На правах рукописи

Буров

Александр Ильич

КОМБИНИРОВАННАЯ МЕТОДИКА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Савин Иван Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Клыпа Татьяна Валерьевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учереждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Академии постдипломного образования

Ушакова Наталья Дмитриевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учереждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач анестезиолог-реаниматолог

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «____»_____2022 года в ___ часов ___ минут на заседании диссертационного совета ДСУ _____ при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, дом 2 и на сайте https://www.med.ru/.

Автореферат разослан «___»_____2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета доктор медицинских наук **Никода Владимир Владимирович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время сепсис остается ведущей причиной летальности у пациентов в ОРИТ (Seymour C.W., 2016). Его наиболее тяжелой формой является септический шок, летальность при котором достигает 37-42% и не имеет существенной тенденции к снижению (Quenot J.P., 2013; Vincent J.L., 2019).

Одним из методов, используемых в составе комплексной интенсивной терапии пациентов с септическим шоком, является экстракорпоральная детоксикация (ЭД) (Peng Z., 2010; Hu G., 2014). На данный момент предложен ряд методик ЭД, которые могут быть рассмотрены в качестве дополнительной опции терапии у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Все предложенные методики имеют патофизиологическое обоснование, связанное с удалением из кровотока субстанций, способствующих повреждению тканей и прогрессированию септического шока (Pinsky M.R., 2012), однако их применение не входит в современные протоколы по ведению пациентов с сепсисом и септическим шоком при отсутствии острого почечного повреждения (Rhodes A., 2016; Seymour C.W., 2016).

Подобные результаты могут быть связаны с тем, что в подавляющем большинстве исследований оценивалось применение изолированной продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) со стандартными мембранами. Тем не менее, данные современной литературы указывают на высокую эффективность иных методик, например, ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной емкостью, гемосорбции или комбинированной экстракорпоральной детоксикации (КЭД) (Ярустовский М.Б. 2014; Zhou F., 2013). Проведение данных процедур у пациентов с септическим шоком может способствовать стабилизации параметров гемодинамики, регрессу тяжести мультиорганной дисфункции (МОД), а также метаболических нарушений (Zhou F., 2013).

Современные исследования у пациентов общего реанимационного профиля показали, что использование гемосорбции или КЭД может способствовать снижению летальности при септическом шоке (Cruz D.N., 2009; Zhou F., 2013).

Доказано, что выброс цитокинов в системный кровоток является одним из ключевых патофизиологических механизмов при септическом шоке (Suntharalingam G., 2006). Гемосорбция позволяет более быстро и эффективно удалять различные медиаторы воспаления из кровотока в сравнении с традиционными методиками ПЗПТ (Bracht H., 2014; Hetz H., 2014; David S., 2017). Кроме того, применение ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной емкостью также может способствовать эффективной элиминации медиаторов воспаления из системного кровотока (Shiga H., 2014; Doi K., 2017).

У пациентов после плановых нейрохирургических вмешательств развитие сепсиса отмечено в 1,35% случаев, при черепно-мозговой травме – в 3,3% случаев (Anderson, D., 2020; Zhang J, 2020). Основной причиной нарастания неврологического дефицита при развитии сепсиса является повреждение гематоэнцефалического барьера на фоне выброса цитокинов в системный кровоток (Das M., 2012; Bellaver B., 2018). Таким образом, можно предположить, что применение эффективных методик ЭД может быть целесообразным у данной категории пациентов в связи с возможностью быстрого снижения концентрации различных медиаторов воспаления в крови.

Степень разработанности. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили исследований, оценивающих эффективность применения комбинированных методов ЭД при септическом шоке у пациентов нейрохирургического профиля. Кроме того, в настоящее время представлены лишь единичные публикации по применению изолированной ПЗПТ у пациентов с первичным повреждением головного мозга при септическом шоке и их выводы противоречивы.

Цель исследования. Сравнить эффективность и безопасность методик экстракорпоральной детоксикации в составе комплексной интенсивной терапии у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов нейрохирургического профиля с сепсисом и септическим шоком в ретроспективном исследовании.
2. Определить эффективность и безопасность изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком в проспективном исследовании.
3. Оценить эффективность и безопасность комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком в проспективном исследовании.
4. Сравнить комбинированную методику экстракорпоральной детоксикации и изолированную продленную заместительную почечную терапию с позиции эффективности и безопасности у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.
5. Разработать алгоритм применения методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.

Новизна исследования. Впервые в России было выполнено подробное описание когорты нейрохирургических пациентов с сепсисом и септическим шоком, которым проводилась ПЗПТ. Была оценена эффективность и безопасность изолированной ПЗПТ с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью у данной группы пациентов. Оригинальным было применение КЭД у пациентов, перенесших нейрохирургические вмешательства.

Впервые было выполнено сравнение обеих методик по ряду параметров эффективности и безопасности. В работе было оценено влияние комплексной интенсивной терапии сепсиса и септического шока с применением процедур ЭД на неврологический статус. Впервые был разработан алгоритм применения методик ЭД при лечении пациентов с септическим шоком после нейрохирургических вмешательств, основанный как на данных проспективной и ретроспективной части исследования, так и на основании имеющихся данных литературы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты проведенного исследования дополняют представление о возможности применения методик ЭД при септическом шоке. Определение эффективности исследуемых методик ЭД позволило выявить преимущества каждой из них у когорты пациентов после нейрохирургических вмешательств. Полученные результаты исследования показали безопасность обеих методик у данной группы пациентов и позволили включить их в структуру алгоритма интенсивной терапии септического шока, что подчеркивает клиническую значимость данной работы.

Методология и методы исследования. Исследование выполнено на базе ОРИТ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ и носит смешанный ретроспективно-проспективный характер. Двадцати семи пациентам с сепсисом и септическим шоком были выполнены процедуры ЭД. Проводилась оценка динамики потребности в вазопрессорной поддержке, тяжести Мультиорганной дисфункции (МОД) по шкале SOFA, оценка по Шкале комы Глазго (ШКГ) и FOUR. Кроме того, осуществлялась оценка динамики уровня лактата, прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного протеина (СРП), общего билирубина и альбумина в крови. Всем пациентам была проведена оценка длительности вазопрессорной поддержки и ПЗПТ, а также уровень 7-, 28-дневной и госпитальной летальности. В исследовании применялись дескриптивные, системно-структурные, статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированная экстракорпоральная детоксикация является эффективной и безопасной методикой и может быть применена у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.
2. Изолированная продленная заместительная почечная терапия является эффективной и безопасной методикой у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.

