17	1,71
Лейкоциты, $\times 10^9$ л	21,06	15,57	10,64	6,23
Палочкоядерные нейтрофилы, %	23,37	21,90	8,22	5,41
Прокальцитонин, нг/мл	18,90	16,55	19,98	14,35
С- реактивный белок, мг/л	196,13	197,09	69,45	67,87

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation); *Различия достоверны Mann-Whitney U Test $p < 0,05$

Гемодинамические и респираторные нарушения были сопоставимы и соответствовали гиподинамической фазе септического шока в ответ на генерализацию инфекции и истощение циркуляторных резервов организма

(Таблица 25), что требовало у всех пациентов проведения вазопрессорной и респираторной поддержки. Хотя не было получено статистически достоверных различий в показателях сердечного индекса, дозировках вазопрессорной поддержки между подгруппами, было выявлено, что уровень лактата, как маркера тканевой гипоксии, был значительно выше у пациентов 2-ой подгруппы, включение в исследование которых происходило спустя 24 часа от манифестации септического шока. Также достоверные различия отмечались по уровню индекса оксигенации, в 1-ой подгруппе 184,57 (SD 51,74), а во второй подгруппе 134,69 (SD 44,95) %.

Таблица 25

Оценка исходных гемодинамических и респираторных нарушений в исследуемых подгруппах

	1 подгруппа (n=25)	2 подгруппа (n=13)	SD	SD
СИ, л x мин/м ²	2,75	2,73	0,15	0,28
ИОПСС, дин/сек/см ⁵ /м ²	1404,49	1454,04	101,14	69,06
Среднее АД, мм. рт. ст.	60,73	59,76	4,12	5,84
Лактат, ммоль/л	3,68	4,83*	1,29	2,53
Индекс оксигенации, %	184,57	134,6*	51,74	44,95

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation); *Различия достоверны Mann-Whitney U Test $p < 0,05$

Вазопрессорная терапия проводилась по схеме программированной в/в инфузии норадреналина, средняя доза в 1-ой подгруппе составляла 0,39 (SD 0,45) мкг/кг/мин., во 2-ой подгруппе 0,38 (SD 0,33) мкг/кг/мин., (различия не достоверны Mann-Whitney U Test $p > 0,05$).

При сравнении исходного уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов 1-ой и 2-ой подгрупп были выявлены следующие изменения. При включении в исследование этот показатель у пациентов 1-ой подгруппы составлял 109,70 мкмоль/л (SD 46,00), а у пациентов 2-ой подгруппы 195,86 (SD 48,69) мкмоль/л (Mann-Whitney U Test $p < 0,05$). Как отмечалось ранее, почечная дисфункция в основной исследуемой группе (n=38) была зарегистрирована у 23

пациентов. Проведенный анализ продемонстрировал, что во второй подгруппе частота выявления нарушения азотистого баланса составляла 100%, а в первой подгруппе 40% (10 из 25 пациентов). Отсутствие различий в тяжести инфекционно-воспалительной активности, глубины гемодинамических нарушений и дозровок вазопрессорной поддержки – говорит, что преобладание случаев почечной дисфункции во второй подгруппе зависело от временного интервала с момента развития септического шока.

При сравнительном анализе плазменного звена системы гемостаза достоверных различий выявлено не было (Таблица 26). Значительных нарушений, связанных с дефицитом факторов свертывающей системы, на момент включения пациентов в исследование не отмечено.

Таблица 26

Оценка исходных показателей системы гемостаза в исследуемых подгруппах

	1 подгруппа (n=25)	2 подгруппа (n=13)	SD	SD
МНО	1,68	1,50	0,53	0,46
Фибриноген, г/л	5,32	5,36	1,68	1,56

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation); *Различия достоверны Mann-Whitney U Test $p < 0,05$

При оценке тромбоцитарного звена системы гемостаза, средний уровень тромбоцитов отличался ($p < 0,05$), но соответствовал нормальным значениям в обеих подгруппах, в 1-ой подгруппе составлял $324,84 (SD 156,13) \times 10^9$ л, а у пациентов 2-ой подгруппы $177,76 (SD 113,15) \times 10^9$ л. Однако, пациентов с уровнем тромбоцитов менее 150×10^9 л было больше во второй подгруппе, чем в 1-ой подгруппе, 53,8% против 20% соответственно.

Анализ исходного состояния печеночной функции у пациентов 1-ой и 2-ой подгруппы представлен в таблице 27. Снижение синтетической функции печени, с развитием гипоальбуминемии, не имела достоверных различий в исследуемых подгруппах (Mann-Whitney U Test $p = 0,13$).

Оценка исходных уровней общего билирубина и альбумина в подгруппах

	1 подгруппа (n=25)	2 подгруппа (n=13)	SD	SD
Об. билирубин, мкмоль/л	13,89	20,58*	7,63	7,13
Альбумин, г/л	22,27	20,62	3,00	3,30

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation); *Различия достоверны Mann-Whitney U Test $p < 0,05$

Как демонстрировалось ранее, средний уровень общего билирубина в общей группе (n=38) составлял 16,18 (SD 8,03) мкмоль/л. Однако проведённый анализ исходных концентраций общего билирубина показал преобладание пациентов с нарушенным захватом и конъюгацией билирубина во 2-ой подгруппе, по сравнению с 1-ой подгруппой. Пациенты, у которых уровень общего билирубина был выше значений 20 мкмоль/л, в 1-ой подгруппе было 20%, против 53,8% во 2-ой подгруппе. Данное обстоятельство влияло на интегральную оценку полиорганной дисфункции по шкале SOFA.

Следует отметить, что при анализе основной группы пациентов (n=38) отмечалось статистически достоверное снижение проявлений генерализованного воспаления. Однако, несмотря на отсутствие различий в исходных показателях для всех подгрупп, динамика параметров воспалительного процесса происходила по-разному. Полученные данные представлены в таблице 28.

Динамика клинико-лабораторных показателей инфекционного процесса в исследуемых подгруппах

	Среднее значение 1 подгруппа (n=25)			
	0	24	48	72
ЧСС, уд/мин.	109,96 (SD 14,68)	98,84* (SD 13,44)	93,20* (SD 12,40)	86,00* (SD 11,39)
Температура тела, градусы Цельсия	37,98 (SD 1,17)	37,35* (SD 0,57)	36,98* (SD 0,47)	36,86* (SD 0,43)
Лейкоциты, × 10 ⁹ л	21,070 (SD 10,64)	16,761* (SD 4,44)	15,637* (SD 5,30)	12,733* (SD 2,55)
Палочкоядерные нейтрофилы, %	23,37 (SD 8,22)	22,58 (SD 7,85)	19,89 (SD 6,99)	17,49* (SD 5,98)
Прокальцитонин, нг/мл	18,90 (SD 19,98)	13,38* (SD 15,03)	6,32* (SD 9,72)	2,26* (SD 2,29)
С- реактивный белок, мг/л	196,13 (SD 69,45)	171,58* (SD 67,97)	147,00* (SD 59,16)	109,31* (SD 50,03)
	Среднее значение 2 подгруппа (n=13)			
	0	24	48	72
ЧСС, уд/мин.	108,26 (SD 11,19)	96,93* (SD 16,10)	100,20 (SD 15,07)	91,92 (SD 28,87)
Температура тела, градусы Цельсия	37,66 (SD 1,71)	36,86* (SD 1,31)	37,32 (SD 0,96)	37,10 (SD 1,4)
Лейкоциты, × 10 ⁹ л	15,57 (SD 6,23)	15,35 (SD 8,21)	13,25 (SD 5,42)	15,57 (SD 5,00)
Палочкоядерные нейтрофилы, %	21,90 (SD 5,41)	25,11 (SD 11,06)	21,36 (SD 10,20)	26,81 (SD 12,20)
Прокальцитонин, нг/мл	16,55 (SD 14,35)	13,87 (SD 14,02)	9,13* (SD 10,16)	11,20* (SD 14,94)
С- реактивный белок, мг/л	197,09 (SD 67,87)	177,42 (SD 35,82)	170,48* (SD 53,01)	136,79 (SD 68,06)

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

В первой подгруппе (n=25), при начале нейтрализации эндотоксина до 24 часов от момента манифестации септического шока, отмечалось активное снижение плазменных концентраций маркеров бактериальной инфекции и

нивелирование синдрома системного воспалительного ответа. Полученные данные свидетельствовали о потенциальных возможностях экстракорпоральной нейтрализации эндотоксина, как высокоспециализированной терапии «обрыва» системного воспаления.

У больных второй подгруппы ($n=13$), при начале ЛПС гемосорбции через 24 часа от момента развития артериальной гипотензии, статистически достоверного снижения клинико-лабораторных показателей инфекционного процесса не отмечалось ни к 24, ни к 48 часам. Единственным статистически достоверным изменением было, снижение плазменного уровня прокальцитонина к 48 часам наблюдения, что возможно подчеркивает известность использования этого маркера в качестве экспресс оценки эффективности антибактериальной терапии и хирургической санации [148]. 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. К 72 часам исследования этот показатель у пациентов 1-ой подгруппы составлял 2,26 (SD 2,29) нг/мл, а у пациентов 2-ой подгруппы 11,20 (SD 14,94) нг/мл.

Глава 4.2 Кинетика уровней эндотоксина в исследуемых подгруппах.

В нашем исследовании уровень эндотоксемии был связан с тяжестью состояния и высокой летальностью, полученные данные вполне согласовывались с результатами ранее проведенного исследования [108]. В основной группе ($n=38$) средний показатель эндотоксина составлял 2,53 (SD 1,9) Ез/мл. При сравнении исходного уровня эндотоксина в сыворотке крови в зависимости от времени начала ЛПС гемосорбции были выявлены следующие изменения. При включении в исследование этот показатель у пациентов 1-ой подгруппы составлял 1,69 (SD 1,13) Ез/мл, а у пациентов 2-ой подгруппы 4,13 (SD 2,08) Ез/мл. Различия носили достоверный характер (Mann-Whitney U Test $p < 0,05$). Полученные данные не противоречили результатам предшествующих исследований, о прогностической силе эндотоксемии у пациентов с септическим шоком [141],

[108]. Высокий уровень эндотоксина (более 1 ЕЭ/мл) сопровождается высокой смертностью, 50% и выше [93].

Уровень липополисахарида способного спровоцировать развитие септического шока дискутируется. Согласно проведенному исследованию Shimizu Т., пограничное значение эндотоксина для септического шока является 0,238 ЕЭ/мл, при этом чувствительность и специфичность этого анализа составляло 81% и 76,6% соответственно [141]. В исследовании MEDIC, оценка клинической активности эндотоксина, показала что критерию тяжелого сепсиса соответствовали пациенты с уровнем активности эндотоксина $0,57 \pm 0,26$ ед. [108], что эквивалентно 1-2 ЕЭ/мл липополисахарида [134]. В нашем исследовании, в первой подгруппе (n=25) минимальный уровень эндотоксина, при котором был зафиксирован септический шок: у двух пациентов (8%) составлял 0,6 ЕЭ/мл; значение эндотоксина от 0,7 до 0,9 ЕЭ/мл было определено у 11 пациентов (44%), а 12 пациентов (48%) имели значение более 1 ЕЭ/мл. Во второй подгруппе (n=13) минимальная концентрация эндотоксина при включении пациента в исследование составляло 1,6 ЕЭ/мл, максимальное значение 9 ЕЭ/мл. Таким образом, у 25 пациентов (65,78%) из 38 случаев наблюдения при концентрации эндотоксина более 1 ЕЭ/мл развился септический шок. Ни в одном случае септического шока не встречалось значение эндотоксина менее 0,238 ЕЭ/мл.

Современная концепция развития септического шока, утверждает, что раннее удаление эндотоксина из кровотока способно прерывать каскадное течение системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции. Изучена эффективность нейтрализации эндотоксина в зависимости от сроков начала экстракорпоральной селективной липополисахаридной гемосорбции и манифестации септического шока. Динамика концентрации эндотоксина в исследуемых подгруппах больных представлена в таблице 29.

Динамика сывороточной концентрации эндотоксина в исследуемых подгруппах.

