На правах рукописи

КОШЕЛЕВ

Руслан Викторович

АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЕЛЕКТИВНЫХ СОРБЦИОННО-ФИЛЬТРАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

14.01.17 - Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2019 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Научный консультант:
заведующий кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», доктор медицинских наук, профессор **Ватазин Андрей Владимирович**

Официальные оппоненты:
Жибурт Евгений Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Хорошилов Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИИ Общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии».
Воленко Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» июня 2019 года в «12.00» часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02, созданного на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, д. 70

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65 и на сайте www.pirogov-center.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь объединенного
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Матвеев Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. На протяжении многих веков считалось, что общий перитонит является смертельным осложнением заболеваний органов брюшной полости. Даже на рубеже XX-XXI столетий результаты хирургического лечения перитонита остаются весьма неудовлетворительными. Как писал К.С. Симонян в своей известной монографии «Перитонит» (1971) – «… пессимальный прогноз при перитоните – это единственное, что не вызывает сомнений» (Симонян К.С., 1971).

К сожалению, и сейчас летальность при разлитом перитоните остается крайне высокой, а при развитии абдоминального сепсиса и органной дисфункции приближается к абсолютной (Гаврилин С.В. и соавт., 2014; Савина В.А. и соавт., 2014; Carter C. et al., 2016; Elfeky S. et al., 2017; Fleischmann C. et al., 2016; Gupta S. et al., 2016; Huang C.T. et al., 2015; Mellhammar L. et al., 2016; Moore J.X. et al.,2016; Nusshag C. et al., 2017;Pechholdová M., 2017; Rüddel H., 2016;Yébenes J.C. et al.,2017; Zhou J. et al., 2017.).

В последние годы в комплексном лечении перитонита все шире стали использоваться агрессивные хирургические методики (этапный лаваж, лапаростомия и др.), что позволило добиться снижения летальности при распространенном перитоните почти вдвое (Глазков Ю.С. и соавт., 2008; Хрипун А.И. и соавт., 2010; Daher R. et al., 2016; Kollmar O. et al, 2003; Ragetly G.R. et al., 2011; Strobel O. et al., 2011; Barretti P. et al., 2014; Weber D.G. et al., 2014). Вместе с тем при осложненном течении перитонита, абдоминальном сепсисе и полиорганной недостаточности летальность все еще может достигать 70% (Савельев В.С. и соавт., 2009; Гельфанд Б.Р. и соавт., 2015).

В этой связи методы экстракорпоральной гемокоррекции становятся одним из основных компонентов комплексного лечения перитонита. При перитоните и абдоминальном сепсисе с успехом используются гемо-, плазмо- и лимфосорбция, биологическая сорбция, иммуносорбция, различные виды плазмафереза и квантовой гемотерапии, электрохимического окисления крови и др. (Бокерия Л. А., Ярустовский М.Б., 2016; Хорошилов С.Е. и соавт., 2016; Villa G. et al., 2015; Ricci Z., Ronco C.,2011; Forni L.G., Ricci Z., Ronco C., 2015).

Стало очевидным, что только совершенствованием хирургической тактики проблему снижения летальности при перитоните решить невозможно. В этой связи в

последние десятилетия усилия ученых направлены на разработку методов временной поддержки и даже протезирования адаптационно-компенсаторных возможностей и функций организма при перитоните, осложненном сепсисом и органной дисфункцией.

Это стало возможным в связи с прогрессом мембранных технологий, созданием мембран с селективной проницаемостью и их сочетания с возможностью селективных сорбционных методов (Formica M., 2007; Mao H.J., 2009; Taniguchi T, 2010).

Примером такой комбинированной методики может служить сочетанная плазмофильтрация и адсорбция (СПФА), которая в англоязычной литературе получила наименование «coupled plasmafiltration-adsorption» (CPFA). При СПФА именно за счет гемофильтрации в сочетании с селективной адсорбцией удается эффективно повысить клиренс про- и противовоспалительных цитокинов, а также добиться наибольшей гемодинамической стабильности.