3. Комбинированная экстракорпоральная детоксикация имеет ряд преимуществ над изолированной продленной заместительной почечной терапией у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.
4. Применение методик экстракорпоральной детоксикации способствует восстановлению сознания и устойчивого бодрствования у ряда пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.

Степень достоверности и апробация результатов. Исследование выполнено на значительной выборке пациентов, используемые современные методы анализа соответствуют поставленным в работе целям и задачам.

Полученные результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на Всероссийской конференции с международным участием "Беломорский симпозиум VIII" (Архангельск, 2019), V Московском городском Съезде анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2020), XXII Всероссийской конференции с международным участием "Жизнеобеспечение при критических состояниях" (Москва, 2020), Европейском конгрессе 25th International Symposium on Infections in the Critically Ill Patient (Барселона, Испания, 2020), XIX Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2021), конференции, посвященной памяти акад. А. А. Бунятяна (Москва, 2021).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол № 1-21 от 4 июня 2021 года.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 статьи в медицинских периодических изданиях, все из них в российских рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций научных результатов, 1 статья – в зарубежном рецензируемом журнале, а также 10 тезисов - в материалах всероссийских и зарубежных конференций.

Текст диссертации изложен на 140 страницах машинописного текста и иллюстрирован 28 рисунками и 41 таблицей. Диссертация состоит из введения,

четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 164 работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Исследование выполнено на базе ОРИТ НМИЦ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и носит смешанный ретроспективно-проспективный характер.

Дизайн ретроспективного исследования: пилотное исследование эффективности и безопасности; включены пациенты за 2011-2019 г.

Дизайн проспективного исследования: пилотное рандомизированное слепое когортное исследование эффективности и безопасности. Данная работа представляет собой проспективной исследование, проведённое на базе отделения реанимации НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, как часть рандомизированного клинического исследования NEUROCOMB (NCT04152174). Включены пациенты за 2018-2021 г.

Ретроспективное исследование

Критерии включения: диагноз «сепсис» или «септический шок», определенный по критериям Sepsis-II и Sepsis-III, для пациентов, госпитализированных до или после 2016 г. соответственно; наличие первичного повреждения головного мозга; пребывание в ОРИТ после нейрохирургического вмешательства; инвазивный мониторинг гемодинамики; инфузия норадреналина (НА) в дозе > 0,1 мкг/кг/мин или использование двух вазопрессоров; проведение процедуры ПЗПТ.

Критерии невключения: возраст <18 лет, беременность.

Проспективное исследование

Критерии включения: диагноз «септический шок», определенный по критериям Sepsis-III; наличие первичного повреждения головного мозга, пребывание в ОРИТ после нейрохирургического вмешательства; 4 балла и выше по шкале комы Глазго; инвазивный мониторинг гемодинамики; инфузия НА в

дозе >0,1 мкг/кг/мин или использование двух вазопрессоров; диагностирован шок длительностью не более 24 часов.

Критерии невключения: возраст <18 лет, беременность.

Протокол ретроспективного исследования. Пациентам проводилась заместительная почечная терапия в режиме продленной вено-венозной гемофильтрации (CVVHF) или продленной вено-венозной гемодиафильтрации (CVVHDF).

Перед началом процедуры, а также через 24, 48 и 72 часа после начала процедуры была определена доза НА и других вазопрессоров. Проводилась оценка по шкалам SOFA, Шкале комы Глазго (ШКГ) и FOUR перед началом процедуры, а также через 24, 48 и 72 часа после начала процедуры.

Перед началом процедуры, а также через 24, 48 и 72 часа после начала процедуры осуществлялся забор крови для выполнения биохимического исследования (общий билирубин, альбумин), исследования кислотно-щелочного состояния (КЩС) и определения уровня лабораторных маркеров воспаления (ПКТ, СРП). Осуществлялась оценка длительности ПЗПТ и вазопрессорной поддержки, уровня 7-, 28-дневной и госпитальной летальности, а также длительности пребывания в стационаре.

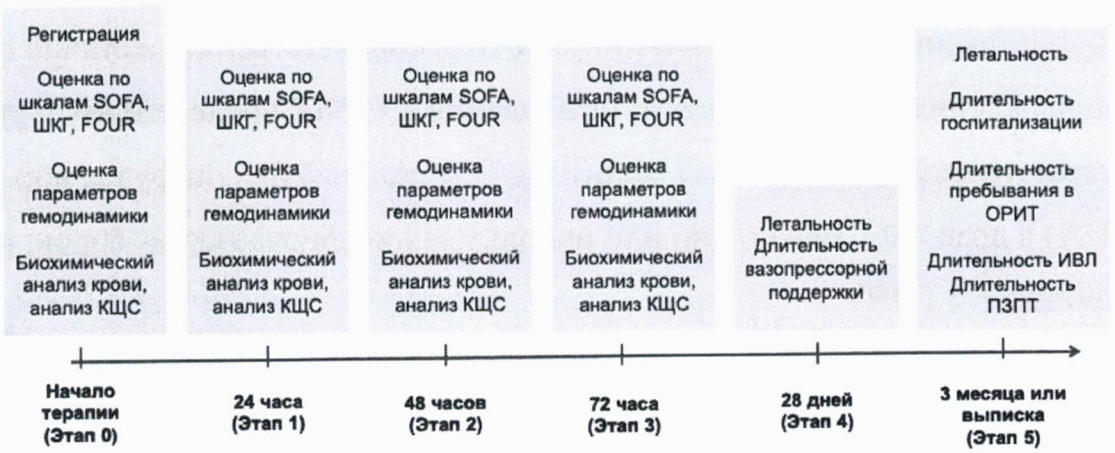


Рис 1. Дизайн ретроспективного исследования.

Протокол проспективного исследования. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Пациентам контрольной группы (n=5) проводилась ПЗПТ в режиме CVVHDF. Пациентам основной группы (n=6) ЭД

проводилась с использованием комбинации ПЗПТ в режиме CVVHDF с гемосорбцией с использованием устройства Cytosorb (сорбция медиаторов воспаления).

Перед началом процедуры, а также через 6, 12, 24, 48 и 72 часа после начала процедуры была определена доза НА и других вазопрессоров. Проводилась оценка по шкалам SOFA, ШКГ и FOUR перед началом процедуры, а также через 24, 48 и 72 часа после начала процедуры.