	Этап 0	Этап 0,5	Этап 1	Этап 1,5	Этап 2	Этап 3
часы	0	4	24	28	48	72
1 подгруппа (n=25), Ез/мл	1,69	0,88*	1,10	0,61*	0,67*	0,32*
SD	1,13	0,63	0,45	0,25	0,31	0,19
Минимальное значение	0,60	0,10	0,80	0,30	0,10	0,10
Максимальное значение	3,87	2,60	2,44	1,30	1,43	0,80
Снижение, %		48%	35%	64%	61%	81%
часы	0	4	24	28	48	72
2 подгруппа (n=13), Ез/мл	4,13	1,62*	3,88	1,99	1,58*	1,34*
SD	2,08	0,62	2,57	1,22	0,51	0,49
Минимальное значение	1,60	0,80	1,45	0,30	0,80	0,40
Максимальное значение	9,00	2,80	10,40	4,40	2,60	2,40
Снижение, %		61%	6%	52%	62%	68%

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation);

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

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% и на 61% во второй подгруппе, в зависимости от исходных значений. Эта динамика является статистически достоверной, как по отношению к исходному уровню эндотоксина, так и по отношению к исследуемым подгруппам. Более эффективное (в процентном отношении) удаление эндотоксина во второй подгруппе объясняется особенностями строения молекулы липополисахарида и ионно-гидрофобного механизма гемосорбции - чем выше исходная концентрация эндотоксина, тем больше сорбционная эффективность сорбента [153]. К началу второй процедуры селективной липополисахаридной гемосорбции (24 часа

наблюдения) в обеих подгруппах отмечался рост концентрации эндотоксина до 1,10 (SD 0,45) Ез/мл в первой подгруппе и 3,88 (SD 2,57) Ез/мл во второй подгруппе, в сравнении с исходными значениями достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). За 20 часов отмечался статистически значимый прирост уровня эндотоксина, в первой подгруппе на 25% и во второй подгруппе на 139% ($p < 0,05$). По всей видимости, данное обстоятельство может являться эффектом перераспределения эндотоксина среди внутренних пространств организма [41]. В обеих подгруппах после проведения повторной селективной липополисахаридной гемосорбции отмечено закономерное снижение концентрации эндотоксина на 45% в первой подгруппе и 49% во второй подгруппе, по сравнению с уровнем эндотоксина до начала второй процедуры экстракорпорального очищения крови. Через 72 часа в обеих группах сохранялась положительная динамика, проявляющаяся в статистически достоверном снижении сывороточной концентрации эндотоксина ($p < 0,05$). Однако, концентрация эндотоксина в первой подгруппе была значительно меньше, чем у пациентов второй подгруппы (различия достоверны Mann-Whitney U Test $p < 0,05$). 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.

Глава 4.3 Изменения полиорганной дисфункции в зависимости от времени начала селективной липополисахаридной гемосорбции.

В каждой подгруппе был проведен ретроспективный сравнительный анализ параметров полиорганной дисфункции по шкале SOFA, в зависимости от времени начала липополисахаридной гемосорбции.

Как было указано ранее, на момент включения пациентов в исследование средний балл по шкале SOFA составлял 8,65 (SD 2,78). Проведённый анализ исходной тяжести полиорганной дисфункции по шкале SOFA в исследуемых подгруппах показал следующее различие: при включении в исследование пациентов, которым селективная липополисахаридная гемосорбция проводилась до 24 часов от развития септического шока ($n=25$) тяжесть полиорганной

дисфункции составляла в среднем 7,56 (SD 1,82) баллов по шкале SOFA; во второй подгруппе (n=13) пациентов, которым сеанс экстракорпорального удаления эндотоксина проводился через 24 часа от начала артериальной гипотензии, среднее значение полиорганной дисфункции было достоверно выше и составляло 10,76 (SD 3,13) баллов по шкале SOFA. Это различие носило достоверный характер (Mann-Whitney U Test $p < 0,05$).

Сравнение подгрупп по исходному состоянию выявило достоверные отличия в респираторном статусе, почечной дисфункции и уровне тромбоцитопении. Индекс оксигенации в первой подгруппе составлял 184,57 (SD 51,74), а во второй подгруппе 134,69 (SD 44,95), что подтверждало наличие дыхательной недостаточности, вследствие чего всем пациентам проводилась искусственная вентиляция легких. В 1-ой подгруппе пациентов, у которых уровень тромбоцитов колебался между значениями $100-150 \times 10^9$ л, было четверо (16%), и один пациент (4%) со значениями тромбоцитов менее 100×10^9 л. Во 2-ой подгруппе трое пациентов (23%) имели уровень тромбоцитов менее 100×10^9 л, четверо (30,7%) между значениями от 100 до 150×10^9 л. За время наблюдения признаков кровоточивости, геморрагического синдрома не было отмечено. Заместительная терапия тромбоцитов не проводилась. Как указывалось ранее, на момент включения пациентов в исследование отмечались достоверные различия по состоянию азотовыделительной функции почек. В первой подгруппе почечная дисфункция зарегистрирована у 10 пациентов (40%), из них повышение уровня креатинина выше 200 мкмоль/л была зафиксирована только у одного пациента (4%). Во второй подгруппе почечная дисфункция с увеличением концентрации креатинина выше 110 мкмоль/л отмечалась во всех случаях (100%), из них у 5 пациентов (38,5%) уровень креатинина был выше 200 мкмоль/л. Различий между подгруппами в дозе вазопрессорной поддержки, уровню сознания и общего билирубина выявлено не было.

Динамика структуры полиорганной дисфункции оцениваемой по шкале SOFA в исследуемых подгруппах представлена в таблице 30.

Динамика структуры полиорганной дисфункции в исследуемых подгруппах

	Среднее значение			
	1 подгруппа (n=25)	1 подгруппа (n=25)	1 подгруппа (n=25)	1 подгруппа (n=25)
	0	24	48	72
Дыхательная функция	2,60 (SD 0,50)	2,28* (SD 0,45)	1,72* (SD 0,45)	1,52* (SD 0,50)
Сердечно-сосудистая функция	3,20 (SD 0,76)	2,12* (SD 0,92)	0,68* (SD 1,06)	0,20* (SD 0,50)
Коагуляция	0,16 (SD 0,47)	0,12 (SD 0,43)	0,28* (SD 0,61)	0,08 (SD 0,27)
Печеночная функция	0,24 (SD 0,43)	0,12 (SD 0,33)	0,08* (SD 0,27)	0,04* (SD 0,20)
ЦНС	0,92 (SD 0,75)	0,36* (SD 0,48)	0,12* (SD 0,33)	0,00* (SD 0,00)
Почечная функция	0,44 (SD 0,58)	0,28 (SD 0,61)	0,24* (SD 0,66)	0,20* (SD 0,50)
Тяжесть состояния по шкале SOFA, балл	7,56 (SD 1,82)	5,28* (SD 1,36)	3,12* (SD 1,39)	2,04* (SD 1,13)
	2 подгруппа (n=13)	2 подгруппа (n=13)	2 подгруппа (n=13)	2 подгруппа (n=13)
	0	24	48	72
Дыхательная функция	3,30 (SD 0,63)	2,84* (SD 0,68)	3,00 (SD 0,57)	3,00 (SD 0,57)
Сердечно-сосудистая функция	3,46 (SD 0,77)	2,84 (SD 1,21)	2,00 (SD 1,58)	1,92 (SD 1,49)
Коагуляция	0,92 (SD 1,11)	1,00 (SD 0,91)	1,07 (SD 1,03)	0,92 (SD 0,86)
Печеночная функция	0,53 (SD 0,66)	0,38 (SD 0,50)	0,84 (SD 0,98)	0,76 (SD 0,92)
ЦНС	1,07 (SD 0,49)	0,61* (SD 0,65)	0,46* (SD 0,51)	0,53* (SD 0,51)
Почечная функция	1,46 (SD 0,66)	1,46 (SD 0,51)	1,53 (SD 0,87)	1,69 (SD 0,85)
Тяжесть состояния по шкале SOFA, балл	10,76 (SD 3,13)	9,15* (SD 2,70)	8,92* (SD 3,37)	8,69* (SD 2,59)

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation);

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

В процессе проводимой комплексной интенсивной терапии, включающей процедуру ЛПС гемосорбции, к 24 часам наблюдения отмечалось достоверное снижение степени полиорганной дисфункции, как в первой, так и во второй

подгруппах. В первой подгруппе полиорганная дисфункция, оцениваемая по шкале SOFA, снизилась с 7,56 (SD 1,82) до 5,28 (SD 1,36), во второй подгруппе с 10,76 (SD 3,13) до 9,15 (SD 2,70) ($p < 0,05$). По причине сохраняющейся дыхательной недостаточности всем пациентам продолжалась искусственная вентиляция легких, с целью синхронизации с режимом ИВЛ и эмоционального комфорта продолжалась медикаментозная седация. Каждые 12 часов медикаментозная седация прекращалась для оценки уровня сознания по шкале Глазго. При этом, в первой подгруппе при оценке неврологического статуса по шкале Глазго, только у 9 пациентов (36%) уровень сознания оценивался как сопор-оглушение, аналогичный уровень сознания на момент включения в этой же подгруппе было у 17 пациентов (68%). Во второй подгруппе отмечалась аналогичная положительная динамика, на момент включения ясное сознание оценивалось у одного больного (7,6%), а к 24 часам у пятерых пациентов (38,5%) восстановилось сознание до 15 баллов по шкале Глазго. Индекс оксигенации достоверно увеличился в обеих подгруппах, в первой с 184,57 (SD 226,33) до 226,33 (SD 41,72), во второй со 134,69 (SD 44,95) до 156,00 (SD 51,73). Сохранялось отличие между подгруппами в показателях общего билирубина, креатинина, тромбоцитов, однако существенных изменений внутри подгрупп не было отмечено. Существенные отличия были выявлены со стороны вазопрессорной поддержки. В первой подгруппе доза норадреналина снизилась на 56,4% и среднее значение составляло 0,17 (SD 0,18) мкг/кг/мин., во второй подгруппе снижение в процентном соотношении составило 21,1% и варьировалось на уровне 0,30 (SD 0,43) мкг/кг/мин. При этом достоверных различий в этих показателях между подгруппами выявлено не было ($p=0,21$).

К 48 часам наблюдения (20 часов от повторной ЛПС гемосорбции), изменения полиорганной дисфункции в подгруппах происходили по-разному. В первой подгруппе сохранялась существенная положительная динамика, проявляющаяся в стабилизации гемодинамики, улучшение оксигенации и уровня сознания, восстановление почечной функции. Так, дозы норадреналина уменьшились от исходных значений на 92,3%, и составляли 0,03 (SD 0,07)

мкг/кг/мин. У 15 (60%) пациентов вазопрессорная поддержка была прекращена. Индекс оксигенации повысился с 184,57 (SD 51,74) до 282,27 (SD 38,32) %, что указывало на регресс степени легочного повреждения, что согласовывалось с результатами других исследований, опубликованных ранее [121], [45]. Положительная динамика отмечалась за счет улучшения тканевой перфузии легких, уменьшения инфильтративно-воспалительного процесса: снижение проницаемости эндотелия сосудов легких, супрессия продукции оксида азота, уменьшение активности и секвестрации медиаторов воспалительного каскада [151], [116]. Стабилизация оксигенации позволила прекратить искусственную вентиляцию легких у 4-х (16%) пациентов. Нарушение сознания до уровня сопороглушение отмечалось только у 3 (12%) пациентов. Уровень креатинина достоверно уменьшился и составлял к 48 часам наблюдения 90,47 (SD 50,48) мкмоль/л., против исходного значения 109,70 (SD 46,00) мкмоль/л. Хотя у четверых (16%) пациентов этот показатель был выше 120 мкмоль/л.

Во второй подгруппе к 48 часам, несмотря на отсутствие прогрессирования генерализации инфекции и снижения уровня эндотоксемии, значимых изменений в структуре полиорганной дисфункции не происходило. Всем пациентам (n=13) продолжалась респираторная поддержка в объеме искусственной вентиляции легких, индекс оксигенации составлял 149,84 (SD 52,97) при исходном значении 134,69 (SD 44,95) %. Средняя доза норадреналина существенно не отличалась, и составляла 0,27 (SD 0,40) мкг/кг/мин., в сравнение с исходным значением 0,38 (SD 0,33) мкг/кг/мин, таким образом, снижение произошло лишь на 29%. У трех (23%) пациентов к этому времени удалось прекратить вазопрессорную поддержку. Уровень сознания оцениваемое в 15 баллов по шкале Глазго было у 7 (53,8%) пациентов. Различий в уровне общего билирубина и креатинина от исходных значений к 48 часам наблюдения во второй подгруппе не отмечено. Было отмечено снижение уровня тромбоцитов с 177,76 (SD 113,15) до 133,30 (SD 74,44) $\times 10^9$ /л., хотя данные различия были статистически не достоверны ($p = 1,00$).

