

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ
ИМ. АКАД. Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Буров
Александр Ильич

**Комбинированная методика экстракорпоральной детоксикации у
пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком**

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Савин Иван Анатольевич

Москва - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИК ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Понятие и эпидемиология сепсиса и септического шока	10
1.2 Иммунологический статус и выброс медиаторов воспаления у пациентов с сепсисом и септическим шоком	12
1.3. Патопфизиология нарушения параметров гемодинамики и развития МОД и мониторинг гемодинамики при септическом шоке.....	18
1.4 Специфика сепсиса и септического шока у пациентов с первичным повреждением головного мозга.....	23
1.5 Применение методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов с септическим шоком	24
1.6 Применение методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов с первичным повреждением головного мозга	43
1.7 Заключение	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Дизайн и общий объем исследования	46
2.2 Критерии включения, невключения и исключения	46
2.3 Характеристика обследуемых групп	47
2.4 Методика проведения исследования	51
2.5 Протокол исследования	53
2.6 Статистическая обработка данных	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	63
3.1 Оценка эффективности и безопасности изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов нейрохирургического профиля с сепсисом и септическим шоком в ретроспективном исследовании	63
3.2 Оценка эффективности и безопасности изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком в проспективном исследовании	72

3.3 Оценка эффективности и безопасности комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком в проспективном исследовании	82
3.4 Сравнение комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации и изолированной продленной заместительной почечной терапии с позиции эффективности у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.....	91
3.5 Сравнение комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации и изолированной продленной заместительной почечной терапию с позиции безопасности у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.....	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	100
4.1 Оценка эффективности и безопасности изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов нейрохирургического профиля с сепсисом и септическим шоком	101
4.2 Оценка эффективности и безопасности комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации.....	105
4.3 Сравнение эффективности обеих методик экстракорпоральной детоксикации	107
4.4 Сравнение безопасности обеих методик экстракорпоральной детоксикации	110
4.5 Влияние процедур экстракорпоральной детоксикации на неврологический статус	111
4.6 Разработка алгоритма применения методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком	112
Заключение	119
Выводы	120
Практические рекомендации.....	121
Список сокращений и условных обозначений:.....	124
Список литературы:	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования. В настоящее время сепсис остается ведущей причиной летальности у пациентов в ОРИТ [133]. Его наиболее тяжелой формой является септический шок, летальность при котором достигает 37-42% и не имеет существенной тенденции к снижению [120, 150].

Одним из методов, используемых в составе комплексной интенсивной терапии пациентов с септическим шоком, является экстракорпоральная детоксикация (ЭД) [66, 111]. 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 [115], однако их применение не входит в современные протоколы по ведению пациентов с сепсисом и септическим шоком при отсутствии острого почечного повреждения [123] [129].

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) [156, 164]. Проведение данных процедур у пациентов с септическим шоком может способствовать стабилизации параметров гемодинамики, регрессу тяжести мультиорганной дисфункции (МОД), а также метаболических нарушений [164].

Современные исследования у пациентов общего реанимационного профиля показали, что использование гемосорбции или КЭД может способствовать снижению летальности при септическом шоке [36,164].

Доказано, что выброс цитокинов в системный кровоток является одним из ключевых патофизиологических механизмов при септическом шоке [140]. Гемосорбция позволяет более быстро и эффективно удалять различные медиаторы воспаления из кровотока в сравнении с традиционными методиками ПЗПТ [29, 42, 62]. Кроме того, применение ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной емкостью также может способствовать эффективной элиминации медиаторов воспаления из системного кровотока [47,136].

У пациентов после плановых нейрохирургических вмешательств развитие сепсиса отмечено в 1,35% случаев, при черепно-мозговой травме – в 3,3% случаев [16, 153]. Основной причиной нарастания неврологического дефицита при развитии сепсиса является повреждение гематоэнцефалического барьера на фоне выброса цитокинов в системный кровоток [26, 38]. 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 уровни 7-, 28-дневная и госпитальная летальность. 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. Бунятына (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.

Объем и структура диссертации

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.

ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИТК ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Понятие и эпидемиология сепсиса и септического шока

Согласно консенсусу Sepsis-3, сепсис – это жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная неадекватным ответом организма на инфекцию [137].

По данным ВОЗ, в 2017 году в мире было зарегистрировано 48,9 миллионов случаев сепсиса и 11 миллионов летальных исходов, связанных с сепсисом, что составляет 20% от общей смертности [153]. Летальность от сепсиса с 1990 по 2017 год сократилась на 52,8%, но всё ещё остаётся высокой (22,5% по результатам масштабного исследования, проведённого в 2017 году; 12,1-37,8% по данным других исследований) [121, 129]. Несмотря на то, что, согласно данным многих авторов, в последние десятилетия число случаев сепсиса возрастает, а летальность снижается, данные результаты могут быть не вполне корректными в связи с изменениями критериев и совершенствованием диагностических возможностей. Таким образом, включение в когорту пациентов с сепсисом менее тяжёлых пациентов ведёт к увеличению заболеваемости и снижению летальности. Эпидемиологические данные, полученные с использованием подхода, опирающегося не на установленный диагноз сепсиса, а на клинические данные, содержащиеся в электронных историях болезней, говорит о том, что как заболеваемость, так и летальность от сепсиса в течение последнего десятилетия остаётся стабильной [121].

В исследовании Daviaud и соавт. было включено 543 пациента со средним возрастом 66 ± 15 лет и высокой долей (67%) сопутствующих заболеваний. Летальность в ОРИТ и госпитальная летальность составила 37,2 и 45% соответственно, 32% летальных исходов были ранними (до 3 суток от момента постановки диагноза сепсис) [40].

Согласно российским данным, госпитальная летальность при сепсисе варьирует от 30,6% до 80,4%. Особенности этиологии сепсиса на территории РФ заключаются в росте частоты встречаемости таких возбудителей, как полирезистантные *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. [12].

Септический шок является наиболее тяжёлой формой сепсиса и характеризуется развитием артериальной гипотензии, нарушением тканевой перфузии и повышением уровня лактата в крови [123]. При развитии септического шока летальность выше, чем при сепсисе. В метаанализ Вауер и соавт. было включено 173 исследования по сепсису и септическому шоку различной этиологии, проведённые с 2009 по 2019 год в странах Европы, Северной Америки и Австралии. 30-дневная летальность в общей когорте пациентов с сепсисом и при септическом шоке составила 24,4% и 34,7% соответственно. 90-дневная летальность в общей когорте пациентов с сепсисом и при септическом шоке составила 32,2% и 38,5% соответственно [25].

Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign, сепсис и септический шок являются критическим состоянием, терапия при котором должна быть начата немедленно после постановки диагноза. Ключевыми элементами терапии сепсиса являются контроль источника инфекции, антибактериальная и инфузионная терапия [123].

Даже своевременная корректная интенсивная терапия не всегда оказывается достаточной для предотвращения необратимого поражения различных органов, что и приводит к летальному исходу. Таким образом, поиск более эффективных патогенетических методов терапии сепсиса и септического шока является на данный момент актуальной задачей. Большое распространение получили различные экстракорпоральные методы удаления

медиаторов воспаления, однако, их место в терапии септического шока до настоящего момента остаётся неясным.

1.2 Иммунологический статус и выброс медиаторов воспаления у пациентов с сепсисом и септическим шоком

SEPSIS-3 заставил рассмотреть патофизиологию сепсиса в первую очередь, как сепсис-индуцированную иммунную дисфункцию, которая может проявляться гиперовоспалением или иммуносупрессией и является ключевым механизмом развития полиорганной недостаточности, а значит, причиной летальности [137].

Ранее (согласно SEPSIS-2) в определение сепсиса обязательно входило понятие синдрома системной воспалительной реакции (system inflammatory response syndrome – SIRS) [82]. SIRS считался основным патофизиологическим звеном сепсиса и причиной развития полиорганной недостаточности. Bone сформулировал понятие синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа (compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARS). Данный синдром был определен как неспособность иммунных клеток реагировать на выделение липополисахарида из-за гиперпродукции противовоспалительных цитокинов, что приводит к развитию стойкой иммуносупрессии [27]. Davenport и соавт. было показано, что при поступлении в ОПИТ 41% пациентов с сепсисом имеют иммуносупрессию. В той же работе приводятся данные о генетической обусловленности того или иного ответа иммунной системы на инфекцию [39].

Согласно современным представлениям, иммунная дисфункция при сепсисе имеет фазовое течение [30, 65]. На начальном этапе наблюдается гиперовоспаление, характеризующееся «цитокиновым штормом», что может быть причиной ранней летальности [6]. На более позднем этапе развивается иммуносупрессия. В случае, если иммуносупрессия носит компенсаторный характер, исход часто оказывается благоприятным. Но в некоторых случаях

может развиться стойкая иммуносупрессия, вплоть до состояния, называемого «паралич иммунной системы». Паралич иммунной системы характеризуется гибелью всех классов иммунных клеток по механизму апоптоза [141] и может быть причиной поздней летальности [20]. Даже после разрешения сепсиса иммунная дисфункция может сохраняться и быть причиной тяжёлых рецидивирующих инфекций [101, 151]. При этом недостаточность компенсации гипервоспаления приводит к его персистированию и эскалации полиорганной недостаточности. Таким образом, благоприятный исход при сепсисе возможен только при адекватном балансе системной воспалительной реакции и компенсаторной иммуносупрессии. Важно отметить также тот факт, что изменения иммунной системы, включая повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, а также их дисбаланс у пациентов в отделениях реанимации отмечается раньше, чем клинические проявления сепсиса, что подчёркивает ключевую роль иммунной дисфункции в патогенезе данного состояния [2].

По некоторым данным, течение сепсиса по типу преобладания гипервоспаления, с развитием «цитокинового шторма», приводящего к органной дисфункции, чаще встречается у молодых пациентов без хронических заболеваний. При наличии длительно текущих хронических заболеваний воспалительный ответ обычно оказывается недостаточно сильным, чтобы вызвать органную дисфункцию, и в её патогенезе наиболее значимым оказываются нейроэндокринный и коагуляционный компоненты. В таких ситуациях иммуносупрессия может быть основной причиной летальных исходов при сепсисе и септическом шоке [105].

Механизмы, лежащие в основе иммунной дисфункции при сепсисе, до сих пор остаются предметом изучения. Иммунный ответ принято разделять на две составляющие: врождённый и адаптивный иммунитет. Активация врожденного иммунитета осуществляется за счёт наличия на лейкоцитах

рецепторов распознавания образов (PRR), которые распознают микробные компоненты (патоген-ассоциированные молекулярные структуры [PAMPs]) и молекулы, высвободившиеся из поврежденных тканей (связанные с повреждением молекулярные структуры [DAMPs]) [141].

К PAMP относятся различные фрагменты микроорганизмов: липополисахарид (ЛПС), бактериальная ДНК, фрагменты клеточных стенок, флагеллин липопотеины. [32]. К DAMP относятся фрагменты клеток организма хозяина, которые в норме не попадают в системный кровоток (или попадают в небольших количествах): свободный гемоглобин, митохондриальная ДНК, ядерные негистоновые белки, в том числе, белок высокоподвижной группы В (HMGB), маркер нейронального повреждения S100. В ответ на появление в кровотоке PAMP и DAMP начинается выработка и секреция различных медиаторов воспаления. Медиаторы воспаления делятся на две группы: вырабатываемые в печени и в иммунных клетках. Медиаторы, образующиеся в клетках иммунитета, в свою очередь, делятся на вновь синтезируемые и медиаторы секреторных гранул [77]. Вероятно, наибольшее значение в патогенезе септического шока среди данных медиаторов воспаления, играют цитокины, к которым относятся про- и противовоспалительные интерлейкины (ИЛ), а также TNF- α .

Таблица 1. Медиаторы воспаления, задействованные в патогенезе септического шока

Происхождение	Группа медиаторов	
Иммунные клетки	Вновь синтезируемые	Простагландины, лейкотриены, факторы, активирующие тромбоциты, активные формы кислорода, оксид азота (NO), цитокины (ИЛ, TNF- α)
	Медиаторы секреторных гранул	Гистамин, серотонин, лизосомальные ферменты
Печень	Связанные с активацией фактора Хагемана	Брадикинин, факторы коагуляции и фибринолиза
	Система	Компоненты системы комплемента,

	комплемента	включая мембраноатакующий комплекс
--	-------------	------------------------------------

PRR могут быть как мембраносвязанными, так и цитоплазматическими, в зависимости от их ориентации на клетке или внутри клетки, и включают toll-подобные рецепторы (TLR), нуклеотидсвязывающие домены олигомеризации (NOD-), подобные рецепторам (NLR) и C- рецепторы лектинового типа (CLR) [20, 101]. Ключевыми клетками-участниками врождённого иммунитета являются моноциты, макрофаги, нейтрофилы. Адаптивный иммунитет заключается в целенаправленной активации Т- и В-лимфоцитов за счёт их взаимодействия с антиген-презентирующими клетками [46].

Несмотря на то, что с острой воспалительной реакцией обычно связывают в первую очередь врождённый иммунитет [46], исследования показали, что в развитии иммунной дисфункции при сепсисе задействованы как врождённый, так и приобретённый иммунитет [154]. Для понимания патогенеза иммунной дисфункции необходимо отметить, что разрешение воспаления является не пассивным процессом прекращения провоспалительных реакций, а активным запрограммированным ответом. Эффективное разрешение воспалительного ответа в тканях требует одновременного рекрутирования и дифференцировки макрофагов для прекращения рекрутирования гранулоцитов. Это способствует удалению воспалительных клеток и фрагментов ткани, восстанавливая тканевого гомеостаза. Следовательно, разумно предположить, что чрезмерное воспаление у пациентов после сепсиса может, по крайней мере частично, быть вызвано дисфункциональным разрешением воспаления, а иммуносупрессия – гиперактивацией этого пути [46].

Основные механизмы иммуносупрессии при сепсисе включают дисбаланс цитокинов, апоптоз иммунных клеток, нарушение эффекторной

функции Т-клеток, истощение пула Т-клеток, нарушение презентации антигена, толерантность к эндотоксину, изменение фенотипа моноцитов и нейтрофилов, активация миелоидных супрессорных клеток (MDSCs) [139, 140], а также истощения пула иммунных клеток, в первую очередь, лимфоцитов и макрофагов [5].

Моноциты пациентов с сепсисом, как правило, характеризуются сниженной экспрессией провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-12; с другой стороны, экспрессия противовоспалительных медиаторов, таких как антагонист рецептора IL-1 и IL-10 остаётся в пределах норма либо усиливается [46]. Ключевым механизмом снижения выработки провоспалительный цитокинов является инактивация транскрипционного фактора NF- κ B [128]. Такое противовоспалительное состояние моноцитов может быть связано со снижением экспрессии толл-подобных трансмембранных рецепторов (TLR). Atalan et al показали, что у пациентов с тяжёлым сепсисом и иммуносупрессией наблюдалось значимое снижение экспрессии TLR9 [21].

Дифференцировка Gr1+CD11b⁺ миелоидных предшественников в MDSCs связана с миелоид-ассоциированным белком S100A9. Экспрессия и ядерная локализация этого белка в миелоидных предшественниках поддерживается постоянным воздействием как ИЛ-6, так и ИЛ-10. Таким образом в случае развития противовоспалительного состояния через ИЛ-10 происходит активация MDSCs, что, в свою очередь усугубляет противовоспалительный фон и приводит в итоге к состоянию иммуносупрессии [23].

Patel et al. показали важность дисрегуляции переключения фенотипа нейтрофилов в развитии иммунной дисфункции при сепсисе. Известно, что нейтрофильные ловушки являются первичным и важным звеном врождённого иммунитета. Было показано, что при тяжёлом сепсисе и

септическом шоке генерация нейтрофильных ловушек значительно снижается. Кроме того, наблюдается снижение миграции и фагоцитоза нейтрофилов, а также спонтанный апоптоз [107].

Толерантность к эндотоксину может быть вызвана постоянным воспалением, которое приводит к истощению PRR, а также персистенцией эндотоксина в кишечнике. В клинических исследованиях величина и постоянный характер толерантности к эндотоксинам связаны с повышенной смертностью и внутрибольничными инфекциями [46]

Исследования показывают, что у большинства пациентов с сепсисом наблюдается повышение уровня цитокинов в крови. При этом возможно преобладание как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Кроме того, уровень цитокинов в крови коррелирует с летальностью. Наиболее высокая летальность отмечена у пациентов с одновременным увеличением количества про- и противовоспалительных цитокинов [72]. Выброс как про- так и противовоспалительных цитокинов с преобладанием того или иного пула согласуется с описанной выше теорией SIRS/CARS. Важно отметить, что у одних и тех же пациентов возможно периодическое преобладание про- или противовоспалительного ответа. Весьма распространенным явлением является смена провоспалительного ответа на противовоспалительный, что в конечном итоге ведет к развитию тяжелой иммуносупрессии [105]. Механизм данного явления заключается в том, что длительный выброс избыточного количества провоспалительных цитокинов способствует постепенному истощению иммунной системы. В результате происходит образование пула лейкоцитов, неспособных выполнять свои функции. Постепенно прекращается процесс провоспалительного ответа, кроме того, активируется процесс образования противовоспалительных цитокинов, важнейшим из которых является ИЛ-10 [111].

Таким образом, иммунная дисфункция при сепсисе представляет собой сложный многогранный механизм, обусловленный воздействием широкого пула про- и противовоспалительных цитокинов, а также дисфункцией иммунных клеток, в связи с чем терапия сепсиса должна быть направлена в том числе на удаления избытка различных медиаторов и перепрограммирование иммунных клеток.

1.3. Патопфизиология нарушения параметров гемодинамики и развития МОД и мониторинг гемодинамики при септическом шоке

Септический шок является наиболее тяжёлой формой сепсиса, характеризующейся наличием стойкой артериальной гипотензии, при которой требуется применение вазопрессоров для поддержания среднего АД не менее 65 мм рт. ст. при отсутствии абсолютной гиповолемии, а также уровнем лактата более 2 ммоль/л. При септическом шоке летальность выше, чем при сепсисе без развития шока, в связи с чем данное состояние требует особого внимания и быстрой коррекции [123].

В основе механизма развития септического шока лежит выброс цитокинов, PAMP и DAMP. В результате действия «цитокинового шторма» развивается два основных эффекта: митохондриальная дисфункция в результате прямого повреждения клеток и микроциркуляторная дисфункция [115]. Гомеостаз микроциркуляторного русла в норме регулируется эндотелием, важным компонентом которого является гликокаликс. В норме гликокаликс является отрицательно заряженным барьером, что препятствует выходу из микроциркуляторного русла отрицательно заряженных молекул, в том числе, альбумина. Кроме того, гликокаликс участвует в регуляции тонуса сосудов: его молекулы распознают изменение напряжения сдвига, что приводит к передаче сигнала эндотелиальным клеткам и выработке NO. Также гликокаликс оказывает антикоагуляционное действие, препятствует адгезии лейкоцитов и тромбоцитов [147]. При сепсисе системное воздействие

медиаторов воспаления приводит к повреждению гликокаликса и нарушению всех его вышеперечисленных функций, разрушению плотных контактов между эндотелиальными клетками и повреждению цитоскелета эндотелиальных клеток. Данные нарушения ведут к нарушению сосудистой проницаемости, выходу из сосудистого русла белков, а затем воды в результате нарушения градиента онкотического давления – синдром капиллярной утечки. Кроме того, повреждение эндотелия ведёт к избыточной адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, а также высвобождению фактора фон Виллебранда и прокоагулянтному состоянию. Активация индуцибельной NO-синтазы в клетках эндотелия приводит к вазодилатации [69]. Таким образом, нарушение проницаемости капилляров в сочетании с вазоплегией приводит к развитию дистрибутивного шока. В результате нарушается перфузия органов, ткани испытывают состояние гипоксии, что ведёт за собой дальнейшее повреждение митохондрий, а затем гибель клеток путём апоптоза или некроза. Таким образом, при септическом шоке гипоперфузия тканей является важным механизмом развития ПОН [17]. В экспериментальном исследовании David et al. на лабораторных животных было показано, что активация ангиопоэтина-2, который является частичным антагонистом эндотелий-стабилизирующего рецептора, ассоциирована с ухудшением прогноза при сепсисе. Данное исследование подтверждает роль эндотелия в течении сепсиса, а также демонстрирует один из дополнительных механизмов эндотелиальной дисфункции [41].

Помимо вазодилатации и капиллярной утечки, на перфузию тканей при сепсисе может влиять нарушение функции сердца. Для начальной стадии сепсиса и септического шока характерен нормальный сердечный выброс [15]. При адекватной коррекции гиповолемии постепенно развивается гиперкинетический ответ: тахикардия, нормальный или увеличенный сердечный выброс [159]. При прогрессировании ПОН может происходить в

том числе повреждение миокарда, развитие сепсис-индуцированной кардиомиопатии и последующее снижение сердечного выброса [126]. С учётом роли гипоперфузии тканей в развитии ПОН при септическом шоке, своевременная коррекция гипотензии является важным аспектом в терапии таких пациентов.

Инфузионная терапия остаётся краеугольным камнем в лечении септического шока. Surviving Sepsis Campaign 2016 рекомендует проводить инфузию кристаллоидов не менее 30 мл/кг за первые 3 часа (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности) [123]. При этом в обновлении 2018 года уже рекомендуется введение того же объёма кристаллоидов за 1 час [83]. При этом важно отметить, что 50% пациентов с септическим шоком не отвечают на инфузионную терапию, что является аргументом в пользу раннего назначения вазопрессоров [80]. Решение о дальнейшей инфузионной терапии должно приниматься индивидуально в зависимости от волемического статуса. Вазопрессором выбора при септическом шоке является норадреналин [9, 113, 123].

Для контроля волемического статуса и гемодинамики могут использоваться такие показатели, как среднее АД, центральное венозное давление, темп диуреза, сатурация венозной крови, уровень лактата в крови, а также динамические показатели: вариабельность пульсовой волны, тесты с подъёмом ног, вариабельность сердечного выброса [80].

Важнейшим целевым значением является уровень среднего АД выше 65 мм рт. ст. [123]. По данным Dünser и соавторов, повышение уровня среднего артериального давления выше 70 мм.рт.ст. не приводит к снижению летальности, кроме того, может способствовать развитию нежелательных явлений, таких как фибрилляция предсердий. Тем не менее, подобный более высокий уровень давления может быть необходим для ряда пациентов с гипертонической болезнью, а также с внутричерепной или внутрибрюшной

гипертензией [37, 49]. У пациентов с септическим шоком является целесообразным инвазивный мониторинг АД [68]. Было показано, что значения, полученные при неинвазивном измерении АД, недостаточно коррелируют с данными инвазивного мониторинга у данной группы пациентов.

Для более полного понимания волемического статуса и гемодинамки, а также более целенаправленного назначения инфузионной терапии и вазопрессоров при сепсисе и септическом шоке может использоваться инвазивный мониторинг гемодинамки методом транспульмональной термодилуции. Среди ключевых параметров PICCO (pulse index continuous cardiac output)-мониторинга, которые могут иметь значение у пациентов с септическим шоком, следует выделить следующие:

- Индекс внесосудистой воды лёгких (ИВСВЛ) – отражает наличие избыточной жидкости в лёгочном интерстиции; повышается при синдроме капиллярной утечке и отёке лёгких;
- Индекс проницаемости лёгочных сосудов (ИПЛС) – отражает наличие и тяжесть синдрома капиллярной утечки;
- Сердечный индекс (СИ) – отражает функцию сердца; снижается при развитии сепсис-индуцированной кардиомиопатии, а также при гиповолемии и наличии других факторов, влияющих на сердечный выброс;
- Индекс функции сердца (ИФС) – отражает сократимость миокарда; снижается при развитии сепсис-индуцированной кардиомиопатии и позволяет дифференцировать кардиомиопатию и другие причины снижения сердечного выброса;
- Глобальная фракция изгнания (ГФИ) – отражает сократимость миокарда; снижается при развитии сепсис-индуцированной

кардиомиопатии и позволяет дифференцировать кардиомиопатию и другие причины снижения сердечного выброса;

- Индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС) – отражает тонус сосудов и постнагрузку на сердце; повышается при централизации кровообращения и применении вазопрессоров [10].

Особенно актуальной при септическом шоке является диагностика синдрома «капиллярной утечки» [7, 122].

Применение PiCCO-мониторинга достаточно широко исследовалось у пациентов с сепсисом и септическим шоком, тем не менее, результаты исследований остаются противоречивыми, и показания к использованию метода у данной группы пациентов на данный момент окончательно не сформулированы. Так, в исследовании Liu et al., в которое были включены 50 пациентов с септическим шоком, было показано, что применение PiCCO-мониторинга позволило добиться более низких доз вазопрессоров к 6 и 24 часу от начала лечения по сравнению с контрольной группой, кроме того, в данной группе наблюдалась более высокая сатурация яремной вены и более низкий уровень лактата артериальной крови по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, к 48 часу значимых отличий между группами не наблюдалось. Авторы делают вывод о целесообразности целенаправленной инфузионной терапии под контролем PiCCO-мониторинга на раннем этапе лечения септического шока [85]. В исследовании Lu et al. также были получены положительные результаты при использовании PiCCO-мониторинга у пациентов с септическим шоком. По сравнению с контрольной группой (стандартный мониторинг гемодинамики), в группе PiCCO-мониторинга отмечалось более существенное снижение тяжести состояния по шкале SOFA, меньшая степень повреждения лёгких и меньшая

длительность ИВЛ [88]. Тем не менее, рандомизированное клиническое исследование Zhang et al., в которое было включено 350 пациентов (168 в группе PICCO и 182 в контрольной группе) с септическим шоком и/или ОРДС, не показало снижения 28-дневной летальности, 14-дневной летальности, продолжительности нахождения в ОРИТ, увеличения количества дней без вазопрессоров или ИВЛ. Таким образом, авторы делают вывод, что использование PICCO-мониторинга не влияет на прогноз у пациентов с септическим шоком и ОРДС по сравнению с использованием ЦВД для оптимизации инфузионной терапии [162]. Тем не менее, можно предположить, что использование PICCO-мониторинга может быть полезным при использовании экстракорпоральной детоксикации у пациентов с септическим шоком, поскольку может более полно отражать их эффективность в отношении влияния на параметры гемодинамики [138].

1.4 Специфика сепсиса и септического шока у пациентов с первичным повреждением головного мозга

У пациентов после плановых нейрохирургических вмешательств развитие сепсиса отмечено в 1,35% случаев, при черепно-мозговой травме – в 3,3% случаев [16, 153]. Для нейрохирургических пациентов особенно важно учитывать факт вторичного повреждения головного мозга при развитии септического шока. Исследования на экспериментальных животных показали, что выброс цитокинов, повреждение эндотелия сосудов головного мозга и нарушение функции гематоэнцефалического барьера приводят к увеличению экспрессии таких факторов, как p21, NFκB, iNOS в астроцитах, а также в гиппокампе, что в свою очередь приводит к «нейровоспалению» [26]. Другим важным фактором развития вторичного повреждения головного мозга является нарушение церебральной перфузии при септическом шоке, что особенно актуально при существующих нарушениях ауторегуляции

мозгового кровотока [117]. Надо отметить, что в патогенезе гемодинамических нарушений, приводящих к ишемическому повреждению головного мозга, при септическом шоке также играет роль выброс патоген- и повреждение-ассоциированных субстанций. Неконтролируемый выброс избыточного количества цитокинов способствует стойкой артериальной гипотензии, прогрессирование которой ведет к развитию тканевой ишемии и полиорганной недостаточности, что способствует снижению церебрального перфузионного давления и дальнейшему повреждению головного мозга за счёт митохондриальной дисфункции, оксидативного стресса и активации микроглии [134, 135]. При наличии первичной патологии головного мозга экспансия PAMP DAMP способствует быстрому повреждению гематоэнцефалического барьера, что ведет к нарастанию отека и внутричерепной гипертензии [38]:

Таким образом, одной из основных задач интенсивной терапии данных пациентов является поддержание адекватной церебральной перфузии с целью минимизации вторичного повреждения головного мозга. Известно, что для достижения данной цели важной особенностью терапии таких пациентов является поддержание более высокого уровня среднего АД по сравнению с пациентами с септическим шоком без церебральной патологии [71].