Более того, современные селективные сорбенты позволяют адсорбировать из крови и плазмы эндотоксин грамотрицательных бактерий при сепсисе, билирубин и желчные кислоты при печеночной недостаточности и др.

По сравнению с общепринятыми фильтрационными методами гемокоррекции (гемофильтрация (ГФ), гемодиафильтрация (ГДФ), фильтрационый обменный пламаферез (ФОП) и др.) селективная сорбция имеет существенное преимущество, а именно: возможность прямого воздействия на пусковое звено патогенеза сепсиса, включая органную дисфункцию (Adani G.L. et al., 2007; M. Krawczyk M.et al., 2012; Maynar J. et al., 2013; Sawa N. et al., 2013.; Ronco C., Klein D.J., 2014; Sun Z. et al., 2014; Guo X. et al., 2015).

Однако общепринятые фильтрационные методы экстракорпоральной гемокоррекции, такие как различные варианты ГФ и ГДФ, не потеряли своего значения в лечении сепсиса, в частности, при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН). Более того, создание каскадных методик, а именно: каскадного плазмафереза и плазмосорбции, позволило целенаправленно оказывать воздействие на многие звенья патогенеза СПОН, например, при печеночной недостаточности методом экстракорпоральной поддержки печени, которая, безусловно, является адьювантным методом лечения при СПОН. Тем не менее, сложно переоценить ее потенциал в коррекции дезорганизации и дисфункции компенсаторно-адаптационных механизмов гомеостаза. Зачастую по своему благоприятному вкладу в прогноз течения печеночной

недостаточности методы экстракорпоральной гемокоррекции лишь немного уступают основным методам лечения, поскольку в данном случае основной причиной смерти пациентов является именно эндогенная интоксикация, обусловленная печеночной недостаточностью.

Трудно также переоценить возможности современных селективных сорбционно-фильтрационных методов гемокоррекции при остром респираторном дистресс-синдроме, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), остром почечном повреждении и др.

Таким образом, на современном этапе развития медицинской науки у хирургов, реаниматологов и трансфузиологии имеется большой арсенал методов экстракорпоральной гемокоррекции, применимых при абдоминальном сепсисе.

Вместе с тем до настоящего времени в литературе не представлены обобщающие исследования, определяющие алгоритм применения современных селективных сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции при перитоните, осложненном сепсисом и полиорганной недостаточностью, не изучены адаптационно-компенсаторные возможности этих методов, не определены критерии эффективности методик в зависимости от патогенетических механизмов действия, не оптимизированы технические характеристики процедур, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных абдоминальным сепсисом путем разработки и внедрения патогенетически обоснованного комплекса селективных сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Задачи исследования:

1. Изучить патогенетически обусловленные адаптационно-компенсаторные возможности современных методов экстракорпоральной гемокоррекции в предупреждении и лечении осложнений абдоминального сепсиса.

2. Изучить особенности цитокинового профиля и его прогностическое значение при абдоминальном сепсисе и органной дисфункции.

3. Определить адаптационно-компенсаторные механизмы лечебного действия селективной адсорбции эндотоксина грамотрицательных бактерий при абдоминальном сепсисе.

4. Изучить потенциал различных вариантов гемофильтрации, сочетанной плазмофильтрации и адсорбции в редукции выраженности системной воспалительной реакции при тяжелом сепсисе у больных перитонитом.

5. Провести комплексный анализ нарушений гемостаза и оценить лечебный потенциал современных методов гемокоррекции при абдоминальном сепсисе и синдроме полиорганной недостаточности.

6. Дать сравнительную оценку эффективности селективной поддержки печени и плазмафереза, изучить механизмы их лечебного действия при печеночной недостаточности у больных абдоминальным сепсисом.

7. На основе изучения патогенетических механизмов действия разработать алгоритм применения селективных сорбционно-фильтрационных методов гемокоррекции при абдоминальном сепсисе.