Перед началом процедуры, а также через 6, 12, 24, 48 и 72 часа после начала процедуры осуществлялся забор крови для выполнения биохимического исследования (общий билирубин, альбумин), иммунологического исследования (интерлейкин 6 (ИЛ 6)), КЩС исследования (уровень лактата артериальной крови, артерио-венозная разница pCO2) и определения уровня лабораторных маркеров воспаления (ПКТ, СРП).

Осуществлялась оценка длительности ПЗПТ и вазопрессорной поддержки, уровня 7-, 28-дневной и госпитальной летальности, а также длительности пребывания в ОРИТ и стационаре.

Рис 2. Дизайн проспективного исследования.

Как в ретроспективном, так и в проспективном исследовании, факт выхода из септического шока определялся при снижении дозы НА <0,2 мкг/кг/мин и нормализации уровня лактата в крови (< 2 ммоль/л).

Характеристика обследуемых групп

Ретроспективно были собраны данные о пациентах после нейрохирургических вмешательств, поступивших в ОРИТ в 2011-2019 гг. Согласно критериям включения в ретроспективное исследование было включено 16 пациентов с сепсисом и септическим шоком, которым проводилась ПЗПТ. У всех пациентов, включенных в исследование, стандартная интенсивная терапия сепсиса и септического шока в течение 4 и более часов от момента постановки диагноза оказалась малоэффективной, что проявлялось нарастанием потребности в вазопрессорной поддержке (доза НА свыше 0,1 мкг/кг/мин или использование нескольких вазопрессорных препаратов), а также эскалацией МОД (SOFA≥ 6 баллов).

Проспективно были собраны данные о пациентах после нейрохирургических вмешательств, поступивших в ОРИТ в 2018-2021 гг. Согласно критериям включения в проспективное исследование было включено 11 пациентов. У всех пациентов, включенных в исследование, стандартная интенсивная терапия септического шока в течение 4 и более часов от момента постановки диагноза оказалась малоэффективной, что проявлялось нарастанием потребности в вазопрессорной поддержке (доза НА свыше 0,1 мкг/кг/мин или использование нескольких вазопрессорных препаратов), а также эскалацией МОД (SOFA≥ 9 баллов).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS. Для каждого показателя была проведена проверка распределения. Для выявления отличий между группами пациентов использовались критерии сравнения.

Для анализа применялись непараметрические критерии. Для описания когорты пациентов были рассчитаны медианы и интерквартильный размах (первый, третий квартиль) для всех показателей. Для оценки значимости изменений показателей во времени использовались ранговые критерии сравнения: критерий Уилкоксона для парных сравнений и критерий Фридмана для множественных сравнений. Изменение считалось достоверным, если $p< 0,05$.

Для сравнения двух групп использовался критерий Манна-Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности изолированной ПЗПТ по данным ретроспективного исследования.

На фоне интенсивной терапии септического шока с применением процедуры ПЗПТ отмечалась положительная динамика состояния пациентов в виде регресса тяжести МОД и метаболических нарушений, а также снижения потребности в вазопрессорной поддержке. Из септического шока было выведено 15/16 пациентов (93,8%).

При детальной оценке динамики по клиническим и лабораторным параметрам получен ряд статистически значимых изменений. На фоне процедуры было отмечено уменьшение количества баллов по шкале SOFA с 12 [10;13] баллов до 11,5 [8,25; 12] баллов через 24 часа ($p<0.05$), до 11 [8;12] баллов - через 48 часов ($p<0.05$), до 10 [6.75;12.25] - через 72 часа после начала процедуры ($p<0.05$). При множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым (рис.№3). Изменение уровня лактата артериальной крови было статистически незначимым (рис.№4).

На фоне процедуры было отмечено повышение уровня ПКТ к 24 часу от начала процедуры до 29.27 [5.06;93.18] нг/мл ($p<0.05$). К 48 часу после начала процедуры отмечалось снижение уровня ПКТ до 22.35 [6.13;45.82] нг/мл ($p>0.05$); к 72 часу – до 6.44 [2.6;21.36] нг/мл ($p<0.05$). При множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым (рис.№5). На фоне процедуры было отмечено снижение уровня СРП в крови со 129,8 [75.9;223.56] мг/л до 125.3 [70.88;184.46] мг/л через 24 часа ($p>0.05$), до 89.1 [40.85;118.5] мг/л - через 48 часов ($p>0.05$), до 64.2 [24.2;99.4] мг/л - через 72 часа после начала процедуры ($p<0.05$). При

множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым (рис.№6).