К третьим суткам наблюдения в первой подгруппе (n=25) тяжесть полиорганной дисфункции составляла 2,04 (SD 1,13) баллов, во второй подгруппе (n=13) среднее значение было достоверно выше и составляло 8,69 (SD 2,59) баллов по шкале SOFA. В первой подгруппе при снижении уровня эндотоксина и маркеров генерализации бактериальной инфекции наблюдали существенное улучшение гемодинамических показателей. На фоне включения в комплекс интенсивного лечения ЛПС гемосорбции у 21 (84%) из 25 больных первой подгруппы удалось отменить вазопрессорную поддержку. Средняя доза норадреналина к 72 часам составляла 0,01 (SD 0,02) мкг/кг/мин., против исходного значения в 0,39 (SD 0,45) мкг/кг/мин., таким образом снижение вазопрессорной поддержки произошло на 97,4%. Оптимизация «гемодинамического профиля» в 1-ой подгруппе подтверждалась значимым снижением уровня лактата на 56% с 3,68 (SD 1,29) до 1,63 (SD 0,45) ммоль/л., увеличением среднего артериального давления и индекса общего периферического сопротивления сосудов соответственно от 60,73 (SD 4,12) мм рт.ст. и 1404,49 (SD 101,14) дин/сек/см⁵/м² до 77,73 (SD 5,55) мм рт.ст. и 1964,77 (SD 119,44) дин/сек/см⁵/м² (p<0,05). Данная стабилизация гемодинамики объясняется удалением из системного кровотока эндотоксина с вазоплегической активностью. Во второй подгруппе в данное время исследования статистически значимых изменений не регистрировали и средняя доза инфузии норадреналина составляла 0,23 (SD 0,34) мкг/кг/мин., против исходной дозы в 0,38 (SD 0,33) мкг/кг/мин. Снижение потребности в вазопрессорной поддержке во второй подгруппе произошло на 39,5%, у 4 (31%) из 13 пациентов была прекращена инфузия норадреналина. Несмотря на статистически значимое увеличение среднего артериального давления и индекса общего периферического сопротивления сосудов соответственно от 59,76 (SD 5,84) мм рт.ст. и 1454,04 (SD 69,06) дин/сек/см⁵/м² до 67,79 (SD 11,75) мм рт.ст. и 1890,17 (SD 299,44) дин/сек/см⁵/м² (p<0,05), уровень лактата оставался выше физиологических значений и к 72 часам составлял 3,00 (SD 2,19) ммоль/л, против исходного значения в 4,83 (SD 2,53) ммоль/л., клиренс лактата составил 38%. Уровень лактата, который

является маркером тканевой гипоксии и предиктором тяжести критического состояния, и скорость его нормализации, важны для оценки лечения и прогноза заболевания [52]. Нормализация уровня лактата до уровня менее 2 ммоль/л в первый час интенсивной терапии септического шока является строгим предиктором выживаемости (ОР – 5,2), с последующим клиренсом лактата на 50% (ОР – 4,0) в первые 6 часов после поступления [129].

Сепсис, септический шок в 40% случаев являются причиной острого диффузного поражения паренхимы легких [9]. ИВЛ – вынужденный и агрессивный метод интенсивной терапии тяжелой формы острого респираторного дистресс-синдрома. Перевод больных с ИВЛ на спонтанное дыхание определяется многими факторами, в том числе механическими свойствами и газообменными функциями легких. Как упоминалось ранее, на момент включения в исследование всем пациентам (100%) проводилось протезирование функции внешнего дыхания, обеспечивая поддержание газообмена в легких, снижая работу дыхания и предоставляя время для восстановления функций легких. В нашем исследовании, к 72 часам было отмечено повышение индекса оксигенации у пациентов первой подгруппы на 63,51% с 184,57 (SD 51,74) до 301,80 (SD 28,29) %, что позволило судить об улучшении оксигенирующей функции легких, купирование острого респираторного дистресс- синдрома. Регресс дыхательной недостаточности сопровождался снижением избыточного содержания внесосудистой воды в легких, ИВСВЛ уменьшился с 9,98 (SD 0,46) до 8,50 (SD 0,32) мл/кг, что говорило о восстановлении сосудистой проницаемости на фоне активной элиминации эндотоксина и адекватном количественном и качественном составе инфузионной терапии. При этом следует подчеркнуть, что уже к третьим суткам клиническая ситуация (ясное сознание, стабильная гемодинамика, удовлетворительная оксигенирующая функция лёгких) позволила выполнить экстубацию трахеи и перевести 12 (48%) пациентов первой подгруппы на самостоятельное дыхание. При анализе индекса оксигенации во второй подгруппе были выявлены следующие изменения. Так, единственное достоверное улучшение оксигенации было отмечено только на первые сутки наблюдения, в последующем

существенных изменений не происходило ни к 48 часам, ни к 72 часам. Индекс оксигенации во второй подгруппе к 72 часам наблюдения увеличился всего на 14% и составлял 153,76 (SD 65,43) % от исходного значения в 134,69 (SD 44,95) %. Одним из существенных факторов ухудшающих течение ОРДС при септическом шоке является увеличение внесосудистой воды в легких по причине генерализованной эндотелиопатии токсического генеза [115]. Легочная гипергидратация уменьшает клиническую эффективность применения ПДКВ, маневра рекрутирования альвеол. К 72 часам наблюдения у пациентов второй подгруппы индекс внесосудистой воды в легких и ПДКВ существенно не изменились и равнялись соответственно 9,33 (SD 2,01) мл/кг и 9,84 (SD 1,77) см вод.ст., против исходного значения в 9,75 (SD 0,89) мл/кг и 8,69 (SD 2,21) см вод.ст. Сдвиг этого показателя против нормы в течение всего время наблюдения во второй подгруппы являлся свидетельством среднетяжелой формы острого респираторного дистресс синдрома. В связи с сохраняющейся дыхательной недостаточностью всем пациентам второй подгруппы продолжалась респираторная поддержка в рамках протокола «протективной» вентиляции легких [9].

На фоне проводимого комплекса интенсивной терапии у пациентов 1-ой и 2-ой подгруппы на протяжении всего периода наблюдения происходило статистически значимое увеличение баллов по шкале Глазго. Так, к третьим суткам все пациенты (n=25) первой подгруппы были в ясном сознании, доступны контакту, ориентированы в пространстве и личности. Во второй подгруппе (n=13) к 72 часам при отключении медикаментозной седации, уровень сознания в 15 баллов по шкале Глазго было у 6 пациентов (46%).

Динамика почечной дисфункции была аналогична нарушениям легочной перфузии и сердечно-сосудистой системы. У пациентов 1-ой подгруппы на фоне проводимого комплекса интенсивной терапии на протяжении всего периода наблюдения происходило улучшение азотовыделительной функции почек, уровень креатинина в плазме снизился с 109,70 (SD 46,00) мкмоль/л до 89,54 (SD 57,32) мкмоль/л на третьи сутки. К 72 часам у четверых пациентов (16%) первой

подгруппы сохранялись высокие плазменные концентрации креатинина, выше 120 мкмоль/л, однако темп диуреза у этих пациентов был более 0,5 мл/кг/час. Во второй подгруппе на протяжении всего времени наблюдения достоверных изменений со стороны азотовыделительной функции почек не отмечено. Максимальное значение сывороточной концентрации креатинина отмечалось к 72 часам и равнялось 202,40 (SD 80,75) мкмоль/л. У двоих (15%) больных 2-ой подгруппы уровень креатинина в сыворотке крови снизился и был менее 110 мкмоль/л. При этом следует отметить, что исходный уровень креатинина достоверно отличался в подгруппах ($p < 0,05$), во второй подгруппе его значение было выше на 78,5 % (195,86 (SD 48,69) мкмоль/л), чем у пациентов первой подгруппы, которым данный комплекс интенсивной терапии начинался до 24 часов от момента манифестации септического шока.

Как указывалось ранее, выраженных изменений в захвате и конъюгации билирубина в обеих подгруппах не было отмечено. С 24 часов наблюдения сывороточная концентрация общего билирубина была достоверно больше во второй подгруппе, и к 72 часам наблюдения равнялась 20,68 (SD 12,03) мкмоль/л., против 11,01 (SD 5,95) мкмоль/л в первой подгруппе. Эти различия носили достоверный характер (Mann-Whitney U Test $p < 0,05$).

При анализе тромбоцитарного звена системы гемостаза статистически достоверных изменений за 72 часа наблюдения в обеих подгруппах не было выявлено. Однако начиная с момента включения пациентов в исследование и к завершению, уровень тромбоцитов был достоверно ниже во второй подгруппе, 142,20 (SD 85,84) против 280,47 (SD 124,09) $\times 10^9$ /л в первой подгруппе. К третьим суткам в первой подгруппе было трое пациентов (12%) с уровнем тромбоцитов менее 150×10^9 /л, в тоже время во второй подгруппе процентное соотношение пациентов с тромбоцитопенией менее 150×10^9 /л было намного выше и равнялось 77% (10 человек). Половина из них имели уровень тромбоцитов менее 100×10^9 /л. Данное различие между подгруппами можно объяснить модулирующим воздействием экстракорпоральной детоксикации на активность тромбоцитов и снижение их потребления в процессе комплексной интенсивной терапии [69].

В ходе исследования было отмечено, что у тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком, проведение селективной липополисахаридной гемосорбции в сроки до 24 часов от момента развития артериальной гипотензии снижает степень тяжести полиорганной дисфункции на 73% (Рис. 13).

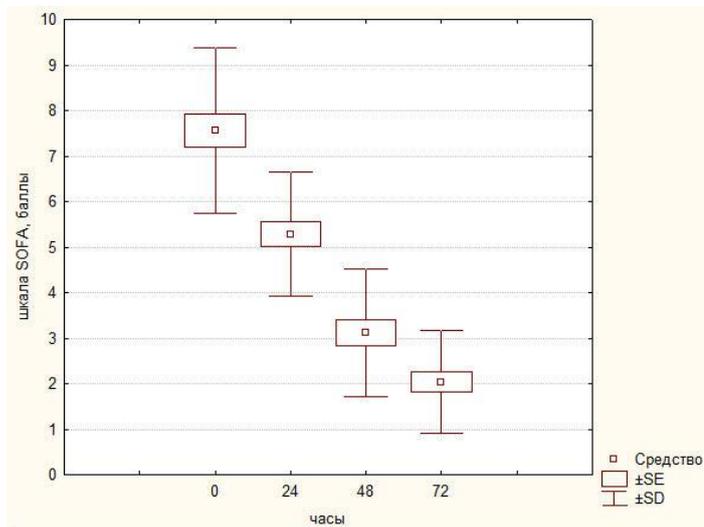


Рис. 13. Общая динамика полиорганной дисфункции за 72 часа наблюдения в первой подгруппе (n=25).

У пациентов второй подгруппы, сроки начала экстракорпоральной элиминации эндотоксина которых составляли более 24 часа от манифестации шока, степень полиорганной дисфункции снижалась на 19% (Рис. 14).

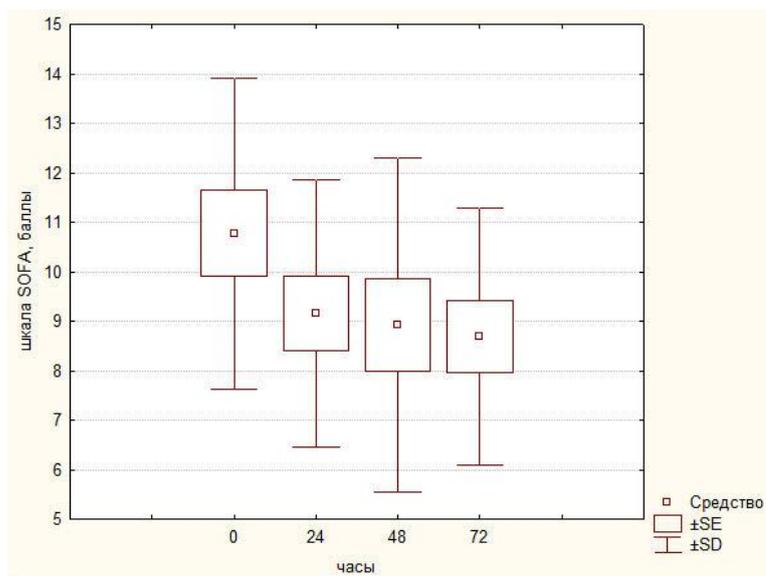


Рис. 14. Общая динамика полиорганной дисфункции за 72 часа наблюдения во второй подгруппе (n=13).