Связь данного исследования с планом научных исследований, проводимых в институте. Исследование выполнено в рамках научной на темы №40. «Разработка инновационных фильтрационно-сорбционных методов гемокоррекции при эндотоксикозах» отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (руководитель отдела доктор медицинских наук, профессор А.В. Ватазин).

Научная новизна исследования. Впервые проведено комплексное исследование потенциала современных методов экстракорпоральной гемокоррекции в профилактике и лечении осложнений абдоминального сепсиса.

В работе исследованы и определены особенности цитокинового профиля, показатели клеточного иммунитета, динамика системной эндотоксемии и их прогностическое значение при абдоминальном сепсисе и органной дисфункции.

Впервые изучены адаптационно-компенсаторные механизмы лечебного действия селективной адсорбции эндотоксина грамотрицательных бактерий при абдоминальном сепсисе, а также эффективность различных вариантов гемофильтрации, сочетанной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА) для редукции выраженности проявлений генерализованного воспаления при тяжелом сепсисе у больных перитонитом.

С целью изучения эффективности селективных фильтрационно-сорбционных методов гемокоррекции в коррекции гемостаза впервые исследованы морфофункциональные особенности и состояние тромбоцитов методом прижизненной

компьютерной лазерной морфометрии клеток крови при абдоминальном сепсисе и синдроме полиорганной недостаточности.

У больных с клинико-лабораторными проявлениями печеночной недостаточности определены эффективность, показания и алгоритм применения экстракорпоральной поддержки печени.

Проведенные научные исследования позволили разработать и научно обосновать алгоритм применения комплекса селективных фильтрационно-сорбционных методов экстракорпоральной гемокоррекции при абдоминальном сепсисе.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты будут использованы в практическом здравоохранении, а именно: в хирургии; в учебной работе высших медицинских учебных заведений для подготовки врачей по специальности «Лечебное дело», подготовке научно-педагогических кадров ВУЗов. Результаты исследования окажут положительное влияние на расширение теоретических и практических знаний о современных селективных сорбционно-фильтрационных методах экстракорпоральной гемокоррекции при абдоминальном сепсисе.

Изучение патогенетически обусловленных адаптационно-компенсаторных возможностей организма на фоне применения сорбционно-фильтрационных методах позволило целенаправленно воздействовать на основные звенья патогенеза абдоминального сепсиса, повысить возможности и эффективность комплексной терапии перитонита и его осложнений.

Изучение особенностей цитокинового профиля, показателей клеточного иммунитета, динамики системной эндотоксемии позволило определить их прогностическое значение и оценить эффективность селективных сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции при абдоминальном сепсисе и органной дисфункции.

Исследование адаптационно-компенсаторных механизмов лечебного действия селективной адсорбции эндотоксина грамотрицательных бактерий при абдоминальном сепсисе, а также эффективность различных вариантов гемофильтрации, сочетанной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА) в снижении тяжести системной воспалительной реакции при септической полиорганной недостаточности у больных перитонитом, позволило определить алгоритм их применения в зависимости от стадии септического процесса и его осложнений.

Изучение морфофункциональных особенностей и состояния тромбоцитов методом прижизненной компьютерной лазерной морфометрии способствовало обоснованию применения плазмообмена и селективной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА) для

коррекции тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и синдрома ДВС при абдоминальном сепсисе и синдроме полиорганной недостаточности.

Разработка показаний, критериев эффективности и алгоритма применения метода экстракорпоральной поддержки печени позволило улучшить результаты коррекции синдрома полиорганной недостаточности, составным компонентом которого является печеночная недостаточность. Итогом научных исследований стала разработка алгоритма применения комплекса селективных сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции при абдоминальном сепсисе.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Внедрение в клиническую практику комплекса селективных сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции позволяет улучшить результаты лечения больных абдоминальным сепсисом и органной дисфункцией.
2. Изучение особенностей цитокинового профиля, показателей клеточного иммунитета, динамики системной эндотоксемии позволило определить их прогностическое значение и оценить эффективность и патогенетическую обоснованность применения селективных сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции при абдоминальном сепсисе и органной дисфункции.
3. Селективная адсорбция эндотоксина является эффективным методом экстракорпоральной гемокоррекции при грамотрицательном сепсисе у больных перитонитом.
4. Изучение морфофункциональных особенностей и состояния тромбоцитов методом прижизненной компьютерной лазерной морфометрии позволяет оценить тяжесть нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и эффективность методов экстракорпоральной гемокоррекции.
5. Применения метода экстракорпоральной поддержки печени позволяет эффективно снижать тяжесть эндотоксемии при печеночной недостаточности у больных перитонитом, осложненном органной дисфункцией.