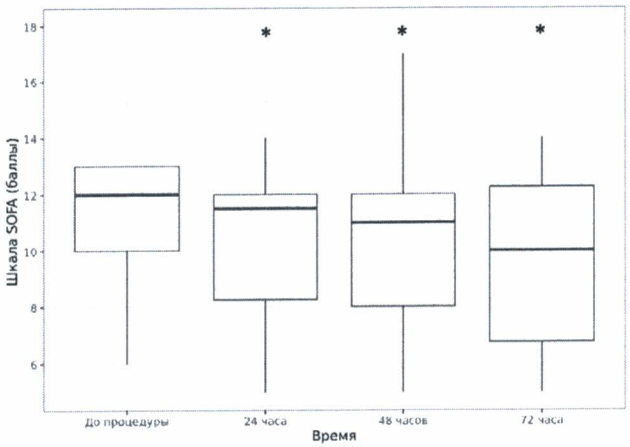


Рис 3. Динамика МОД по шкале SOFA
* p < 0,05 по критерию Уилкоксона

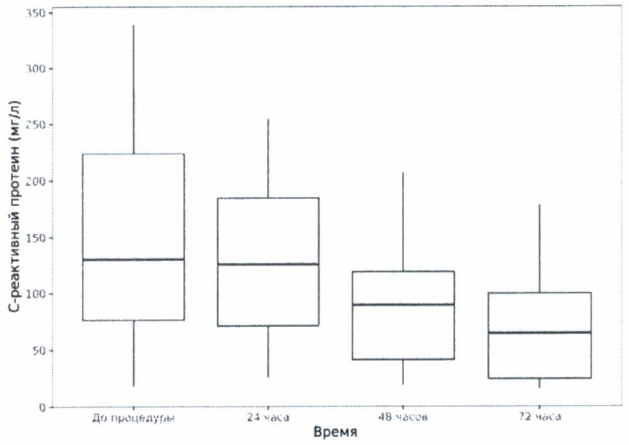


Рис 4. Динамика уровня лактата в крови
p > 0,05 по критерию Уилкоксона

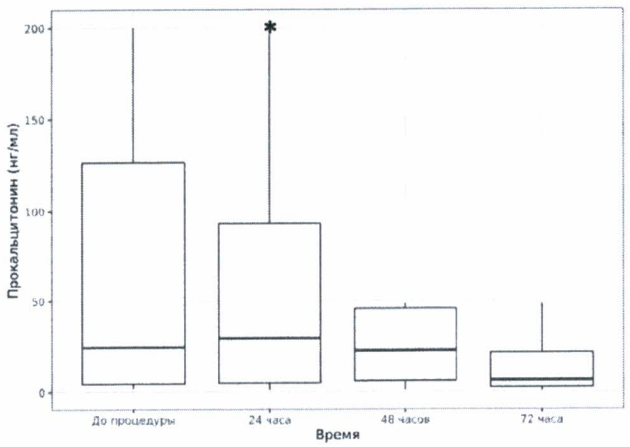


Рис 5. Динамика уровня ПКТ в крови
* p < 0,05 по критерию Уилкоксона

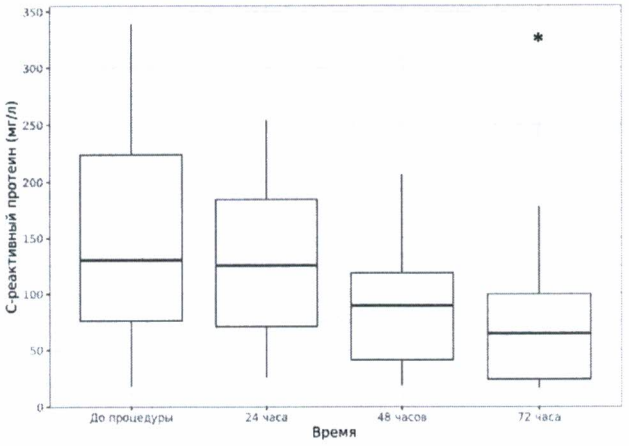


Рис 6. Динамика уровня СРП в крови
* p < 0,05 по критерию Уилкоксона

Оценка эффективности изолированной ПЗПТ по данным проспективного исследования (контрольная группа).

На фоне интенсивной терапии септического шока с применением процедуры ПЗПТ отмечалась положительная динамика состояния пациентов в виде регресса тяжести МОД и метаболических нарушений, а также снижения потребности в вазопрессорной поддержке. Из септического шока было выведено 3/5 пациентов (60%).

При детальной оценке динамики по клиническим и лабораторным параметрам получен ряд статистически значимых изменений. На фоне процедуры было отмечено незначимое снижение дозы НА с 0.55 [0.34;0.63]

мкг/кг/мин до 0,11 [0.05;0.13] мкг/кг/мин через 24 часа (p>0.05), до 0,05 [0;0.13] мкг/кг/мин - через 48 часов после начала процедуры (p>0.05); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым (рис №7). Дополнительно было отмечено незначимое снижение уровня лактата с 4.7 [2.1;7.6] ммоль/л до 1,9 [1.4;2.3] ммоль/л через 24 часа (p>0.05), до 2,7 [1.6;3.9] ммоль/л - через 48 часов (p>0.05), до 2,4 [2.1;3] ммоль/л - через 72 часа после начала процедуры (p>0.05); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым (рис №8).

Изменение тяжести МОД по шкале SOFA было статистически незначимым (рис №9). Кроме того, изменение уровня ПКТ, СРП и ИЛ 6 в крови было статистически незначимым (рис №10).

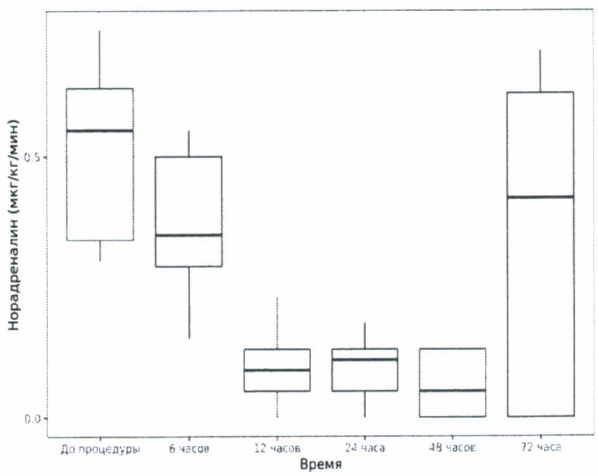


Рис 7. Динамика дозы НА
p < 0,05 по критерию Фридмана

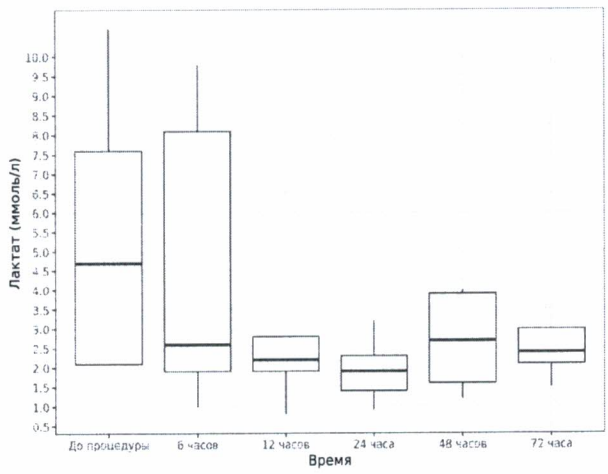
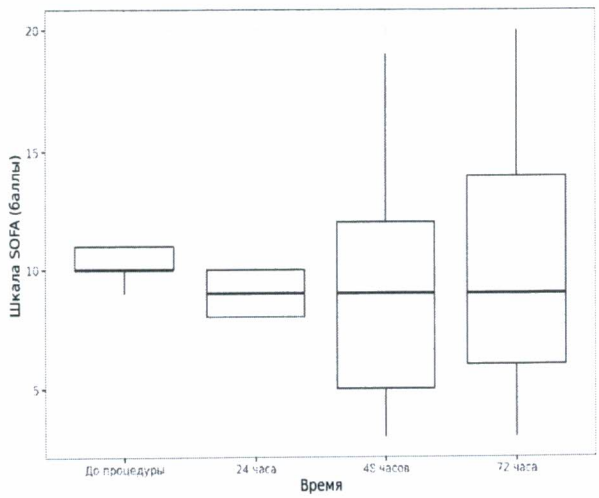