1.5 Применение методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов с септическим шоком

Исходя из описанной патофизиологии нарушения гемодинамики и развития МОД при септическом шоке, целесообразным представляется применение методик экстракорпоральной детоксикации, направленных на удаление широкого пула различных медиаторов и коррекцию как про-, так и противовоспалительного ответа [105].

Наиболее распространённым патофизиологическим обоснованием применения методик экстракорпоральной детоксикации заключается в

теории «пиковых концентраций». Данная концепция говорит о том, что выброс цитокинов имеет фазное течение, и наиболее высокие «пики» концентраций данных субстанций оказывают наибольшее повреждающее действие, а также запускают дальнейшую выработку других медиаторов воспаления. Таким образом, проведение ПЗПТ позволяет «срезать пики» про- и противовоспалительных цитокинов и таким образом скорректировать гипервоспаление или иммуносупрессию [128]. Существенным недостатком теории «пиковых концентраций» является тот факт, что данное обоснование не учитывает концентрацию цитокинов в интерстиции. При этом очевидно, что именно за счёт высокой концентрации цитокинов в тканях, а не в системном кровотоке, осуществляется повреждающее воздействие. В связи с этим Nonore et al. была разработана теория порога иммуномодуляции. Данная концепция говорит о том, что при проведении ПЗПТ у пациентов с сепсисом за удалением цитокинов из кровеносного русла следует их выход из тканей и интерстиция. При достаточной продолжительности и эффективности процедуры может быть достигнут порог иммуномодуляции, то есть тканевая концентрация медиаторов воспаления окажется достаточно низкой, чтобы патологические каскады и петли положительной обратной связи оказались прерваны. Таким образом может быть достигнут иммуномодулирующий эффект ПЗПТ. Однако, определение порога иммуномодуляции в клинической практике затруднено, в связи с чем в качестве показателя эффективности сорбции продолжает использоваться уровень медиаторов воспаления в плазме крови, а также динамическая оценка тяжести состояния пациентов [64].

Дополнительным механизмом, обосновывающим рациональность применения экстракорпоральной детоксикации у пациентов с септическим шоком, является возможность так называемого «перепрограммирования лейкоцитов» [91]. Данное явление представляет собой восстановление

функции различных иммунных клеток (антиген-презентирующих клеток, моноцитов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов), а также нормализация фагоцитоза при проведении ЗПТ за счёт коррекции уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Так исследование Ronco и соавт. демонстрирует восстановление лейкоцитарного ответа на LPS-стимуляцию после процедуры высокообъемной вено-венозной гемофильтрации [127].

Отдельной опцией некоторых методик экстракорпоральной детоксикации при септическом шоке является элиминация эндотоксина. Патологическое обоснование использования данной опции заключается в том, что при наличии грам-отрицательного инфекционного агента эндотоксин является ключевой DAMP-молекулой, инициирующей выброс цитокинов. Кроме того, было показано, что концентрация эндотоксина в крови у пациентов с сепсисом и септическим шоком коррелирует с тяжестью течения сепсиса, а также с летальностью [151].

Таким образом, экстракорпоральная детоксикация имеет значительное патологическое обоснование для применения у пациентов с септическим шоком, в связи с чем различные методики активно изучаются в течение последних десятилетий [14]. Несмотря на потенциальную высокую эффективность, результаты исследований, посвящённых применению экстракорпоральной детоксикации при септическом шоке, остаются неоднозначными, в связи с чем современные протоколы не рекомендуют рутинное применение экстракорпоральной детоксикации у пациентов с сепсисом или септическим шоком при отсутствии почечных показаний к ЗПТ [123].

Можно предположить, что противоречивые результаты исследований связаны с тем, что в них оценивалась эффективность изолированной ЗПТ с использованием стандартных мембран, поскольку в ходе таких процедур не происходит удаления крупных молекул, к которым относится, в том числе,

большая часть медиаторов воспаления (интерлейкины TNF α и др). Так, метаанализ Yin et al., в который было включено 5 рандомизированных клинических исследований и суммарно 241 пациент с сепсисом, которым проводилась ПЗПТ, показал, что несмотря на то, что во всех исследованиях отмечается положительное влияние процедуры на гемодинамику, значимого снижения летальности на фоне проведения ПЗПТ не наблюдается. Таким образом, авторы делают вывод, что достаточных данных о влиянии ПЗПТ на исход у пациентов с сепсисом на момент написания работы получено не было [157]. При этом ряд других исследований показывает эффективность применения ПЗПТ с мембранами с высокой проницаемостью или повышенной сорбционной ёмкостью, а также гемосорбции у отдельных когорт пациентов с сепсисом и септическим шоком [31, 114, 130, 164].

На данный момент предложено большое количество методик экстракорпоральной детоксикации, которые могут быть использованы при сепсисе и септическом шоке. Среди них можно выделить:

- ПЗПТ с мембранами с высокой проницаемостью или повышенной сорбционной ёмкостью;
- Гемосорбцию, которая может представлять собой сорбцию медиаторов воспаления или сорбцию эндотоксина;
- Плазмаферез;
- Комбинированные методики.

При этом в настоящее время продолжается активный поиск оптимальных когорт пациентов для применения каждой из методик [8].

Продленная заместительная почечная терапия (ПЗПТ)

Как было указано выше, применение стандартной ПЗПТ у пациентов с сепсисом в отсутствие почечных показаний не показало существенного влияния на летальность или тяжесть МОД [35, 108]. При этом важно

отметить, что несмотря на отсутствие данных о влиянии на летальность или тяжесть МОД, при проведении ПЗПТ у пациентов с сепсисом, показаны такие эффекты данной процедуры, как снижение уровня лактата и стабилизация гемодинамики, выражающаяся в уменьшении потребности в вазопрессорной поддержке [144].

С целью повышения эффективности ПЗПТ при сепсисе и септическом шоке был предложен метод высокообъемной гемофильтрации, который заключается в увеличении потока замещающего раствора более 35 мл/кг/час. Тем не менее, данный метод не продемонстрировал каких-либо преимуществ перед ПЗПТ со стандартным потоком [28]. Так, в метаанализе Clark et al. рассматривалось применение данной методики у пациентов с сепсисом и ОПП. В метаанализ было включено 4 исследования, сравнивающих применение высокообъемной гемофильтрации и стандартной ПЗПТ, и суммарно 470 пациентов. Было показано, что 28-дневная летальность значимо не отличалась в группах стандартной ПЗПТ и высокообъемной гемофильтрации, при этом такие осложнения процедуры, как гипофосфатемия и гипокалиемия чаще наблюдались в группе высокообъемной гемофильтрации. Таким образом, авторы делают вывод, что высокообъемная гемофильтрация не является оптимальной опцией в терапии пациентов с сепсисом и септическим шоком, в связи с чем необходимо проводить поиск других методик, позволяющих повысить эффективность ПЗПТ в данной когорте пациентов [34].

В качестве более перспективных методов повышения эффективности ПЗПТ у пациентов с сепсисом было предложено применение гемодиализа с использованием мембран с высокой проницаемостью или с повышенной сорбционной ёмкостью. Обоснование применения мембран с высокой проницаемостью или «high cut-off» мембран заключается в том, что они содержат поры увеличенного размера по сравнению со

стандартными мембранами (около 0,02 микрон против 0.003–0.006 микрон), что позволяет элиминировать из кровотока более широкий спектр субстанций. В частности, размер пор таких мембран позволяет элиминировать из кровотока субстанции среднего размера, к которым относятся, в том числе, различные медиаторы воспаления: ИЛ-6, ИЛ-8, TNF α и другие. «Граница» массы молекул, которые могут быть элиминированы при использовании ПЗПТ в высокопроницаемыми мембранами составляет 40-100кДа, что говорит о том, что помимо медиаторов воспаления, при использовании данных мембран может также происходить элиминация альбумина (66 кДа), антитромбин III (60 кДа), протеин С (62 кДа) [102]. Тем не менее, исследования показывают, что существенной потери альбумина при использовании данных мембран не происходит, таким образом, они обладают удовлетворительным профилем безопасности [24].

Наиболее изученными мембранами с высокой проницаемостью являются AV1000, а также EMiC-2. Результаты исследования эффективности ПЗПТ с применением данных мембран являются противоречивыми. EMiC-2 показала высокую эффективность при рабдомиолизе, что связано с быстрым удалением большого количества миоглобина [118]. Тем не менее, ряд исследований показывает, что удаление цитокинов при септическом шоке с использованием EMiC-2 является недостаточно эффективным. Так, в исследовании Clis-AKI, в которое было включено 12 пациентов с сепсисом и ОПП, требующим ЗПТ, была проведена ПЗПТ с использованием мембраны EMiC-2 и измерены уровни 12 цитокинов до процедуры, а также на 6, 12, 24 и 48 час после начала процедуры. Несмотря на то, что наблюдалось значимое снижение уровня всех цитокинов к 48 часу, скорость снижения их уровней оставалась невысокой во время проведения ПЗПТ, а в эффлюенте были обнаружены низкие (для некоторых молекул – не идентифицируемые) уровни цитокинов [89].

Мембраны с повышенной сорбционной ёмкостью представляют собой несколько иную технологию, которая заключается в связывании различных субстанций непосредственно с мембраной, имеющей противоположный заряд и, соответственно, тропной к данным субстанциям. Таким образом, за счёт комбинации процессов конвекции и адсорбции достигается синергизм в элиминации медиаторов воспаления. Данный эффект описан для мембран из полиметилакрилата и акрилонитрила [70]. В исследовании Rimelle et al., проведённом на лабораторных животных, было показано, что использование мембран с повышенной сорбционной ёмкостью приводит к более значимому улучшению параметров гемодинамики при септическом шоке по сравнению со стандартной ПЗПТ [124]. На данный момент предлагается большое количество различных мембран с повышенной сорбционной ёмкостью, среди которых можно выделить PMMA, AN69 и oXiris.

Основным эффектом таких мембран, как PMMA и AN69 является возможность сорбции медиаторов воспаления за счёт наличия отрицательно заряженного слоя. В результате сорбционного эффекта возможно удаление из кровотока до 43% таких медиаторов воспаления, как ИЛ-6, 8, 10 и TNF- α (продемонстрировано Vriese et al. для мембраны AN69 [43]), однако эффективность процесса быстро снижается в результате «сатурации» мембраны в течение нескольких часов от начала процедуры, то есть при выраженной гиперцитокинемии сорбционной поверхности полупроницаемой мембраны может быть недостаточно для продолжительного удаления медиаторов воспаления. Более высокая эффективность процедуры может достигаться при условии частой замены фильтра, что может иметь экономические ограничения [45].

В ретроспективное исследование Doi et al. были включены 2469 пациентов ОРИТ, которым проводилась ПЗПТ с мембраной AN69 или со стандартной мембраной. Летальность в группе ПЗПТ с мембраной AN69

составила 50%, в группе стандартной ПЗПТ – 54%. Кроме того, было получено, что применение мембраны AN69 ассоциировано с уменьшением длительности пребывания в ОРИТ [47]. Эффективность мембран с повышенной сорбционной ёмкостью подтверждается также в проспективных исследованиях. Так, в рандомизированном клиническом исследовании Naase et al., в которое было включено 12 пациентов с септическим шоком, было показано, что использование мембраны AN69 ассоциировано с большим снижением дозы норадреналина по сравнению со стандартной ЗПТ. Кроме того, в отличие от стандартной ЗПТ при проведении процедуры с данной мембраной отмечалась эффективная элиминация ИЛ-6,10 и 18 в течение 9 часов от начала процедуры [59]. Мембрана РММА также показала свою эффективность в терапии септического шока. В исследовании Nakamura et al. ПЗПТ с мембраной РММА проводилась в течение 3 суток пациентам с сепсисом или септическим шоком при уровне ИЛ-6 > 1000 пг/мл. Было показано, что при применении данной опции ПЗПТ наблюдается значительное снижение уровня про- и противовоспалительных цитокинов при их исходно высоком уровне. Кроме того, наблюдалось значимое повышение уровня АД и снижение уровня лактата через 48 часов от начала ПЗПТ [103]. При этом важно отметить, что при сравнении мембран РММА и AN69 в ретроспективном исследовании Kobashi et al. было показано, что применение AN69 ассоциировано со снижением 28-дневной летальности по сравнению с применением РММА: доля выживших пациентов составила 79,4% и 54,1% при использовании AN69 и РММА соответственно ($p < 0,05$); среди пациентов с сепсисом данные значения составили 77,3% и 50,0% соответственно ($p > 0,05$) [74].

Отдельно необходимо описать мембрану с повышенной сорбционной ёмкостью oXiris, поскольку данная мембрана обладает дополнительно способностью связывать эндотоксин за счёт добавления положительно

заряженного слоя, тропного к данной субстанции при сохранении также отрицательно заряженного слоя и, соответственно, способности к сорбции цитокинов [100]. Патофизиологическое обоснование применения данной мембраны при септическом шоке заключается в отрицательной прогностической значимости уровня эндотоксина у таких пациентов [93]. Важно отметить, что эндотоксинемия может наблюдаться не только при грам-отрицательном, но и при исходно грам-положительном сепсисе, как результат транслокации кишечной флоры при развитии кишечной недостаточности [92, 94]. Было показано, что применение oXiris наиболее рационально у пациентов с септическим шоком и ОПП, при этом основным эффектом данной терапии является стабилизация параметров гемодинамики через 72 часа после начала процедуры [114].

Гемосорбция

Гемосорбция также представляет собой активно изучаемую методику экстракорпоральной детоксикации, потенциально более эффективную по сравнению с ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной ёмкостью. Процесс гемосорбции заключается в том, что при прохождении крови через картридж с сорбентом происходит элиминация различных субстанций без фильтрации. Механизм адсорбции заключается в образовании гидрофобных, ионных, водородных и Ван-дер-Ваальсовых связей с элиминируемыми субстанциями. Особенность предлагаемых для данной процедуры картриджей заключается в высокой сорбционной ёмкости, позволяющей быстро элиминировать большое количество различных субстанций, включая медиаторы воспаления и/или эндотоксин. Повышение сорбционной ёмкости достигается в том числе за счёт сорбционной поверхности большого размера, до 500 м²/г [152]. Процедура гемосорбции может проводиться как изолированно, так и параллельно с ПЗПТ с включением сорбента в контур.

Среди картриджей для сорбции цитокинов можно выделить Cytosorb, СУТ-860-DHP, Lixelle, CTR-001, а также MPCF-X. Порог массы удаляемых частиц для данных сорбентов составляет 40-60 кДа, таким образом, эффективность удаления различных субстанций в процессе гемосорбции в большой степени зависит от их размера. Так, субстанции с размером до 40 kDa, такие как прокальцитонин, афлотоксин, HMGB-1, IFN- γ , S100A8, α -toxin удаляются из кровотока на 79-97% в ходе 5 часов процедуры гемосорбции с использованием сорбента CytoSorb. Удаление TNF- α из кровотока происходит с меньшей эффективностью ($41 \pm 4.4\%$), что обусловлено, вероятнее всего, большим размером медиатора (52 kDa). По данным Taniguchi, в течение одного часа сорбции цитокинов происходит элиминация более 50% ИЛ-6 и ИЛ-10 [143]. Таким образом, гемосорбция позволяет с высокой скоростью и эффективностью элиминировать как про-, так и противовоспалительные цитокины. Кроме того, в ряде исследований и клинических наблюдений отмечается более высокая эффективность методик при выраженной гиперцитокинемии, что ставит вопрос об уровне цитокинов, при котором применение методики целесообразно [42, 79, 143]. Предположение о том, что применение сорбентов обеспечивает более эффективную элиминацию цитокинов по сравнению с ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной ёмкостью также находит подтверждение в исследованиях. Malard et al. показали, что скорость элиминации медиаторов воспаления значимо выше при применении сорбента CytoSorb по сравнению с ПЗПТ с использованием мембраны oXiris в эксперименте *in vitro* [90]. На данный момент не определены точные пороговые значения уровня цитокинов, являющиеся показанием к началу гемосорбции. Необходимо отметить, что помимо описанных выше субстанций, при гемосорбции возможна эффективная элиминация миоглобина (до 91,9%), что имеет большое значение для пациентов с рабдомиолизом [78].

Предполагалось, что гемосорбция может приводить к потере альбумина, что могло быть ограничением для использования данной методики, поскольку гипоальбуминемия у пациентов в критическом состоянии приводит к увеличению летальности [149]. Тем не менее, исследования показывают незначительную элиминацию альбумина и иммуноглобулинов при проведении гемосорбции с картриджами для элиминации медиаторов воспаления, что определяет безопасность данных устройств [58, 63]. Основным недостатком картриджей для сорбции медиаторов воспаления является тот факт, что они характеризуются минимальной элиминацией эндотоксина или её отсутствием. По данным Malard et al., полученных в экспериментах *in vitro*, клиренс эндотоксина при применении CytoSorb составляет 1 мл/мин, что значительно меньше, чем при применении сорбционного картриджа PMX (20 мл/мин), а также ПЗПТ с сетом oXiris (8 мл/мин). Более того, через 120 минут после начала процедуры элиминация эндотоксина полностью прекращается [90].

В качестве критериев эффективности гемосорбции может рассматриваться стабилизация гемодинамики, а также снижение тяжести МОД. Возможности стабилизации гемодинамики является важным параметром эффективности терапии септического шока, так как снижение перфузии органов усугубляет их повреждение. Первые данные по влиянию процедуры гемосорбции на гемодинамику и летальность были получены в исследовании на животных. В исследовании Peng et al. крысам выполнялась перевязка слепой кишки и последующая пункция, что приводило к развитию сепсиса. Животные были рандомизированы в 2 группы. Для крыс в первой группе применялась сорбция цитокинов, для крыс во второй – стандартная ПЗПТ. В группе цитокиновой сорбции уровень среднего артериального давления после выполнения процедуры был достоверно выше, кроме того, уровень летальности был значительно меньше [112]. В клиническом наблюдении

Linde et al. авторы отмечают значимый рост среднего АД к 6 часу с начала проведения процедуры сорбции медиаторов воспаления [84]. Стабилизация гемодинамики, а также снижение тяжести МОД при применении сорбции медиаторов воспаления была продемонстрирована в серии клинических наблюдений Kogelmann et al., описывающей терапию 26 пациентов с септическим шоком и потребностью в ЗПТ. При этом авторы отмечают большую эффективность процедуры при её раннем начале по сравнению с началом сорбции через 48 и более с момента диагностики септического шока [76]. В мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании Schädler et al., в которое было включено 97 пациентов с септическим шоком, развившемся на фоне острого респираторного дистресс-синдрома, также изучалась эффективность сорбции медиаторов воспаления с применением сорбента CytoSorb. Пациентам проводилась процедура гемосорбции 6 часов в день в течение 7 дней или не проводилось экстракорпоральной детоксикации (группа контроля). При этом не было получено достоверных отличий между группами в уровне ИЛ-6, тяжести полиорганной недостаточности по SOFA или длительности ИВЛ [132]. Возможно, это связано с недостаточной длительностью процедуры (на данный момент рекомендуемая длительности процедуры составляет 24 часа). В исследовании Friesecke и соавторов при применении данной процедуры у 20 пациентов с септическим шоком отмечалось достоверное снижение дозы норадреналина, концентрации лактата в крови, но не наблюдалось достоверного снижения тяжести органной дисфункции по SOFA. 28-дневная выживаемость составила 45% [56].

Отдельного рассмотрения требует влияние сорбции медиаторов воспаления на проницаемость капилляров и синдром капиллярной утечки. Как описано выше, капиллярная утечка является одним из патогенетических механизмов развития септического шока, а также данный механизм приводит

к усугублению ОРДС из-за накопления жидкости в лёгочном интерстиции. Важно ответить, что гипергидратация у пациентов с сепсисом ассоциирована с повышением летальности [123]. Ряд исследований показывает, что проведение процедуры сорбции медиаторов воспаления способствует нормализации таких показателей, как ИВСВЛ и ИПЛС, измеренные с помощью РИССО-мониторинга. Данные наблюдения свидетельствуют об уменьшении выраженности капиллярной утечки. Так, по данным Hinz et al., проведение двух процедур сорбции цитокинов способствует значимому снижению ИВСВЛ: с 18,5 мл/кг до 7,8 мг/кг [63]. В клиническом наблюдении Federiakin et al. в ходе однократной процедуры сорбции медиаторов воспаления также было отмечено быстрое снижение показателя внесосудистой воды легких с 15 мл/кг до 8 мл/кг [54]. Патогенетическое обоснование снижения выраженности капиллярной утечки при проведении сорбции медиаторов воспаления заключается в возможности протективного действия процедуры на эндотелий. В исследовании David et al. изучалось влияние процедуры сорбции медиаторов воспаления на структуру и функцию эндотелия. Среди изучаемых параметров были выделены морфологические (флюоресцентный иммуноцитохимический показатель) и функциональный (трансэндотелиальное электрическое сопротивление). После выполнения процедуры гемосорбции было отмечено восстановление как морфологического, так и функционального параметров. Приведенные выше данные объясняют потенциальную возможность снижения интенсивности капиллярной утечки в результате выполнения процедуры гемосорбции [42].

Среди дополнительных областей применения сорбции медиаторов воспаления следует отметить грибковый сепсис, характеризующийся более высокой летальностью по сравнению с бактериальным [96]. В работе Bracht et al. описан опыт использования комбинации ПЗПТ и сорбции цитокинов у

пациента с септическим шоком на фоне грибковой катетер-ассоциированной инфекции. Через 24 часа после начала процедуры было отмечено значительное снижение дозы норадреналина (с 0,7 мкг/кг/мин до 0,2 мкг/кг/мин). Отмечалось снижение концентрации ИЛ-6 и TNF- α [29]. Кроме того, Khan et al. описано применение гемосорбции при септическом шоке на фоне лихорадки Денге. После трех процедур сорбции цитокинов было отмечено снижение тяжести по шкале APACHE II с 27 до 12 баллов, увеличение среднего артериального давления с 84 до 104 мм.рт.ст., а также снижение уровня лактата артериальной крови с 6,7 до 1,9 ммоль/л [73]. Ряд работ демонстрирует высокую эффективность процедуры сорбции цитокинов в лечении септического шока грам-положительной этиологии. Данная методика позволяет удалять из кровотока различные экзотоксины, такие как экзотоксин *S. aureus* при синдроме токсического шока, стрептококковый токсин В при развитии некротического фасциита [52, 62]. Возможность использования методики при грам-отрицательных и грам-положительных инфекциях позволяет проводить процедуру еще до определения возбудителя, что имеет особое значение при развитии септического шока и невозможности экспресс-идентификации возбудителя.

Разработан также ряд картриджей для сорбции эндотоксина [16], наиболее исследованным из которых является сорбент РМХ. Механизм действия РМХ заключается том, что его основным компонентом является полимиксин В, адсорбированный на волокнах полистирена, за счёт чего достигается возможность сорбции эндотоксина, а также бактерицидное действие [142]. Кроме того, исследования показали наличие дополнительных механизмов действия данного сорбента: элиминация липотейхоевой кислоты [148], медиаторов воспаления [4], а также «перепрограммирование лейкоцитов» за счёт изменения профиля экспрессии поверхностных белков в результате контакта с мембраной [104]. Применение полимиксина В в

качестве компонента сорбента, а не системной антибактериальной терапии, позволяет избежать развития побочных реакций, характерных для данного препарата, включая нефро- и нейротоксичность. Применение процедуры сорбции эндотоксина продемонстрировало свою эффективность у пациентов с грамотрицательным сепсисом [1]. Эффективность сорбции эндотоксина с применением полимиксинового сорбента у онкологических пациентов с септическим шоком была продемонстрирована в работе Ушаковой и соавт. Авторы отмечают стабилизацию гемодинамики и снижение тяжести МОД в баллах по шкале SOFA [13]. В рандомизированном клиническом исследовании EURHAS у пациентов с абдоминальным сепсисом выполнение двух процедур гемоперфузии с сорбентом PMX способствовало достоверному росту уровня среднего артериального давления с 76 до 84 мм рт.ст., а также снижению потребности в вазопрессорной поддержке [36]. Эффективность полимиксиновой сорбции изучалась также в рандомизированном клиническом исследовании EUPHRATES. В исследование было включено 450 пациентов с септическим шоком и активностью эндотоксина (ЕАА) более 0,6. Все пациенты были рандомизированы в две группы: стандартная терапия в сочетании с сорбцией эндотоксина с использованием PMX сорбента и стандартная терапия в сочетании со стандартной ПЗПТ. Было получено, что 28-дневная летальность не отличалась между основной и контрольной группой. Тем не менее, при выделении группы пациентов с уровнем ЕАА 0,6-0,89 было получено снижение летальности при применении PMX сорбции [44]. Помимо полимиксинового сорбента, предложены также другие технологии сорбции эндотоксина, в том числе, адсорбер Альтеко, в котором сорбция эндотоксина осуществляется за счёт его связывания с синтетическим пептидом НАЕ 27. Результаты применения данного сорбента на данный момент противоречивы. В работе Кулабухова и соавт. была показана высокая эффективность данной

методики [11], тем не менее, в работе Булава и соавт. применение данного картриджа для сорбции эндотоксина при септическом шоке демонстрирует меньшую эффективность по сравнению с РМХ [3].

В метаанализ Zhou et al. было включено 10 исследований по применению гемосорбции при септическом шоке с общей выборкой 557 пациентов, которым процедура проводилась с использованием либо картриджа для сорбции медиаторов воспаления, либо картриджа для сорбции эндотоксина. Авторами было показано, что проведение изолированной гемосорбции приводит к достоверному снижению летальности при септическом шоке (отношение шансов 0.63; доверительный интервал 0.50–0.80; $p < 0.001$) [164].

Таким образом, на данный момент получено некоторое количество данных, подтверждающих эффективность применения сорбционных методик у пациентов с сепсисом и септическим шоком, однако не сформулированы показания к их применению. Среди недостатков проведения изолированной гемосорбции по сравнению с ПЗПТ у пациентов с сепсисом необходимо отметить отсутствие возможности замещения функции почек, включая контроль водного баланса и удаление низкомолекулярных веществ и электролитов, в норме выводимых из организма через почки. В связи с тем, что у существенной части пациентов с септическим шоком диагностируется в том числе ОПП (в ряде случаев – с наличием показаний к проведению ЗПТ) [109], данный аспект может существенно ограничивать изолированное применение гемосорбции у таких пациентов.

Комбинированные методики экстракорпоральной детоксикации

В качестве возможной опции терапии пациентов с сепсисом и септическим шоком предложено также использовать комбинированную методику экстракорпоральной детоксикации, включающую в себя ПЗПТ в

сочетании с сорбцией медиаторов воспаления или сорбцией эндотоксина. Поскольку такая комбинация сочетает в себе преимущества ПЗПТ и сорбции, она может быть эффективной у большой когорты пациентов с септическим шоком.