Внедрение результатов работы в практику и учебный процесс.

Результаты диссертационной работы внедрены автором в практическую деятельность отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции, отделениях реанимации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, а также в медицинских организациях Московской

области: ГБУЗ МО «Серпуховская ГБ им. Н.А. Семашко», ГБУЗ МО «Серпуховская ЦРБ», ГБУЗ МО «Протвинская ГБ», ФГАУЗ «Пущинская больница РАН», ГБУЗ МО «Климовская больница №2», ГБУЗ МО «Подольская ГБ №2», ГБУЗ МО «Львовская РБ», ГБУЗ МО «Домодедовская ГБ», ГБУЗ МО «Видновская РКБ», ГБУЗ МО «Каширская РБ», ГБУЗ МО «Ногинская РБ», ГБУЗ МО «Химкинская ЦРБ, ГБУЗ МО «Одинцовская ЦРБ».

Результаты диссертационной работы используются в педагогической деятельности на курсе клинической трансфузиологии кафедры анестезиологии и реанимации, на кафедре трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Личный вклад соискателя. Определение цели исследования, постановка задач, разработка методологических подходов и организация научных исследований и практическая реализация проводились соискателем совместно с научным консультантом - доктором медицинских наук, профессором А.В. Ватазиным.

Все публикации написаны лично соискателем. Соавторы публикаций оказывали методическую и консультативную помощь, содействовали в подборе пациентов и оформлению работы. Выносимые на защиту научные положения, выводы диссертации и практические рекомендации являются результатом самостоятельных исследований автора работы.

Участие в консультативной и лечебной работе, ведение, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, а также написание всех разделов работы выполнены лично соискателем. Автор лично провел большинство процедур экстракорпоральной гемокоррекции у 144 пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов исследования определена большим набором клинических наблюдений, экспериментальных моделей, современных морфологических и биохимических методов исследований и способов статистической обработки.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно - практической конференции с международным участием «Эфферентная, иммунокорригирующая и интенсивная терапия в клинической практике (Ижевск, 2004), на 4-я Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ «Абдоминальная хирургическая инфекция» (Москва, 2005), на V международной

конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» (Москва, 2006), на IV конференции Московского городского общества Гемафереза «Трансфузионная и дезинтоксикационная терапия при неотложных состояниях» (Москва, 2006), на Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов и главных специалистов «Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации» (Москва, 2007), на III Всероссийской научной конференции "Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии" (с международным участием) (Москва, 2007), на VI международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» (Москва, 2008), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа» (Москва, 2009), на областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстренной хирургии» (Коломна, 2009), на V Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2010), на совместной конференции сотрудников отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции (Москва, 2018), на совместной конференции сотрудников курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ФУВ МОНИКИ (Москва, 2019).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 78 печатных работ, из них 16 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 1 монография, 9 пособий для врачей, получено 2 патента РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации. Объем работы составляет 225 страниц печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 60 графиками и 11 рисунками, содержит 11 таблиц. Список литературы содержит 378 источников, из которых 106 отечественных и 272 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено у 334 пациентов с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости. Все пациенты находились в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского или стационарах Московской области. Среди пациентов было 124 женщины (37,1%) и 210 мужчин (62,9%).

Средний возраст составлял 52,4 ± 9,8 лет. Основные причины гнойно-септических осложнений представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Причины гнойно-септических осложнений.