С целью подтверждения влияния временного фактора на эффективность проводимой селективной липополисахаридной гемосорбции, у всех пациентов был проведён анализ взаимосвязи тяжести полиорганной дисфункции к 72 часам комплексной терапии с временным интервалом от момента развития септического шока до начала ЛПС гемосорбции. Указанные факторы были использованы в качестве независимых переменных в уравнении регрессии (Рисунок 15). Прямой линейный корреляционный анализ выявил положительную зависимость между сроком начала процедуры ЛПС гемосорбции и тяжестью полиорганной дисфункции к третьим суткам ($R = 0,92$; $p < 0,001$).

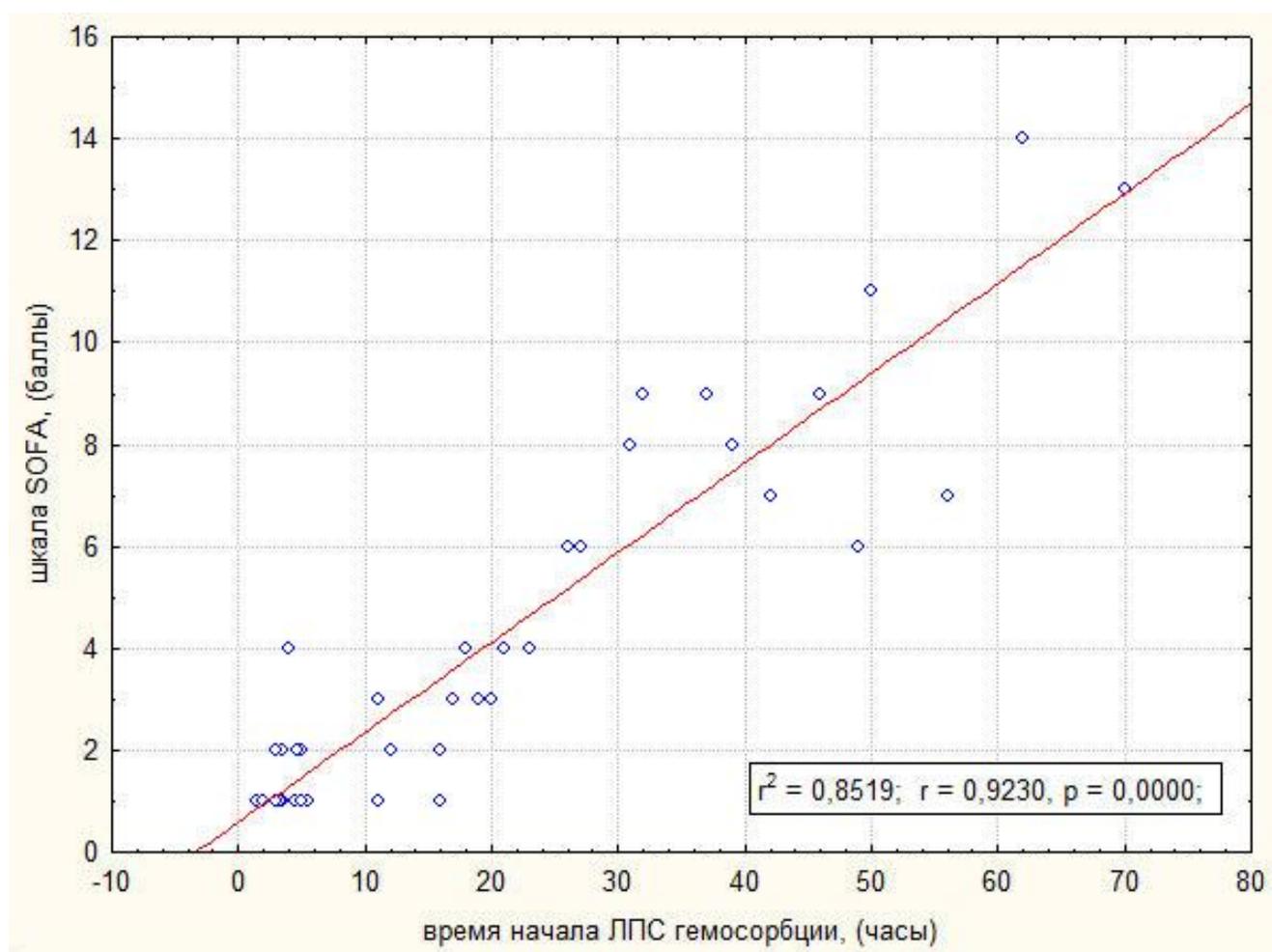


Рис. 15. Корреляционная зависимость тяжести полиорганной дисфункции по шкале SOFA к 72 часам наблюдения от сроков начала ЛПС гемосорбции у пациентов обеих подгрупп ($n=38$) / Диаграмма рассеяния с прямой регрессии (95% доверительная полоса).

Представленный график позволяет сделать следующее заключение: наибольший регресс полиорганной дисфункции к 72 часам наблюдения достигается при проведении селективной липополисахаридной гемосорбции в максимально короткий срок от момента развития септического шока. Согласно проведенному анализу, у 14 пациентов (36,84%), 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 0,85) баллов, что составляло 77,61% от исходного значения. Это вполне объясняется современным представлением о последовательном развитии системной воспалительной реакции в ответ на бактериальную инфекцию и методе позволяющим воздействовать на инициирующий её фактор [10], [23].

При анализе летальности в выделенных подгруппах было определено, что во второй подгруппе, где ЛПС гемосорбция проводилась позднее 24 часов от развития септического шока, из тринадцати пациентов умерло восемь (61,5%), причём летальность данной подгруппы и определила фактическую 28 дневную летальность всей исследуемой группы. В первой подгруппе, до 24 часов от момента развития септического шока, из двадцати пяти пациентов умерло трое 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. Из представленных данных следует, что селективная липополисахаридная гемосорбция снижала степень выраженности полиорганной дисфункции и проявлений инфекционной интоксикации даже у тех пациентов, которые впоследствии умерли в связи с прогрессированием ожоговой болезни и её инфекционным осложнением.

Глава 4.4 Динамика полиорганной дисфункции в постсорбционном периоде у пациентов с продлённой почечно-заместительной терапией.

В предыдущих главах было обосновано применение селективной липополисахаридной гемосорбции при септическом шоке у тяжелообожжённых пациентов. Своевременная элиминация избыточного содержания эндотоксина позволяет предотвратить последовательный патологический процесс, приводящий к развитию септической полиорганной дисфункции, которая является основной причиной смерти пациентов с сепсисом. Однако, эффективность данного комплекса интенсивной терапии имеет прямую зависимость от временного интервала между развитием септического шока и началом ЛПС гемосорбции к степени тяжести полиорганной дисфункции. Если по каким либо причинам нам не удалось нейтрализовать избыточное содержание «сигнальной молекулы» и наступает следующий этап патогенеза сепсиса с развитием «цитокиновой бури» с цитотоксическим повреждением внутренних органов, то целесообразно использовать другие методы экстракорпорального очищения крови. В настоящее время в арсенале интенсивной терапии имеется большой перечень данных методик, и каждая из них имеет свое место и роль в патогенезе сепсиса. Обеспечивая эффективную элиминацию биологически активных веществ, продуктов метаболизма и распада тканей при дефекте естественных путей их выведения в условиях полиорганной дисфункции у пациентов с ожоговым сепсисом, универсальный метод продлённой вено-венозной гемофильтрации способствует стабилизации основных равновесных констант внутренней среды у данной категории пациентов. Данная методика используется не только для контроля над уремической интоксикацией, водно-электролитным, кислотно-щелочным балансами [51], но также и для превентивного воздействия на факторы патогенеза сепсиса и развития полиорганной дисфункции [135].

Стоит 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. Основными составляющими полиорганной дисфункции были дыхательная, сердечно-сосудистая и почечная недостаточность. В связи с острым респираторным дистресс синдромом всем (n=13) пациентам проводилась ИВЛ, индекс оксигенации равнялся 153,76 (SD 65,43) %. Несмотря на снижение уровня эндотоксина ($p < 0,05$), у 7 (53,8%) из тринадцати пациентов сохранялись признаки дистрибутивного шока, что подтверждало последовательность развития сепсиса, где липополисахарид является не единственной причиной формирования танатогенеза организма. К 72 часам наблюдения средняя доза норадреналина составляла 0,23 (SD 0,34) мкг/кг/мин., что позволяло поддерживать удовлетворительные показатели среднего артериального давления и индекса общего периферического сопротивления сосудов соответственно 67,79 (SD 11,75) мм рт.ст. и 1890,17 (SD 299,44) дин/сек/см⁵/м². Уровень лактата превышал физиологические значения и равнялся 3,00 (SD 2,19) ммоль/л. У 11 (84,6%) из 13 пациентов сывороточная концентрация креатинина была выше референсного значения и равнялась 202,40 (SD 80,75) мкмоль/л.

С учетом совокупной оценки по шкале SOFA-RIFLE (более 6,7 баллов), данные показатели достигали уровня Failure (недостаточности) по шкале RIFLE, и указывали на необходимость начала продленной почечно-заместительной терапии [87], [54].

Таким образом, 13-и пациентам, у которых после элиминации эндотоксина не произошло разрешение полиорганной дисфункции (оценка по SOFA более 6 баллов), продолжающийся комплекс интенсивной терапии согласно рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2008-2012 дополнялся продленной почечно-заместительной терапией, проводимой по схеме продленной вено-венозной гемофильтрации. Гемофильтрацию осуществляли вено-венозным доступом, через двухпросветный диализный катетер диаметром 13,5-14 Fr. Скорость кровотока 200-250 мл/мин. Фракция фильтрации менее 25%. Объем замещения 35 мл/кг/час, с использованием бикарбонатного буферного раствора, вводимый одной третью в предилюцию и двумя третями в постдилюцию. Стабилизация системы свертывания в экстракорпоральном контуре

осуществлялась прямыми антикоагулянтами под контролем уровней активированного время свертывания (АВС) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Температурный контроль проводили за счёт нагревания замещающего раствора в гемопротекторе. Фильтр использовали с высокопроницаемыми мембранами из полусульфона. Длительность проведения продленной почечно-заместительной терапии составила 48 часа, однако при сохранении показаний – сеанс гемофильтрации возобновлялся. Больным продолжалось всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Состояние пациентов оценивали по шкале степени тяжести полиорганной недостаточности (SOFA), каждые 24 часа.

На фоне подобной комбинированной терапии удавалось стабилизировать состояние, что выражалось в снижении уровня общей оценки по шкале SOFA (Рисунок 16). Уже к завершению первых суток гемофильтрации, было отмечено статистически значимое снижение уровня общей оценки по SOFA с 8,69 (SD 2,59) до 5,46 (SD 2,50) баллов, с последующим сохранением данного положительного вектора к третьим суткам проведения продленной почечно-заместительной терапии и достигло значения в 3,84 (SD 1,86) балла. Следует отметить, что между вторыми и третьими сутками данной комбинированной экстракорпоральной детоксикации достоверных изменений не отмечено ($p < 0,72$).

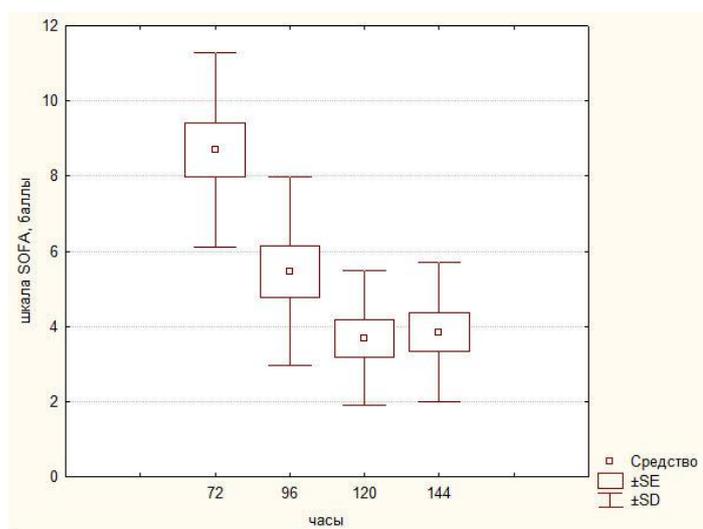


Рис. 16. Динамика полиорганной дисфункции на фоне продленной почечно-заместительной терапии у пациентов в постсорбционном периоде (n=13).