Поскольку в состав комбинированной методики входит сорбция цитокинов, предполагалось, что при проведении такой процедуры пациентам будет наблюдаться эффективное снижение уровня маркёров воспаления, стабилизация гемодинамики и снижение тяжести МОД. Данное предположение находит подтверждение в ряде работ. В клиническом наблюдении, опубликованном Mitzner et al. при проведении комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации, включавшей продлённую вено-венозную гемодиафильтрацию в сочетании с сорбцией медиаторов воспаления, было отмечено значимое снижение потребности в вазопрессорной поддержке, а также снижение уровня маркеров воспаления: прокальцитонина и СРБ [99]. В другом клиническом наблюдении, описанном Traeger et al., у пациента с септическим шоком на фоне ОРДС применение комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации также способствовало стабилизации гемодинамики, выраженном в снижении потребности в вазопрессорной поддержке, а также снижении тяжести МОД и улучшению функции лёгких [146]. Аналогичные результаты представлены также другими авторами [53, 145]. В рандомизированном клиническом исследовании Peng et al. продемонстрированы преимущества комбинированной методики с использованием ПЗПТ в сочетании с сорбцией эндотоксина у пациентов с ожогами и сепсисом. Было получено эффективное снижение уровня цитокинов и эндотоксина в основной группе по сравнению со стандартной терапией [110]. В рандомизированном клиническом исследовании Zheng et al. сравнивалась эффективность стандартной терапии, изолированной ПЗПТ и сочетания ПЗПТ с гемосорбцией у пациентов с

сепсисом. Было получено значимое снижение летальности в группе комбинированной экстракорпоральной детоксикации. Кроме того, авторы отмечают снижение уровня HMGB1 в крови у пациентов групп ПЗПТ и комбинированной методики [163]. В уже упомянутом метаанализе Zhou et al. оценивалась также эффективность комбинированной методики, включающей в себя гемосорбцию и гемофильтрацию. Было показано, что применение комбинированной методики способствует снижению летальности и значительно превосходит изолированную гемофильтрацию (отношение шансов 0.69; доверительный интервал 0.55–0.87; $p = 0.002$) [164].

В качестве методики, комбинирующей процессы сорбции и гемофильтрации было предложено применение сопряжённой плазменной фильтрации и адсорбции (coupled plasma filtration and adsorption, CPFA) представляет собой последовательность из трёх процессов:

- Фильтрация плазмы: отделение плазмы от форменных элементов крови;
- Прохождение плазмы через сорбент (адсорбция медиаторов воспаления, эндотоксина);
- Совмещение плазмы, прошедшей сорбент, с форменными элементами и прохождение крови через гемофильтр [55].

В рандомизированном клиническом исследовании Nassan et al. при сравнении эффективности ПЗПТ и CPFA у пациентов с сепсисом не было получено достоверных отличий между группами в снижении уровня прокальцитонина и СРБ, а также продолжительности госпитализации и 30-дневной летальности. Тем не менее, в группе CPFA отмечалась более ранняя стабилизация гемодинамики по сравнению с группой ПЗПТ [60]. В другом рандомизированном клиническом исследовании не было получено каких-либо преимуществ CPFA перед стандартной терапией у пациентов с септическим шоком [86].

Говоря о выборе оптимальной опции экстракорпоральной детоксикации у пациентов с септическим шоком, важно отметить отсутствие крупных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность и безопасность различных методик. В метаанализ, опубликованный Putzu et al., были включены исследования по применению различных методов экстракорпоральной детоксикации при сепсисе и септическом шоке, суммарно 37 исследований и 2499 пациентов. Было показано, что применение сорбции медиаторов воспаления, гемофильтрации и плазмафереза, а также комбинированной методики может снижать летальность при септическом шоке (таблица 2). При этом были получены противоречивые данные относительно сорбции эндотоксина: снижение летальности при включении всех исследований и увеличение летальности при включении исследований, опубликованных после 2010 года [119]. Во всех случаях авторы отмечают низкое качество результатов, а также подчёркивают необходимость дальнейших рандомизированных клинических исследований. Авторы не приводят сравнение эффективности различных методик.

Таблица 2. Влияние на летальность различных методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов с сепсисом и септическим шоком по данным метаанализа Putzu et al. [119]

Методика	Всего пациентов	Влияние на летальность	
		ОШ, 95% ДИ	P*
Сорбция эндотоксина (все исследования)	1163	0,87 (0,77; 0,98)	0,03
Сорбция эндотоксина (после 2010 года)	740	1,23 (1,04; 1,46)	0,02
Гемофильтрация	596	0,79 (0,63; 1,00)	0,05
Гемофильтрация + гемосорбция	247	0,63 (0,36; 1,13)	0,12
Плазмаферез	128	0,63 (0,42; 0,96)	0,03

* уровень значимости $p < 0,05$

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Таким образом, сравнение эффективности и безопасности различных методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов с сепсисом и септическим шоком является на данный момент актуальной задачей.

1.6 Применение методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов с первичным повреждением головного мозга

Для пациентов с первичным повреждением головного мозга особенно важно добиться быстрого разрешения сепсиса и септического шока и снижения концентрации различных медиаторов воспаления с целью минимизации вторичного повреждения головного мозга. Поскольку при наличии первичного повреждения головного мозга гематоэнцефалический барьер, как правило, нарушен, циркуляция медиаторов воспаления в системном кровотоке быстро приводит к развитию вторичного повреждения головного мозга и гипервоспалению [38]. Таким образом, экстракорпоральная детоксикация может быть особенно полезна именно для данной категории пациентов [131] так как может способствовать быстрому снижению концентрации медиаторов воспаления в системном кровотоке.

T. Matsui et al. в своей работе продемонстрировали положительное влияние процедуры изолированной ПЗПТ с мембраной AN69 на уровень бодрствования у пациентов с инсультом [95]. На данный момент нет завершённых клинических исследований по использованию методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов с септическим шоком и первичным повреждением головного мозга. Тем не менее, McKinley et al. было проведено экспериментальное исследование на лабораторных животных. Крысам после черепно-мозговой травмы и геморрагического шока проводилась сорбция медиаторов воспаления, в контрольной группе

экстракорпоральная детоксикация не проводилась. Было показано, что процедура гемосорбции способствовала достоверному снижению летальности в данном эксперименте: выживаемость в группе гемосорбции составила 86% по сравнению с 47% в контрольной группе. Авторы также сообщают о значимом снижении маркеров воспаления (интерлейкины, TNF α , MСP-1) в основной группе в отличие от контрольной. Тем не менее, при гистологическом исследовании гиппокампа не было получено значимых отличий в выраженности воспаления и гибели клеток в основной и контрольной группах [97].

1.7 Заключение

В связи с сохранением высокого уровня летальности среди пациентов с септическим шоком, вопрос поиска дополнительных методик, повышающих эффективность стандартной терапии данного состояния, является актуальным в настоящее время. В данный момент предложено большое количество методик экстракорпоральной детоксикации, которые могут быть использованы в качестве дополнительных опций 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. Особое внимание в настоящее время уделяется сорбционным и комбинированным методикам, как потенциально наиболее эффективным. Тем не менее, противоречивые данные клинических исследований и метаанализов не позволяют определить показания к применению тех или иных методик. Вероятно, это связано с гетерогенностью исследуемых когорт пациентов, а также гетерогенностью непосредственно течения сепсиса. Можно предположить, что каждая методика экстракорпоральной детоксикации имеет узкие показания, которые могут

выявлены за счёт повышения качества клинических исследований путём тщательного отбора пациентов и изучения данных методик в обособленных когортах пациентов с септическим шоком.

Вопрос применения методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов с септическим шоком и первичным повреждением головного мозга является актуальным ввиду доказанного влияния медиаторов воспаления на развитие вторичного повреждения головного мозга. Тем не менее, в данный момент не опубликовано клинических исследований по применению методов экстракорпоральной детоксикации у таких пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и общий объем исследования

Исследование выполнено на базе ОРИТ НМИЦ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и носит смешанный ретроспективно-проспективный характер. В исследование было включено: 11 пациентов в проспективной части, 16 пациентов в ретроспективной части.

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 проспективное исследование, проведенное на базе отделения реанимации НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, как часть рандомизированного клинического исследования NEUROCOMB (NCT04152174). Включены пациенты за 2018-2021 г.

2.2 Критерии включения, невключения и исключения

Ретроспективное исследование

Критерии включения в исследование:

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

6. проведение процедуры продленной заместительной почечной терапии

Критерии не включения в исследование:

1. возраст <18 лет
2. Беременность.

Проспективное исследование

Критерии включения в исследование:

1. диагноз «септический шок», определенный по критериям Sepsis-3
2. наличие первичного повреждения головного мозга
3. нахождение в ОРИТ после нейрохирургического вмешательства
4. 4 балла и выше по шкале комы Глазго
5. инвазивный мониторинг гемодинамики
6. инфузия НА в дозе > 0,1 мкг/кг/мин или использование двух вазопрессоров
7. диагностирован шок длительностью не более 24 часов

Критерии не включения в исследование:

1. возраст <18 лет
2. беременность

2.3 Характеристика обследуемых групп

Ретроспективное исследование

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. Медиана возраста в популяции составила 43 [29,75-50] года. Исходные данные пациентов представлены в таблице 3. 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 ($SOFA \geq 6$ баллов). Следует отметить, что ряд включенных в ретроспективное исследование пациентов имели диагноз сепсис без септический шока в связи с низким уровнем лактата артериальной крови при одновременном наличии СПОН и высокой потребности в вазопрессорной поддержке.

Таблица 3. Исходные данные пациентов ретроспективной группы исследования

Ном.	Имя	Пол	Возраст	Основная патология	Источник инфекции	Антибакт. терапия	Время до начала ЭД (час)	SOFA score	ШКГ	FOUR
1	Л	М	57	ЧМТ	ИМП	Дорипенем Тигециклин	24	13	3	3
2	Д	М	50	Опухоль ЦНС	пневмония	Меропенем, линезолид полимиксин Е	22	18	3	0
3	Ар	Ж	21	ЧМТ	пневмония	Меропенем, кларитромицин амикацин	22	13	3	2
4	Ах	М	33	ЧМТ	пневмония	Цефоперазон/ сульбактам ванкомицин полимиксин Е	5	10	10	11
5	Жу	М	59	САК	ИМП	Цефоперазон/ сульбактам линезолид	7	11	10	11
6	Кам	М	57	ЧМТ	пневмония	Тигециклин линезолид Полимиксин Е	31	10	3	3
7	Же	М	21	ЧМТ	ИМП	Меропенем Линезолид	14	12	3	2
8	Х	М	43	САК	Инфекция кровотока	Меропенем Ванкомицин	7	11	6	8
9	Я	Ж	44	Опухоль ЦНС	пневмония	Цефоперазон/ сульбактам амикацин	22	12	10	9
10	Кор	М	42	ЧМТ	Инфекция кровотока	Меропенем Ванкомицин	5	13	5	5
11	М	М	32	Опухоль	ИМП	Меропенем	20	12	10	11

				ЦНС		Ванкомицин				
12	П	М	29	ЧМТ	пневмония	Меропенем Ванкомицин	4	9	9	10
13	Г	М	43	Опухоль ЦНС	Инфекция кровотока	Меропенем Ванкомицин	28	8	9	10
14	С	Ж	50	Опухоль ЦНС	пневмония	Цефоперазон/ сульбактам амикацин	26	12	7	7
15	Кол	М	29	САК	Инфекция кровотока	Меропенем Линезолид	24	13	3	3
16	Ков	М	47	Опухоль ЦНС	пневмония	Меропенем Ванкомицин	23	6	10	11

ЦНС- центральная нервная система, САК- субарахноидальное кровоизлияние

Проспективное исследование

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 ($SOFA \geq 9$ баллов).

Основная группа

В основную группу включено 6 пациентов с септическим шоком после нейрохирургических вмешательств, медиана возраста в популяции составила 62 [48,5-73,75] года.

Таблица 4. Исходные данные пациентов основной группы проспективной части исследования

Ном.	Имя	Пол	Возраст	Основная патология	Источник инфекции	Антибакт. терапия	Время до начала ЭД (час)	SOFA score	ШКТ	FOUR
1	С	Ж	82	Опухоль ЦНС	ИМП	Меропенем, линезолид, ципрофлокс	10	12	10	11

2	Г	Ж	71	САК Клипирование аневризмы	пневмония	Меропенем, линезолид флуконазол полимиксин Е	20	12	6	8
3	Ч	М	55	ЧМТ	инфекция кровотока	Меропенем, тигециклин полимиксин Е	10	11	6	8
4	П	М	29	САК Клипирование аневризмы	инфекция кровотока	Меропенем, линезолид флуконазол полимиксин Е	6	16	4	5
5	К	М	56	САК Клипирование аневризмы	инфекция кровотока	Меропенем, линезолид полимиксин Е	20	16	4	2
6	М	М	68	Опухоль ЦНС	пневмония	Меропенем, линезолид	6	18	10	13

ЦНС- центральная нервная система, САК- субарахноидальное кровоизлияние

Контрольная группа

В контрольную группу включено 5 пациентов с септическим шоком после нейрохирургических вмешательств, медиана возраста в популяции составила 57 [40,5-67] лет.

Таблица 5. Исходные данные пациентов основной группы проспективной части исследования

Ном.	Имя	Пол	Возраст	Основная патология	Источник инфекции	Антибакт. терапия	Время до начала ЭД (час)	SOFA score	ШКГ	FOUR
1	Х	М	26	ЧМТ	инфекция кровотока	Меропенем, линезолид	22	9	9	10
2	У	М	57	САК Клипирование аневризмы	пневмония	Меропенем, линезолид, ципрофлокс	10	11	6	7
3	Р	М	55	Опухоль ЦНС	инфекция кровотока	Меропенем, линезолид, ципрофлокс	4	10	11	12
4	А	М	70	ЧМТ	инфекция кровотока	Дорипенем, тигециклин полимиксин В	6	10	4	3
5	Б	М	64	САК Клипирование аневризмы	пневмония	Меропенем, полимиксин Е	9	18	4	3

2.4 Методика проведения исследования

Ретроспективное исследование

Для оценки эффективности и безопасности процедур детоксикации был использован стандартный протокол исследования, включающий в себя оценку клинических, лабораторных и инструментальных параметров.

Список оцениваемых параметров ретроспективного исследования

Параметры эффективности

1. Оценка по шкале SOFA
2. Определение уровня прокальцитонина (ПКТ) белка в крови
3. Определение уровня С-реактивного протеина (СРП) в крови
4. Определение уровня общего билирубина в крови
5. Определение уровня лактата артериальной крови
6. Оценка по шкале комы Глазго (ШКГ)
7. Оценка по шкале FOUR
8. Определение факта выхода из септического шока
9. Определение длительности ПЗПТ
10. Определение длительности вазопрессорной поддержки
11. Определение длительности пребывания в стационаре
12. Определение 28 - дневной летальности
13. Определение госпитальной летальности

Параметры безопасности

1. Определение уровня альбумина в крови
2. Определение наличия интракраниальных геморрагических осложнений

3. Определение эпизодов гипотензии, обусловленной началом ПЗПТ, в виде снижения систолического АД на 20 мм рт.ст. и более или диастолического на 10 мм рт.ст. и более

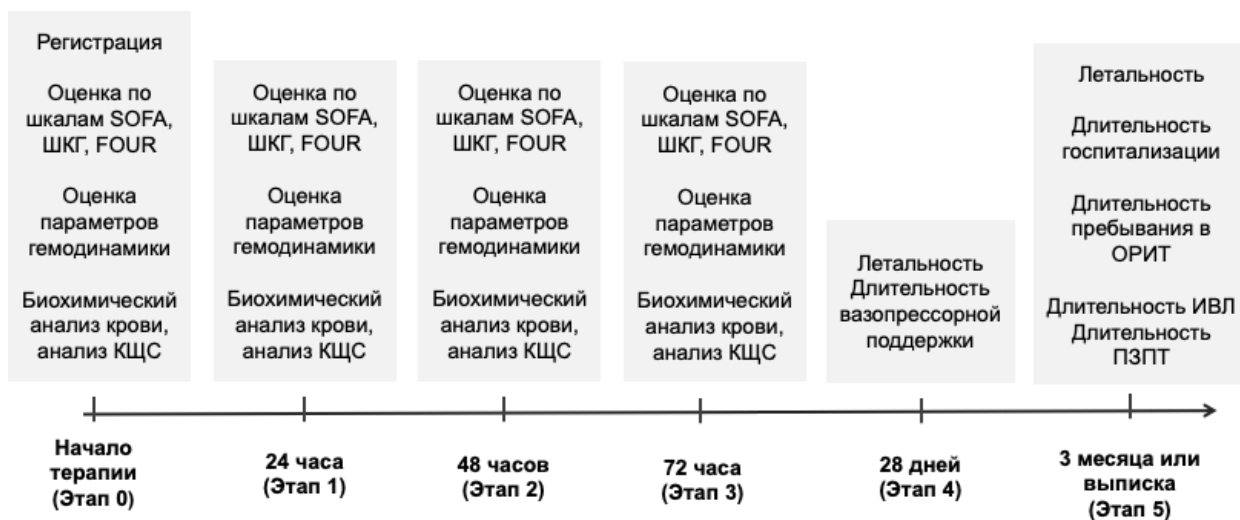


Рис 1. Дизайн ретроспективного исследования.

Проспективное исследование

Для оценки эффективности и безопасности процедур детоксикации был использован стандартный протокол исследования, включающий в себя оценку клинических, лабораторных и инструментальных параметров

Параметры эффективности

1. Определение потребности в вазопрессорной поддержке НА
2. Определение длительности вазопрессорной поддержки
3. Оценка по шкале SOFA
4. Определение уровня ПКТ в крови
5. Определение уровня интерлейкина 6 в крови
6. Определение уровня СРП в крови
7. Определение уровня общего билирубина в крови
8. Определение уровня лактата артериальной крови

14. Оценка по ШКГ
15. Оценка по шкале FOUR
9. Определение факта выхода из септического шока
10. Определение длительности ПЗПТ
11. Определение длительности пребывания в ОРИТ
12. Определение длительности пребывания в стационаре
13. Определение 7-дневной летальности
14. Определение 28-дневной летальности
15. Определение госпитальной летальности

Параметры безопасности

1. Определение уровня альбумина в крови
2. Определение наличия интракраниальных геморрагических осложнений
3. Определение эпизодов гипотензии, обусловленной началом ПЗПТ, в виде снижения систолического АД на 20 мм рт.ст. и более или диастолического на 10 мм рт.ст. и более

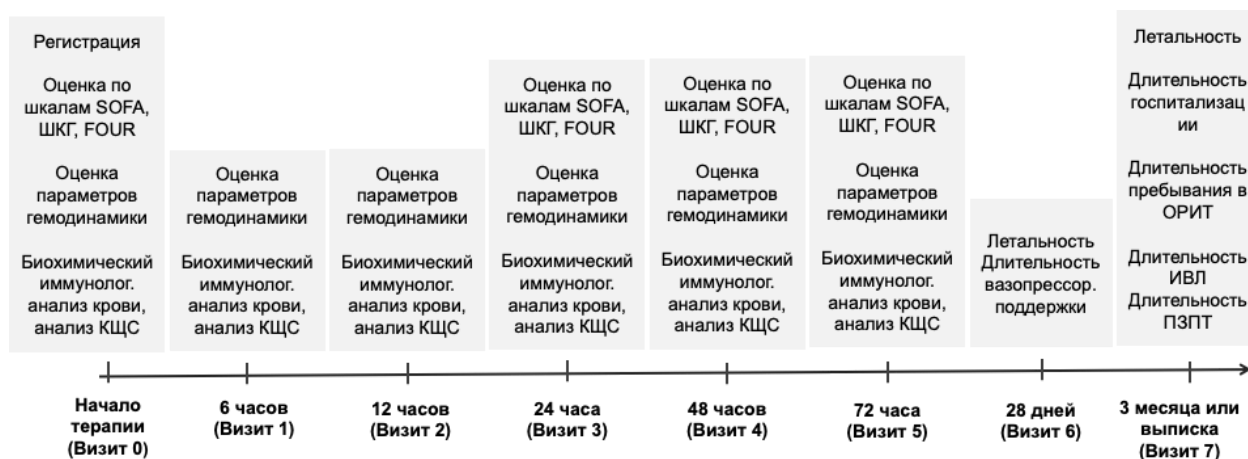


Рис 2. Дизайн проспективного исследования.

2.5 Протокол исследования

Ретроспективное исследования

Все включенные в исследование пациенты получали стандартную интенсивную терапию в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Пациентам проводилась заместительная почечная терапия в режиме продленной вено-венозной гемофильтрации (CVVHF) или продленной вено-венозной гемодиализации (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 (таб.5), ШКГ (таб.6) и FOUR (таб.7) 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 (рис.1).

При анализе исходов в качестве срока ранней летальности использован промежуток в 7 суток от начала процедуры; отсроченная летальность – в течение 28 суток или внутригоспитальная, но позднее 7 суток от начала процедуры.

Выведение из септического шока определялся при снижении дозы НА <0,2 мкг/кг/мин и нормализации уровня лактата в крови (< 2 ммоль/л).

Таблица 5. Шкала SOFA

	0	1	2	3	4
Лёгкие: PO ₂ /FiO ₂	> 400	301-400	201-300	101-200	≤100
Почки: креатинин (ммоль/л) или диурез	< 110	110-170	171-299	300-440 или диурез < 500 мл/день	> 440 или диурез < 200 мл/день
Печень:	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204

билирубин (ммоль/л)					
Уровень сознания: ШКГ	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Тромбоциты ($\times 10^3 / \text{мм}^3$)	≥ 150	100-149	50-99	20-49	< 20
Сердечно-сосудистая система: среднее АД/вазопрессоры (мкг/кг/мин)	Нет гипотензии	АД ср. < 70 мм рт. ст.	Допамин < 5 или добутамин (любая доза)	Допамин > 5, адреналин/ Норадреналин < 0,1	Допамин > 15, адреналин/ Норадреналин > 0,1

ШКГ – шкала ком Глазго, АД ср. – среднее артериальное давление

Таблица 6. Шкала комы Глазго

Критерий	Баллы
1. Открывание глаз	
<ul style="list-style-type: none"> • произвольное • на окрик • на боль • отсутствует 	<p>4</p> <p>3</p> <p>2</p> <p>1</p>
2. Двигательные реакции	
<ul style="list-style-type: none"> • по команде • дифференцированные • не дифференцированные • познотонические сгибательные • познотонические разгибательные • отсутствуют 	<p>6</p> <p>5</p> <p>4</p> <p>3</p> <p>2</p> <p>1</p>
3. Речь	
<ul style="list-style-type: none"> • связанная • отдельные фразы • отдельные слова • бормотание • отсутствует 	<p>5</p> <p>4</p> <p>3</p> <p>2</p> <p>1</p>
15 баллов – сознание ясное; 10-14 баллов – оглушение; 9-12 баллов – сопор; 6-8 баллов – кома I; 4-5 баллов – кома II; 3 балла – кома III	

Таблица 7. Шкала FOUR.

Критерий	Баллы
----------	-------

1. Глазные реакции	
<ul style="list-style-type: none"> • Глаза открыты, слежение и мигание по команде • Глаза открыты, нет слежения • Глаза закрыты, открываются на окрик • Глаза закрыты, открываются на боль • Глаза закрыты, не открываются на боль 	4 3 2 1 0
2. Двигательные реакции	
<ul style="list-style-type: none"> • По команде • Локализация боли • Сгибательный ответ на боль • Разгибательная поза на боль • Отсутствуют или генерализованный миоклонический эпистатус 	4 3 2 1 0
3. Стволовые рефлексы	
<ul style="list-style-type: none"> • Зрачковый, роговичный рефлексы сохранны • Один зрачок расширен, не реагирует на свет • Зрачковый/роговичный рефлекс отсутствует • Зрачковый, роговичный рефлексы отсутствуют • Отсутствуют зрачковый, роговичный, кашлевой рефлексы 	4 3 2 1
4. Дыхательный паттерн	
<ul style="list-style-type: none"> • Не интубирован, регулярное дыхание • Не интубирован, дыхание Чейн-Стокса • Не интубирован, нерегулярное дыхание • Сопrotивляется аппарату ИВЛ • Синхронен с аппаратом ИВЛ/апноэ 	4 3 2 1 0

Проспективное исследование

Все включенные в исследование пациенты получали стандартную интенсивную терапию в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Пациентам основной группы (n=6) ЭД проводилась с использованием комбинации продленной заместительной почечной терапии в режиме продленной вено-венозной гемодильтрации (CVVHDF) с сорбцией медиаторов воспаления (устройство Cytosorb). Пациентам контрольной группы (n=5) проводилась ПЗПТ в режиме CVVHDF.

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 (таб.5), ШКГ (таб.6) и FOUR (таб.7) 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) и определения уровня лабораторных маркеров воспаления (ПКТ, СРП). Перед началом процедуры, а также через 6, 12, 24, 48 часов после начала процедуры осуществлялся забор крови для выполнения иммунологического исследования (интерлейкин 6 (ИЛ 6)). Осуществлялась оценка длительности ПЗПТ и вазопрессорной поддержки (рис.2).

При анализе исходов в качестве срока ранней летальности использован промежуток в 7 суток от начала процедуры; отсроченная летальность – в течение 28 суток или внутригоспитальная, но позднее 7 суток от начала процедуры.

Выведение из септического шока определялся при снижении дозы НА $< 0,2$ мкг/кг/мин и нормализации уровня лактата в крови (< 2 ммоль/л).

Рандомизация в проспективном исследовании

План рандомизации был создан с помощью языка и программной среды для статистического программирования R в IDE RStudio. Стратификация не предполагается. Для назначения терапии будет использован метод конвертов.

Код R для генерации плана рандомизации:

```
library(blockrand)
blockrand(14, num.levels = 2)->my.study
plotblockrand(my.study,'mystudy.pdf',
  top=list(text=c('Исследование ППИ-2018-04-5','Пациент: %ID%','Группа: %TREAT%'),
  col=c('black','black','red'),font=c(1,1,4)),
  middle=list(text=c("Исследование ППИ-2018-04-01","Пациент: %ID%"),
  col=c('black','blue','green'),font=c(1,2,3)),
  bottom="Координатор исследования - Александр Буров",
  cut.marks=TRUE)
```

Описание методик экстракорпоральной детоксикации

Описание процедуры изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов ретроспективной части исследования

По данным ретроспективного исследования процедура ПЗПТ была начата в течение 24 часов от диагностики сепсиса и септического шока у 13/16 (81%) пациентов.

Всем пациентам ПЗПТ проводилась на аппарате Prismaflex в режиме продлённой вено-венозной гемодиализации или продлённой вено-венозной гемофильтрации с предилюцией. У всех пациентов при проведении процедуры были использованы мембраны с повышенной сорбционной емкостью: у 14 пациентов - мембрана AN69ST, у 2 пациентов – сет oXiris с дополнительной возможностью удалени эндотоксина.

В связи с высокой потребностью в вазопрессорной поддержке, у всех пациентов процедура была начата с потока крови 50 мл/мин, который был увеличен до 150-200 мл/мин в течение 10 минут от начала терапии.

Режим антикоагуляции подбирался индивидуально для каждого пациента:

- Пятнадцати пациентам проводилась системная антикоагуляция гепарином в дозе 5-15ЕД/кг/час под контролем АЧТВ с целью достижения двукратного увеличения данного показателя
- Одному пациенту проводилась регионарная цитратная антикоагуляция

У 12/16 (75%) пациентов процедура ПЗПТ продолжалась более 24 часов.