Заболевание	Доля (N)
Перитонит	79% (264)
острые хирургические заболевания органов брюшной полости	52,1% (174)
аппендицит	14,4% (48)
язва желудка или двенадцатиперстной кишки	13,8% (46)
дивертикулит	11,7% (39)
острая кишечная непроходимость	9,3% (31)
мезентериальный тромбоз	3% (10)
травма живота	18% (60)
осложнения плановых операций	5,1% (17)
акушерско-гинекологическая патология	3,9% (13)
Забрюшинная флегмона	18% (60)
панкреонекроз	14,1% (47)
урологическая патология	3,9% (13)
Холангит	3% (10)
Всего	100% (334)

Тяжесть органной дисфункции оценивали по шкале SOFA (Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score); при 2 и более баллах диагностировали сепсис.

Частота нарушений функции различных органов и систем у пациентов с сепсисом представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Частота нарушений функции различных органов и систем у пациентов с сепсисом

Нарушение	Доля пациентов (N)
Сердечно-сосудистая недостаточность	64,4% (215)
Дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких	49,1% (164)
Острое почечное повреждение	48,2% (161)
Токсическая энцефалопатия	42,5% (142)
Синдром ДВС	35,6% (119)
Печеночная недостаточность	21,3% (71)
Недостаточность желудочно-кишечного тракта (стрессовые эрозии и язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, парез кишечника)	18,2% (61)

Как видно из таблицы 2, больные имели развернутую картину полиорганной недостаточности с дисфункцией нескольких органов или систем. При этом среднее количество баллов по шкале SOFA составило 7,1±1,4 балла, а по шкале APACHE II – 18,2±5,1. Во всех случаях мы придерживались активной хирургической тактики – применяли этапный лаваж брюшной полости и лапаростомию. Наличие органной дисфункции и сепсиса диктовало необходимость дополнять хирургическое лечение широким спектром методик экстракорпоральной гемокоррекции (Таблица 3).

Таблица 3.

Проведенные процедуры гемокоррекции

Процедура	Количество процедур
Гемофильтрация	374
Гемодиафильтрация	145
Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция	56
Селективная адсорбция эндотоксина	78
Плазмаферез	121
Селективная сорбция (поддержка печени)	71

В работе были использованы следующие методы исследований и оборудование. Клинически анализ крови выполняли на автоматическом анализаторе Sysmex ICX-21. Биохимические анализы выполнялись на комплексном анализаторе «Architect I 1000». Иммунофенотипические исследования проводили на проточном цитометре Beckman Coulter «Cytomics FC 500» с использованием моноклональных антител фирмы Beckman Coulter с реактогенной направленностью против дифференцировочных антигенов и маркеров активации: CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD45RA, CD45RO, CD95,

конъюгированных FITC, PE, ECD, PC5, и PC7. Для проведения бактериологического исследования выполняли посевы раневого отделяемого или отделяемого по дренажам, мокроты на плотные питательные среды. Исследование крови на стерильность проводили качественным методом с использованием аппарата «Bactec» со стандартизированными питательными средами. Антибиотикочувствительность определяли дискодиффузионным методом. Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарной активности (ФА – доля клеток, вступивших в фагоцитоз) и фагоцитарному числу (ФЧ - среднее число бактерий захваченных фагоцитами) через 30 минут и 120 минут инкубации со штаммом *Staphylococcus aureus* 209Р. Индекс переваривания (ИП) рассчитывали по формуле: ИП=(ФИ120-ФИ30)/ФИ30×100.

Для оценки бактерицидной активности нейтрофилов проводили реакцию спонтанного восстановления нитросинего тетразолия (спонтанный НСТ-тест) или стимулированного зимозаном (индуцируемый НСТ-тест).

Концентрацию циркулирующих антител цитокинов (ФНО, ИНФг, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10) определяли методом иммуноферментного анализа. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiskan МСС 340. Для лабораторной оценки тяжести эндотоксикоза определяли показатели общей и эффективной концентрации альбумина спектрофотометрическим методом по наличию максимума поглощения при длине волны 250 и 283 нм с помощью наборов реактивов “ЗОНД-Альбумин” на анализаторе АКЛ-01.