Рис 8. Динамика уровня лактата в крови
p < 0,05 по критерию Фридмана



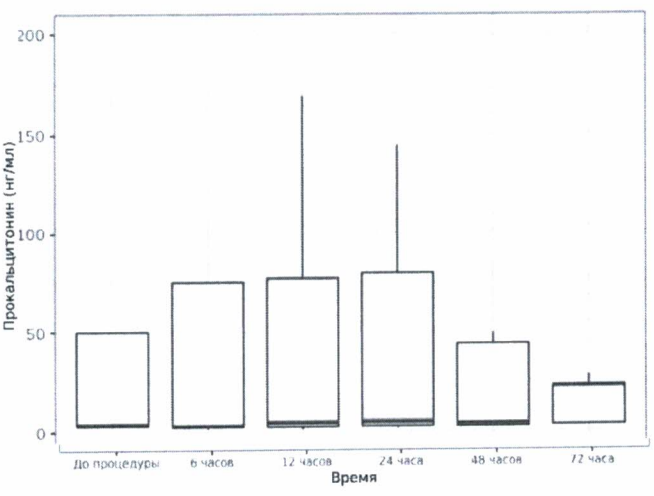


Рис 9. Динамика МОД по шкале SOFA
$p > 0,05$ по критерию Фридмана

Рис 10. Динамика уровня ПКТ в крови
$p > 0,05$ по критерию Фридмана

Оценка эффективности комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации (основная группа).

На фоне интенсивной терапии септического шока с применением процедуры КЭД отмечалась положительная динамика состояния пациентов в виде регресса тяжести МОД и метаболических нарушений, а также снижения потребности в вазопрессорной поддержке. Из септического шока было выведено 4/6 пациентов (67%). При детальной оценке динамики по клиническим и лабораторным параметрам получен ряд статистически значимых изменений.

На фоне процедуры было отмечено снижение количества баллов по шкале SOFA с 14 [11-18] до 11 [4-17] баллов через 24 часа ($p<0.05$), до 9 [5-15] баллов - через 48 часов ($p>0.05$), до 9 [4-18] баллов - через 72 часа после начала процедуры ($p>0.05$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым (рис №11).

На фоне процедуры было отмечено снижение дозы НА с 0,89 [0,58; 1,79] мкг/кг/мин до 0,19 [0,07; 1,79] мкг/кг/мин через 24 часа ($p>0.05$), до 0,15 [0,00; 0,99] мкг/кг/мин - через 48 часов ($p>0.05$), до 0,16 [0,00; 2,30] мкг/кг/мин - через 72 часа после начала процедуры ($p>0.05$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически не значимым (рис №12). Одновременно со снижением потребности в вазопрессорной поддержке отмечалось снижение уровня лактата в крови с 3,25 [2,00; 9,65] ммоль/л до 2,05 [1,63; 7,45] ммоль/л через 24 часа ($p<0.05$), до 1,80 [1,10; 5,25] ммоль/л - через 72 часа после начала процедуры ($p>0.05$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым (рис №13).

На фоне процедуры было отмечено снижение уровня ПКТ с 97.77 [27.6;184.88] нг/мл до 25.93 [8.95;66.05] нг/мл через 24 часа ($p<0.05$), до 25.01 [21.44;74.5] нг/мл - через 48 часов ($p>0.05$) и до 22.8 [9.2;56.66] нг/мл - через 72 часа после начала процедуры ($p>0.05$); при множественном сравнении всех

временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым (рис №14). Кроме того, было отмечено снижение уровня ИЛ 6 с 896 [154,25;3247,25] пг/мл до 80.5 [37;279.7] нг/мл через 24 часа ($p<0.05$) и до 23 [21;23] нг/мл - через 48 часов после начала процедуры ($p>0.05$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым (рис №15).