Таблица 8. Описание процедуры изолированной ПЗПТ у пациентов контрольной группы

Пациент	Начало от СШ	Тип процедуры	Мембрана	Длительность ПЗПТ	Анти-коагуляция
Л	26	CVVHF	AN69	24 часа	гепарин
Д	22	CVVHF	AN69	72 часа	гепарин
Ар	22	CVVHF	AN69	6 часов	гепарин
Ах	5	CVVHF	AN69	31 час	гепарин
Жу	7	CVVHF	AN69	96 часов	гепарин
Кам	31	CVVHF	AN69	54 часа	гепарин
Же	14	CVVHF	oXiris	84 часа	гепарин
Х	7	CVVHDF	oXiris	48 часов	цитрат
Я	22	CVVHF	AN69	30 часов	гепарин
Кор	5	CVVHF	AN69	42 часа	гепарин
М	20	CVVHF	AN69	51 час	гепарин
П	4	CVVHF	AN69	28 часов	гепарин
Г	28	CVVHF	AN69	40 часов	гепарин
С	26	CVVHF	AN69	20 часов	гепарин
Кол	24	CVVHF	AN69	9 часов	гепарин
Ков	23	CVVHF	AN69	64 часа	гепарин

Описание процедуры изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов проспективной части исследования

Всем пациентам изолированная ПЗПТ была начата в течение суток от момента постановки диагноза септический шок: 4/5 пациентам процедура была начата в течение 10 часов.

Всем пациентам ПЗПТ проводилась на аппарате Prismaflex в режиме продлённой вено-венозной гемодиализации с префильтрацией. У всех пациентов при проведении процедуры были использованы мембраны с повышенной сорбционной емкостью: у 4 пациентов - мембрана AN69ST, у одного пациента – сет oXiris с дополнительной возможностью удаления эндотоксина.

В связи с высокой потребностью в вазопрессорной поддержке, у всех пациентов процедура была начата с потока крови 50 мл/мин, который был увеличен до 150-200 мл/мин в течение 10 минут от начала терапии.

Режим антикоагуляции подбирался индивидуально для каждого пациента:

- Троице пациентам проводилась системная антикоагуляция гепарином в дозе 5-15ЕД/кг/час под контролем АЧТВ с целью достижения двукратного увеличения данного показателя
 - Двоим пациентам проводилась регионарная цитратная антикоагуляция
- У троих пациентов процедура ПЗПТ продолжалась более 24 часов в режиме CVVHDF.

Таблица 9. Описание процедуры изолированной ПЗПТ у пациентов контрольной группы проспективного исследования

Пациент	Х.	У.	Р.	А.	Б.
Начало от СШ	22 часа	10 часов	4 часа	6 часов	9 часов
Мембрана	AN69	AN69	AN69	oXiris	AN69
Длительность ПЗПТ	24 часа	48 часов	24 часа	80 часов	72 часа
Анти-коагуляция	гепарин	цитрат	гепарин	цитрат	гепарин

Описание процедуры комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации (КЭД)

КЭД представляла собой комбинацию ПЗПТ и гемосорбции. Всем пациентам КЭД была начата в течение суток от момента постановки диагноза септический шок: 4/6 пациентам процедура была начата в течение 10 часов. У одного пациента процедура КЭД была применена спустя 20 часов после начала изолированной ПЗПТ в режиме вено-венозной гемодиализации.

Всем пациентам ПЗПТ проводилась на аппарате Prismaflex в режиме продлённой вено-венозной гемодиализации с префильтрацией. У всех пациентов при проведении процедуры были использованы мембраны с повышенной сорбционной емкостью: у 5 пациентов - мембрана AN69ST, у одного пациента – сет oXiris с дополнительной возможностью сорбции эндотоксина.

Сорбция медиаторов воспаления проводилась с использованием устройства CytoSorb, установленного в контур ПЗПТ после фильтра. Длительность гемосорбции составляла 24 часа у всех пациентов, при этом использовался один картридж.

В связи с высокой потребностью в вазопрессорной поддержке, у всех пациентов процедура КЭД была начата с потока крови 50 мл/мин, который был увеличен до 150-200 мл/мин в течение 10 минут от начала терапии.

Режим антикоагуляции подбирался индивидуально для каждого пациента:

- Двоим пациентам проводилась системная антикоагуляция гепарином в дозе 5-15ЕД/кг/час под контролем АЧТВ с целью достижения двукратного увеличения данного показателя
- Троим пациентам проводилась регионарная цитратная антикоагуляция
- Одному пациенту антикоагуляция не проводилась

У ряда пациентов процедура ПЗПТ продолжалась более 24 часов, уже после завершения КЭД: у 3 пациентов было продолжено проведение изолированной ПЗПТ в течение 2-48 часов.

Таблица 10. Описание процедуры комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов основной группы проспективного исследования

Пациент	Г.	К.	М.	С.	П.	Ч
Начало от СШ	20 часов	20 часов	6 часов	10 часов	6 часов	10 часов
ПЗПТ до КЭД	-	20 часов AN69	-	-	-	-
Мембрана	AN69	oXiris	AN69	AN69	AN69	AN69
Длительность ПЗПТ	24 часа	72 часа	26 часов	24 часа	72 часа	48 часов
Сорбция	CytoSorb, 24 часа					
Анти-коагуляция	гепарин	цитрат	Без антикоагуляции	цитрат	цитрат	гепарин

2.6 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка эффективности и безопасности изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов нейрохирургического профиля с сепсисом и септическим шоком в ретроспективном исследовании

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%).

Тяжесть МОД по шкале SOFA

Количество баллов по шкале SOFA было оценено у всех пациентов ретроспективного исследования. При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено снижение количества баллов по шкале SOFA с 12 [10;13] баллов до 11,5 [8,25; 12] баллов через 24 часа ($p=0.003$), до 11 [8;12] баллов - через 48 часов ($p=0,037$), до 10 [6.75;12.25] - через 72 часа после начала процедуры ($p=0,009$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым ($p = 0,006$).

Таблица 11. Распределение медиан количества баллов по шкале SOFA у пациентов ретроспективного исследования

	SOFA	p**
Начало	12 [10;13]	-
24 ч	11.5 [8.25;12]	0,003
48 ч	11 [8;12]	0,037
72 ч	10 [6.75;12.25]	0,009
p*	0,006	-

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

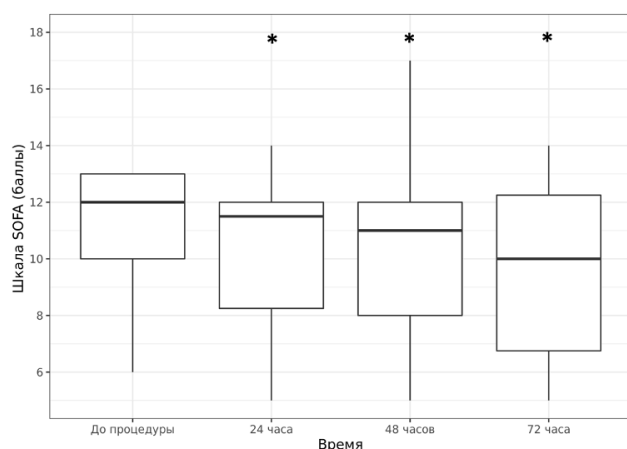


Рис 3. Динамика тяжести МОД по шкале SOFA у пациентов ретроспективного исследования

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Уровень лактата артериальной крови

Уровень лактата в крови был оценен у 11/16 пациентов ретроспективного исследования. При оценке динамики уровня лактата артериальной крови изменения в течение первых 24 часов отмечено не было. При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено снижение уровня лактата в крови с 2,3 [1.2;4.1] ммоль/л до 1,9 [1.2;2.35] ммоль/л через 48 часов ($p=0,154$), до 2 [1.5;2.4] ммоль/л - через 72 часа после начала процедуры ($p=0,438$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически не значимым ($p=0,594$).

Таблица 12 . Распределение медиан уровня лактата крови у пациентов ретроспективного исследования

	Лактат (ммоль/л)	p^{**}
Начало	2.3 [1.2;4.1]	-

24 ч	2.3 [1.5;3.2]	0,919
48 ч	1.9 [1.2;2.35]	0,154
72 ч	2 [1.5;2.4]	0,438
p*	0,594	-

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

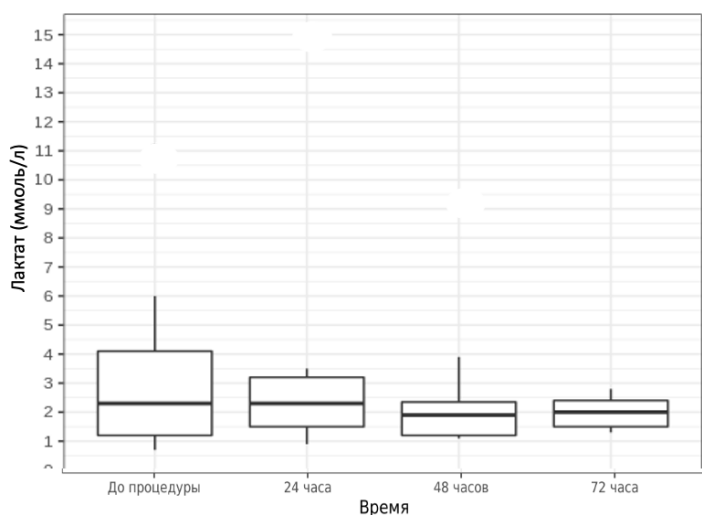


Рисунок 4. Динамика уровня лактата крови у пациентов ретроспективной группы

Уровень прокальцитонина в крови

Уровень ПКТ в крови был оценен у 12/16 пациентов ретроспективного исследования. При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено первоначальное статистически значимое повышение уровня с 24,31 [4.5;126.3] нг/мл до 29.27 [5.06;93.18] нг/мл через 24 часа после начала процедуры ($p = 0,01$). Далее было отмечено снижение уровня ПКТ до 22.35 [6.13;45.82] нг/мл через 48 часов (изменение на грани статистической значимости, $p = 0,058$); до 6.44 [2.6;21.36] нг/мл – через 72 часа после начала процедуры ($p = 0,039$); при

множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым ($p = 0,003$).

Таблица 13. Распределение медиан уровня ПКТ в крови у пациентов ретроспективного исследования

	Прокальцитонин (нг/мл)	p**
Начало	24,31 [4.5;126.3]	-
24 ч	29.27 [5.06;93.18]	0,013
48 ч	22.35 [6.13;45.82]	0,058
72 ч	6.44 [2.6;21.36]	0,039
p*	0,003	-

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

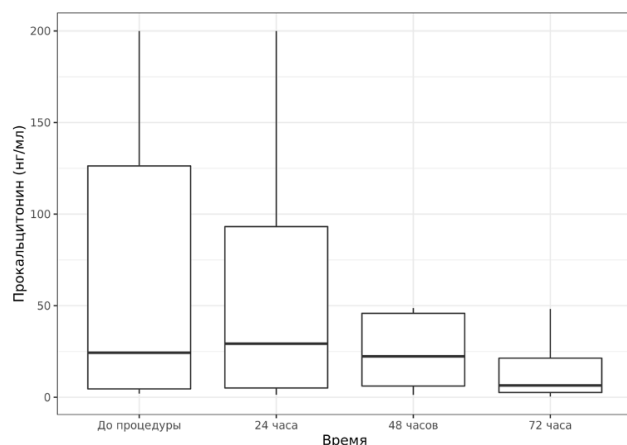


Рис 5. Динамика уровня ПКТ в крови у пациентов ретроспективного исследования

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Уровень С-реактивного протеина в крови

Уровень СРП в крови был оценен у всех пациентов ретроспективного исследования. При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом 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 ($p=0,715$), до 89.1 [40.85;118.5] мг/л - через 48 часов ($p=0,147$), до 64.2 [24.2;99.4] мг/л - через 72 часа после начала процедуры ($p=0,033$). При множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым ($p=0,005$).

Таблица 14. Распределение медиан уровня С-реактивного протеина в крови у пациентов ретроспективного исследования

	С-реактивный протеин (мг/л)	p**
Начало	129.9 [75.9;223.575]	-
24 ч	125.3 [70.875;184.475]	0,715
48 ч	89.1 [40.85;118.5]	0,147
72 ч	64.2 [24.2;99.4]	0,033
p*	0,005	-

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

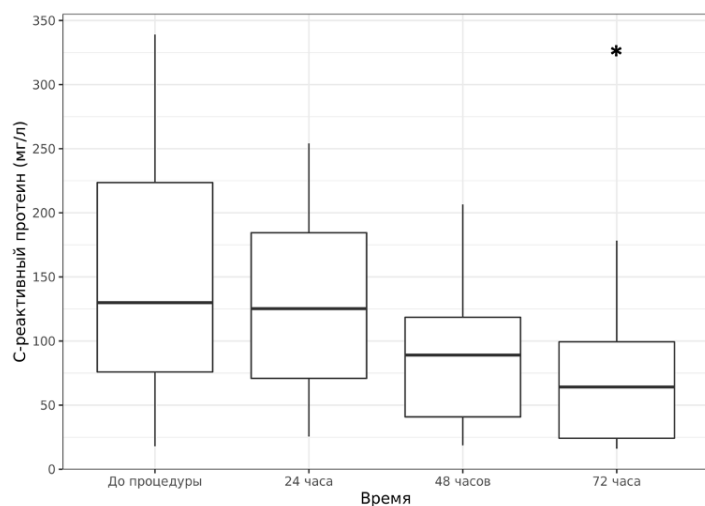


Рисунок 6. Динамика уровня СРП в крови у пациентов ретроспективного исследования

Уровень общего билирубина в крови

Уровень общего билирубина в крови был оценен у 15/16 пациентов ретроспективного исследования. Перед началом процедуры медиана уровня общего билирубина в крови составила. При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено увеличение уровня общего билирубина в крови с 13,1 [10.4;31.15] мкмоль/л до 16 [11.2;30.5] мкмоль/л через 24 часа ($p=0,753$), до 15.7 [9;21.8] мкмоль/л через 48 часов ($p=0,91$), до 16.8 [12,85;30.6] мкмоль/л через 72 часа после начала процедуры; при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически незначимым ($p = 0,978$).

Таблица 15. Распределение медиан уровня общего билирубина в крови у пациентов ретроспективного исследования

	Общий билирубин (мкмоль/л)	p^{**}
Начало	13.1 [10.4;31.15]	-
24 ч	16 [11.2;30.5]	0,753
48 ч	15.7 [9;21.8]	0,910
72 ч	16.8 [12.85;30.6]	0,577
p^*	0,978	-

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

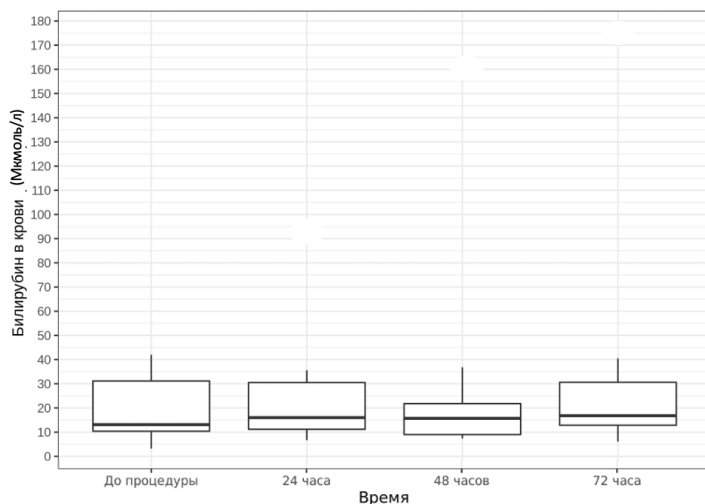


Рисунок 7. Динамика уровня общего билирубина в крови у пациентов ретроспективного исследования

Уровень альбумина в крови

Уровень альбумина в крови был оценен у всех пациентов ретроспективного исследования. При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено статистически значимое увеличение уровня альбумина в крови с 28 [23.5;31] мг/мл до 31,5 [28.25;38.5] мг/мл через 24 часа от начала процедуры ($p = 0,02$). Далее наблюдалось некоторое снижение уровня АЛБ в крови до 26 [25.5;34] мг/мл через 48 часов ($p = 0,196$) и увеличение до 30 [27;33] мг/мл через 72 часа после начала процедуры ($p = 0,482$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически незначимым ($p = 0,378$).

Таблица 16 . Распределение медиан уровня альбумина в крови у пациентов ретроспективного исследования

	Альбумин (г/л)	p^{**}
Начало	28 [23.5;31]	-
24 ч	31.5 [28.25;38.5]	0,018
48 ч	26 [25.5;34]	0,196

72 ч	30 [27;33]	0,482
p*	0,378	-

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

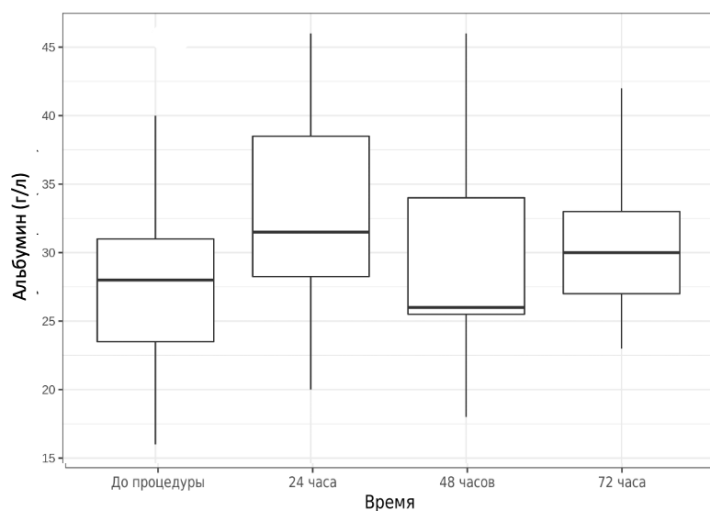


Рисунок 8. Динамика уровня альбумина в крови у пациентов ретроспективного исследования.

Неврологический статус

Исходные медианы количества баллов по ШКГ и FOUR составили 8 и 9 баллов соответственно: большинство пациентов на момент начала процедуры находились в коме.

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, не было отмечено изменения медианы количества баллов по ШКГ и FOUR в течение 72 часов от начала процедуры.

Восстановление сознания и устойчивого бодрствования наблюдалось у 25% пациентов, которым проводилась изолированная продленная заместительная почечная терапия по данным ретроспективного исследования. Следует отметить, что данное изменение было отмечено параллельно со снижением тяжести МОД и регрессом гемодинамических нарушений.

Таблица 17. Распределение медиан количества баллов по ШКГ и FOUR у пациентов ретроспективного исследования

	ШКГ, баллы	FOUR, баллы
Начало	8 [4; 10]	9 [4; 12]
24 ч	8 [4; 10]	9 [4; 12]
72 ч	8 [4; 10]	9 [4; 12]
p*	1,0	1,0

ШКГ – шкала ком Глазго, FOUR – шкала FOUR

* - по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$.

Исходы у пациентов ретроспективной группы

В ходе лечения с применением изолированной ПЗПТ у 15/16 пациентов было отмечено клиническое улучшение состояния, что проявлялось регрессом тяжести органной дисфункции по шкале SOFA. 1 пациент имел необратимое течение септического шока и скончался через 60 часов после начала процедуры.

Из пятнадцати пациентов с клиническим улучшением один скончался через 28 дней на фоне кровоизлияния в головной мозг, четверо - скончались в отсроченном периоде, превышающем 28 дней на фоне интракраниальных геморрагических осложнений, связанных с основным заболеванием, или в связи с повторным эпизодом септического шока.

Пациенты со стойким клиническим улучшением были переведены в реабилитационные центры в стабильном состоянии.

Из септического шока было выведено у 15/16 (93,8%) пациентов.

Уровень 7 - дневной летальности составил 6,2%, уровень 28 - дневной летальности составил 12,5%, уровень госпитальной летальности – 31,3%.

Длительность пребывания в стационаре составила 42,5 [28,5; 82,75] суток.

Длительность вазопрессорной поддержки составила 5 [2,75; 7,75] суток.

Длительность ПЗПТ составила 45 [28,5; 53,25] часов.

Таблица 18. Исходы у пациентов ретроспективной группы

Но м.	Имя	Выход из септического шока	Рост уровня сознания	Длительность вазопрессорной поддержки (сут)	Длительность ЗПТ (час)	Длительность пребывания в стационаре	7-дневная летальность	28-дневная летальность	Госпитальная летальность	Причина смерти
1	Л	Да	нет	5	48	190	нет	нет	да	Септический шок-повторный эпизод
2	Д	Да	да	3,5	48	79	нет	нет	да	Кровоизлияние в ГМ
3	Ар	Да	нет	17	48	123	нет	нет	нет	-
4	Ах	Да	нет	4	31	46	нет	нет	нет	-
5	Жу	Да	нет	7	96	45	нет	нет	нет	-
6	Кам	Нет	нет	2,5	54	28	да	да	да	Кровоизлияние в ГМ
7	Же	Да	нет	14	84	37	нет	нет	нет	
8	Х	Да	Да	0,5	26	30	нет	нет	нет	
9	Я	Да	нет	2	30	40	нет	нет	да	Отек и вклинение ГМ
10	Кор	да	да	8	42	18	нет	нет	нет	
11	М	да	нет	7	51	84	нет	нет	нет	
12	П	да	нет	7	28	36	нет	нет	нет	
13	Г	да	нет	2,5	40	22	нет	нет	нет	
14	С	да	нет	20	20	112	нет	нет	нет	
15	Кол	да	нет	5	9	64	нет	нет	нет	
16	Ков	да	да	5	64	28	нет	да	да	Септический шок-повторный эпизод

3.2 Оценка эффективности и безопасности изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком в проспективном исследовании

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.

Потребность в вазопрессорной поддержке норадреналином

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено 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 ($p=0,063$), до 0,05 [0;0.13] мкг/кг/мин - через 48 часов после начала процедуры ($p=0,063$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым ($p=0,018$).

Таблица 19. Распределение медиан дозы НА у пациентов контрольной группы

	НА, мкг/кг/мин	p^{**}
Начало	0.55 [0.34;0.63]	-
6 ч	0.35 [0.29;0.5]	0,063
12 ч	0.09 [0.05;0.13]	0,058
24 ч	0.11 [0.05;0.13]	0,063
48 ч	0.05 [0;0.13]	0,063
72 ч	0.42 [0;0.62]	0,063
p^*	0,018	-

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

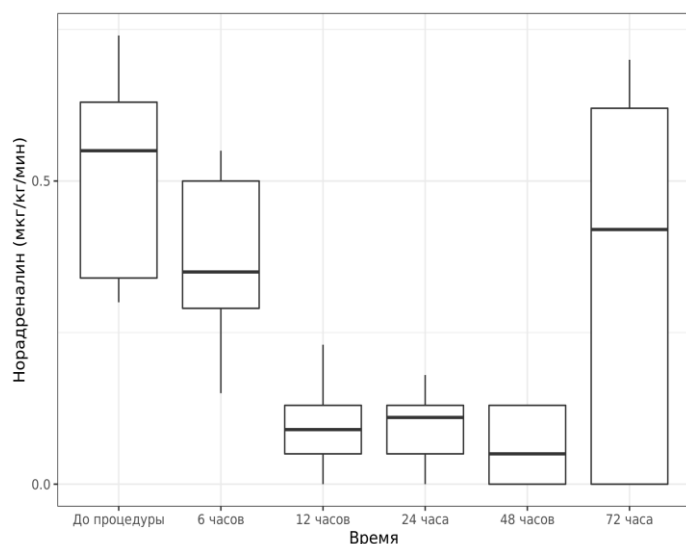


Рис 9. Динамика дозы НА у пациентов основной группы
 $p < 0,05$ по критерию Фридмана

Уровень лактата артериальной крови

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено снижение уровня лактата в крови с 4,7 [2.1;7.6] ммоль/л до 1,9 [1.4;2.3] ммоль/л через 24 часа ($p=0,063$), до 2,7 [1.6;3.9] ммоль/л - через 48 часов ($p=0,063$), до 2,4 [2.1;3] ммоль/л - через 72 часа после начала процедуры ($p=0,125$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым ($p=0,017$).

Таблица 20. Распределение медиан уровня лактата крови у пациентов контрольной группы

	лактат, ммоль/л	p^{**}
Начало	4.7 [2.1;7.6]	-
6 ч	2.6 [1.9;8.1]	0,188
12 ч	2.2 [1.9;2.8]	0,063
24 ч	1.9 [1.4;2.3]	0,063
48 ч	2.7 [1.6;3.9]	0,063
72 ч	2.4 [2.1;3]	0,125

p*	0.017	-
----	-------	---

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

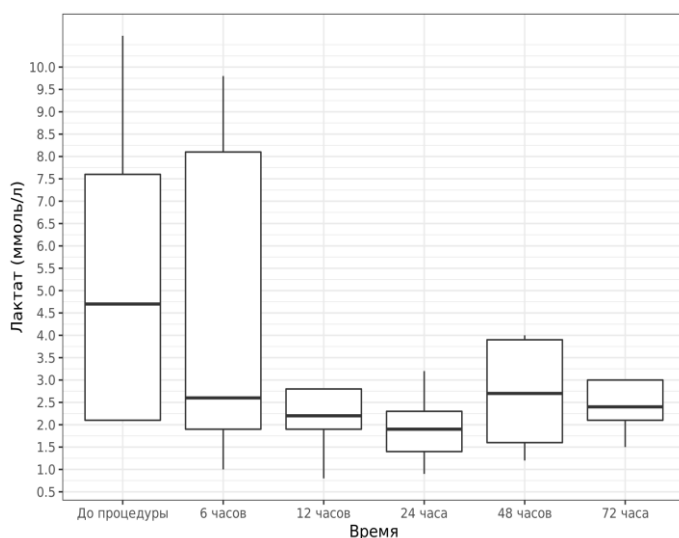


Рис 10. Динамика уровня лактата в крови у пациентов контрольной группы $p < 0,05$ по критерию Фридмана

Тяжесть МОД по шкале SOFA

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено снижение количества баллов по шкале SOFA с 10 [10;11] до 9 [8; 10] баллов через 24 часа (изменение на грани статистической значимости, $p = 0.054$), до 9 [5;12] баллов – через 48 часов ($p = 0.41$), до 9 [6;14] баллов - через 72 часа после начала процедуры ($p = 0.063$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически не значимым ($p = 0,421$).