На фоне экстракорпоральной детоксикации проводимой по схеме продленной вено-венозной гемофильтрации изменения структуры полиорганной дисфункции имели различную степень и направленность (Таблица 31).

Таблица 31

Изменения структуры полиорганной дисфункции на фоне продленной почечно-заместительной терапии в постсорбционном периоде (n=13).

	Средний балл			
	Гемофильтрация (n=13)	Гемофильтрация (n=13)	Гемофильтрация (n=13)	Гемофильтрация (n=13)
	72 часа	96 часа	120 часа	144 часа
Дыхательная функция	3,00 (SD 0,57)	2,38* (SD 0,50)	1,92* (SD 0,27)	1,92* (SD 0,27)
Сердечно-сосудистая функция	1,92 (SD 1,49)	0,84 (SD 1,14)	0,69* (SD 0,94)	0,46* (SD 0,77)
Коагуляция	0,92 (SD 0,86)	0,76 (SD 0,83)	0,30* (SD 0,48)	0,23* (SD 0,59)
Печеночная функция	0,76 (SD 0,92)	0,46 (SD 0,66)	0,46 (SD 0,66)	0,38 (SD 0,65)
ЦНС	0,53 (SD 0,51)	0,53 (SD 0,51)	0,38 (SD 0,50)	0,38 (SD 0,50)
Почечная функция	1,69 (SD 0,85)	0,46* (SD 0,51)	0,00* (SD 0,00)	0,46* (SD 0,51)
Тяжесть состояния по шкале SOFA, баллы	8,69 (SD 2,59)	5,46* (SD 2,50)	3,69* (SD 1,79)	3,84* (SD 1,86)

Примечание: SD - стандартное отклонение (Standard Deviation); *Различия достоверны в сравнении с исходными значениями Wilcoxon Matched Pairs Test $p < 0,05$.

Наибольшая позитивная динамика проявилась в изменении уровня креатинина. В ходе данной процедуры к первым суткам удалось добиться снижения концентрации креатинина по сравнению с исходными значениями, с 202,40 (SD 80,75) до 100,29 (SD 34,50) мкмоль/л. Несмотря на то, что продолжалась высокообъемная гемофильтрация, дальнейшего снижения концентрации креатинина в сыворотке крови пациентов отмечено не было, и на

третьи сутки среднее значение данного показателя составляло 99,91 (SD 35,08) мкмоль/л.

На момент начала продленной почечно-заместительной терапии девяти (69,2%) из 13 пациентов продолжалась вазопрессорная поддержка, средняя доза норадреналина составляла 0,23 (SD 0,34) мкг/кг/мин., а уровень лактата как маркера тканевой гипоксии 3,00 (SD 2,19) ммоль/л. Стабилизация гемодинамического профиля, проявляющаяся в прекращении вазопрессорной поддержки и снижение значений тканевой гипоксии отмечено только ко вторым суткам ($p = 0,02$). К третьим суткам гемофильтрации вазопрессорная поддержка продолжалась у 3-х (23%) пациентов, с минимальной дозировкой норадреналина 0,03 мкг/кг/мин. Уровень лактата к третьим суткам составлял 1,80 (SD 0,76) ммоль/л, клиренс лактата составил 40%.

В течение первых двух суток гемофильтрации нами были получены данные об улучшении оксигенирующей функции легких, с ростом индекса оксигенации в ходе проведения экстракорпоральной детоксикации с 153,76 (SD 65,43) до 260,15 (SD 37,13) %, что полностью воспроизводило динамику данного показателя в ранее проведенных исследованиях у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом [40]. Со вторых суток газообмен не претерпевал существенных изменений, и к третьим суткам данный показатель равнялся 268,38 (SD 38,97) %. Учитывая ясное сознание, стабильную гемодинамику и отсутствие прогрессирования дыхательной недостаточности на фоне минимальной степени респираторной поддержки, четверым (30,7%) пациентам прекратили проведение ИВЛ и перевели на самостоятельное дыхание, с дополнительной оксигенацией через лицевую маску 3-4 л/мин.

Уровень тромбоцитов у пациентов потребовавших проведение продленной почечно-заместительной терапии колебался между значениями $55-333 \times 10^9$ л. В ходе гемофильтрации отмечалось модулирующее воздействие процедуры на прокоагуляционную активность тромбоцитов и снижение их потребления [69]. К третьим суткам экстракорпорального очищения крови количество тромбоцитов увеличилось с 142,20 (SD 85,84) до 201,84 (SD 72,22) $\times 10^9$ л ($p < 0,05$).

Существенного изменения уровня сознания в данный период лечения не происходило, в одном случае отмечено нарастание энцефалопатии смешанного генеза, до 13 баллов по шкале Глазго. Уровень общего билирубина на момент начала продленной почечно-заместительной терапии составлял 20,68 (SD 12,03) мкмоль/л, с максимальным значением 41 мкмоль/л. На фоне проводимой гемофильтрации снижение сывороточной концентрации общего билирубина было малозначительным, и составляло к третьим суткам 16,76 (SD 9,03) мкмоль/л ($p = 0,09$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Септический шок у тяжелообожжённых пациентов, ассоциированный с грамотрицательными микроорганизмами характеризуется быстрым периодом развития и тяжелой формой течения. Ожоговая болезнь в стадии септикотоксемии должна рассматриваться в качестве частного случая хирургического сепсиса, где основным источником бактериальной инфекции выступает инвазивная раневая инфекция в зонах ожогового поражения. Клинические проявления и патогенез грамотрицательного сепсиса, септического шока у тяжелообожжённых пациентов являются универсальными и сходны с другими типами хирургического сепсиса, вне зависимости от первичного источника инфекции. Прогрессирующее течение ожогового сепсиса приводит к полиорганной дисфункции, которая в свою очередь является основной причиной летального исхода.

Важнейшими аспектами лечения ожогового сепсиса являются совмещение прямого (хирургического) воздействия на первичный инфекционный очаг, рациональной и своевременной противомикробной терапии на фоне методов ограничения активности системной воспалительной реакции. В настоящее время экстракорпоральные методы лечения обладают наибольшей эффективностью в отношении контроля активности системной воспалительной реакции. Определение места экстракорпоральной детоксикации в патогенетической терапии сепсиса, септического шока является ведущей задачей эпохи антибиотикорезистентности в интенсивной терапии.

С целью улучшения результатов лечения тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком и анализа возможностей и определения места селективной липополисахаридной гемосорбции в программе патогенетического воздействия на развитие грамотрицательного сепсиса, нами проведено исследование состоящее из двух этапов. На первом выполнено клиническое наблюдательное проспективное исследование с ретроспективной контрольной группой. На втором этапе проведен ретроспективный анализ факторов способных оказывать влияние на различия в клинических исходах у тяжелообожженных пациентов с

септическим шоком, у которых интенсивная терапия сочеталась с селективной липополисахаридной гемосорбцией.

Согласно полученным результатам можно сделать заключение, что клиническая и лабораторная картина септического шока у пациентов с тяжелой термической травмой, ожоговой болезнью в стадии септикотоксемии может рассматриваться в качестве частного случая хирургического сепсиса, прогрессирующее течение которого приводит к полиорганной недостаточности и смерти пациента.

Выявлено, что применение ЛПС гемосорбции или сверхвысокообъемной гемофильтрации при лечении септического шока у данной категории пациентов имели сопоставимую клиническую эффективность: данные методы детоксикации в равной степени ограничивают прогрессирующую динамику системного воспалительного ответа и тем самым предотвращают прогрессирование и разрешают тяжесть полиорганной дисфункции. При ЛПС гемосорбции разрешение степени полиорганной дисфункции за 72 часа происходит на 50,17%, в большей степени за счет достоверного улучшения гемодинамических показателей и оксигенирующей функции легких. При сверхвысокообъемной гемофильтрации средний балл по шкале SOFA сопоставимо снижался на 50,51%, в большей степени за счет стабилизации гемодинамического профиля и восстановления почечной функции. Положительная динамика, проявляющаяся в разрешении полиорганной дисфункции, сохранялась даже после завершения четырех часового сеанса экстракорпоральной детоксикации. Однако, следует отметить, что режим гемофильтрации с высокой скоростью ультрафильтрации (объем замещения 100 мл/кг/час) имеет технические ограничения, и показан пациентам с индексом массы тела менее 25 кг/м².

Комплексная интенсивная терапия с применением выше перечисленных экстракорпоральных методов детоксикации позволяет существенно улучшить прогнозы заболевания у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком. Комплексная интенсивная терапия с применением экстракорпоральных методов детоксикации позволила существенно улучшить прогнозы заболевания у

тяжелообожженных пациентов с септическим шоком. Сопоставимая фактическая летальность в течение 28 дневного периода при использовании ЛПС гемосорбции и сверхвысокообъемной гемофильтрации 28,9% и 27,7% были значительно ниже прогнозируемой летальности при расчете по шкале SAPS 3, которые равнялись 65,55 и 66,81%.

Применение экстракорпорального метода элиминации липополисахарида в комплексной терапии грамотрицательного септического шока является патогенетически обоснованным. При ЛПС гемосорбции уровень эндотоксина значительно уменьшается из кровотока, согласно полученным результатам на 73,52% от исходного значения. Следует отметить, что на фоне восстановления микро- и макрогемодинамики отмечалось повторное повышение уровня эндотоксина, за счет перераспределения концентрации липополисахарида между интерстициальным и сосудистым пространствами. Проведение повторной процедуры ЛПС гемосорбции подтверждало свою значимость и необходимость в лечении септического шока.

Уровень эндотоксемии при котором в нашем исследовании 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. В подгруппе пациентов с более тяжелой полиорганной дисфункцией, концентрация липополисахарида была достоверно выше, что согласовывается с мнением о значимости эндотоксина, как маркера тяжести состояния. Таким образом, в исследовании продемонстрировано, что показания к началу проведения липополисахаридной гемосорбции, оценка эффективности её использования могут проводиться по клиническим критериям, и не требуют обязательного лабораторного подтверждения эндотоксемии. Однако, при временной задержке в патогенетической терапии отмечались более высокие уровни эндотоксина, даже после проведения эффективного экстракорпорального удаления липополисахарида. Введение в клиническую практику определения уровня эндотоксина при септическом шоке и увеличение

количества сеансов или длительности ЛПС гемосорбции с целью снижения плазменной концентрации липополисахарида менее 1 Ез/мл, возможно, улучшит клинические исходы данной категории пациентов.

В ходе исследования, получены достоверные данные о существовании временного интервала (первые 24 часа от момента развития клинических симптомов септического шока), когда проведение высокоспециализированной патогенетической терапии способно прервать каскадное течение системной воспалительной реакции, предотвращая прогрессирование полиорганной дисфункции. Наилучшая клиническая эффективность применения селективной липополисахаридной гемосорбции достигается в начале процедуры в максимально ранние сроки от момента развития септического шока у пациентов с термической травмой. Обоснованием данного терапевтического подхода может служить этапность развития сепсиса, с критическим временным промежутком в 6-8 часов от манифеста заболевания, с последующим нарастанием пиковых уровней провоспалительных медиаторов в среднем от 11 до 24 часов [107]. С этого момента времени стартует лавинообразное повреждение органов и тканей, за счёт как непосредственного взаимодействия первичных провоспалительных медиаторов с клетками, так и через вторичные медиаторы усиливающие коагуляцию, активизацию комплемента и оксида азота. Образующиеся при гибели клеток простагландины и лейкотриены усиливают эндотелиальную дисфункцию. Замыкается круг токсических, иммунных и гипоксических поражений [61], [65]. Следует отметить, что в нашем исследовании наибольший регресс полиорганной дисфункции достигался при проведении селективной липополисахаридной гемосорбции в максимально короткий срок (до 8 часов) от момента развития септического шока. Проведение ЛПС гемосорбции в сроки до 24 часов от момента развития артериальной гипотензии снижает степень тяжести полиорганной дисфункции на 73%, против 19% у пациентов, проведение экстракорпоральной элиминации эндотоксина у которых было через 24 часа от манифестации септического шока. Соответственно, летальность при «позднем» проведении селективной липополисахаридной гемосорбции была значительно

выше, чем при «раннем». 28-дневная летальность у пациентов, где ЛПС гемосорбция проводилась позднее 24 часов от развития септического шока, составляла 61,5%, против 12% у пациентов с «ранней» нейтрализацией эндотоксина.