Концентрацию эндотоксина исследовали при помощи гель-тромб теста «Cambrex». В основе этого метода лежит LAL–тест (LAL – limulus amebocyte lysate). Определение активности эндотоксина в цельной крови проводили по методу ЕАА (endotoxin activity assay). Полученный результат выражается в процентах от максимальной возможной активности. Помимо этого, рассчитывается показатель «response», который косвенно отражает максимальную активность выделения кислородных радикалов нейтрофилами.

Для оценки морфологии и функциональной активности тромбоцитов использовали метод витальной компьютерной лазерной фазометрии на фазово-интерференционном микроскопе «Цитоскан» (Рис.1).

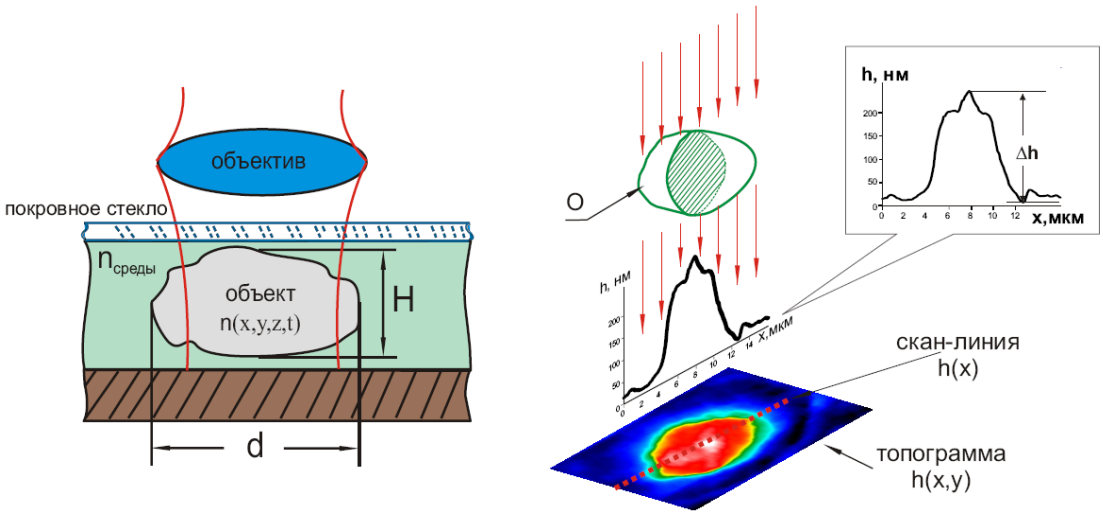


Рис. 1. Метод витальной компьютерной фазовой морфометрии (А – общая концепция; В – принцип действия фазово-интерференционного комплекса «Цитоскан»).

Агрегационную способность тромбоцитов исследовали на анализаторе тромбоцитов «АЛАТ-2». В качестве активаторов использовали АДФ, коллаген, ристоцетин. Для статистической обработки данных использовали следующие методы. Количественные данные, имеющие нормальное распределение представлены как среднее ± стандартное отклонение. Для оценки отличий распределения выборки от нормального использовали критерий Колмогорова-Смирнова. В случае распределения статистически значимо отличающегося от нормального, данные представлены как медиана и интерквартильный размах. Для попарного сравнения двух групп нормально распределенных данных использовали парный или непарный критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манн-Уитни или Вилкоксона. Для сравнения более двух групп при нормальном распределении использовали дисперсионный анализ с апостериорными критериями Тьюки Фишера, при ненормальном распределении – анализ Краскела-Уоллеса с апостериорным критерием Данна или попарным сравнением критерием Манн-Уитни и коррекцией уровня значимости (поправка Бонферрони). Для оценки прогностической диагностической ценности показателей строили ROC-кривую, рассчитывали площадь под ней (AUC ROC), а также чувствительность и специфичность. При оценке корреляции использовали критерии Пирсона или Спирмана с расчетом коэффициентов корреляции и детерминации. Для оценки связи между номинативными признаками использовали критерий χ^2. Выживаемость оценивалась по методу Каплан-Майера. Значимость различий оценивалась с помощью критериев Log rank (отдаленный период) и Breslow (ближайший период). При определении