Таблица 21. Распределение медиан количества баллов по шкале SOFA у пациентов контрольной группы

	SOFA,баллы	p**
Начало	10 [10;11]	

24 ч	9 [8;10]	0,054
48 ч	9 [5;12]	0,41
72 ч	9 [6;14]	0,063
p*	0,421	

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

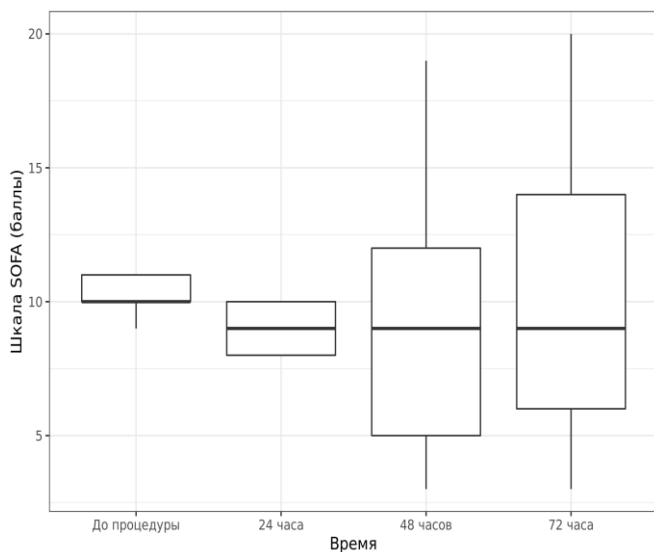


Рисунок 11. Динамика тяжести МОД по шкале SOFA у пациентов контрольной группы

Уровень прокальцитонина в крови

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено первоначальное снижение уровня ПКТ с 3,58 [3.19;49.87] нг/мл до 2,76 [2.52;75.34] нг/мл в течение первых 6 часов ($p = 0,855$). Далее наблюдалось повышение уровня ПКТ до 4,36 [2.19;77.2] нг/мл через 12 часов ($p = 0,813$) и до 4,72 [2.51;79.94] нг/мл через 24 часа после начала процедуры ($p = 0,855$). В последующем было отмечено снижение уровня ПКТ в крови до 3,84 [2.34;43.64] к 48 часу и увеличение до 22,2 [3.11;22.37] нг/мл через 72 часа после начала процедуры ($p = 0,313$); при

множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически не значимым ($p = 0,672$).

Таблица 22. Распределение уровня ПКТ в крови у пациентов контрольной группы

	ПКТ, нг/мл	p**
Начало	3.58 [3.19;49.87]	
6 ч	2.76 [2.52;75.34]	0,855
12 ч	4.36 [2.19;77.2]	0,813
24 ч	4.72 [2.51;79.94]	0,813
48 ч	3.84 [2.34;43.64]	0,125
72 ч	22.2 [3.11;22.37]	0,313
p*	0,672	

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

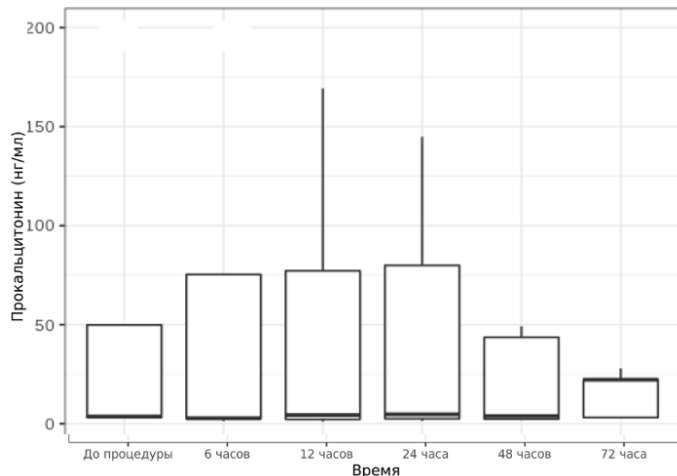


Рисунок 12. Динамика уровня прокальцитонина в крови у пациентов основной группы в разных временных точках исследования.

Уровень С-реактивного протеина в крови в крови

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед

началом процедуры, было отмечено первоначальное увеличение уровня СРП с 130.4 [115.1;153.6] мг/л до 169.7 [70.1;269.5] мг/л через 24 часа ($p = 0,812$), до 181 [58.2;234.8] мг/л через 48 часов ($p = 0,625$) с последующим снижением до 134.2 [85.1;199.4] мг/л через 72 часа после начала процедуры ($p = 0,625$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически не значимым ($p = 0,356$).

Таблица 23. Распределение медиан СРП в крови у пациентов контрольной группы

	СРП, мг/л	p^{**}
Начало	130.4 [115.1;153.6]	
24 ч	169.7 [70.1;269.5]	0,812
48 ч	181 [58.2;234.8]	0,625
72 ч	134.2 [85.1;199.4]	0,625
p^*	0,356	

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

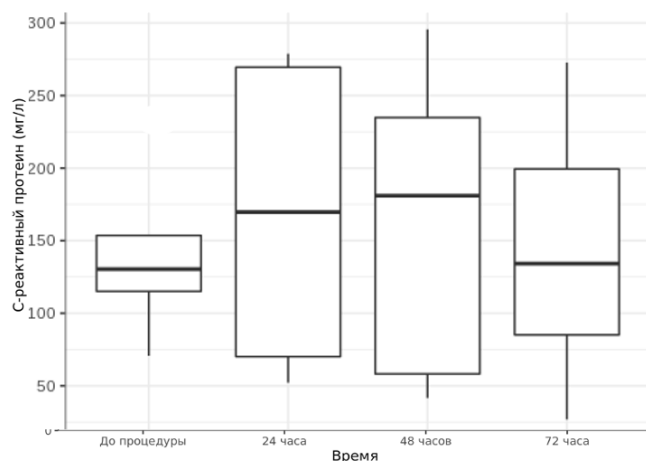


Рисунок 13. Динамика уровня СРП в крови у пациентов контрольной группы

Уровень интерлейкина 6 в крови

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено первоначальное снижение уровня ИЛ 6 в

крови с 343.2 [64.6;364.2] пг/мл до 209.3 [117;610.3] пг/мл через 6 часов ($p = 1$) и до 257.6 [94.22;709.9] пг/мл через 12 часов ($p = 0,813$) с последующим увеличением до 430.4 [161.3;540.5] пг/мл через 24 часа ($p = 0,813$) и повторным снижением до 235.9 [111.1;277.2] через 48 часов после начала процедуры ($p = 1$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически незначимым ($p = 0,974$).

Таблица 24. Распределение уровня ИЛ 6 в крови у пациентов контрольной группы

	Интерлейкин 6 (пг/мл)	p^{**}
Начало	343.2 [64.6;364.2]	
6 ч	209.3 [117;610.3]	1
12 ч	257.6 [94.22;709.9]	0,813
24 ч	430.4 [161.3;540.5]	0,813
48 ч	235.9 [111.1;277.2]	1
p^*	0,974	

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

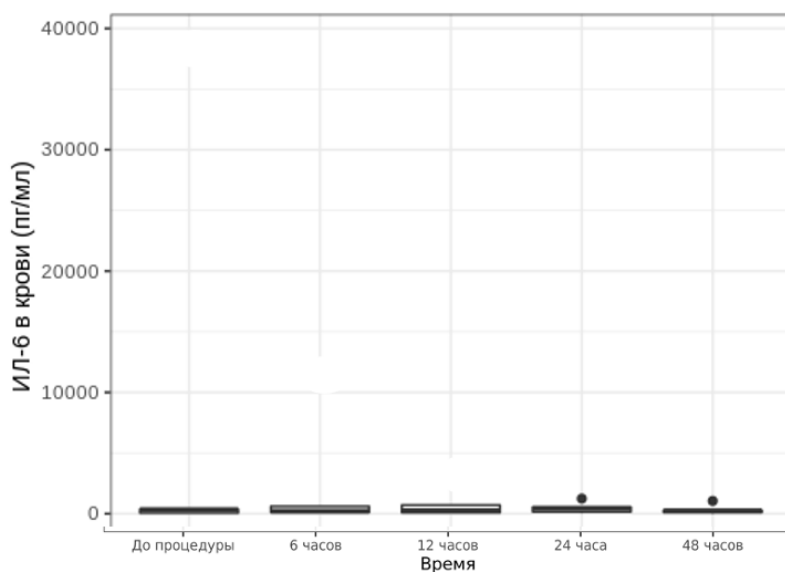


Рисунок 14. Динамика уровня ИЛ 6 в крови у пациентов контрольной

группы.

Неврологический статус

Исходные медианы количества баллов по ШКГ и FOUR составили 6 и 8 баллов соответственно: большинство пациентов на момент начала процедуры находились в коме.

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, не было отмечено изменения медианы количества баллов по ШКГ и FOUR в течение 72 часов от начала процедуры.

При рассмотрении каждого пациента в отдельности было отмечено: у троих пациентов с временным клиническим улучшением было отмечено снижение количества баллов по ШКГ и FOUR на фоне вклинения головного мозга к 72 часу после начала процедуры. Восстановление сознания и устойчивого бодрствования в течение 72 часов после начала процедуры отмечено не было.

Таблица 25. Распределение медиан количества баллов по ШКГ и FOUR у пациентов контрольной группы

	ШКГ	FOUR
Начало	6 [4; 10]	7 [3; 11]
24 ч	6 [4; 10]	7 [3; 11]
72 ч	6 [3; 10]	7 [0; 11]
p*	1,0	1,0

ШКГ – шкала комы Глазго, FOUR – шкала FOUR

Исходы у пациентов контрольной группы

В ходе лечения с применением изолированной ПЗПТ у всех пациентов было отмечено клиническое улучшение состояния. При этом у 2 пациентов наблюдалось стабильное улучшение состояния со стойким снижением потребности в вазопрессорной поддержке, тяжести МОД, а также уровня

лактата в крови; у 3 пациентов – транзиторное улучшение состояние, что проявлялось снижением потребности в вазопрессорной поддержке, тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, а также снижение уровня лактата крови. Дальнейший летальный исход был связан с развитием злокачественного отёка мозга, как осложнения основного заболевания, и последующим вклинением.

Пациенты со стойким клиническим улучшением были переведены в реабилитационные центры в стабильном состоянии.

Из септического шока было выведено у 3/5 (60%) пациентов.

Уровень 7 - дневной летальности составил 60%, уровень 28 - дневной летальности составил 60%, уровень госпитальной летальности - 60 %.

Длительность пребывания в ОРИТ составила 4 [3,5; 33,5] суток.

Длительность пребывания в стационаре составила 4 [3,5; 63,5] суток.

Длительность вазопрессорной поддержки составила 2 [1,5; 3] суток.

Длительность ПЗПТ составила 72 [24; 82] часов.

Таблица 26. Исходы у пациентов контрольной группы

Имя	Выход из септического шока	Рост уровня сознания	Длительность вазопрессорной поддержки (сут)	Длительность ЗПТ (час)	Длит. пребывания в ОРИТ (сут)	Длит. пребывания в стац (сут)	7-дневная летальность	28-дневная летальность	Госпитальная летальность	Причина смерти
Х	Да	нет	1	24	20	57	-	-	-	-
У	Нет	нет	3	80	3	3	+	+	+	Формирование множественных очагов ишемии с вклинением головного мозга
Р	Да	нет	2	24	47	70	-	-	-	-
А	Да	нет	2	84	4	4	+	+	+	Отек с последующим вклинением головного мозга

Б	нет	нет	3	72	4	4	+	+	+	Отек с последующим вклиниванием головного мозга
---	-----	-----	---	----	---	---	---	---	---	---

3.3 Оценка эффективности и безопасности комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком в проспективном исследовании

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.

Потребность в вазопрессорной поддержке норадреналином

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом 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 ($p=0,031$), до 0,15 [0,00; 0,99] мкг/кг/мин - через 48 часов ($p=0,06$), до 0,16 [0,00; 2,30] мкг/кг/мин - через 72 часа после начала процедуры ($p=1$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически не значимым ($p=0,197$).

Таблица 27 . Распределение медиан дозы НА у пациентов основной группы

	НА, мкг/кг/мин	p**
Начало	0,89 [0,58; 1,79]	-
6 ч	0,73 [0,32; 1,58]	0,31

12 ч	0,53 [0,21; 1,95]	0,56
24 ч	0,19 [0,07; 1,79]	0,31
48 ч	0,15 [0,00; 0,99]	0,06
72 ч	0,16 [0,00; 2,30]	1
p*	0,197	-

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

НА – норадреналин

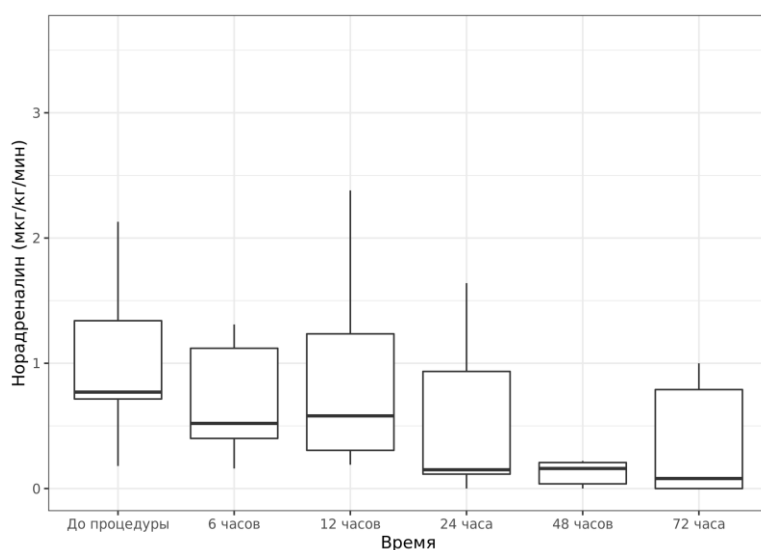


Рис 15. Динамика дозы НА у пациентов основной группы

$p > 0,05$ по критерию Уилкоксона

Уровень лактата артериальной крови

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено 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 ($p=0,03$), до 1,80 [1,10; 5,25] ммоль/л - через 72 часа после начала процедуры ($p=0,188$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым ($p=0,07$).

Таблица 28 . Распределение медиан уровня лактата крови у пациентов

основной группы

	лактат, ммоль/л	p**
Начало	3,25 [2,00; 9,65]	-
6 ч	3,60 [1,93; 7,83]	0,343
12 ч	2,45 [1,70; 6,78]	0,059
24 ч	2,05 [1,63; 7,45]	0,031
48 ч	2,90 [1,25; 6,20]	0,588
72 ч	1,80 [1,10; 5,25]	0,188
p*	0,07	-

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

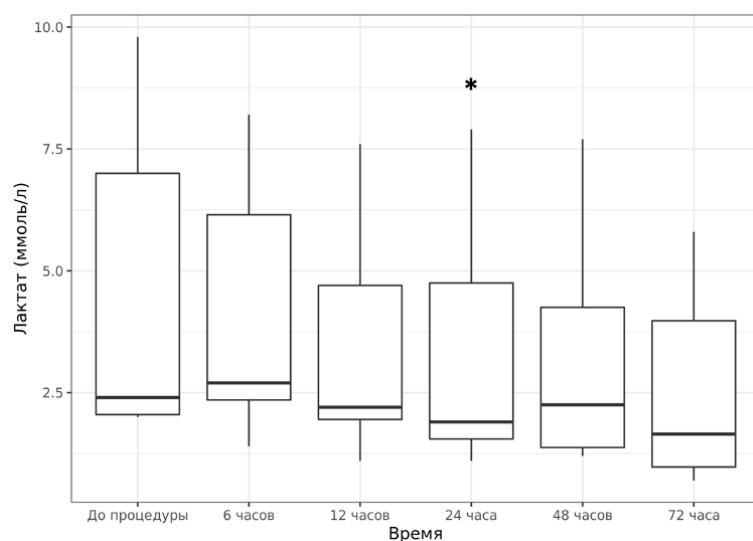


Рис 16. Динамика уровня лактата в крови у пациентов основной группы

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Тяжесть МОД по шкале SOFA

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, было отмечено снижение количества баллов по шкале SOFA с 14 [11-18] до 11 [4-17] баллов через 24 часа ($p=0.036$), до 9 [5-15] баллов - через 48 часов ($p=0,058$), до 9 [4-18] баллов - через 72 часа после

начала процедуры ($p=0.223$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым ($p=0.023$).

Таблица 29 . Распределение медиан количества баллов по шкале SOFA у пациентов основной группы

	SOFA,баллы	p**
Начало	14 [12; 17]	
24 ч	11 [7; 16]	0,036
48 ч	9 [6; 15]	0,058
72 ч	9 [6; 16]	0,223
p*	0,023	

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

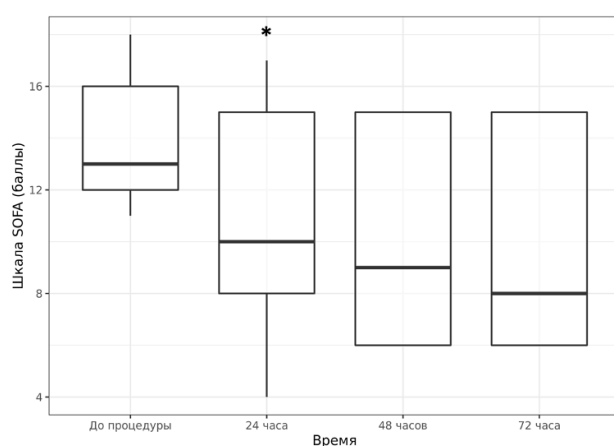


Рисунок 17. Динамика тяжести МОД по шкале SOFA у пациентов основной группы

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Уровень прокальцитонина в крови

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом 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 ($p=0.031$), до 25,01 [21.44;74.5] нг/мл - через 48 часов ($p=0.063$) и до 22,8 [9.2;56.66] нг/мл - через 72 часа после начала процедуры ($p=0.063$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым ($p=0,025$).

Таблица 30 . Распределение медиан уровня ПКТ в крови у пациентов основной группы

	ПКТ, нг/мл	p^{**}
Начало	97.765 [27.5975;184.8825]	
6 ч	42.26 [12.5625;54.9175]	0,059
12 ч	33.295 [11.345;58.545]	0,031
24 ч	25.93 [8.9525;66.0525]	0,031
48 ч	25.01 [21.44;74.5]	0,063
72 ч	22.8 [9.2;56.66]	0,063
p^*	0,025	

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

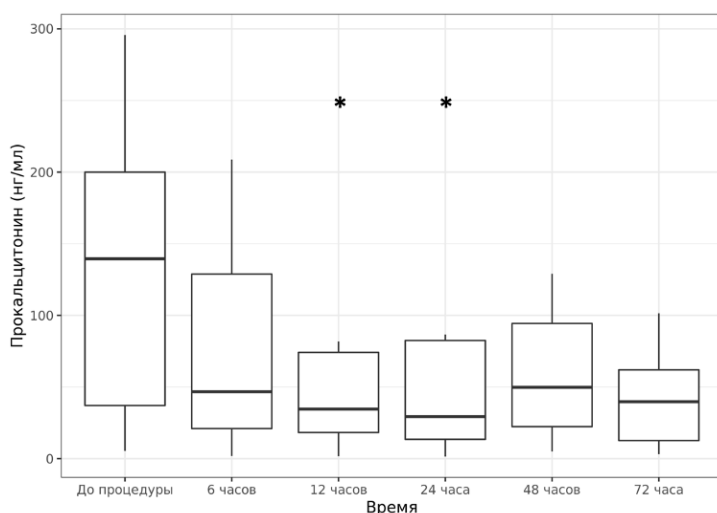


Рис 18. Динамика уровня ПКТ в крови у пациентов основной группы

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Уровень С-реактивного протеина в крови

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, изначально было отмечено статистически незначимое увеличение уровня маркера с 138,55 [77.475;207.35] мг/л до 148,45 [68.875;177.925] мг/л через 24 часа после начала процедуры ($p=0,844$). В дальнейшем было отмечено снижение уровня СРП до 102,2 [57.2;131.8] мг/л через 48 часов ($p=0,438$) и до 68 [48.8;69.8] мг/л через 72 час после начала процедуры ($p=0,313$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически незначимым ($p=0.356$).

Таблица 31 . Распределение медиан уровня СРП в крови у пациентов основной группы

	С-реактивный протеин, мг/л	p**
Начало	138.55 [77.475;207.35]	
24 ч	148.45 [68.875;177.925]	0,844
48 ч	102.2 [57.2;131.8]	0,438
72 ч	68 [48.8;69.8]	0,313
p*	0,356	

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

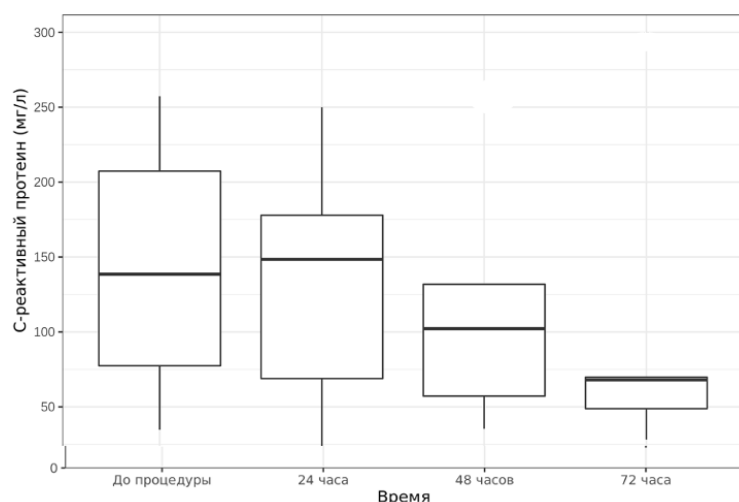


Рисунок 19. Динамика уровня СРП в крови у пациентов основной группы

Уровень интерлейкина 6 в крови

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, 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 ($p=0,031$) и до 23 [21;23] нг/мл - через 48 часов после начала процедуры ($p=0,063$); при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фридмана изменение было статистически значимым ($p=0,002$).

Таблица 32 . Распределение медиан уровня ИЛ 6 в крови у пациентов основной группы

	ИЛ 6, пг/мл	p^{**}
Начало	896 [154.25;3247.25]	
6 ч	249 [34;560]	0,031
12 ч	133.5 [35.2275;354.075]	0,031
24 ч	80.5 [37;279.7]	0,031
48 ч	23 [21;23]	0,063
p^*	0,002	

* по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$

** по критерию Уилкоксона при сравнении каждой временной точки с исходным значением, уровень значимости $p < 0,05$

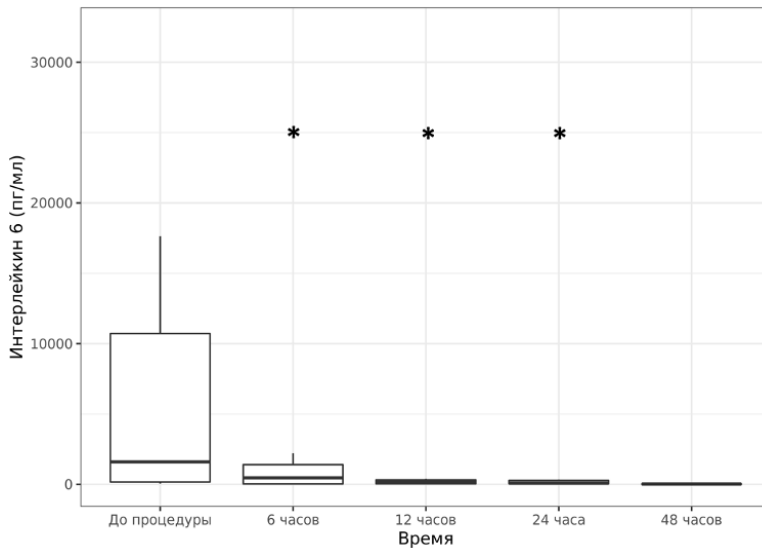


Рис 20. Динамика уровня ИЛ 6 в крови у пациентов основной группы

* $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Влияние на неврологический статус

Исходные медианы количества баллов по ШКГ и FOUR составили 6 и 8 баллов соответственно: большинство пациентов на момент начала процедуры находились в коме.

При сравнении каждой временной точки со значением, полученным перед началом процедуры, не было отмечено изменения медианы количества баллов по ШКГ и FOUR в течение 72 часов от начала процедуры.

Восстановление сознания и устойчивого бодрствования наблюдалось у 33% пациентов, которым проводилась процедура КЭД. Следует отметить, что данное изменение было отмечено параллельно со снижением тяжести МОД и регрессом гемодинамических нарушений.

У двоих пациентов с временным клиническим улучшением было отмечено снижение количества баллов по ШКГ и FOUR на фоне отека и последующего вклинения головного мозга к 72 часу после начала процедуры.

Таблица 33. Распределение медиан количества баллов по ШКГ и FOUR у пациентов основной группы

	ШКГ	FOUR
Начало	6 [4; 10]	8 [4; 12]
24 ч	6 [4; 10]	8 [4; 12]
72 ч	6 [3; 10]	8 [0; 12]
p*	1,0	1,0

ШКГ – шкала ком Глазго, FOUR – шкала FOUR

* - по критерию Фридмана, уровень значимости $p < 0,05$.

Исходы у пациентов основной группы

В ходе лечения с применением КЭД у всех пациентов было отмечено клиническое улучшение состояния. При этом у 3 пациентов наблюдалось стабильное улучшение состояния со стойким снижением потребности в вазопрессорной поддержке, тяжести МОД, а также уровня лактата в крови; у 3 пациентов – транзиторное улучшение состояние, что проявлялось снижением потребности в вазопрессорной поддержке, тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, а также снижение уровня лактата крови. Дальнейший летальный исход был связан: у двух пациентов с развитием злокачественного отёка мозга, как осложнения основного заболевания, и последующим вклиниением; у одного пациента – с декомпенсацией сердечной недостаточности после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии.

Из трёх пациентов со стабильным улучшением состояния одна пациентка умерла на 23 день после процедуры по причине кровоизлияния в головной мозг. Двое других пациента были переведены в реабилитационные центры в стабильном состоянии.

Из септического шока было выведено у 4/6 (67%) пациентов.

Уровень 7 - дневной летальности составил 50%, уровень 28 - дневной летальности составил 67%, уровень госпитальной летальности - 67 %.

Длительность пребывания в ОРИТ составила 8 [2,5; 24,75] суток.

Длительность пребывания в стационаре составила 8 [2,5; 24,75] суток.

Длительность вазопрессорной поддержки составила 2,5 [1; 4,5] суток.

Длительность ПЗПТ составила 37 [24; 72] часов.

Таблица 34 . Исходы у пациентов основной группы

И м я	Вывод из септиче ского шока	Рост уровн я сознан ия	Длительн ость вазопрес сорной поддержк и (сут)	Длитель ность ПЗПТ (час)	Длит. пребы вания в ОРИТ (сут)	Длит. пребыв ания в стац.	7- днев ная лета льно сть	28- днев ная лета льно сть	Госпит альная леталь ность	Причина смерти
С	Да	да	1	24	13	13	-	-	-	-
Г	Да	да	2	24	23	23	-	+	+	Кровоизлияние в головной мозг
Ч	Да	нет	9	48	30	30	-	-	-	-
П	Нет	нет	3	72	3	3	+	+	+	Отек с последующим вклинением головного мозга
К	Да	нет	3	72	3	3	+	+	+	Отек с последующим вклинением головного мозга
М	Нет	нет	1	26	1	1	+	+	+	Декомпенсация сердечной недостаточности после ТЭЛА

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

3.4 Сравнение комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации и изолированной продленной заместительной почечной терапии с позиции эффективности у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком

Потребность в вазопрессорной поддержке норадреналином

Исходная доза НА на момент начала процедуры была незначимо выше в основной группе ($p=0,13$). Динамика дозы НА между основной и

контрольной группами также значимо не отличалась. К 12 часу от начала процедуры отмечалась тенденция к большему снижению дозы НА в контрольной группе по сравнению с основной. Тем не менее, к 24 и 48 часу от начала процедуры наблюдалась тенденция к большему снижению дозы НА в основной группе по сравнению с контрольной (снижение дозы в каждой временной точке рассматривалось относительно исходного значения). К 72 часу снижение дозы НА по сравнению с исходным значением было несущественным в обеих группах и не отличалось между группами. Наиболее близкое к достоверному различие между группами наблюдалось через 12 часов после начала процедуры ($p=0,52$).