У пациентов с «поздней» ЛПС гемосорбцией, несмотря на отсутствие прогрессирования генерализации инфекции и снижение уровня эндотоксемии, значимого разрешения полиорганной дисфункции не происходило, к 72 часам наблюдения среднее значение по шкале SOFA оставалось высоким 8,69 (SD 2,59) баллов. Использование универсального метода (продленной вено-венозной гемофильтрации), обеспечивающего пролонгированную эффективную элиминацию биологически активных веществ, продуктов метаболизма и распада тканей позволило стабилизировать проявления почечной дисфункции и контролировать водно-электролитные нарушения, что выразилось в снижении уровня общей оценки по шкале SOFA. Уже к завершению первых суток гемофильтрации, было отмечено статистически значимое снижение уровня общей оценки по SOFA до 5,46 (SD 2,50) баллов, с последующим сохранением данного положительного вектора к третьим суткам проведения продленной почечно-заместительной терапии и достигало 3,84 (SD 1,86) балла. Полученные результаты демонстрируют, что использование ЛПС гемосорбции на фоне полноценной интенсивной терапии при генерализованной граммотрицательной инфекции через 24 часа от появления её первых симптомов должно сочетаться с высокоэффективными методами экстракорпоральной детоксикации, направленными на ограничение проявлений системной воспалительной реакции и стабилизации основных констант внутренней среды организма.

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 66,81%, 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 граммотрицательного 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/м²). 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

На основании полученных данных исследования можно сформулировать практические рекомендации по применению селективной липополисахаридной гемосорбции в комплексной интенсивной терапии грамотрицательного септического шока у тяжелообожжённых пациентов.

1. Включение в комплекс интенсивной терапии экстракорпоральной детоксикации в объеме селективной липополисахаридной гемосорбции (ЛПС гемосорбции) показано тяжелообожжённым пациентам с клинико-лабораторными признаками сепсиса при развитии у них септического шока и при отсутствии у них признаков активного кровотечения. Старт процедуры в максимально ранние сроки от момента развития септического шока и до 24 часов. Методика селективной липополисахаридной гемосорбции: следует использовать вено-венозный доступ через бедренную или внутреннюю яремную вену с диаметром двухпросветного диализного катетера 13,5-14F. Скорость кровотока во время процедуры 100 мл/мин. Стабилизацию экстракорпорального контура осуществлять прямыми атикоагулянтами (гепарин) из расчета 13-14 ЕД/кг/час, под контролем показателей активированного времени свертывания (рекомендуемый уровень АВС 180-250 секунд) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ – рекомендованные значения 80-100 сек). Длительность процедуры 4 часа. В ходе сеанса необходимо осуществлять комплексное интенсивное наблюдение за пациентом с использованием гемодинамического и респираторного мониторинга. Перед началом процедуры, по её завершению (через 4 часа) и к концу первых суток пребывания, должны быть исследованы клинические и биохимические изменения в анализах крови, проанализирована динамика степени вазопрессорной и респираторной поддержки. Следует оценить степень органной дисфункции с использованием шкалы SOFA. Стабилизация гемодинамики и улучшение оксигенирующей функции легких в первые 24 часа от момента начала данного комплекса интенсивной терапии является прогностически благоприятным признаком.

2. Проведение интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации (объем замещения 100 мл/кг/час) показано тяжелообожжённым пациентам с индексом массы тела менее 25 кг/м² при развитии у них септического шока. Длительность процедуры 4 часа. Проведение сверхвысокообъёмной гемофильтрации у пациентов с повышенной массой тела (индекс более 25 кг/м²) ограничен по техническим причинам, такой категории пациентов абсолютно показано проведение ЛПС гемосорбции. При гемофильтрации следует использовать вено-венозный доступ через бедренную или внутреннюю яремную вену с диаметром двухпросветного диализного катетера 13,5-14F. Скорость кровотока 200-250 мл/мин. Фракцию фильтрации следует поддерживать менее 25%. В качестве замещения использовать бикарбонатный буферный раствор, вводимый одной третью в предилюцию и двумя третями в постдилюцию. Стабилизацию экстракорпорального контура осуществлять прямыми атикоагулянтами (гепарин) под контролем показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ – рекомендованные значения 60-90 сек). Длительность процедуры 4 часа. В ходе сеанса необходимо осуществлять комплексное интенсивное наблюдение за пациентом с использованием инвазивного гемодинамического и респираторного мониторинга. Перед началом процедуры, по её завершению (через 4 часа) и к концу первых суток пребывания, должны быть исследованы клинические и биохимические изменения в анализах крови, проанализирована степень вазопрессорной и инотропной поддержки. Следует оценить степень органной дисфункции с использованием шкалы SOFA.

3. Использование липополисахаридной гемосорбции на фоне полноценной интенсивной терапии через 24 часа от манифестации септического шока, должна сочетаться с современными методами экстракорпоральной детоксикации, направленными на ограничение пиковых уровней цитокинов и стабилизации внутренних констант организма (продленная гемофильтрация с объемом замещения более 35 мл/кг/час). Доступ для гемофильтрации вено-венозный, катетер двухпросветный диализный диаметром 13,5-14 Fr. Скорость

кровотока 200-250 мл/мин. Фракция фильтрации менее 25%. Объем замещения 35 мл/кг/час, с использованием бикарбонатного буферного раствора, вводимый одной третью в преддилюцию и двумя третями в постдилюцию. Стабилизация экстракорпорального контура - прямыми антикоагулянтами под контролем уровней активированного время свертывания (АВС) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Фильтр использовать с высокопроницаемыми мембранами из полусульфона. При сохранении полиорганной дисфункции, прогрессировании синдрома эндотоксикоза, повторные сеансы рекомендуется проводить через 24 часа после прекращения гемофильтрации, до стабилизации состояния пациента. Каждые 24 часа проводить клинико-лабораторный мониторинг тяжести инфекционного процесса и полиорганной дисфункции.

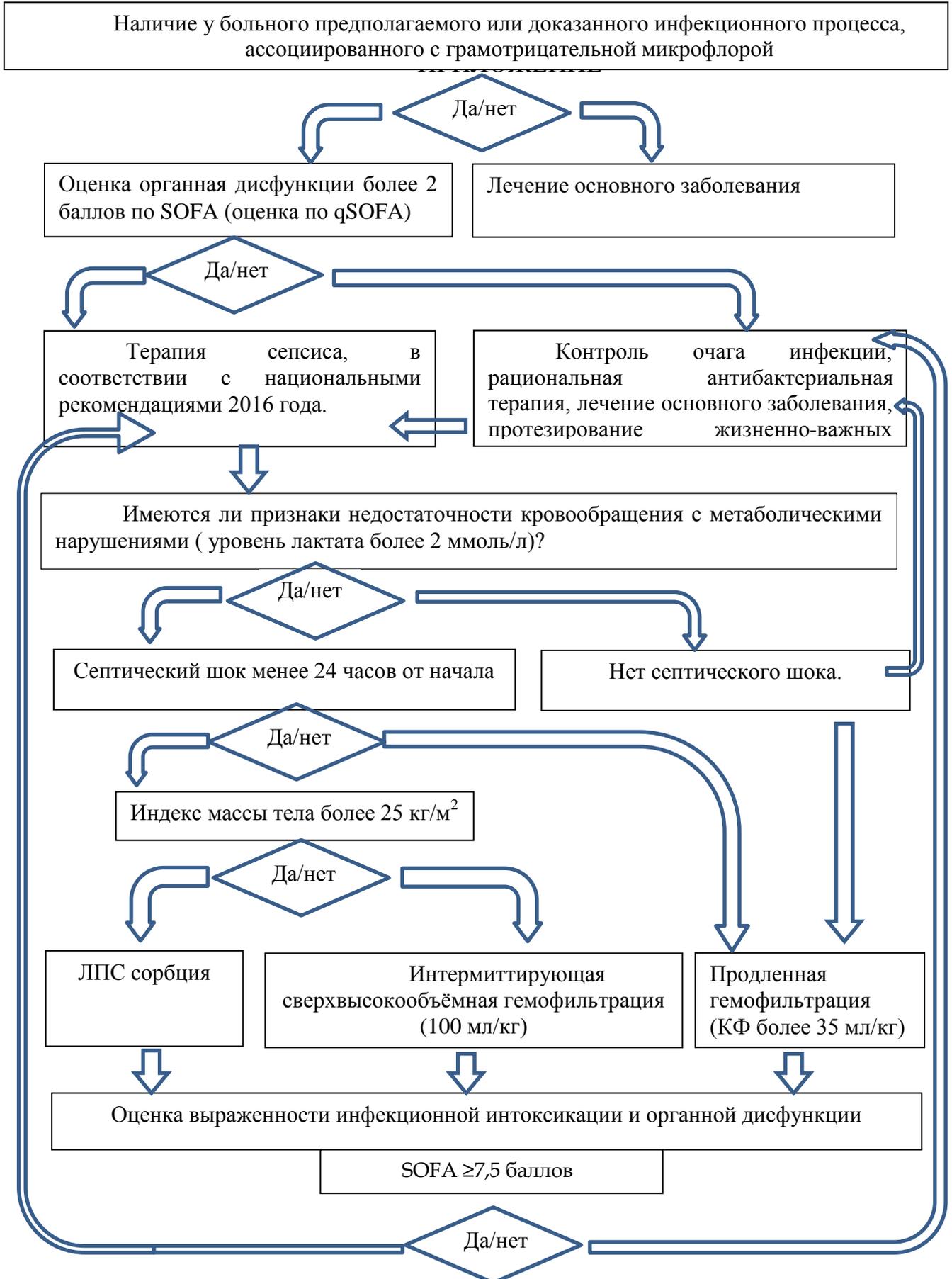
4. Критерии эффективности проводимых методик:

- a. отсутствие клинико-лабораторных признаков прогрессирования системного ответа на воспаление и нарастания интоксикационного синдрома;
- b. стабилизация параметров гемодинамики; длительность вазопрессорной поддержки; эффективный клиренс лактата;
- c. улучшение оксигенирующей функции легких;
- d. отсутствие прогрессирования почечной дисфункции.

Алгоритм

Алгоритм применения современных методов экстракорпоральной детоксикации при септическом шоке у пациентов с тяжелой термической травмой представлен в приложении.

ПРИЛОЖЕНИЕ



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВС – Активированное время свертывания
- АД – Артериальное давление
- АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время
- ДП – Дыхательные пути
- ИВЛ – Искусственная вентиляция легких
- ИВСВЛ – Индекс внесосудистой воды лёгких
- ИОПСС – Индекс общего периферического сопротивления сосудов
- ИСвГФ - Интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация
- кДа – Кило Дальтон
- КДО – Конечно-диастолический объём
- КЩС – Кислотно-щелочное состояние
- ЛАЛ – Лимулюс амёбоцитный лизатный тест
- ЛПС – Липополисахарид грамотрицательных бактерий
- ОПЛ – Острое повреждение лёгких
- ОПН – Острое почечная недостаточность
- ОРДС – Острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПОН – Полиорганная недостаточность
- ССВО – Синдром системного воспалительного ответа
- СИ – Сердечный индекс
- Т – температура
- УО – Ударный объем
- ЦВД – центральное венозное давление
- ЧД – Частота дыханий
- ЧСС – Частота сердечных сокращений
- CD14 – Cluster of Differentiation 14 - кластер дифференциации 14
- CRIS – шкала оценки инфекционного поражения лёгочной паренхимы
- СVVHF-NV – продленная вено-венозная гемофильтрация большого объёма
- СVVHF – продленная вено-венозная гемофильтрация

EAA – Endotoxin Activity Assay - анализ активности эндотоксина

Ig – Immunoglobulin - иммуноглобулин

IL – Interleukin – интерлейкин

Max – максимальное значение показателей

Mean – среднее значение

min – минимальное значение показателей

RIFLE-шкала определения степени почечной недостаточности

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

PCT – прокальцитонин

Pmean – среднее давление в дыхательных путях

Ppeak – пиковое давление в дыхательных путях

SAPS 3 – шкала оценки тяжести состояния и возможных прогнозов

SE – стандартная ошибка

SD – стандартное отклонение

SOFA – шкала оценки органной дисфункции при сепсисе

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

SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови

TLR – Toll-Like Receptor

TNF – Tumor necrosis factor – фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аблякимова Л. Х. Роль микробиологического контроля в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи //Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2014. – №. 1.
2. Аверьянов А. В. Сепсис: состояние проблемы и перспективы / А. В. Аверьянов, Б. Р. Гельфанд // Анналы хирургии. – 2010. – № 5. – С. 5–9.
3. Алексеев А. А., Крутиков М. Г., Яковлев В. П. Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение //М.: Вузовская книга. – 2010. – Т. 416.
4. Ватазин А. В. и др. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ СОРБЦИИ ЭНДОТОКСИНА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ СЕПСИСЕ //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – Т. 10. – №. 3. – С. 39-42.
5. Гельфанд Б. Р. и др. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. – 2004.
6. Гельфанд Б. Р. и др. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. – 2017.
7. Гендель Л. Л. и др. ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛОНОК ДЛЯ ЛПС-АДСОРБЦИИ" ТОКСИПАК" В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14. – №. 5.
8. Голубев А. М., Мороз В. В., Сундуков Д. В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома //Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8. – №. 4. – С. 13-21.
9. Грицан А. И. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР //Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61. – №. 1.