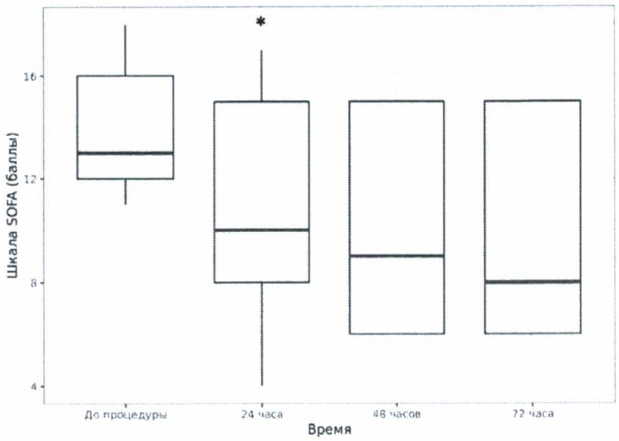


Рис 11. Динамика МОД по шкале SOFA

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

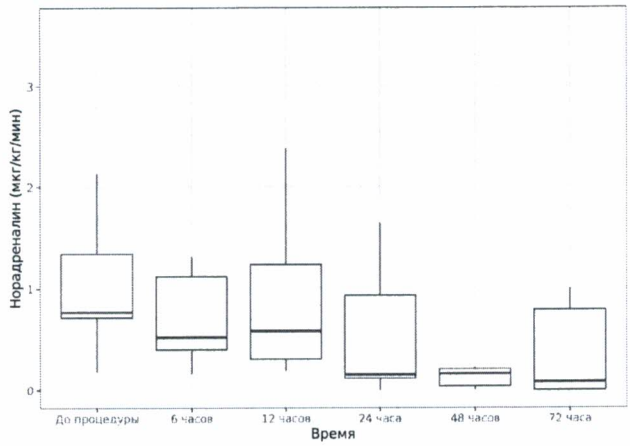


Рис 12. Динамика дозы НА

$p > 0,05$ по критерию Уилкоксона

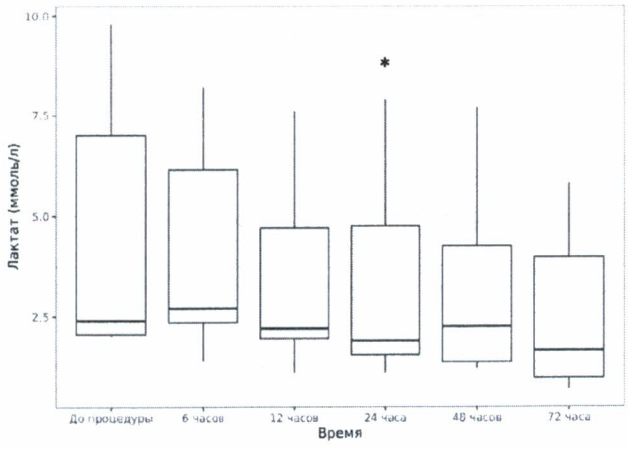


Рис 13. Динамика уровня лактата в крови

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

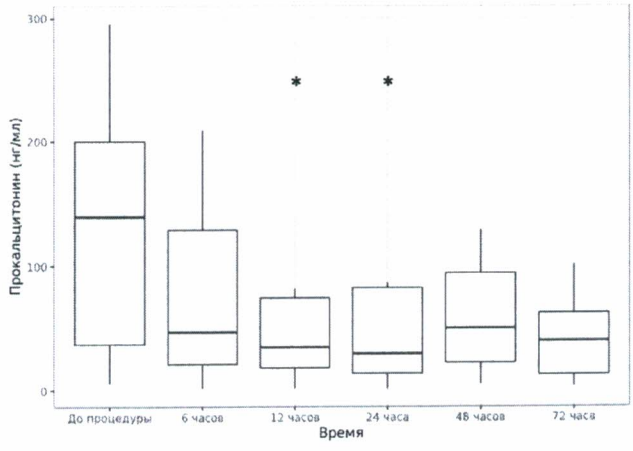


Рис 14. Динамика уровня ПКТ в крови

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

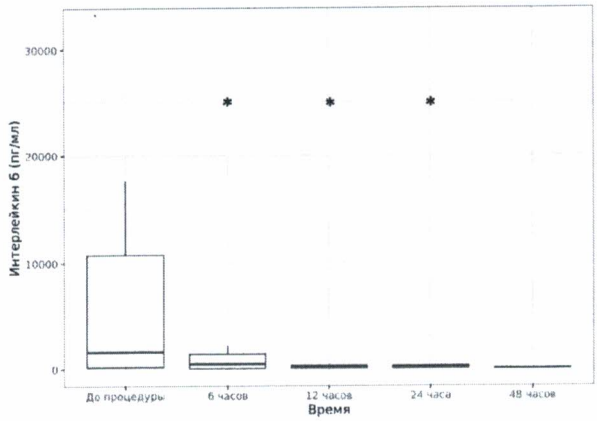
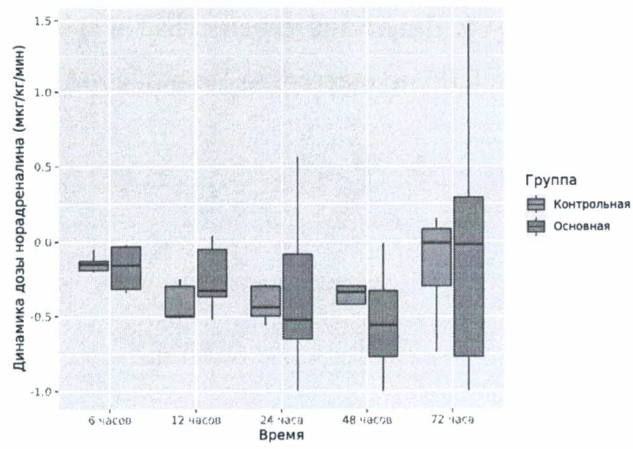


Рис 15. Динамика уровня ИЛ 6 в крови

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Сравнение эффективности комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации и изолированной ПЗПТ (основная и контрольная группа проспективного исследования)

Динамика дозы НА между основной и контрольной группами статистически значимо не отличалась. Через 12 часов после начала процедуры отмечалось большее снижении дозы НА в контрольной группе по сравнению с основной. Тем не менее, к 24 и 48 часу от начала процедуры отмечалось большее снижение дозы НА в основной группе по сравнению с контрольной (рис №16). Динамика тяжести МОД по шкале SOFA между основной и контрольной группами статистически значимо не отличалась. На всех трех оцениваемых точках исследования отмечалась большее снижение количества баллов по шкале SOFA в основной группе по сравнению с контрольной с наиболее близким к достоверному различием между группами через 48 часов после начала процедур (рис №17).



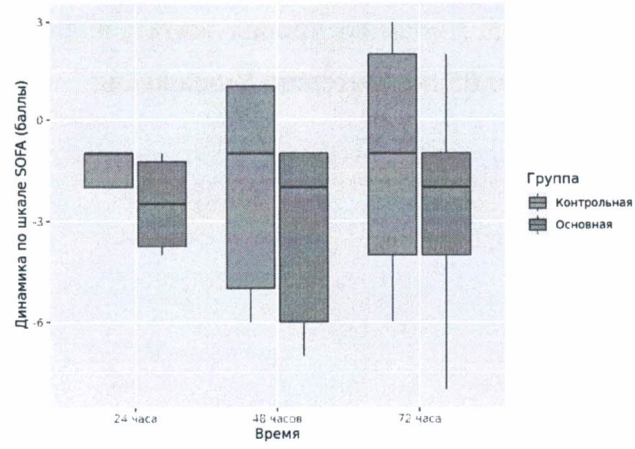


Рис 16. Сравнение динамики дозы норадреналина в двух группах в разных временных точках исследования $p > 0,05$ по критерию Манна-Уитни

Рис 17. Сравнение динамики МОД по шкале SOFA в двух группах в разных временных точках исследования $p > 0,05$ по критерию Манна-Уитни

Снижение уровня ПКТ было статистически значимо большим в основной группе по сравнению с контрольной через 6, 12 и 24 часа после начала процедур (рис №18).

Динамика уровня ИЛ 6 и СРП между основной и контрольной группами значимо не отличалась. На всех трех оцениваемых точках исследования отмечалась большее снижение уровня ИЛ 6 и СРП в основной группе по сравнению с контрольной с наиболее близким к достоверному различием между группами через 24 часа для ИЛ 6 и через 48 часов для СРП (рис №19 и 20).

Динамика уровня общего билирубина между основной и контрольной группами статистически значимо не отличалась. На всех оцениваемых точках исследования отмечалась большее снижение уровня общего билирубина в основной группе по сравнению с контрольной с наиболее близким к достоверному различием между группами через 12 часов после начала процедур (рис №21).