Таблица 35. Сравнение динамики дозы НА в двух группах в разных временных точках исследования

НА, мкг/кг/мин	Основная группа	Контрольная группа	p
Исходно НА	0.885[0.725;1.51]	0.55[0.34;0.63]	0,13
6 ч, Δ НА	-0.16[-0.3175;-0.0325]	-0.15[-0.19;-0.13]	0,93
12 ч, Δ НА	-0.33[-0.3675;-0.0525]	-0.5[-0.5;-0.3]	0,52
24 ч, Δ НА	-0.525[-0.65;-0.085]	-0.44[-0.5;-0.3]	0,79
48 ч, Δ НА	-0.56[-0.77;-0.33]	-0.34[-0.42;-0.3]	0,55
72 ч, Δ НА	-0.02[-0.77;0.29]	-0.01[-0.3;0.08]	1

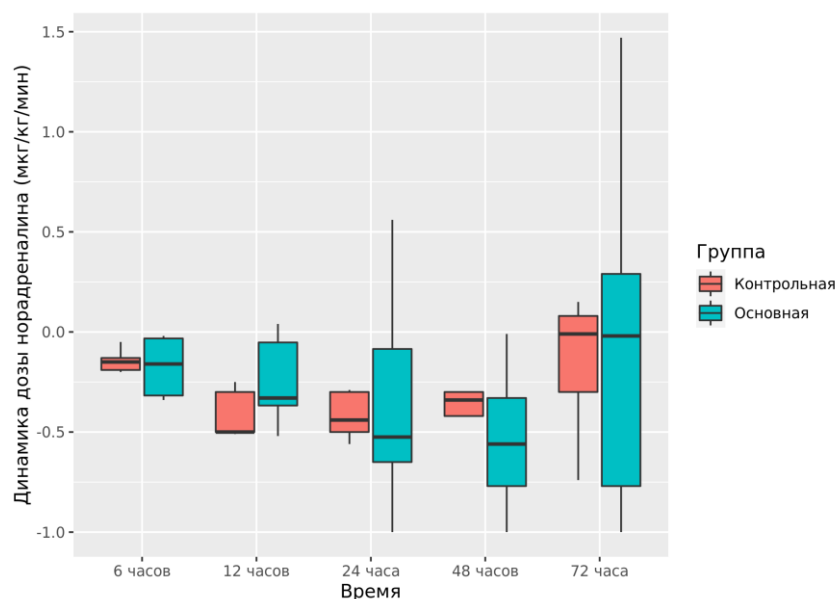


Рис 21. Сравнение динамики дозы НА в двух группах в разных временных точках исследования

Тяжесть МОД по шкале SOFA

Исходное количество баллов по шкале SOFA на момент начала процедуры было незначимо выше в основной группе ($p=0,12$). Динамика тяжести МОД между основной и контрольной группами также значимо не отличалась. На всех трех оцениваемых точках исследования отмечалась тенденция к большему снижению количества баллов по шкале SOFA в основной группе по сравнению с контрольной (снижение количества баллов в каждой временной точке рассматривалось относительно исходного значения). Наиболее близкое к достоверному различие между группами наблюдалось через 48 часов после начала процедуры ($p=0,34$).

Таблица 36. Сравнение динамики количества баллов по шкале SOFA в двух группах в разных временных точках исследования

SOFA, баллы	Основная группа	Контрольная группа	p
Исходно SOFA	14[12;16]	10[10;11]	0,12
24 ч, Δ SOFA	-2.5[-3.75;-1.25]	-1[-2;-1]	0,44
48 ч, Δ SOFA	-2[-6;-1]	-1[-5;1]	0,34
72 ч, Δ SOFA	-2[-4;-1]	-1[-4;2]	0,6

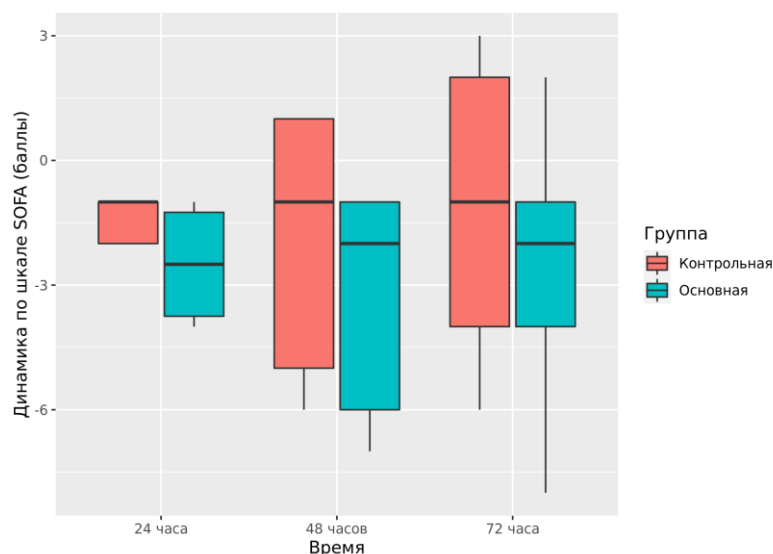


Рис 22. Сравнение динамики МОД по шкале SOFA в двух группах в разных в разных временных точках исследования

Уровень прокальцитонина в крови

Исходное количество уровень ПКТ в крови на момент начала процедуры был незначимо выше в основной группе ($p=0,17$). Снижение уровня ПКТ было статистически значимо большим в основной группе по сравнению с контрольной через 6, 12 и 24 часа после начала процедуры. Через 48 и 72 часа прослеживалась тенденция к большему снижению уровня ПКТ в основной группе по сравнению с контрольной (снижение уровня маркера в каждой временной точке рассматривалось относительно исходного значения). Наиболее существенное различие между группами наблюдалось через 12 и 24 часа после начала процедуры ($p=0,34$ в обеих точках).

Таблица 37. Сравнение динамики уровня ПКТ в крови в двух группах в разных временных точках исследования

ПКТ, нг/мл	Основная группа	Контрольная группа	p
Исходно ПКТ	97.765[27.6;184.88]	3.58[3.19;49.87]	0,17
6 ч, Δ ПКТ	-16.1[-65.96;-6.1]	-0.4[-0.6;0]	0,044
12 ч, Δ ПКТ	-48.5[-106.95;-16.25]	-0.93[-2.56;1.17]	0,03
24 ч, Δ ПКТ	-43.95[-100.35;-16.94]	-0.61[-2.2;1.53]	0,03
48 ч, Δ ПКТ	-65.03[-99.01;-30.99]	-0.3[-22.02;-0.08]	0,1
72 ч, Δ ПКТ	-38.08[-143.34;-33.2]	-0.01[-0.3;0.08]	0,15

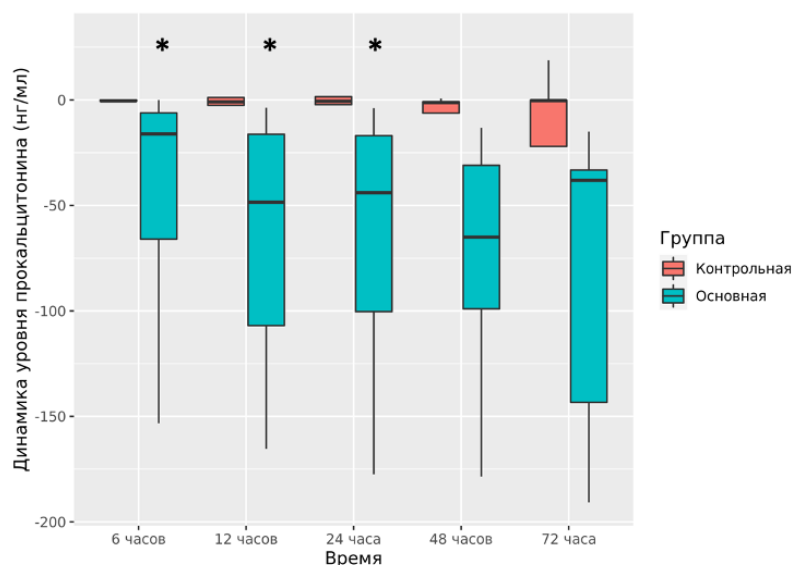


Рис 23. Сравнение динамики уровня ПКТ в двух группах в разных временных точках исследования

Уровень С-реактивного протеина в крови

Исходный уровень СРП в крови на момент начала процедуры не отличался между группами. Динамика уровня СРП между основной и контрольной группами также значимо не отличалась. На всех трех оцениваемых точках исследования отмечалась тенденция к большему снижению уровня СРП в основной группе по сравнению с контрольной (снижение уровня маркера в каждой временной точке рассматривалось относительно исходного значения). Наиболее близкое к достоверному различие между группами наблюдалось через 48 часов после начала процедуры ($p=0,22$).

Таблица 38. Сравнение динамики уровня СРП в крови в двух группах в разных временных точках исследования

СРП, мг/л	Основная группа	Контрольная группа	p
Исходно СРП	138.55[77.475;207.35]	130.4[115.1;153.6]	1
24 ч, Δ СРП	-5.75[-20;25.525]	16.1[-18.5;37.9]	0,54
48 ч, Δ СРП	-14.4[-79.8;0.7]	27.4[-12.5;64]	0,22
72 ч, Δ СРП	-22.8[-112.2;-6.5]	14.4[3.8;41.1]	0,3

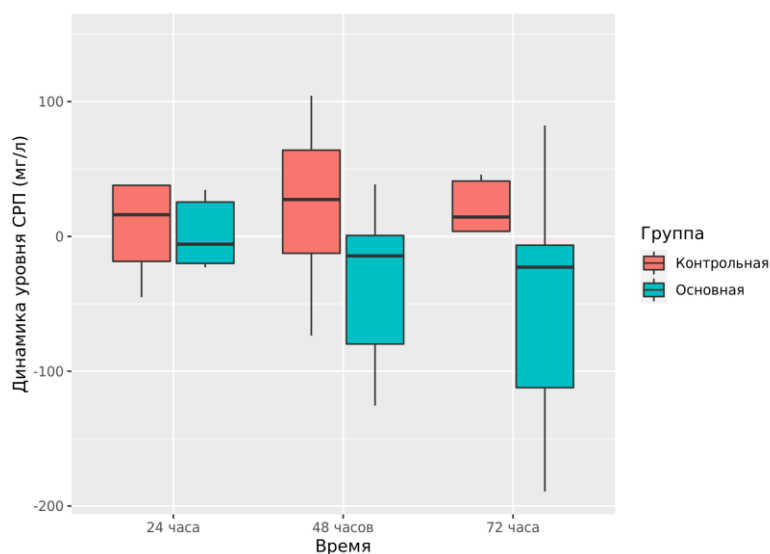


Рис 24. Сравнение динамики уровня СРП в двух группах в разных временных точках исследования

Уровень интерлейкина 6 в крови

Исходный уровень ИЛ 6 в крови на момент начала процедуры был незначимо выше в основной группе ($p=0,17$). Динамика уровня ИЛ 6 между основной и контрольной группами также значимо не отличалась. На всех трех оцениваемых точках исследования отмечалась тенденция к большему снижению уровня ИЛ 6 в основной группе по сравнению с контрольной (снижение уровня маркера в каждой временной точке рассматривалось относительно исходного значения). Наиболее близкое к достоверному различие между группами наблюдалось через 24 часа после начала процедуры ($p=0,13$).

Таблица 39. Сравнение динамики уровня ИЛ 6 в двух группах в разных временных точках исследования

ИЛ 6, нг/мл	Основная группа	Контрольная группа	p
Исходно ИЛ 6	896[154.25;3247.25]	343.2[64.6;364.2]	0,93
6 ч, Δ ИЛ 6	-583[-2751.25;-131.2]	18.8[-133.9;52.4]	0,25
12 ч, Δ ИЛ 6	-666.45[-2989.23;-119.02]	-6.02[-85.6;34.95]	0,18

24 ч, Δ ИЛ 6	-686.71[-3097.35;-118.51]	87.2[-29.17;102.03]	0,13
48 ч, Δ ИЛ 6	-171[-3776;-122.29]	-55.03[-128.3;217.93]	0,42

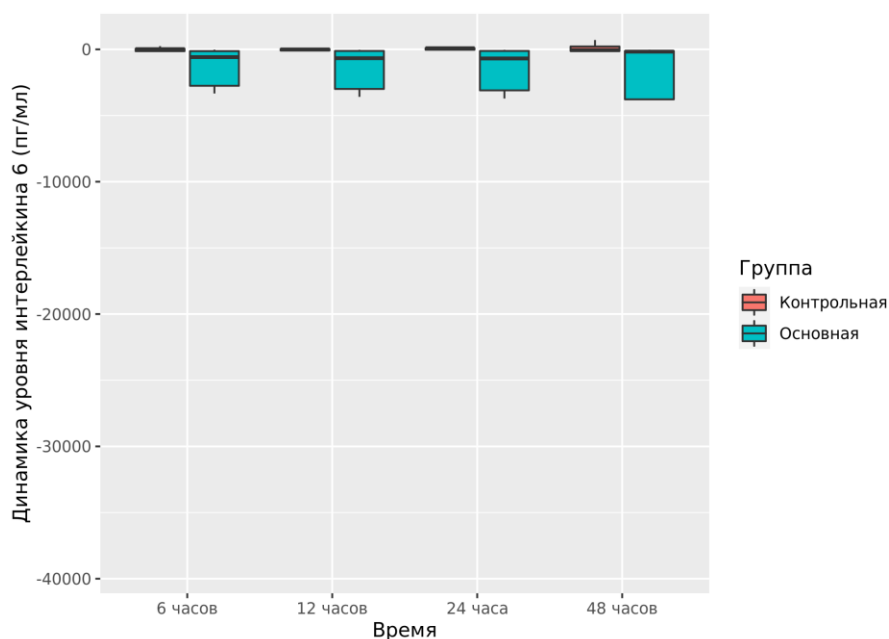


Рис 25. Сравнение динамики уровня ИЛ 6 в двух группах в разных временных точках исследования

Уровень общего билирубина в крови

Исходный уровень общего билирубина в крови на момент начала процедуры был незначимо выше в основной группе ($p=0,66$). Динамика уровня общего билирубина между основной и контрольной группами также значимо не отличалась. На всех оцениваемых точках исследования отмечалась тенденция к большему снижению уровня общего билирубина в основной группе по сравнению с контрольной (снижение уровня показателя в каждой временной точке рассматривалось относительно исходного значения). Наиболее близкое к достоверному различие между группами наблюдалось через 12 часов после начала процедуры ($p=0,13$).

Таблица 40. Сравнение динамики уровня общего билирубина в крови в двух группах в разных временных точках исследования

Общий билирубин, мкмоль/л	Основная группа	Контрольная группа	p
Исходно ОБ	62.05[20.73;116.58]	24.4[20.4;27.7]	0,66
6 ч, Δ ОБ	-10.5[-27.9975;-0.8]	0.8[-2.1;1.2]	0,25
12 ч, Δ ОБ	-3.4[-19.7875;0.07]	5.1[-0.4;10.3]	0,13
24 ч, Δ ОБ	0.65[-4.9;3.4]	2.6[-2.2;2.8]	0,79
48 ч, Δ ОБ	2.7[-5.8;5.7]	2.9[-12;15.8]	0,84
72 ч, Δ ОБ	2.7[-5.8;5.5]	7.4[-10;13]	0,69

ОБ – общий билирубин

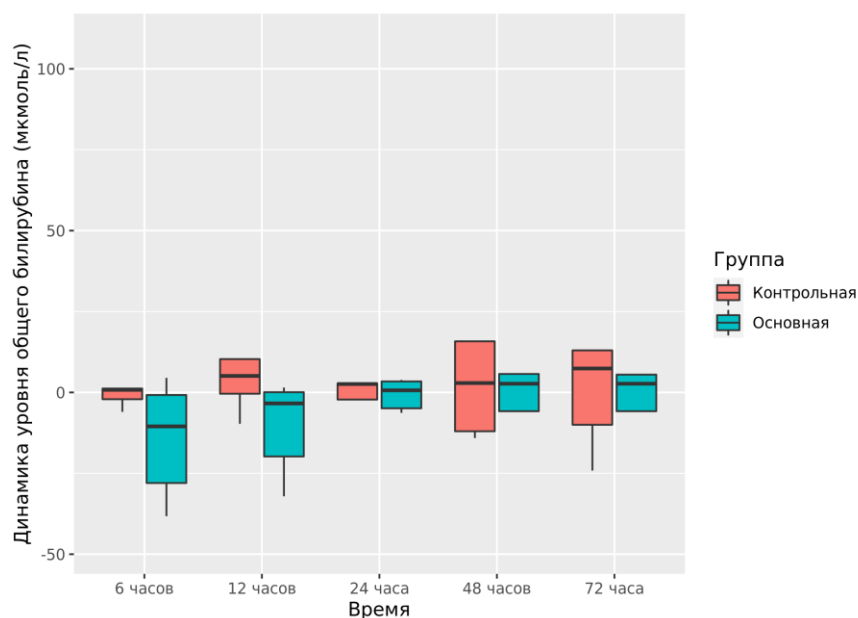


Рис 26. Сравнение динамики уровня общего билирубина в двух группах в разных временных точках исследования

3.5 Сравнение комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации и изолированной продленной заместительной почечной терапию с позиции безопасности у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком

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.

Уровень альбумина в крови

Исходный уровень альбумина в крови на момент начала процедуры был незначимо выше в основной группе ($p=0,93$). Динамика уровня альбумина между основной и контрольной группами также значимо не отличалась. К 24 часу от начала процедуры отмечалась тенденция к большему росту уровня альбумина в контрольной группе по сравнению с основной. Далее к 48 и 72 часу от начала процедуры наблюдалась тенденция к большему увеличению уровня альбумина в основной группе по сравнению с контрольной (изменение уровня показателя в каждой временной точке рассматривалось относительно исходного значения). Наиболее близкое к достоверному различие между группами наблюдалось через 72 часа после начала процедуры ($p=0,3$).

Таблица 41. Сравнение динамики уровня альбумина в крови в двух группах в разных временных точках исследования

Альбумин, г/л	Основная группа	Контрольная группа	p
Исходно АЛБ	26[16.75;30]	24[18;29]	0,93
24 ч, Δ ОБ	1.5[-0.5;8]	2.1[2;3]	0,71
48 ч, Δ ОБ	4[1;14]	2[0;10]	0,4
72 ч, Δ ОБ	5[3;13.9]	1[-2;10]	0,3

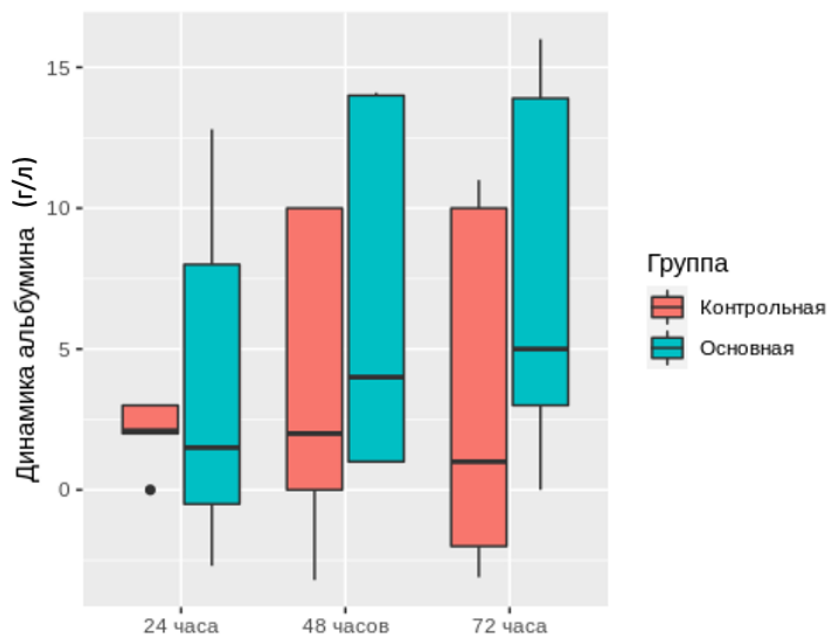


Рис 27. Сравнение динамики уровня альбумина в двух группах в разных временных точках исследования

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Применение ряда методик ЭД при развитии септического шока в настоящее время получило широкое распространение, однако вопрос определения показаний к проведению процедур остается предметом дискуссии. Кроме того, отсутствие досточного количества рандомизированных исследований не позволяет определить наиболее эффективную и безопасную методику.

Отдельно следует отметить крайне малое количество исследований, описывающих применение процедур ЭД у пациентов с церебральным повреждением.

Представленное исследование состояло из 2 частей: проспективной и ретроспективной. В ретроспективной части исследования была проведена оценка эффективности и безопасности изолированной ПЗПТ, в

проспективной части - оценка эффективности и безопасности двух методик: комбинированной экстракорпоральной детоксикации (КЭД) и изолированной ПЗПТ, а также сравнение данных методик.

Эффективность и безопасность оцениваемых методик ЭД была подтверждена в исследовании. Нами было показано, что обе методики демонстрируют клиническую эффективность при применении у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком.

4.1 Оценка эффективности и безопасности изолированной продленной заместительной почечной терапии у пациентов нейрохирургического профиля с сепсисом и септическим шоком

В проспективном исследовании при оценке влияния процедуры на клинические и лабораторные параметры при множественном сравнении всех временных точек отмечалось статистически значимое снижение уровня лактата артериальной крови и потребности в вазопрессорной поддержке НА.

Увеличение объема выборки за счет анализа ретроспективных данных позволило подтвердить ряд гипотез, сформированных при анализе тенденций проспективной части исследования. Нами было отмечено статистически значимое снижение тяжести МОД по шкале SOFA во всех оцениваемых точках исследования по данным ретроспективного исследования. Данное изменение происходило за счет регресса дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. При анализе результатов проспективного исследования также отмечался статистически незначимый регресс тяжести МОД по шкале SOFA во всех оцениваемых точках исследования за счет снижения тяжести острого почечного повреждения и потребности в вазопрессорной поддержке; к 48 и 72 часу данный эффект был менее выраженным в связи с развитием злокачественного отека головного мозга и последующим вклинением у 3 пациентов, что сопровождалось

нарастанием сердечно-сосудистой недостаточности, а также тромбоцитопении. Этим обусловлено отсутствие дальнейшего регресса МОД через 48 и 72 часа от начала процедуры изолированной ПЗПТ.

Уровень лактата артериальной крови оценивался в данной работе в контексте гемодинамических параметров, как показатель наличия шока. Динамика уровня лактата артериальной крови имеет важное значение для оценки эффективности интенсивной терапии сепсиса и септического шока и определения прогноза, в том числе, при проведении ПЗПТ [123]. В исследовании Passos et al. показано, что снижение уровня лактата на 10% и более через 24 часа от начала ПЗПТ ассоциировано со снижением летальности [106]

На фоне процедуры гемофильтрации при постепенной стабилизации гемодинамики возрастает метаболизм лактата, что ведет к последующему снижению концентрации в крови [81, 125]

По данным литературы, в ходе процедур ПЗПТ наблюдается эффективный клиренс лактата уже в течение первого часа от начала процедуры [125]. Данный эффект достигается в результате процесса конвекции при проведении гемофильтрации и гемодиализации.

Статистически незначимое снижение уровня лактата в крови отмечалось только к 48 и 72 часу от начала процедуры. Следует отметить, что ряд включенных в ретроспективное исследование пациентов имели диагноз сепсис без септического шока и имели уровень лактата артериальной крови < 2 ммоль/л. В то же время, у 100% пациентов с исходным уровнем лактата, превышающим 2 ммоль/л, отмечалось снижение показателя уже через 24 часа после начала процедуры с сохранением данного эффекта в дальнейшем. Полученные данные указывают на значимое снижение уровня лактата у пациентов с исходным уровнем, превышающим 2 ммоль/л. На наш

взгляд, проведение процедуры ПЗПТ у данной подгруппы пациентов с септическим шоком наиболее оправдано.

В проспективном исследовании при множественном сравнении всех временных точек по критерию Фрийдмана получено статистически значимое снижение уровня лактата в крови. При оценке динамики уровня лактата в крови по критерию Уилкоксона получены результаты на грани статистической значимости через 12, 24 и 48 часов от начала процедуры ($p = 0,06$). Следует отметить, что снижение уровня лактата в данном временном интервале наблюдалось у всех пациентов проспективного исследования. На фоне прекращения процедуры отмечалось некоторое увеличение показателя к 48 часу. Данное явление связано с окончанием процедуры ПЗПТ у 40% пациентов.

Динамика уровня ПКТ в крови определялась в данной работе для оценки эффективности антибактериальной терапии и формирования прогноза. По данным литературы, двукратное снижение уровня ПКТ в крови в течение 5 суток ассоциировано с благоприятным исходом. Так уровень летальности при снижении на 50% и более составил 86%, а при снижении менее 50% - 29% [125]

Отдельно следует рассмотреть динамику маркеров воспаления при проведении процедур ЭД. В подобных случаях динамика маркеров в крови зависит как от эффективности самой интенсивной терапии септического шока, так и от возможности элиминации из кровотока при проведении ПЗПТ и других экстракорпоральных процедур. Показана высокая эффективность элиминации ИЛ 6 и ПКТ на фоне процедуры ПЗПТ в течение суток от момента начала процедуры [57]. Для процедур с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью отмечено еще более эффективное удаление маркеров из кровотока [114, 161]. Удаление медиаторов воспаления при использовании данных мембран происходит как за счет конвекции, так и

за счет адсорбции. Следует отметить, что максимально эффективная элиминация ПКТ за счет сорбционных свойств мембраны происходит в течение первых часов от момента начала процедуры; затем мембрана теряет свои первоначальные свойства за счет эффекта «сатурации». Аналогичный эффект описан для цитокинов [114].

Несмотря на элиминацию ПКТ в ходе процедур ПЗПТ, уровень маркера в плазме принципиально не изменяется в течение процедуры [98]. Так в исследовании Eichhorn при проведении ПЗПТ с мембраной AV 1000 статистически значимое снижение уровня ПКТ в крови наблюдалось только к 48 часу, до этого изменение уровня маркера было незначимым [51].

Аналогичные данные получены нами при анализе ретроспективной группы. Уровень ПКТ статистически значимо снижался только к 72 часу от начала процедуры, результат на 48 часу был на грани статистической значимости. При оценке результатов проспективного исследования нами была отмечена тенденция к изначальному снижению уровня ПКТ и ИЛ 6 в крови к 6 часу с последующим ростом к 12 и 24 часу от начала процедуры. Можно предположить, что первоначальное снижение обусловлено именно сорбционными свойствами мембраны, которые постепенно ослабевают в результате эффекта «сатурации». Исходя из полученных нами данных можно отметить, что динамика уровня ПКТ и ИЛ 6 в крови на фоне ПЗПТ носит нелинейный характер. Истинное изменение уровня ПКТ на фоне изолированной ПЗПТ зависит в первую очередь от эффективности антибактериальной терапии и контроля очага инфекции; вклад процедуры носит меньший характер [98].

Изменение уровня СРП в крови на фоне процедуры ПЗПТ носит отсроченный характер. В связи с довольно большой молекулярной массой (25 Кда), изменение уровня показателя зависит в большей степени от

эффективности антибактериальной терапии. По данным литературы на фоне ПЗПТ уровень СРП остается стабильным в течение 48 часов; значимое снижение не наблюдается [51]. При анализе данных ретроспективной группы статистически значимое снижение уровня СРП было получено только к 72 часу после начала процедуры. При анализе проспективных данных указанная тенденция не прослеживалась, уровень СРП нарастал к 24 и 48 часам и возвращался к ближнему к исходному уровню через 72 часа от начала процедуры.