10. Громов, М. И. ЛПС-индуцированная активация иммунной системы при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Селективная ЛПС-сорбция / М. И. Громов, Л. П. Пивоварова, С. А. Шляпников // Инфекции в хирургии. – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 15–19.
11. Егиазарян М. И., Акопян Г. Р., Мусеян Л. А. Сравнение диагностической информативности современных классификаций сепсиса // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – №. 2. – С. 7-11.
12. Ермак И. М. Взаимодействие бактериальных липополисахаридов с белками и полисахаридами. Модификация физиологической активности липополисахаридов // Модификация физиологической активности липополисахаридов: дис. док. хим. наук. Владивосток. – 2006.
13. Зубрицкий В. Ф. и др. Диагностика и лечение синдрома внутрибрюшной гипертензии у больных абдоминальным сепсисом // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8. – №. 4. – С. 36-39.
14. Кассиль В. Л., Выжигина М. А., Свиридов С. В. Острый респираторный дистресс-синдром в современных представлениях об острой дыхательной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №. 2.
15. Киров М. Ю. Современные аспекты мониторинга гемодинамики в отделении анестезиологии и интенсивной терапии // Интенсивная терапия. – 2005. – №. 3. – С. 27-32.
16. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. - СПб.: Диалект, 2006. - 296 с.
17. Копицына М. Н. и др. Лиганды для селективного удаления бактериальных эндотоксинов грамотрицательных бактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – №. 3. – С. 115-126.
18. Кудрявцев А. Н. Выбор режима гемофильтрации как компонента интенсивной терапии тяжелого сепсиса : дис. – М, 2016.
19. Кулабухов В. В. Система транспорта кислорода у больных в критических состояниях (предпосылки к прогнозированию исхода болезни) : дис. – М, 2006.

20. Кулабухов В. В., Кудрявцев А. Н., Чижов А. Г. ВОЗМОЖНОСТИ СЕЛЕКТИВНОЙ СОРБЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ РАЗВИТИЯ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ //РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ. – С. 116.

21. Кулабухов В. В., Руднов В. А. Анализ соблюдения современной стратегии по ведению пациентов с сепсисом и профилактике инфекций на этапе интенсивной терапии. Результаты многоцентрового исследования //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12. – №. 2.

22. Кулабухов В. В., Чижов А. Г., Кудрявцев А. Н. Селективная липополисахаридная гемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии грамотрицательного сепсиса //Медицинский алфавит. – 2010. – Т. 3. – №. 12. – С. 60-66.

23. Логинов С.П., Громова Е.Г., Киселевский М.В., Кротенко Н.П., Должикова Ю.И., Власенко Р.Я., Кузнецова Л.С. Применение адсорбера липополисахарида у больных с септическим шоком //Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. –Т. 3. – С. 46–52.

24. Павлов Р. Е. Высокообъемная гемофильтрация в комплексной терапии септического шока : дис. – М, 2008.

25. Пивоварова Л. П. и др. ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛПС-СОРБЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ //Скорая медицинская помощь–2017. – 2017. – С. 108-109.

26. Плющ М. Г. и др. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах //Инфекции в хирургии. – 2011. – Т. 9. – №. 2. – С. 27-31.

27. Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты селективной липополисахаридной гемосорбции в терапии грамотрицательного сепсиса //www.sia-r.ru. – 2014. – С. 8.

28. Руднов В. А. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13. – №. 4. – С. 294-303.
29. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний //М.: Медицина. – 1988. – Т. 145. – С. 288.
30. Симбирцев А. С. Цитокины—новая система регуляции защитных реакций организма //Журнал «Цитокины и воспаление. – 2002. – №. 1. – С. 9-17.
31. Ушакова Н. Д., Шевченко А. Н., Четвериков М. В. Опыт применения селективной адсорбции эндотоксина с полимиксином В при хирургическом сепсисе у онкологических больных //Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 2. – №. 9. – С. 18-20.
32. Хорошилов С. Е. и др. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса //Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5. – №. 6. – С. 83.
33. Хорошилов С. Е., Никулин А. В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор) //Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13. – №. 5.
34. Шевченко Ю. Л. и др. Эндотелий-структурная основа системы кровообращения: история проблемы //Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. – 2011. – Т. 6. – №. 2.
35. Яковлев А. Ю. и др. ДИНАМИКА ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ВО ВРЕМЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ГЕМОСОРБЦИИ У БОЛЬНЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СЕПСИСОМ //Эфферентная терапия. – 2010. – Т. 16. – №. 2. – С. 19-21.
36. Яковлев А. Ю. и др. Новая технология селективной гемосорбции у больных с септическим шоком //Медицинский альманах. – 2015. – №. 3 (38).
37. Яковлев А. Ю. и др. Селективная ЛПС-сорбция у больных акушерским грамотрицательным сепсисом //Материалы IV Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии».–2011.

38. Яковлев С. В. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19. – №. 7-1. – С. 15-51.

39. Яковлев С. В. и др. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2016. – Т. 61. – №. 5-6.

40. Яковлева И. И. Экстракорпоральное очищение крови в патогенетической терапии сепсиса и септического шока // *Медицина—ВАК 14.00*. 37. – 2002.

41. Ярустовский М. Б. и др. Опыт применения селективной адсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом после открытых операций на сердце // *Анестезиология и реаниматология*. – 2014. – №. 3.

42. Ярустовский М. Б. и др. Экспресс-диагностика уровня эндотоксемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология*. – 2013. – №. 3.

43. Ярустовский М. Б. Современные методы детоксикации в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии // *Анналы хирургии*. – 2013. – №. 2.

44. Abe S. et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study // *Blood purification*. – 2010. – Т. 29. – №. 4. – С. 321-326.

45. Abe S. et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis // *Internal medicine*. – 2012. – Т. 51. – №. 12. – С. 1487-1491.

46. Adamik B. et al. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study // *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*. – 2015. – Т. 63. – №. 6. – С. 475-483.

47. Ala-Kokko T. I., Laurila J., Koskenkari J. A new endotoxin adsorber in septic shock: observational case series //Blood purification. – 2011. – T. 32. – №. 4. – C. 303-309.
48. Angus D. C. et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators //Intensive care medicine. – 2015. – T. 41. – №. 9. – C. 1549-1560.
49. Anspach F. B. Endotoxin removal by affinity sorbents //Journal of biochemical and biophysical methods. – 2001. – T. 49. – №. 1-3. – C. 665-681.
50. Anspach F. B., Hilbeck O. Removal of endotoxins by affinity sorbents //Journal of Chromatography A. – 1995. – T. 711. – №. 1. – C. 81-92.
51. Assadi F., Sharbaf F. Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy. – Springer, 2015.
52. Barie P. S. et al. Multiple organ dysfunction syndrome in critical surgical illness //Surgical infections. – 2009. – T. 10. – №. 5. – C. 369-377.
53. Bellomo R., Baldwin I., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapy for sepsis and systemic inflammation: its biological rationale //Contributions to nephrology. – 2001. – T. 132. – C. 367-374.
54. Bellomo R., Kellum J. A., Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria //Intensive care medicine. – 2007. – T. 33. – №. 3. – C. 409-413.
55. Berrios R. A. S. et al. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis //Journal of critical care. – 2014. – T. 29. – №. 4. – C. 495-499.
56. Bone R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis //Chest. – 1992. – T. 101. – №. 6. – C. 1644-1655.
57. Bone R. C. The pathogenesis of sepsis //Annals of internal medicine. – 1991. – T. 115. – №. 6. – C. 457-469.

58. Bone R. C., Grodzin C. J., Balk R. A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process //Chest. – 1997. – T. 112. – №. 1. – C. 235-244.
59. Brubaker S. W. et al. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective //Annual review of immunology. – 2015. – T. 33. – C. 257-290.
60. Brunet S. et al. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates //American journal of kidney diseases. – 1999. – T. 34. – №. 3. – C. 486-492.
61. Burdette S. D., Parillo M. A. Systemic Inflammatory Response Syndrome, 2009 //E Medicine. medscape. com/article168943. – 2016.
62. Cavaillon J. M. Exotoxins and endotoxins: Inducers of inflammatory cytokines //Toxicon. – 2018. – T. 149. – C. 45-53.
63. Chang T. et al. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis //Critical care medicine. – 2017. – T. 45. – №. 8. – C. e858.
64. Cinel I., Dellinger R. P. Advances in pathogenesis and management of sepsis //Current opinion in infectious diseases. – 2007. – T. 20. – №. 4. – C. 345-352.
65. Cinel I., Opal S. M. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer //Critical care medicine. – 2009. – T. 37. – №. 1. – C. 291-304.
66. Cohen J. et al. Sepsis: a roadmap for future research //The Lancet infectious diseases. – 2015. – T. 15. – №. 5. – C. 581-614.
67. Cruz D. N. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review //Critical Care. – 2007. – T. 11. – №. 2. – C. R47.
68. De Vriese A. S. et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients //Journal of the American Society of Nephrology. – 1999. – T. 10. – №. 4. – C. 846-853.
69. Delabranche X., Toti F., Meziani F. Are Microparticles Reliable Deleterious Effectors in Septic Coagulopathy? //Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. – C. 51-61.

70. Dellinger R. P. et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial //Jama. – 2018. – T. 320. – №. 14. – C. 1455-1463.
71. Dellinger R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 //Intensive care medicine. – 2008. – T. 34. – №. 1. – C. 17-60.
72. Di Carlo J. V., Alexander S. R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis //The International journal of artificial organs. – 2005. – T. 28. – №. 8. – C. 777-786.
73. Ding J. L., Ho B. Endotoxin detection—from limulus amebocyte lysate to recombinant factor C //Endotoxins: Structure, Function and Recognition. – Springer, Dordrecht, 2010. – C. 187-208.
74. Dullah E. C., Ongkudon C. M. Current trends in endotoxin detection and analysis of endotoxin–protein interactions //Critical reviews in biotechnology. – 2017. – T. 37. – №. 2. – C. 251-261.
75. Farnaud S., Evans R. W. Lactoferrin—a multifunctional protein with antimicrobial properties //Molecular immunology. – 2003. – T. 40. – №. 7. – C. 395-405.
76. Fartoukh M. et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2003. – T. 168. – №. 2. – C. 173-179.
77. Fleischmann C. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2016. – T. 193. – №. 3. – C. 259-272.
78. Glück T. Mortality from Severe Sepsis Decreasing in the US //Critical Care Medicine. – 2013. – T. 6. – C. 131.
79. Greenhalgh D. G. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population //Burns & trauma. – 2017. – T. 5. – №. 1. – C. 23.

80. Gullo A., Bianco N., Berlot G. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations //Critical care clinics. – 2006. – T. 22. – №. 3. – C. 489-501.
81. Hall M. J. et al. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. – 2011.
82. Heemskerk S. et al. Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients //Critical care medicine. – 2009. – T. 37. – №. 2. – C. 417-e1.
83. Honore P. M. et al. High volume hemofiltration and hybrid techniques in sepsis: new insights into the rationale //Neth J Crit Care. – 2007. – T. 11. – №. 2. – C. 239-242.
84. Honore P. M. et al. High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects //Blood purification. – 2009. – T. 28. – №. 1. – C. 1-11.
85. Honore P. M., Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research //The International journal of artificial organs. – 2004. – T. 27. – №. 12. – C. 1077-1082.
86. Honoré P. M., Matson J. R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level—the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock //Critical care medicine. – 2004. – T. 32. – №. 3. – C. 896-897.
87. Hoste E. A. J. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis //Critical care. – 2006. – T. 10. – №. 3. – C. R73.
88. Hotchkiss R. S., Karl I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis //New England Journal of Medicine. – 2003. – T. 348. – №. 2. – C. 138-150.
89. Iba T., Fowler L. Is polymyxin B-immobilized fiber column ineffective for septic shock? A discussion on the press release for EUPHRATES trial //Journal of intensive care. – 2017. – T. 5. – №. 1. – C. 40.