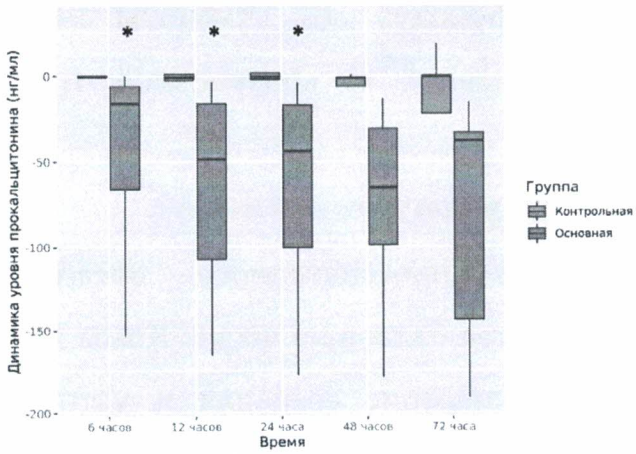


Рис 18. Сравнение динамики ПКТ в двух группах в разных временных точках исследования

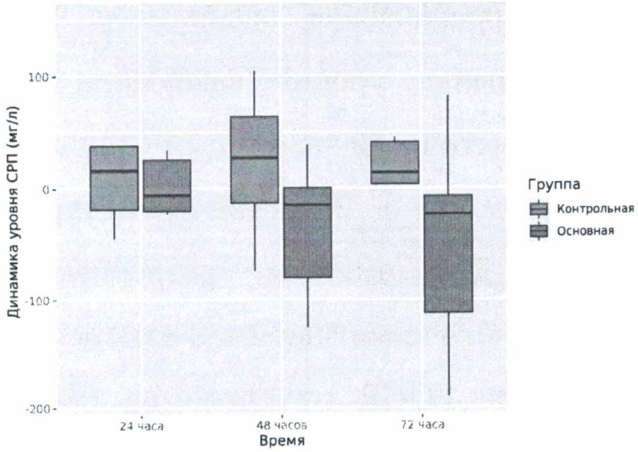


Рис 19. Сравнение динамики СРП в двух группах в разных временных точках исследования

* p < 0,05 по критерию Манна-Уитни

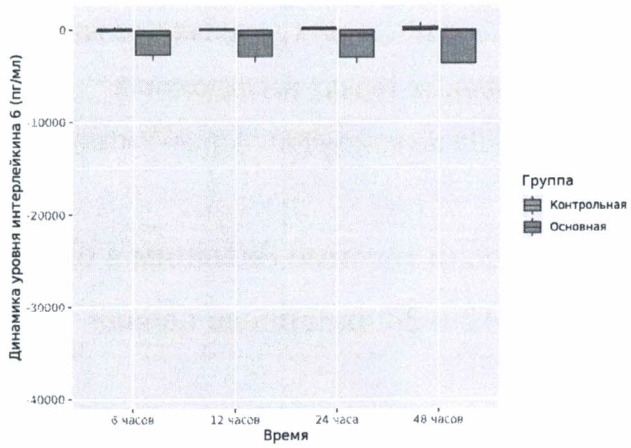


Рис 20. Сравнение динамики ИЛ 6 в двух группах в разных временных точках исследования p > 0,05 по критерию Манна-Уитни

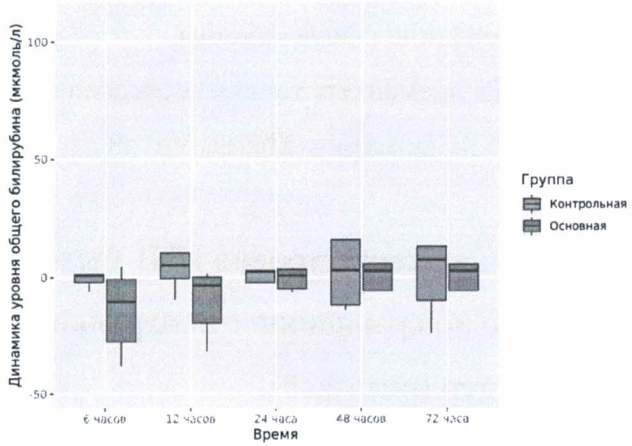


Рис 21. Сравнение динамики общего билирубина в двух группах в разных временных точках исследования p > 0,05 по критерию Манна-Уитни

Сравнение безопасности комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации и изолированной ПЗПТ

В проведенном исследовании подтверждена безопасность обеих методик ЭД. В обеих группах на фоне процедур не было отмечено статистически значимого снижения уровня альбумина в крови во всех оцениваемых точках. Эпизоды гипотензии, соответствующие началу процедур ЭД, не отмечались ни у одного пациента в проспективном исследовании. Интракраниальные геморрагические осложнения на фоне процедур ЭД отмечены не были. Динамика уровня альбумина между основной и контрольной группами статистически значимо не отличалась.

Влияние процедур ЭД на неврологический статус

По данным ретроспективного и просепктивного исследования статистически значимое изменение количества баллов по шкале Комы Глазго и шкале FOUR отмечено не было. Восстановление сознания и устойчивого бодрствования было отмечено у 2 пациентов (33%) в основной группе по данным проспективного исследования и у 4 пациентов (18%) на фоне изолированной ПЗПТ по данным ретроспективного и проспективного исследования. Следует

отметить, что данное изменение было отмечено параллельно со стабилизацией параметров гемодинамики и имело устойчивый характер у всех пациентов.

Алгоритм применения методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком

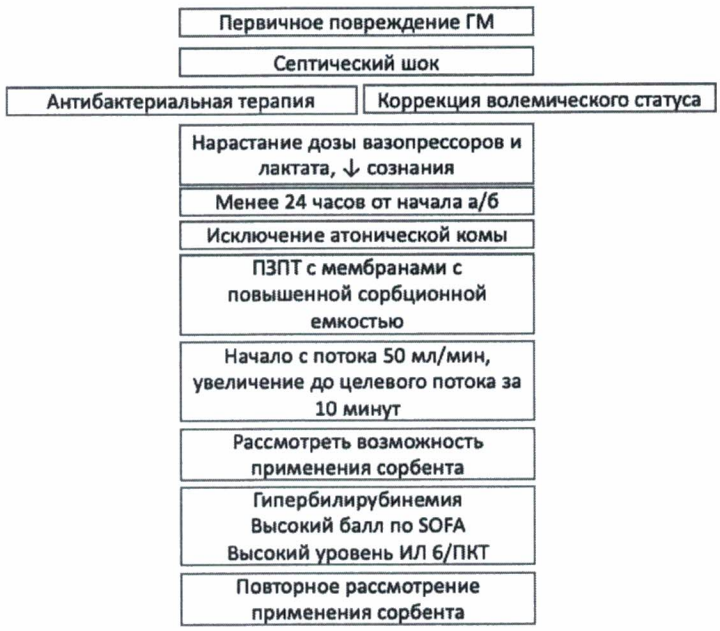


Рис №22. Алгоритм принятия решения о применении процедур экстракорпоральной детоксикации у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком

Выводы

1. Комбинированная экстракорпоральная детоксикация является эффективной у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком, что подтверждается снижением тяжести полиорганной недостаточности по шкале SOFA и уровня лактата артериальной крови через 24 часа, а также снижением уровня маркеров воспаления в крови (прокальцитонина - через 12 и 24 часа; интрелейкина 6 - через 6, 12, 24 часа после начала процедуры).
2. Комбинированная экстракорпоральная детоксикация является безопасной, что подтверждается сохранением стабильного уровня альбумина в крови, а также отсутствием геморрагических осложнений в течение 48 часов после начала процедуры.
3. Изолированная продленная заместительная почечная терапия является эффективной у пациентов после нейрохирургических вмешательств с

сепсисом и септическим шоком по данным ретроспективного исследования, что подтверждается снижением тяжести полиорганной недостаточности по шкале SOFA через 24, 48 и 72 часа, а также прокальцитонина и С-реактивного протеина через 72 часа после начала процедуры, а также по данным проспективного исследования, что подтверждается снижением уровня лактата артериальной крови и потребности в вазопрессорной поддержке норадреналином.

4. Изолированная продленная заместительная почечная терапия является безопасной по данным ретроспективной и проспективной части исследования, что подтверждается сохранением стабильного уровня альбумина в крови, а также отсутствием геморрагических осложнений в течение 48 часов после начала процедуры.
5. Комбинированная экстракорпоральная детоксикация показала преимущество над изолированной продленной заместительной почечной терапией в виде большего снижения уровня прокальцитонина в крови через 6, 12 и 24 часа после начала процедуры.
6. Восстановление сознания и устойчивого бодрствования наблюдалось у 33% пациентов, которым проводилась комбинированная экстракорпоральная детоксикация, и у 19% пациентов, которым проводилась изолированная продленная заместительная почечная терапия.

Практические рекомендации

1. Процедуры экстракорпоральной детоксикации целесообразно начинать не позднее 24 часов от момента диагностики септического шока и начала антибактериальной терапии;
2. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации можно рассмотреть у всех пациентов с септическим шоком после нейрохирургических вмешательств, отдавая предпочтение пациентам с тяжелой полиорганной недостаточностью, гипербилирубинемией, а также с наличием гиперцитокинемии и высокого уровня прокальцитонина в крови;

3. При проведении комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с выраженной гипербилирубинемией и положительной динамикой в виде снижения уровня общего билирубина в крови в течение первых 6-12 часов оправдана ранняя (через 12 или 24 часа) замена сорбента;
4. Нарастание уровня прокальцитонина в крови через 12 и 24 часа после начала комбинированной экстракорпоральной детоксикации можно рассматривать как показание для коррекции антибактериальной терапии и/или необходимости поиска и санации дополнительных источников инфекции;
5. Для пациентов с первичным повреждением головного мозга и стремительным нарастанием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики на фоне септического шока при проведении продленной заместительной почечной терапии рационально рассмотреть применение мембран с повышенной сорбционной емкостью, позволяющих ускорить и увеличить эффективность элиминации медиаторов воспаления из системного кровотока;
6. Для пациентов с первичным повреждением головного мозга в качестве дополнительного параметра эффективности интенсивной терапии септического шока с применением методик экстракорпоральной детоксикации может быть рассмотрено восстановление сознания и устойчивого бодрствования на фоне процедуры;
7. Начало процедуры продленной заместительной почечной терапии следует проводить с применением ступенчатого повышения потока крови (начало с потока крови 50 мл/мин с последующим увеличением до целевого 150-200 мл/мин в течение 10 минут), обеспечивающего дополнительную безопасность;
8. Усугубление тромбоцитопении на фоне процедур экстракорпоральной детоксикации следует рассматривать как проявление сепсис-ассоциированной коагулопатии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Буров А.И.** Observational case series: six neurosurgical patients with septic shock demonstrating clinical improvement after a combination of standard care and blood purification / **A.I. Burov**, T.A. Abramov, N.S. Kostritca et al. // Eur J Med Res – 2021. – С. 26 -151.

2. **Буров А.И.** Продленная заместительная почечная терапия с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком. / **А.И. Буров**, Т.А. Абрамов, Н.В. Курдюмова и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 48-56.

3. Данилов Г.В. Управление данными в клинических исследованиях: опыт НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. / Г.В. Данилов, М.А. Шифрин, **А.И. Буров** и др. // Врач и информационные технологии. — 2020. —№ 1. — С. 6–14

4. **Буров А.И.** Комплексная интенсивная терапия с применением комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации у пациентки с септическим шоком после нейрохирургического вмешательства / **А.И. Буров**, Т.А. Абрамов, Н.В. Курдюмова, И.А. Савин // Анестезиология и реаниматология. — 2019. —№ 5. — С. 81–87

5. **Буров А.И.** Сравнение эффективности комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации и изолированной ПЗПТ у нейрохирургических пациентов с септическим шоком / **А.И. Буров**, Т.А. Абрамов, Д.С. Коротков и др. // Материалы XII Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». — Москва, Россия, 2021.

6. **Буров А.И.** Применение комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком / **А.И. Буров**, Т.А. Абрамов, Д.С. Коротков, Н.С. Кострица, И.А. Савин // Материалы XXII Всероссийской конференции с международным участием Жизнеобеспечение при критических состояниях. — ФГБНУ ФНКЦ РР Москва, 2020.

7. **Буров А.И.** Combined extracorporeal blood purification in neurosurgical patients:

a case series / **A.I. Burov** // 25th International Symposium on Infections in the Critically Ill Patient 2020. — Барселона, Испания, 2020

Список сокращений и условных обозначений:

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВЧД – внутричерепное давление

СРП – С -реактивный протеин

ГМ – головной мозг

ИЛ – интерлейкин

КЭД – комбинированная экстракорпоральная детоксикация

КЩС – кислотно-щелочное состояние

МОД – мультиорганная дисфункция

НА – норадреналин

ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия

ПКТ – прокальцитонин

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ШКГ – Шкала Комы Глазго

SOFA – Sepsis-related organ failure assessment score (англ.) - шкала оценки сепсис-обусловленной органной недостаточности

CVVHDF – Continuous venovenous hemodiafiltration (англ.) - продленная вено-венозная гемодиафильтрация