Методика изолированной ПЗПТ не продемонстрировала значимого влияния на уровень общего билирубина в крови, что совпадает с данными литературы. Применение изолированной ПЗПТ не позволяет эффективно элиминировать билирубин из кровотока, в особенности, непрямую фракцию [116]. По данным проспективной и ретроспективной части исследования отмечалось постепенное незначимое нарастание уровня билирубина в течение 72 часов от начала процедуры. Таким образом, следует отметить, что влияние процедуры на уровень фракций билирубина в крови носит весьма ограниченный характер.

4.2 Оценка эффективности и безопасности комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации

При оценке влияния процедуры КЭД на клинические и лабораторные параметры были получены статистически значимые результаты.

В течение 24 часов после начала КЭД было отмечено статистически значимое снижение тяжести МОД по шкале SOFA, в первую очередь, за счет регресса острого почечного повреждения и дыхательной недостаточности. Далее к 48 и 72 часу от начала КЭД сохранялась тенденция к снижению

тяжести МОД. Аналогичные данные по изменению тяжести полиорганной недостаточности на фоне процедур, включающих в себя сорбцию медиаторов воспаления, получены в работе Kogelmann et all [76].

Статистически значимое снижение уровня лактата наблюдалось через 24 часа после начала процедуры КЭД. К 48 часу был отмечен некоторый рост уровня показателя в связи с прекращением элиминации лактата при завершении ПЗПТ у большей части пациентов. Далее к 72 часу уровень лактата вновь снизился, данная тенденция продолжилась и далее. Следует отметить, что элиминация лактата при применении КЭД происходит именно за счет конвекции; непосредственная элиминация при гемосорбции не происходит. Таким образом, описанное изменение уровня лактата следует связать с эффективностью базовой терапии септического шока и проведением гемодиализации [81].

Методика КЭД продемонстрировала возможность элиминации как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Нами была показана эффективная элиминация ИЛ-6, который является одним из ключевых провоспалительных цитокинов в патогенезе септического шока. Статистически значимое снижение уровня ИЛ 6 было получено, начиная с 6 часа от начала процедуры; данный эффект сохранялся в течение 48 часов у всех пациентов. Наиболее эффективное удаление ИЛ 6 наблюдалось в течение первых 6-12 часов; через 12 часов после начала КЭД отмечалось снижение уровня ИЛ 6 на 85%. По данным Gruda et all., проведение процедуры сорбции медиаторов воспаления в течение 5 часов приводит к снижению уровня ИЛ-6 на $91 \pm 3.0\%$ [58].

Нами было отмечено, что наиболее значимое снижение уровня цитокинов отмечалось у пациентов с высоким исходным уровнем (ИЛ 6 > 1000 пг/мл). Данное явление объясняется увеличением эффективности сорбции пропорционально исходной концентрации цитокинов и описано в

работе Kobe et al [75]. Тенденция к снижению уровня ИЛ-6 отмечалась нами и после прекращения КЭД (к 48 часу).

Статистически значимое снижение уровня в ПКТ крови на фоне КЭД наблюдалось через 12 и 24 часа после начала процедуры, что совпадает с данными литературы. По данным Nawchar et al., статистически значимое снижение уровня ПКТ в крови наблюдается через 24 и 48 часов после начала гемосорбции [61].

На фоне процедуры КЭД продолжающееся снижение уровня ПКТ отмечалось у 5 из 6 пациентов. Нетипичная динамика уровня ПКТ с постоянным повышением уровня в крови, начиная с 6 часа, наблюдалась у одного пациента. Это связано с сохранением очага инфекции, требовавшего хирургической санации.

4.3 Сравнение эффективности обеих методик экстракорпоральной детоксикации

В проведенном нами исследовании было получено подтверждение эффективности обеих методик в интенсивной терапии септического шока у пациентов после нейрохирургических вмешательств.

Полученные группы проспективной части исследования были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям. Более высокую потребность в вазопрессорной поддержке, уровень прокальцитонина и общего билирубина в крови, а также тяжесть СПОН по шкале SOFA в основной группе и одновременно более высокий уровень лактата и меньший уровень альбумина в контрольной группе мы можем связать со статистической ошибкой и относительно малым объемом выборки.

При сравнении было отмечено более существенное снижение уровня ПКТ в крови в основной группе по сравнению с контрольной, начиная с 6

часа после начала процедуры. Наибольшие различия в эффекте наблюдались в интервале 6-12 часов от начала процедуры. Данное явление объясняется более эффективной элиминацией данного медиатора из кровотока в связи с применением сорбента.

Нами была выдвинута гипотеза о том, что комбинированная методика может способствовать более быстрому и эффективному снижению потребности в вазопрессорной поддержке и регрессу МОД по шкале SOFA. Данные параметры были обозначены нами в качестве первичных конечных точек исследования. При сравнении 2 групп по данным параметрам статистически значимые различия получены не были. В то же время, несмотря на исходно более высокие дозы вазопрессорных препаратов и значения по шкале SOFA у пациентов основной группы, при применении КЭД наблюдалась тенденция к большему снижению через 24 и 48 часов от начала процедуры как тяжести МОД, так и потребности в инфузии НА. В то же время, через 12 часов после начала процедуры более существенное снижение дозы НА отмечалось в контрольной группе. На наш взгляд, данное явление связано с изначально более высокой потребностью в вазопрессорной поддержке у пациентов основной группы и, соответственно, более острым снижением доз НА.

При исходно более высоком уровне лактата крови прослеживается тенденция к более существенному снижению данного показателя в контрольной группе на всех оцениваемых точках. Учитывая тот факт, что сама по себе процедура гемосорбции не обладает высокой эффективностью в удалении лактата крови и, следовательно, его элиминация при использовании обеих методик происходит непосредственно за счет ПЗПТ, следует связать данное наблюдение со спецификой малого объема выборки.

Нами выявлено большее снижение уровня общего билирубина в крови у пациентов основной группы к 6 и 12 часу после начала процедуры; в

дальнейшем данная тенденция не отмечалась. Данный факт может быть связан со способностью сорбента элиминировать билирубин, удаление которого в ходе самой ПЗПТ носит крайне ограниченный характер. В работе Piwowarczyk и соавт. Описано применение комбинации ПЗПТ и гемосорбции с устройством Cytosorb. Проведение 2 суточных сеансов способствовало снижению уровня общего билирубина с 314.8 до 41 мкмоль/л, что происходило параллельно с регрессом тяжести МОД. Авторы указывают на возможность применения данной методики у пациентов с сепсис-ассоциированным повреждением печени [116].

Нами было отмечено менее выраженное снижение уровня билирубина крови. Очевидно, что данный эффект носит ограниченный по времени характер, в связи с чем различия между группами через 24 и 48 часов не отмечены. Учитывая данный факт, можно предположить целесообразность замены сорбента через 12 часов после начала процедуры у пациентов с выраженной гипербилирубинемией.

Методика КЭД продемонстрировала более эффективную элиминацию интерлейкина 6 по сравнению с изолированной ПЗПТ с наибольшими различиями через 12 и 24 часа. Следует отметить, что обе представленные методики обладают высокой эффективностью элиминации цитокинов. Тем не менее, устройство для сорбции медиаторов воспаления демонстрирует значимо более высокую сорбционную емкость, существенно отличающуюся от таковой у мембран для ПЗПТ. Кроме того, длительность эффективной элиминации медиаторов воспаления при проведении ПЗПТ ограничена эффектом «сатурации» мембраны[114]. Вероятно, этим обусловлен факт более быстрой и эффективной элиминации цитокинов в основной группе. При сравнении групп по остальным клиническим и лабораторным параметрам статистически значимые различия получены не были.

4.4 Сравнение безопасности обеих методик экстракорпоральной детоксикации

В проведенном нами 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. Полученные данные по сохранению стабильного уровня альбумина в крови находят подтверждение в ряде работ, указывающих на отсутствие элиминации альбумина в крови как при изолированной ПЗПТ, так и при проведении сорбции медиаторов воспаления. Так по данным Schädler методика сорбции медиаторов воспаления не приводит к частому развитию нежелательных явлений; снижение уровня альбумина в крови отмечалось менее чем у 5% пациентов [132].

Статистически незначимое нарастание выраженности тромбоцитопении наблюдалось при применении обеих оцениваемых методик. По данным проспективной части исследования, прогрессирование тромбоцитопении отмечалось у 50% пациентов на фоне процедуры КЭД и у 60% - на фоне изолированной ПЗПТ. По данным литературы, при проведении сорбции медиаторов воспаления данное явление встречается менее часто (<10% наблюдений) [132].

Прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов в крови является одним из типичных проявлений течения коагулопатии у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Следует отметить, что снижение уровня тромбоцитов наравне с увеличением протромбинового времени были предложены в качестве основных критериев сепсис-индуцированной коагулопатии и ДВС-синдрома у пациентов с сепсисом. Выраженность

данных изменений коррелирует с тяжестью течения и летальностью у пациентов с сепсисом и септическим шоком [67]

По данным проведенного нами исследования, нарастание явлений тромбоцитопении отмечалось преимущественно у пациентов с выраженной МОД и большей потребностью в вазопрессорной поддержке, что также указывает на зависимость выраженности коагулопатии от тяжести сепсиса. На наш взгляд, указанное нарастание тромбоцитопении у ряда пациентов следует оценивать как типичное проявление сепсис-ассоциированной коагулопатии, не рассматривая данное явление как следствие проведения процедур ЭД.

Эпизоды гипотензии, соответствующие началу процедур ЭД, не отмечались ни у одного пациента в проспективном исследовании. Мы считаем, что данный результат обусловлен применением ступенчатого протокола увеличения потока крови при начале процедуры. Подход с более быстрым увеличением потоков крови на начальном этапе не был использован ни у одного пациента в проведенном исследовании.

Интракраниальные геморрагические осложнения на фоне процедур ЭД отмечены не были.

4.5 Влияние процедур экстракорпоральной детоксикации на неврологический статус

Влияние процедур ЭД на неврологический статус остается предметом дискуссии. Matsui T et al. в своей работе продемонстрировали положительное влияние процедуры изолированной ПЗПТ на уровень сознания у пациентов с инсультом [95]. В нашей работе восстановление более высокого уровня бодрствования было отмечено у 2 пациентов (33%) в группе КЭД 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 стойкий характер у всех пациентов.

Мы считаем, что данное явление может быть обусловлено положительным влиянием процедуры детоксикации на течение сепсис-ассоциированной энцефалопатии, которая имеет более тяжелое течение у пациентов с уже имеющимся неврологическим дефицитом. Нарушение церебральной перфузии на фоне септического шока ведет к нарастанию интенсивности вторичного повреждения головного мозга. Кроме того, само воздействие медиаторов воспаления на гематоэнцефалический барьер способствует прогрессированию «нейровоспаления» и дальнейшему церебральному повреждению. [117].

Таким образом, у пациентов с первичным повреждением головного мозга и стремительным нарастанием общемозговой и очаговой неврологической симптоматики на фоне септического шока целесообразно максимально быстрое снижение концентрации различных медиаторов воспаления в системном кровотоке. Раннее применение методик ЭД у пациентов после нейрохирургических вмешательств направлено на минимизацию вторичного церебрального повреждения за счет быстрой элиминации медиаторов воспаления из системного кровотока.

Следует отметить потенциально более высокую эффективность удаления большого спектра PAMP и DAMP при проведении КЭД по сравнению с изолированной ПЗПТ.

4.6 Разработка алгоритма применения методик экстракорпоральной детоксикации у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком

При создании алгоритма применения методик ЭД у пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком был предложен ряд критериев. К основным принципам терапии септического шока относят назначение антибактериальной терапии, коррекцию волемического статуса, а также вазопрессорную поддержку [122].

В первую очередь, следует отметить, что невыполнение ключевых мероприятий интенсивной терапии сепсиса и септического шока может вести к неэффективности последующего применения методик ЭД. В подобных ситуациях возможно усугубление тяжести МОД, а также прогрессирующее нарастание дозировок вазоактивных препаратов с развитием неблагоприятного исхода. Среди подобных мероприятий в первую очередь следует выделить назначение антибактериальной терапии, коррекцию волемического статуса, а также вазопрессорную поддержку.

Не вызывает сомнения тот факт, что назначение антибактериальных препаратов в течение часа от момента диагностики сепсиса и септического шока является принципиально важным. Показано, что каждый час задержки назначения антибиотиков ведет к увеличению летальности на 8%. Кроме того, крайне важен факт назначения эмпирической терапии в соответствии с данными локального эпидемиологического мониторинга, а также последующая деэскалация на основании данных микробиологического исследования [122].

Отдельно следует отметить важность оценки и коррекции волемического статуса при развитии септического шока. Сегодня отдается предпочтение индивидуальному подходу к инфузионной терапии в зависимости от волемического статуса [113]

Начало ПЗПТ с высоким забором крови может вести к усугублению гипотензии и нарастанию потребности в вазопрессорной поддержке, особенно, у пациентов с выраженной гиповолемией. По данным литературы

гипотензия, обусловленная подключением ПЗПТ, отмечается у 18,8-25% пациентов [48,87]. Адекватно проведенная коррекция волемического статуса в соответствии с динамическими показателями восприимчивости к инфузионной нагрузке позволяет предупредить артериальную гипотензию при начале процедур ПЗПТ. Данный аспект принципиально важен для пациентов нейрореанимации, так как усугубление гипотензии ведет к вторичному повреждению головного мозга.

Всем пациентам проспективной части исследования процедура ПЗПТ была начата с потока крови 50 мл/мин; поток был увеличен до целевого 150-200 мл/мин в течение 10 минут. В исследовании Eastwood было показано, что подобный подход с увеличением потока крови на 50 мл/мин каждые 1-4 минуты не уступает более медленному варианту с шагом 25 мл/мин по своей безопасности; эпизоды значимой гипотензии не отмечались [50]. Эпизоды гипотензии во время начала процедуры не отмечались ни у одного пациента в проспективном исследовании. Таким образом, мы считаем целесообразным ступенчатое увеличение потока крови на начальном этапе процедуры.

Применение ПЗПТ у пациентов с септическим шоком направлено на коррекцию метаболических нарушений, элиминацию медиаторов воспаления из системного кровотока и оптимизацию уровня волемии, что может способствовать стабилизации гемодинамических параметров. В то же время, проведение процедуры ассоциировано с элиминацией электролитов, микронутриентов, а также антибактериальных препаратов, особенно при применении высокообъемной гемофильтрации [34]. Следует отметить, что у существенной части пациентов с септическим шоком стабилизация гемодинамических параметров и регресс метаболических нарушений достигаются без применения методик ЭД, что делает целесообразным

отсрочку начала процедуры на некоторое время после постановки диагноза и начала антибактериальной терапии.

Вопрос определения оптимальных сроков начала ЗПТ остается предметом дискуссии. В исследовании Baek было показано, что начало ЗПТ в течение 24 часов от момента начала вазопрессорной поддержки при септическом шоке с острым почечным повреждением (ОПП) ассоциировано со снижением 28 и 90-дневной летальности [22]. Кроме того, в исследовании Yoon et al. показано преимущество более раннего начала процедуры у той же когорты пациентов – в течение 16,5 часов от развития септического шока и ОПП [158]. Аналогичные данные по преимуществу раннего начала получены для комбинированной методики. По данным Kogelmann et al., раннее начало КЭД ассоциировано со снижением летальности у пациентов с септическим шоком. Отсрочка начала процедуры на 48 и более часов может вести к увеличению тяжести МОД по шкале SOFA и неблагоприятному исходу [76].

В описанном нами проспективном исследовании у всех пациентов процедура ЭД была начата в течение 24 часов от момента диагностики септического шока и начала вазопрессорной поддержки. Нами не было отмечено каких-либо значимых различий в эффективности процедуры между группами пациентов с более ранним (в течение 10 часов) и более поздним (в течение 11-24 часов от постановки диагноза) началом ЭД.

По данным ретроспективного исследования у 70% пациентов процедура ПЗПТ была начата в течение 24 часов от диагностики сепсиса и септического шока. На момент пребывания пациентов ретроспективной группы в стационаре не были определены оптимальные сроки начала процедур ЭД, решения о начале принимались индивидуально на основании клинических и лабораторных параметров: увеличение потребности в вазопрессорной

поддержке, декомпенсация метаболического ацидоза, а также нарастание тяжести МОД.

Исходя из имеющихся данных, для начала процедуры ЭД нами был предложен срок не более 24 часов от момента постановки диагноза септический шок. Учитывая недостаток данных литературы, нами не были определены минимальные сроки для начала процедуры. Мы считаем целесообразным индивидуальный подход к решению о начале ЗПТ у данной группы пациентов с максимальным временем ожидания до 24 часов. В качестве возможного показателя к более раннему началу ЗПТ (в течение 10 часов) может быть рассмотрено в первую очередь прогрессирование сепсис-ассоциированной энцефалопатии и снижение уровня бодрствования, прогрессирование метаболических нарушений, а также нарастание потребности в вазопрессорной поддержке. Так у одного пациента из контрольной группы проспективного исследования в связи с выраженной гиперлактатацидемией и прогрессирующим нарастанием потребности в вазопрессорной поддержке процедура ПЗПТ была начата уже через 4,5 часа от начала антибактериальной терапии; результат интенсивной терапии септического шока был благоприятным.

В нашем исследовании в качестве основного критерия включения было предложено нарастание дозировки НА выше 0,1 мкг/кг/мин или использование нескольких вазопрессорных препаратов, что соответствовало критериям исследования Nawchar et al. в исследовании по применению сорбции медиаторов воспаления при септическом шоке [61]. У всех пациентов в нашем исследовании, за исключением 1, дозировка НА на момент начала процедуры ЭД превышала 0,3 мкг/кг/мин. У пациентов нейрохирургического профиля целесообразно поддержание более высокого уровня среднего АД с целью обеспечения адекватной церебральной

перфузии, что обуславливает необходимость увеличения доз вазопрессорных препаратов. Данный факт особенно актуален для пациентов в остром периоде после ЧМТ и САК [26]. В связи с этим мы считаем целесообразным увеличение порогового значения дозы НА до 0,3 мкг/кг/мин для принятия решения о начале ЗПТ в связи с высокой вероятностью потребности в инфузии небольших доз НА с целью обеспечения адекватной церебральной перфузии при отсутствии септического шока.

Для принятия решения о начале ЗПТ важен факт прогрессирующего нарастания потребности в вазопрессорной поддержке за короткий промежуток времени [22]. Таким образом, не столько сам факт высокой потребности в вазопрессорной поддержке, сколько существенную отрицательную динамику по данному показателю параллельно с ростом лактата артериальной крови и снижением уровня сознания следует рассматривать как основное показание к началу процедуры ЭД у пациентов после нейрохирургических вмешательств.

Следует отметить, что само проведение ПЗПТ является принципиально важным у пациентов, соответствующих критериям для начала данной процедуры. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась процедура с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью, эффективность которой находит подтверждение в ряде работ [47]. Высокая эффективность и безопасность ПЗПТ с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью подтверждена нами в ретроспективной и проспективной части исследования.

Как изолированная ПЗПТ, так и КЭД продемонстрировали свою эффективность и безопасность в данном исследовании. Учитывая малый объем выборки, нами не были получены данные о снижении летальности при добавлении гемосорбции к процедуре ПЗПТ. В то же время, в группе КЭД

отмечался большой регресс потребности в вазопрессорной поддержке и МОД по данным шкале SOFA. Кроме того, получены статистически значимые различия по элиминации ПКТ и тенденция к большему снижению уровня ИЛ 6, СРБ и общего билирубина в крови в группе КЭД. Учитывая необходимость скорейшей стабилизации гемодинамических параметров и коррекции выброса цитокинов у нейрохирургических пациентов с септическим шоком, мы считаем целесообразным наличие возможности применения сорбции медиаторов воспаления. Таким образом, мы считаем обоснованным рассмотрение возможности применения устройства для сорбции медиаторов воспаления у всех пациентов нейрохирургического профиля с септическим шоком.

Полученные в проспективной части исследования данные позволяют выделить пациентов, которым наиболее предпочтительно добавление процедуры гемосорбции к стандартной ПЗПТ. На наш взгляд, следует выделить пациентов с тяжелой МОД по шкале SOFA, а также больных с гиперцитокинемией, высоким уровнем ПКТ и билирубина в крови. У данной группы пациентов можно ожидать более выраженный эффект при проведении КЭД.

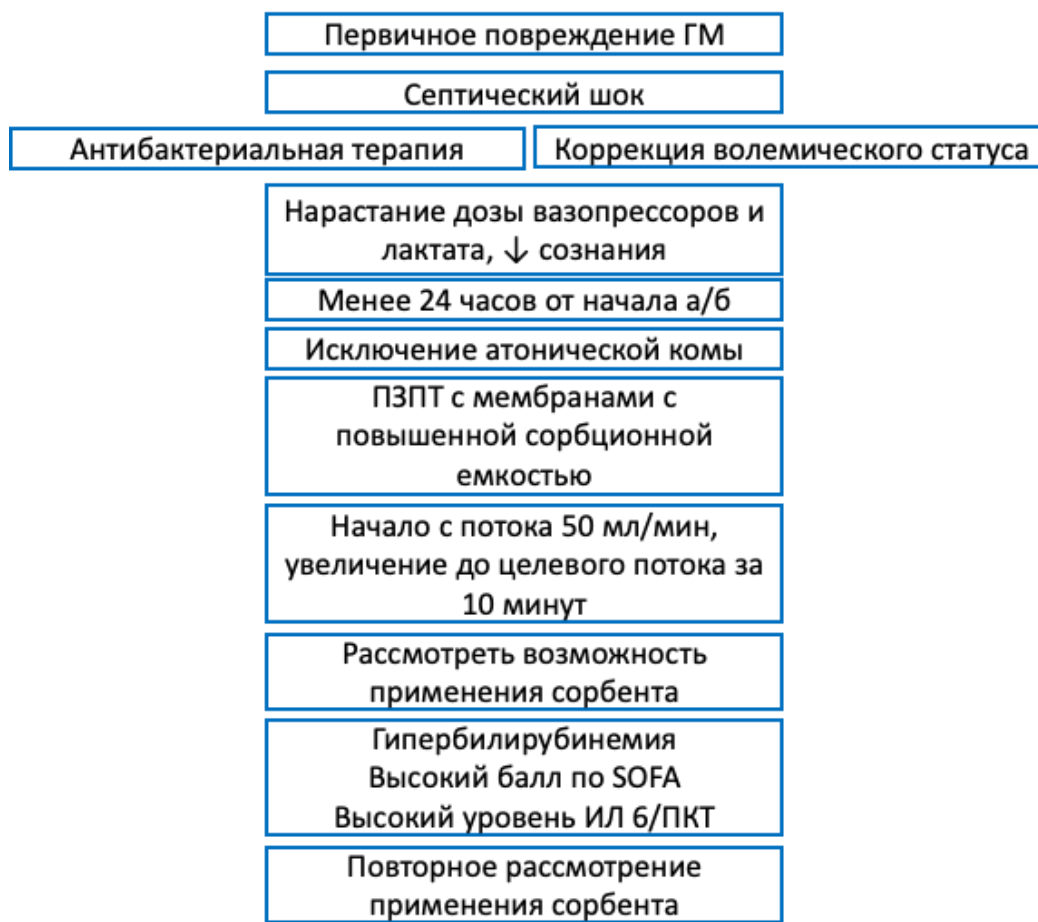


Рис 28. Алгоритм принятия решения о применении процедур экстракорпоральной детоксикации у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком

Заключение

Полученные данные подтверждают, что применение процедур ЭД может быть целесообразно у пациентов с септическим шоком после нейрохирургических вмешательств при неэффективности стандартной интенсивной терапии.

Применение процедур ЭД в комплексной интенсивной терапии пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком способствовало снижению потребности в вазопрессорной поддержке, регрессу тяжести МОД и метаболических нарушений.

Динамика неврологического статуса может быть рассмотрена в качестве дополнительного критерия эффективности терапии септического шока у пациентов с первичным церебральным повреждением. Нами не было отмечено развития осложнений, связанных с процедурами ЭД.

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.

Приложение 1. Список пациентов, включенных в исследование

№	ФИО	№ и/б
1	А-ов Э. Н.-О.	2283/11
2	А-ва М. В.	8/12
3	К-ер М. А.	3261/12
4	М-ин Е. В.	2762/12
5	К-ов С. В.	921/13
6	С-ва Н. В.	5047/13
7	Г-ли А. Г.	4960/14
8	Ж-ов В. М.	3449/14
9	К-ев А. В.	3154/14
10	К-ин М. С.	2312/14
11	П-ин А. Ю.	4592/14
12	Я-ва Т. П.	7024/15
13	Л-ин Н. С.	4756/16
14	Д-ев С. Б.	6142/17
15	Г-на С. П.	2150/18
16	С-ва Р. М.	5604/18
17	Х-ев С. А.	6880/18
18	Ч-ян Е. Д.	6271/18
19	Ж-ов И. Р.	8371/19
20	П-ов А. В.	3742/19
21	Р-ов А. И.	1556/19
22	К-ов А. А.	4703/19
23	У-ев А. И.	1904/19
24	Х-ёв М. В.	7033/19
25	А-ов Г. Т.	4401/20
26	М-ев Ш. Н.	1802/20
27	Б-ов В. А.	450/21

Список сокращений и условных обозначений:

АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
ВЧД	–	внутричерепное давление
СРП	–	С -реактивный протеин
ГМ	–	головной мозг
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ИЛ	–	интерлейкин
КЭД	–	комбинированная экстракорпоральная детоксикация
КЩС	–	кислотно-щелочное состояние
МОД	–	мультиорганная дисфункция
НА	–	норадреналин
ПЗПТ	–	продленная заместительная почечная терапия
ПКТ	–	прокальцитонин
САК	–	субарахноидальное кровоотечение
ТЭЛА	–	тромбоэмболия легочной артерии
ЧМТ	–	черепно-мозговая травма
ШКГ	–	Шкала Комы Глазго
PICCO	–	Pulse integral Contour Cardiac Output (англ.) - пульсовой интегральный показатель сердечного выброса
SOFA	–	Sepsis-related organ failure assessment score (англ.) - шкала оценки сепсис-обусловленной органной недостаточности
CVVHF	–	Continuous venovenous hemofiltration (англ.) - продленная вено-венозная гемофильтрация
CVVHDF	–	Continuous venovenous hemodiafiltration (англ.) - продленная вено-венозная гемодильтрация

Список литературы:

1. Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г., Соколов Д. В. и др. Опыт применения селективной ЛПС-сорбции в комплексной терапии больных с грамотрицательным сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 68–73.
2. Булава Г. В., Шабанов А. К., Никитина О.В., Кислухина Е.В. Динамика маркёров системного воспалительного ответа у пациентов с ургентными состояниями в зависимости от развития сепсиса // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2018. – Т. 7., № 1. – С. 13–19.
3. Булава Г. В., Рей С. И., Бердников Г. А. и др. Использование селективной гемосорбции липополисахаридов в комплексном лечении сепсиса // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2020. – Т.9, № 2. – С. 201-209.
4. Ватазин А. В., Зулькарнаев А. Б., Крстич М. Д. Влияние селективной сорбции эндотоксина на активность провоспалительных цитокинов при сепсисе после трансплантации почки // Тюменский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 55-56.
5. Гоманова Л. И. Септический шок: перспективные методы диагностики и лечения на основе иммунопатогенеза // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22, № 3. – С. 459-472.
6. Зотова Н. В., Гусев Е. Ю. Септический шок: две стратегии цитокинового ответа // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 186.
7. Иванова Н. А., Лейдерман Н. Н., Малков Н. Н., Неруш А.С. Ключевые маркёры «капиллярной утечки» при сепсисе и септическом шоке // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 15-19.
8. Ким Т. Г., Магомедов Т. А., Проценко Д. Н. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 80–89.
9. Кочкин А. А., Яворовский А. Г., Берикашвили Л. Б., Лихванцев В. В. Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор) // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 77-93.

10. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет-е изд., 2008. – 244 с.
11. Кулабухов В. В., Чижова 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.
12. Носкова О. А., Анганова Е. В., Гвак Г. В., Савилов Е. Д. Эпидемиологические аспекты сепсиса // Журн. микробиол. – 2018. – № 5. – С. 121-126.
13. Ушакова Н. Д., Кит О. И., Маслов А. А., Меньшенина А. П. Экстракорпоральная детоксикация при абдоминальном сепсисе у онкологических больных // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 2. С. 25-34.
14. Шевцова О. М. Активная детоксикация в лечении абдоминального сепсиса: Дисс. ...д-ра мед. наук / Воронеж, 2009. – 2016 с.
15. Шукевич Д. Л. Продленная заместительная почечная терапия при абдоминальном сепсисе: Дисс. ...д-ра мед. наук / М., 2010. – 317 с.
16. Яковлев А. Ю., Зайцев Р. Р., Абрамов А. В. и др. Опыт применения ЛПС-гемосорбции при посттравматическом абдоминальном сепсисе // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 17. – С. 51.
17. Ahrens T. Hemodynamics in sepsis. // AACN advanced critical care. – 2006. – Vol. 17, N 4. – P. 435-445.
18. Anderson D., Kutsogiannis D. J., Sligl W. I. Sepsis in Traumatic Brain Injury: Epidemiology and Outcomes // Can. J. Neurol. Sci. – 2020. – Vol.. 47. – N 2. – P. 197–201.
19. Angus D. C., Poll T. van der. Severe Sepsis and Septic Shock // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369. – N 9. – P. 840–851.
20. Arens C., Bajwa S. A., Koch C. et al. Sepsis-induced long-term immune paralysis-results of a descriptive, explorative study // Crit care. – 2016. – N. 20. – P. 93
21. Atalan N., Acar L., Yapici N. et al. The Relationship Between Sepsis-induced Immunosuppression and Serum Toll-like Receptor 9 Level // In vivo. – 2018. – Vol. 32, N 6. – P. 1653-1658.

22. Baek S. D, Yu H., Shin S. et al. Early continuous renal replacement therapy in septic acute kidney injury could be defined by its initiation within 24 hours of vasopressor infusion. // *J Crit Care.* – 2017. – Vol. 39. – P. 108–114.
23. Bah I. и др. IL-10 induces an immune repressor pathway in sepsis by promoting S100A9 nuclear localization and MDSC development. // *Cell Immunol.* 2018. Т. 332. С. 32–38.
24. Balgobin S., Morena M., Brunot V. et al. Continuous Veno-Venous High Cut-Off Hemodialysis Compared to Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration in Intensive Care Unit Acute Kidney Injury Patients // *Blood Purif.* – 2018. – Vol. 46, N 3. P. 248-256.
25. Bauer L C., Johnson J. K., Pozehl B. J. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019 — results from a systematic review and meta-analysis // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 239.
26. Bellaver B., Santos J., Douglas L. et al. Systemic Inflammation as a Driver of Brain Injury: the Astrocyte as an Emerging Player // *Molecular Neurobiology.* – 2018. – N. 55. – P. 26-27.
27. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med. // *Chest.* – 1992. – Vol. 101, N 6. P. 1644-1655.
28. Borthwick E. M., Hill Ch. J., Rabindranath K. et al. High-volume haemofiltration for sepsis in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – N.1. – P.75.
29. Bracht H., Schneider M., Weiss M. et al. Pattern of cytokine removal using an adsorption column CytoSorb (R) during severe *Candida albicans* induced septic shock // *Infection.* – 2013. – N. 41. – P. 64-65.
30. Cao C., Yu M., Chai Y. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis // *Cell Death & Disease.* – 2019. – Vol. 10, N 10. – P. 782.
31. Chang T., Tu Y., Lee Ch. 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 // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45, N 8. – P. 858-864.

32. Chapel H. Haeney M. Misbah, S. Snouden N. Essentials of Clinical Immunology, 6th Edition. – Chichester: Wiley-Blackwell, 2014. – 823 p.
33. Chaudhry H., Zhou J., Zhong Y. et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis // *In Vivo*. – 2013. – Vol. 27., N 6. – P. 669–684.
34. Clark E., Molnar A., Joannes-Boyau Ol. Et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care*. – 2014. – Vol. 18, N 1. – P. 7.
35. Cole L., Bellomo R., Hart Gr. Et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis // *Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 30, N 1. – P. 100-106.
36. Cruz D. N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, N 23. – P. 2445-2452.
37. D’Aragon F., Belley-Cote Em. P., Meade M. O. et al. Blood pressure targets for vasopressor therapy: a systematic review // *Shock*. – 2015 – Vol. 43, N 6. – P. 530-539.
38. Das M., Mohapatra S., Mohapatra S. S. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury // *J Neuroinflammation*. – 2012. – N 9. – P. 236.
39. Davenport E. E. Burnham K. L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study // *Lancet Respir Med*. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 259-271.
40. Daviaud F., Grimaldi D., Dechartres Ag. Et al. Timing and causes of death in septic shock // *Annals of Intensive Care*. – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 16.
41. David S., Mukherjee Ad., Ghosh Ch. C. et al. Angiopoietin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis // *Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 40, N 11. – P. 3034-3041.
42. David S., Thamm Kr., Schmidt B. et al. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient // *J Intensive Care*. – 2017. – N 5. – P. 12.
43. De Vriese A. S., Colardyn F. A., Philippe J. J. et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. // *J Am Soc Nephrol*. – 1999. – Vol. 10, N 4. – P. 846-853.

44. Dellinger R. P., Badshaw S. M., Antonelli M. 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. – Vol. 320, N 14. – P. 1455-1463.
45. Di Carlo J. V., Alexander S. R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis // *Int J Artif Organs*. – 2005. – Vol. 28, N 8. – P. 777-786.
46. Ding R., Meng Y., Ma X. The Central Role of the Inflammatory Response in Understanding the Heterogeneity of Sepsis-3. // *Biomed Res Int*. – 2018. – Vol. 20, N 5. – P. 16.
47. Doi K., Iwagami M., Yoshida Em., Marshall M. R. et al. Associations of Polyethylenimine-Coated AN69ST Membrane in Continuous Renal Replacement Therapy with the Intensive Care Outcomes: Observations from a Claims Database from Japan // *Blood Purif*. – 2017. – Vol. 44, N 3. – P. 184–192.
48. Douvris A., Malhi G., Hiremath S. et al. Interventions to prevent hemodynamic instability during renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review // *Critical Care*. – 2018. – Vol. 22., N 1. – P. 41.
49. Dünser M. W., Ruokonen Es., Pettila V et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. // *Crit care*. – 2009. – Vol. 13, N 6. – P. 181.
50. Eastwood G. M., Peck L., Young H. et al. Haemodynamic Impact of a slower pump speed at start of continuous renal replacement therapy in critically ill adults with acute kidney injury: a prospective before-and-after study. // *Blood Purif*. – 2012. – Vol. 33., N 1–3. – P. 52–58.
51. Eichhorn T, Hartmann J, Harm S. Et al. Clearance of Selected Plasma Cytokines with Continuous Veno-Venous Hemodialysis Using Ultraflux EMiC2 versus Ultraflux AV1000S. // *Blood purification*. – 2017. – Vol. 44, N 4. – P. 260–266.
52. Eid M., Fouquet Ol., Darreau C. et al. Successfully treated necrotizing fasciitis using extracorporeal life support combined with hemoadsorption device and continuous renal replacement therapy // *Int J Artif Organs*. – 2018. – Vol. 41, N 3. – P. 178-182.
53. Emmerich M., Zietlow S., Tiesmeier J. Intermittent use of cytokine adsorption in combination with CRRT in a patient with necrotising pancreatitis, septic shock and MOF // *Infection*. – 2015. – N 43. – P. 53-53.

54. Federiakin D. V., Petrushin M. A., Goncharuk A. V. Extracorporeal hemocorrection in patients with acute kidney injury and severe cardiac insufficiency [WEB resource] / CytoSorb. 2016. https://cytosorb-therapy.com/wp-content/uploads/2016/10/csw_392016_E_1.pdf
55. Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M. L. Coupled plasma filtration adsorption // *Contributions to Nephrology*. – 2007. – N 156. – P. 405-410.
56. Friesecke S., Stecher S., Gross S. et al. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study // *J Artif Organs*. – 2017. – Vol. 20, N 3. – P. 252-259.
57. Gao, N., Qi, X., Dang, Y. et al. Establishment and validation of a risk model for prediction of in-hospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after primary PCI. // *BMC cardiovascular disorders*. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 513.
58. Gruda M. C., Ruggeberg K., O’Sullivan P. et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads // *PloS One*. – 2018. – Vol. 13, N 1. – P. 76.
59. Haase M., Silvester W., Uchino S. et al. A pilot study of high-adsorption hemofiltration in human septic shock // *Int J Artif Organs*. – 2007. – Vol. 30, N 2. – P. 108-117.
60. Hassan J., Caser R., Kong N. et al. Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA) plus Continuous Venovenous Haemofiltration (CVVH) versus CVVH alone as an adjunctive therapy in the treatment of sepsis // *EXCLI J*. – 2013. – N 12. – P. 681-692.
61. Hawchar F., László I., Öveges N. et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. // *J Crit Care*. – 2019. – Vol. 49. – P. 172–178.
62. Hetz H., Berger R., Recknagel P., Stelzer H. Septic shock secondary to β -hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy // *Int J Artif Organs*. – 2014. – Vol. 37, N 5. – P. 422-426.
63. Hinz B., Jauch Ol., Noky T. et al. CytoSorb, a novel therapeutic approach for patients with septic shock: a case report // *Int J Artif Organs*. – 2015. – Vol. 38, N 8. – P. 461-464.

64. 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 // *Crit Care Med.* 2004. – Vol. 32, N 3. – P. 896-897.
65. Hotchkiss R. S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13, N 12. – P. 862-874.
66. Hu G., Peng Y., Fan W. et al. [Effects of blood purification in the treatment of patients with burn sepsis] // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* – 2014. – Vol. 30., N 3. – P. 213–218.
67. Iba T., Levy J., Wakentin Th. Et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. // *J Thromb Haemost.* – 2019. – Vol. 17., N 11. – P. 1989–1994.
68. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, N 2. – P. 119-177.
69. Ince C., Mayeux Ph., Nguyen T. et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS // *Shock.* – 2016. – Vol. 45, N 3. – P. 259-270.
70. Joannes-Boyau O., Honore P., Boer W., Collin V. Are the synergistic effects of high-volume haemofiltration and enhanced adsorption the missing key in sepsis modulation? // *Nephrol Dial Transplantat.* – 2009. – Vol. 24, N 2. – P. 354-357.
71. Kato R., Pinsky M. R. Personalizing blood pressure management in septic shock // *Ann Intensive Care.* – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 41.
72. Kellum J. A., Kong L., Fink M. et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. // *Arch Intern Med.* – 2007. – Vol. 167, N 15. – P. 1655-1663.
73. Khan Z. A CLINICAL EXPERIENCE OF USING EXTRACORPOREAL CYTOKINE ADSORPTION DEVICE (CYTOSORB ®) IN A CASE OF DENGUE FEVER // *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare.* – 2016. – N 3. – P. 4779-4781.
74. Kobashi S., Maruhashi T., Nakamura T. et al. The 28-day survival rates of two cytokine-adsorbing hemofilters for continuous renal replacement therapy: a single-

center retrospective comparative study // *Acute Med Surg.* – 2019. – Vol. 6, N 1. – P. 60-67.

75. Kobe Y., Oda S., Matsuda K. et al. Direct hemoperfusion with a cytokine-adsorbing device for the treatment of persistent or severe hypercytokinemia: a pilot study // *Blood Purif.* – 2007. – Vol. 25., N 5–6. – P. 446–453.

76. Kogelmann K., Jarczak D., Scheller M. et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series // *Crit Care.* – 2017. – Vol. 21, N 1. – P. 74.

77. V. Kumar, A. Abbas, J. Aster Robbins & Cotran *Pathologic Basis of Disease*, 9th Edition. – Amsterdam: Elsevier, 2014 – 1023 p.

78. Kuntsevich V. I., Feienfeld D., Audia P. et al. In-vitro myoglobin clearance by a novel sorbent system // *Artifi Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* – 2009. – Vol. 37, N 1. – P. 45-47.

79. Lees N. J., Rosenberg Aj., Hurtado-Doce A. et al. Combination of ECMO and cytokine adsorption therapy for severe sepsis with cardiogenic shock and ARDS due to Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* pneumonia and H1N1 // *J Artif Organs.* – 2016. – Vol. 19, N 4. – P. 399-402.

80. Lesur O., Delile E., Asfar P., Radermacher P. Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and unanswered questions. // *Ann intensive care.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 102.

81. Levraut J. и др. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. // *Crit Care Med.* – 1997. – Vol. 25., N 1. – P. 58–62.

82. Levy M. M., Fink M., Marshall J. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31, N 4. – P. 1250-1256..

83. Levy M. M., Evans L. E., Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update // *Critical Care Medicine.* 2018. № 6 (46).

84. Linde G. W., Grootendorst A. E. First case of toxic shock treated with haemoadsorption by CytoSorb® in the Netherlands // *Neth j crit care.* – 2016. – Vol. 24, N 2. – P. 27-29.

85. Liu X., Ji W., Wang J., Pan T. Application strategy of PiCCO in septic shock patients // *Exp Ther Med.* – 2016. – Vol. 11 N 4. – P. 1335-1339.86.

86. Livigni S., Bertolini G., Rossi C. et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial // *BMJ open*. – 2014. – Vol. 4, N 1. – P. 36.
87. López-Herce J. Rupérez M., Sánchez C. et al. Effects of Initiation of Continuous Renal Replacement Therapy on Hemodynamics in a Pediatric Animal Model // *Renal Failure*. – 2006. – Vol. 28., N 2. – P. 171–176.
88. Lu N., Zheng R., Lin H. et al. Clinical studies of surviving sepsis bundles according to PiCCO on septic shock patients // *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. – 2014. – N 26. – P. 23-27.
89. Lumlertgul N., Hall A., Camporota L. et al. Clearance of inflammatory cytokines in patients with septic acute kidney injury during renal replacement therapy using the EMiC2 filter (Clic-AKI study) // *Crit Care*. – 2021. – Vol. 25, N 1. – P. 39.
90. Malard B., Lambert C., Kellum J. A. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices // *Intensive Care Med Exp*. – 2018. – Vol. 6, N 1. – P. 12.
91. Markwart R., Candotta S., Requardt R. et al. Immunosuppression after sepsis: systemic inflammation and sepsis induce a loss of naïve T-cells but no enduring cell-autonomous defects in T-cell function. // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, N 12. – P. 94.
92. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L.. The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. // *Ann Surg*. – 1993. – Vol. 218, N 2. – P.111.
93. Marshall J. C., Foster D., Vincent J.-L. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. // *J Infect Dis*. – 2004. – Vol. 190, N 3. – P. 527-534.
94. Marshall J. C. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis // *Contrib Nephrol*. – 2010. – N 167. – P. 1–13.
95. Matsui T., Nakagawa T., Kikuchi H. et al. The Effect of Continuous Renal Replacement Therapy with the AN69ST Membrane on Inflammatory Markers and the Level of Consciousness of Hemodialysis Patients with Stroke: Comparison with Hemodialysis with Low Blood Flow Rate // *PRILOZI*. – 2018. – Vol. 39., N 2–3. – P. 29–35.
96. Mayr F. B., Yende S., Angus D. C. Epidemiology of severe sepsis // *Virulence*. – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 4-11.

97. McKinley T. O., Lei Z., Kalbas Y. et al. Blood purification by nonselective hemoadsorption prevents death after traumatic brain injury and hemorrhagic shock in rats // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2018. – Vol. 85, N 6. – P. 1063-1071.
98. Meisner M, Hüttemann E, Lohs T. et al. Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. // *Shock (Augusta, Ga.)*. – 2001. – Vol. 15, N 3.– P. 171–175.
99. Mitzner S. R., Gloger M., Henschel J., Koball S. Improvement of hemodynamic and inflammatory parameters by combined hemoadsorption and hemodiafiltration in septic shock: a case report // *Blood Purif.* – 2013. – Vol. 35, N 4. – P. 314-315.
100. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 3, N 47. – P. 1-14.
101. Monneret G., Venet F., Kullberg B.-J. et al. ICU-acquired immunosuppression and the risk for secondary fungal infections // *Medical Mycology*. – 2011. – Vol. 49, N 1. – P. 17-23.
102. Naka T., Haase M., Bellomo R. «Super high-flux» or «high cut-off» hemofiltration and hemodialysis // *Contrib Nephrol.* – 2010. – N 166. – P. 181-189
103. Nakamura M., Oda Sh., Sadahiro T. et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator // *Contrib Nephrol.* – 2010 – N 166. – P. 73-82
104. Ono S., Tsujimoto H., Matsumoto A. et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber // *Am J Surg.* – 2004. – Vol. 188, N 2. – P. 150-156.
105. Osuchowski M. F., Welch K., Siddiqui J. et al. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 177, N 3. – P. 1967-1974.
106. Passos R. da H., Ramos J., Gobatto A. et al. Lactate clearance is associated with mortality in septic patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: A cohort study. // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95., N 40. – P. e5112.
107. Patel J. M., Sapey E., Parekh D. et al. Sepsis Induces a Dysregulated Neutrophil Phenotype That Is Associated with Increased Mortality // *Mediators of Inflammation*. – 2018. – N 11. – P. 62.

108. Payen D., Mateo J., Cavaillon J. et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial // *Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 37, N 3. – P. 803-810.
109. Peerapornratana S., Manrique-Caballero M., Gomez H. et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment // *Kidney Int.* – 2019. – Vol. 96, N 5. – P. 1083-1099.
110. Peng Y., Yuan Z., Li H. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with sepsis // *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries.* 2005. № 5 (31). C. 623–628.
111. Peng Z., Singbartl K., Simon P. et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm // *Contrib Nephrol.* – 2010. –N 165. – P. 322-328.
112. Peng Z.-Y., Carter M. J., Kellum J. A. Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36, N 5. – P. 1573-1577.
113. Persichini R., Silva S., Teboul J.-L. et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock // *Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 40, N 12. – P.90-93.
114. Pickkers P., Vassiliou T., Liguts V. et al. Sepsis Management with a Blood Purification Membrane: European Experience // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47, N 3. – P. 1-9.
115. Pinsky M. R. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*, 3d edition / Eds.: M. R. Pinsky, L. Brochard, G. Hedenstierna, M. Antonelli. – Berlin: Springer. – 2012. – 854 p.
116. Piwowarczyk P., Kutnik P., Potręć-Studzińska B. et al. Hemoadsorption in isolated conjugated hyperbilirubinemia after extracorporeal membrane oxygenation support. Cholestasis of sepsis: A case report and review of the literature on differential causes of jaundice in ICU patient. // *Int J Artif Organs.* – 2019. – Vol. 42., N 5. – P. 263–268
117. Polito A., Eischwald F., Maho A. et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. // *Crit care.* – 2013. – Vol. 17, N 5. – P. 204.
118. Premru V., Kovac J., Buturovic-Ponikvar J., Ponikvar R. et al. High cut-off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure: a case series // *Ther Apher Dial.* – 2011. – Vol. 15, N 3. – P. 287-291.

119. Putzu A., Schorer R., Lopez-Delgado J. et al. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials // *Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 131, N 3. – P. 580-593.
120. Quenot J.-P., Binquet Ch., Kara F. et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17., N 2. – P. R65.
121. Rhee C., Klompas M. Sepsis trends: increasing incidence and decreasing mortality, or changing denominator? // *J Thorac Dis*. – 2020. – Vol. 12, N 1. – P. 89-100.
122. Rhodes A., Cecconi M., Hamilton M. et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. // *Intensive Care Med*. – 2010. – Vol. 36, N 8. – P. 1327-32.
123. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. // *Intensive Care Med*. – 2017. – Vol. 43, N 3. – P. 304-377.
124. Rimmelé T., Assadi A., Cattenoz M. et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs // *Nephrol Dial Transplantat*. – 2009. – Vol. 24, N 2. – P. 421-427.
125. Ríos-Toro J.J., Márquez-Coello M., García-Álvarez J.M. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock. // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12, N 4.
126. Romero-Bermejo F. J., Ruiz-Bailen M., Gil-Cebrian J., Huertos-Ranchal M. Sepsis-induced cardiomyopathy // *Curr Cardiol Rev*. – 2011. – Vol. 7, N 3. – P. 163-183.
127. Ronco C., Brendolan A., Lonnemann G. et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. // *Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 30, N 6. – P. 1250-1255.
128. Ronco C., Tetta C., Mariano F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. // *Artif Organs*. – 2003. – Vol. 27, N 9. – P. 792-801.
129. Rudd K. E., Johnson S. Ch., Agesa K. M. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N 10. – P. 200-211.

130. Rugg C., Klose R., Hornung R. et al. Hemoadsorption with CytoSorb in Septic Shock Reduces Catecholamine Requirements and In-Hospital Mortality: A Single-Center Retrospective «Genetic» Matched Analysis // *Biomedicines*. – 2020. – Vol. 8, N 12. – P.27-31.
131. Sanchez-Izquierdo-Riera J., Allue R., Tomasa T. et al. Blood purification in the critically ill patient. Prescription tailored to the indication (including the pediatric patient) // *Medicina Intensiva*. – 2016. – N 40. – P. 31-32.
132. Schädler D., Pausch Ch., Heise D. et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial // *PloS One*. – 2017. – Vol. 12, N 10. – P. 15-21.
133. Seymour C. W., Liu V., Iwashyna Th. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315., N 8. – P. 762.
134. Sharshar T., Mazeraud A., Verdonk F. et al. Brain perfusion in sepsis or to resolve the macro part of the micro. // *Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 42, N 2. – P. 485-486.
135. Sharshar T., Bozza F., Chrétien F. Neuropathological processes in sepsis. // *Lancet Neurol*. – 2014. – Vol. 13, N 6. – P. 534-536.
136. Shiga H., Hirasawa H., Nishida Os. et al. Continuous Hemodiafiltration with a Cytokine-Adsorbing Hemofilter in Patients with Septic Shock: A Preliminary Report // *Blood Purif*. – 2014. – Vol. 38., N 3–4., P. 211–218.
137. Singer M., Deutschman C., Seymour Ch. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P. 801-810.
138. Sinkovic A., Kit B., Markota A. Successful use of combined blood purification techniques in splenectomised patient with septic shock in streptococcus pneumoniae infection - a case report // *BMC Infect Dis*. – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 433.
139. Suntharalingam G., Cousins J., Gattas D., Chapman M. Scanning the horizon: emerging hospital-wide technologies and their impact on critical care. // *Crit Care*. – 2005. – Vol. 9, N 1. – P.12-5.
140. Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S. et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. // *The New England journal of medicine*. – 2006. – Vol. 355, N 10. – P. 1018–1028.

141. Tang B., Herwanto V., McLean A. Immune Paralysis in Sepsis: Recent Insights and Future Development // Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2018 / Ed: Vincent J.-L. – Berlin: Springer, 2018. – P. 13-23.
142. Tani T., Shimizu T., Tani M. et al. Anti-endotoxin Properties of Polymyxin B-immobilized Fibers // Adv Exp Med Biol. – 2019. – Vol. 45, N 11. – P. 321-341
143. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns // Contrib Nephrol. – 2010. – N 166. – P. 134-141.
144. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, N 26. – P. 2505-2514.
145. Tomescu D., Dima S., Tanasescu S. et al. Effects of a novel cytokine haemoadsorption system on inflammatory response in septic shock after cephalic pancreatectomy – a case report // Rom J Anaesth Intensive Care. – 2014. – Vol. 21, N 2. – P. 134-138.
146. Träger K., Schutz Ch., Fischer G. et al. Cytokine Reduction in the Setting of an ARDS-Associated Inflammatory Response with Multiple Organ Failure // Case Rep Crit Care. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-4.
147. Uchimido R., Schmidt E. P., Shapiro N. I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis // Critical Care. 2019. № 1 (23). C. 16.
148. Ueno T., Ikeda T., Ikeda K. et al. HMGB-1 as a useful prognostic biomarker in sepsis-induced organ failure in patients undergoing PMX-DHP // J Surg Res. – 2011. – Vol. 171, N 1. – P. 183-190.
149. Vincent J.-L., Dubois M.-J., Navickis R. et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials // Ann Surg. – 2003. – Vol. 237, N 3. – P. 319-334.
150. Vincent J.L., Jones G., David S. et al.. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis // Critical Care. – 2019. – Vol. 23, N 1. – P. 196.
151. Wang T., Derhovanessian A., De Cruz S. et al. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. // J Intensive Care Med. 2014. № 2 (29). C. 87–95.
152. Winchester J. F., Kellum J., Ronco C. et al. Sorbents in acute renal failure and the systemic inflammatory response syndrome // Blood Purif. – 2003. – Vol. 21, N 1. – P. 79-84.

153. World Health Organization Sepsis [WEB resource] / <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>.
154. Xu J., Li J., Xiao K. et al. Dynamic changes in human HLA-DRA gene expression and Th cell subsets in sepsis: Indications of immunosuppression and associated outcomes // *Scand J immunol.* – 2020. – Vol. 91, N 1. – P. 13.
155. Yaguchi A., Yazawa J., Klein D. et al. Combining intermediate levels of the Endotoxin Activity Assay (EAA) with other biomarkers in the assessment of patients with sepsis: results of an observational study // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16, N 3. – P. 88.
156. Yaroustovsky M. Abramyan M., Krotenko N. et al. Combined Extracorporeal Therapy for Severe Sepsis in Patients after Cardiac Surgery // *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 37., N 1. – P. 39–46.
157. Yin F., Zhang F., Liu Sh. et al. The therapeutic effect of high-volume hemofiltration on sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8, N 7. – P. 488.
158. Yoon B. R., Leem Ah, Park Moo et al. Optimal timing of initiating continuous renal replacement therapy in septic shock patients with acute kidney injury // *Scientific Reports.* – 2019. – Vol. 9., N 1. – P. 11981.
159. Zanotti Cavazzoni S. L., Dellinger R. P. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10, N 3. – P. 2.
160. Zhang J., Li Y., Pieters T. et al. Sepsis and septic shock after craniotomy: Predicting a significant patient safety and quality outcome measure // *PLoS ONE.* – 2020. – Vol. 15., N 9. – P. e0235273.
161. Zhang Z, Qiu H, Li W, Chen Y. A stacking-based model for predicting 30-day all-cause hospital readmissions of patients with acute myocardial infarction. // *BMC medical informatics and decision making.* – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 335.
162. Zhang Z., Ni H., Qian Z. Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41, N 3. – P. 444-451.
163. Zheng S., Weng Q., Wu W., Ding G.. Blood purification treatment initiated at the time of sepsis diagnosis effectively attenuates serum HMGB1 upregulation and improves patient prognosis // *Exp Ther Med.* – 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 3029–3035.

164. Zhou F., Peng Zh., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials // Crit Care Med. – 2013. – Vol. 41, N 9. – P. 2209–2220.