90. Ippagunta S. K. et al. Identification of Toll-like receptor signaling inhibitors based on selective activation of hierarchically acting signaling proteins //Sci. Signal. – 2018. – T. 11. – №. 543. – C. eaaq1077.
91. Kase Y., Sakamoto Y., Obata T. Lipid mediator adsorption with dialyser membrane in patients with septic shock //Critical Care. – 2009. – T. 13. – №. 1. – C. P289.
92. Kaukonen K. M. et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012 //Jama. – 2014. – T. 311. – №. 13. – C. 1308-1316.
93. Klein D. et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock //CRITICAL CARE MEDICINE. – 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA : LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2009. – T. 37. – №. 12. – C. A226-A226.
94. Klein D. J. et al. Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients //Shock. – 2007. – T. 28. – №. 5. – C. 524-529.
95. Kojika M. et al. Endotoxin Adsorption Therapy for Septic Shock Using Polymyxin B-Immobilized Fibers (PMX): Evaluation by High-sensitivity Endotoxin Assay and Measurement of the Cytokine Production Capacity //Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2006. – T. 10. – №. 1. – C. 12-18.
96. Kulabukhov V. V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis //Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 2008. – T. 52. – №. 7. – C. 1024-1025.
97. Kulabukhov V. V., Kudryavtsev A. N., Chizhov A. G. Estimation of efficacy early selective LPS sorption in patients with septic shock //Critical Care. – 2012. – T. 16. – №. 3. – C. P75.
98. Kulabukhov V., Chizhov A. The use of a novel technique for adsorption of lipopolysaccharide in combined therapy of patients with severe gram negative sepsis. P78 //Sepsis. – 2008.

99. Kumar G. et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007) //Chest. – 2011. – T. 140. – №. 5. – C. 1223-1231.
100. Kushi H. et al. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation //Critical Care. – 2005. – T. 9. – №. 6. – C. R653.
101. Kwa A. L., Tam V. H., Falagas M. E. Polymyxins: a review of the current status including recent developments //Ann Acad Med Singapore. – 2008. – T. 37. – №. 10. – C. 870-883.
102. Lagu T. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007 //Critical care medicine. – 2012. – T. 40. – №. 3. – C. 754-761.
103. Lever A., Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis //Bmj. – 2007. – T. 335. – №. 7625. – C. 879-883.
104. Lowry S. F. Human endotoxemia: a model for mechanistic insight and therapeutic targeting //Shock. – 2005. – T. 24. – C. 94-100.
105. Ma G. et al. Recognition and inactivation of LPS by lipophorin particles //Developmental & Comparative Immunology. – 2006. – T. 30. – №. 7. – C. 619-626.
106. Magalhães P. O. et al. Methods of endotoxin removal from biological preparations: a review //J Pharm Pharm Sci. – 2007. – T. 10. – №. 3. – C. 388-404.
107. Mainous M. R. et al. The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation? //Shock (Augusta, Ga.). – 1995. – T. 4. – №. 3. – C. 193-199.
108. Marshall J. C. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study //Journal of Infectious Diseases. – 2004. – T. 190. – №. 3. – C. 527-534.
109. Marshall J. C. et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000 //Critical care medicine. – 2003. – T. 31. – №. 5. – C. 1560-1567.
110. Marshall J. C., Reinhart K. Biomarkers of sepsis //Critical care medicine. – 2009. – T. 37. – №. 7. – C. 2290-2298.

111. Marshall J. C., Walker P. M., Dellinger R. P. The Role of Endotoxin in Septic Shock—Reply //Jama. – 2019. – T. 321. – №. 9. – C. 903-903.
112. Matsumoto N. et al. Interleukin-8 induces an elevation in the endotoxin activity assay (EAA) level: does the EAA truly measure the endotoxin level? //Journal of Infection and Chemotherapy. – 2013. – T. 19. – №. 5. – C. 825-832.
113. Matsuura M. Structural modifications of bacterial lipopolysaccharide that facilitate gram-negative bacteria evasion of host innate immunity //Frontiers in immunology. – 2013. – T. 4. – C. 109.
114. Meisner M. Procalcitonin-biochemistry and clinical diagnosis. – Bremen : UNI-MED-Verlag, 2010.
115. Michard F. et al. A new and simple definition for acute lung injury //Critical care medicine. – 2012. – T. 40. – №. 3. – C. 1004-1006.
116. Mitaka C. et al. A longer duration of polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion improves pulmonary oxygenation in patients with septic shock //Shock. – 2009. – T. 32. – №. 5. – C. 478-483.
117. Moreno R. P. et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission //Intensive care medicine. – 2005. – T. 31. – №. 10. – C. 1345-1355.
118. Mortola J. P., Maskrey M. Metabolism, temperature, and ventilation //Comprehensive Physiology. – 2011. – T. 1. – №. 4. – C. 1679-1709.
119. Munford R. S. Endotoxemia—menace, marker, or mistake? //Journal of leukocyte biology. – 2016. – T. 100. – №. 4. – C. 687-698.
120. MUÑOZ M. et al. Preoperative anemia in elective cardiac surgery: prevalence, risk factors, and influence on postoperative outcome //Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2010. – T. 11. – №. 2. – C. 47-56.
121. Murakami M. et al. Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for septic shock after cardiac surgery //Circulation Journal. – 2009. – C. 0902250280-0902250280.

122. Opal S. M. et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial //Jama. – 2013. – T. 309. – №. 11. – C. 1154-1162.
123. Petsch D., Anspach F. B. Endotoxin removal from protein solutions //Journal of biotechnology. – 2000. – T. 76. – №. 2-3. – C. 97-119.
124. Pierrakos C., Vincent J. L. Sepsis biomarkers: a review //Critical care. – 2010. – T. 14. – №. 1. – C. R15.
125. Pinto T. J. A., Kaneko T. M., Pinto A. F. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. – 2015.
126. Płóciennikowska A. et al. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling //Cellular and molecular life sciences. – 2015. – T. 72. – №. 3. – C. 557-581.
127. Polat G. et al. Sepsis and septic shock: current treatment strategies and new approaches //The Eurasian journal of medicine. – 2017. – T. 49. – №. 1. – C. 53.
128. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review //Virulence. – 2014. – T. 5. – №. 1. – C. 213-218.
129. Reddy A. J. et al. Lactic acidosis: clinical implications and management strategies //Cleve Clin J Med. – 2015. – T. 82. – №. 9. – C. 615-624.
130. Rhee C., Gohil S., Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care—reasons for caution //New England Journal of Medicine. – 2014. – T. 370. – №. 18. – C. 1673-1676.
131. Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 //Intensive care medicine. – 2017. – T. 43. – №. 3. – C. 304-377.
132. Ricci Z. et al. Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion //Critical Care. – 2006. – T. 10. – №. 2. – C. R67.
133. Riedermann N. C., Murray H., Kellum J. A. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill //Nat. Med. – 2003. – T. 9. – №. 5. – C. 517-524.

134. Romaschin A. D. et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence //Journal of immunological methods. – 1998. – Т. 212. – №. 2. – С. 169-185.
135. Ronco C. et al. Achievements and new directions in continuous renal replacement therapies //New horizons (Baltimore, Md.). – 1995. – Т. 3. – №. 4. – С. 708-716.
136. Ronco C. et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial //The Lancet. – 2000. – Т. 356. – №. 9223. – С. 26-30.
137. Ronco C., Piccinni P., Rosner M. H. (ed.). Endotoxemia and endotoxin shock: Disease, diagnosis and therapy. – Karger Medical and Scientific Publishers, 2010. – Т. 167.
138. Rossaint J., Zarbock A. Pathogenesis of multiple organ failure in sepsis //Critical Reviews™ in Immunology. – 2015. – Т. 35. – №. 4. Или Yao Y. M. et al. Pathophysiological aspects of sepsis: an overview //Sepsis. – Humana Press, New York, NY, 2015. – С. 5-15.
139. Sevitt S. Death after burning //Medicine, Science and the Law. – 1966. – Т. 6. – №. 1. – С. 36-44.
140. Shankar-Hari M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) //Jama. – 2016. – Т. 315. – №. 8. – С. 775-787.
141. Shimizu T. et al. Diagnostic potential of endotoxin scattering photometry for sepsis and septic shock //Shock. – 2013. – Т. 40. – №. 6. – С. 504-511.
142. Shimizu T. et al. Direct hemoperfusion with polymyxin-B-immobilized fiber columns improves septic hypotension and reduces inflammatory mediators in septic patients with colorectal perforation //Langenbeck's archives of surgery. – 2009. – Т. 394. – №. 2. – С. 303.
143. Shimokawa K. et al. Adsorption of various antimicrobial agents to endotoxin removal polymyxin-B immobilized fiber (Toraymyxin®) //Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2012. – Т. 90. – С. 58-61.

144. Shimokawa K. et al. Adsorption of various antimicrobial agents to endotoxin removal polymyxin-B immobilized fiber (Toraymyxin®). Part 2: Adsorption of two drugs to Toraymyxin PMX-20R cartridges //Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2013. – T. 101. – C. 350-352.
145. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin) //Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2003. – T. 7. – №. 1. – C. 108-114.
146. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) //Jama. – 2016. – T. 315. – №. 8. – C. 801-810.
147. Sprung C. L. et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study //Intensive care medicine. – 2006. – T. 32. – №. 3. – C. 421-427.
148. Sridharan P., Chamberlain R. S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? //Surgical infections. – 2013. – T. 14. – №. 6. – C. 489-511.
149. Surbatovic M. et al. Cytokine profile in severe Gram-positive and Gram-negative abdominal sepsis //Scientific reports. – 2015. – T. 5. – C. 11355.
150. Szederjesi J. et al. An evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic and prognostic biomarkers of severe sepsis //The Journal of Critical Care Medicine. – 2015. – T. 1. – №. 4. – C. 147-153.
151. Takahashi G. et al. Changes in serum S100A12 and sRAGE associated with improvement of the PaO₂/FiO₂ ratio following PMX-DHP therapy for postoperative septic shock //European Surgical Research. – 2011. – T. 47. – №. 3. – C. 135-140.
152. Takeyama N. et al. Time to initiation of treatment with polymyxin B cartridge hemoperfusion in septic shock patients //Blood purification. – 2012. – T. 33. – №. 4. – C. 252-256.
153. Tani T. et al. Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin B-immobilized fiber cartridge //Endotoxemia and Endotoxin Shock. – Karger Publishers, 2010. – T. 167. – C. 35-44.

154. Tsushima K. et al. Effects of PMX-DHP treatment for patients with directly induced acute respiratory distress syndrome //Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2007. – T. 11. – №. 2. – C. 138-145.
155. Van Amersfoort E. S., Van Berkel T. J. C., Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock //Clinical microbiology reviews. – 2003. – T. 16. – №. 3. – C. 379-414.
156. Vincent J. L. et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection //Shock. – 2005. – T. 23. – №. 5. – C. 400-405.
157. Vincent J. L. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit //The lancet Respiratory medicine. – 2014. – T. 2. – №. 5. – C. 380-386.
158. Vincent J. L. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units //Jama. – 2009. – T. 302. – №. 21. – C. 2323-2329.
159. Vincent J. L. et al. Sepsis definitions: time for change //Lancet (London, England). – 2013. – T. 381. – №. 9868. – C. 774.
160. Vincent J. L. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study //Critical care medicine. – 1998. – T. 26. – №. 11. – C. 1793-1800.
161. Vincent J. L., Martin G. S., Levy M. M. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis //Critical care. – 2016. – T. 20. – №. 1. – C. 210.
162. Yaroustovsky M. et al. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis //Critical Care. – 2008. – T. 12. – №. 2. – C. P455.
163. Zambon M. et al. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster //Journal of critical care. – 2008. – T. 23. – №. 4. – C. 455-460.
164. Zhou F. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials //Critical care medicine. – 2013. – T. 41. – №. 9. – C. 2209.