относительного риска рассчитывали инцидентность в двух группах (отношение количества случаев к суммарному времени наблюдения), а затем рассчитывали их отношение (incidence rate ratio) с 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Анализ проводили в программах SPSS v.24, Statistica v. 10, GraphPad Prism 6. Критическим уровнем значимости считали значения p-value менее <0,05.

Результаты и обсуждение исследования.

Системная воспалительная реакция как основной фактор развития и прогрессирования органной дисфункции.

Цитокины, как медиаторы межклеточных взаимодействий нативного и адаптивного иммунитета, играют ключевую роль в развитии системной воспалительной реакции. Концентрация цитокинов до применения методов экстракорпоральной гемокоррекции представлена на рисунке 2.

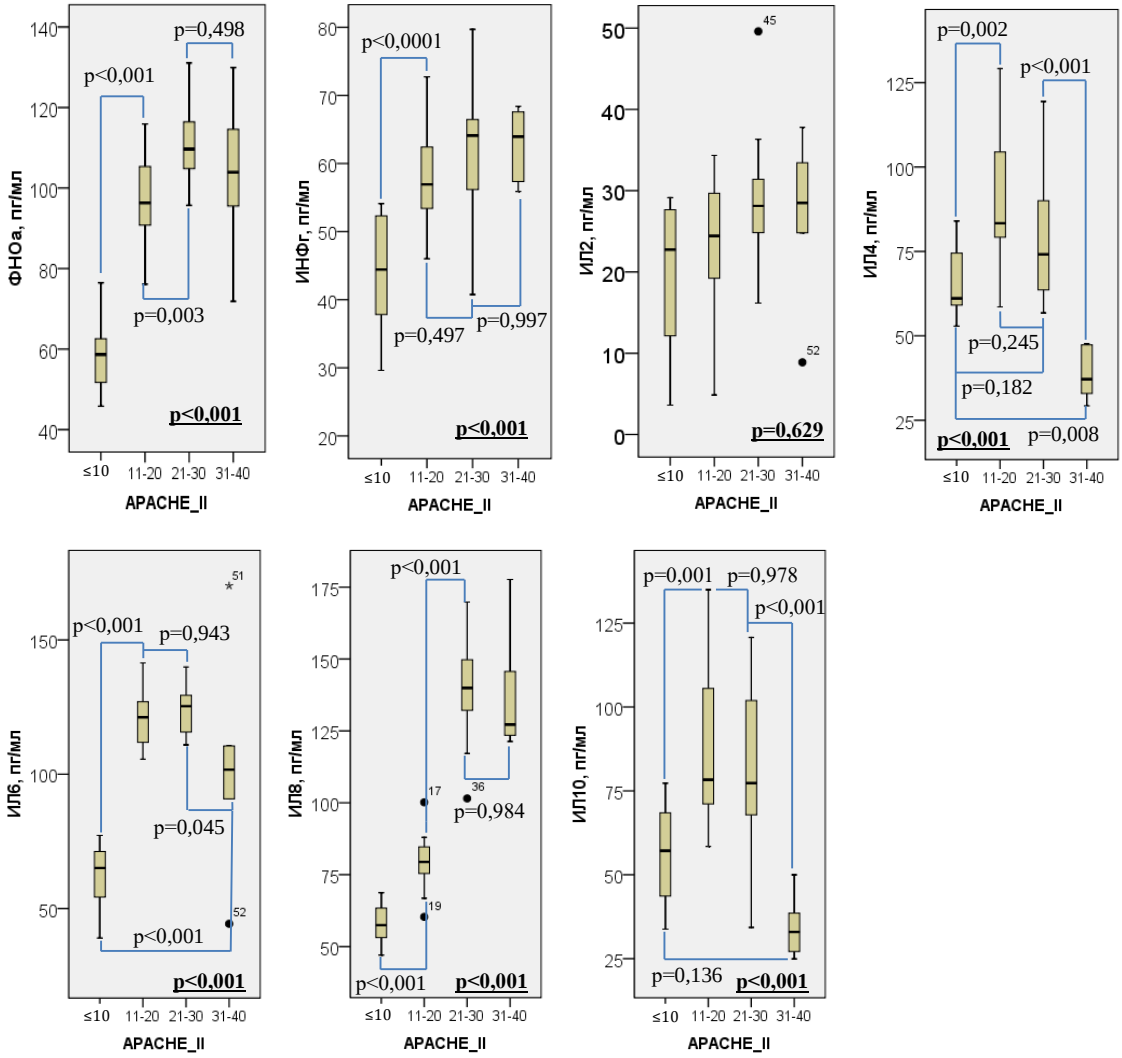


Рис. 2. Цитокиновый статус пациентов, стратифицированных по тяжести состояния.

Видно, что концентрация провоспалительных цитокинов повышалась по мере ухудшения состояния больных. С другой стороны, отмечалась истощение и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о дизрегуляции течения системной воспалительной реакции (Рис. 3).

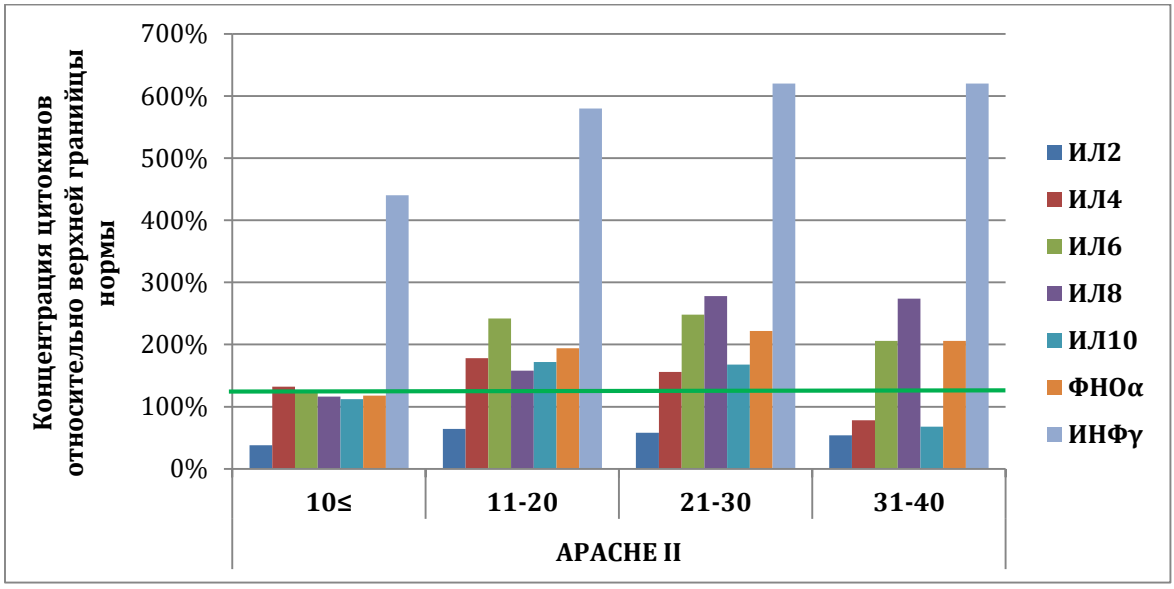


Рис. 3. Концентрации цитокинов относительно верхней границы нормы.

Для комплексной оценки нарушений клеточного звена иммунитета у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями мы оценили фагоцитарную и бактерицидную активность нейтрофилов (факторы нативного иммунитета), маркеры активации лимфоцитов и моноцитов и готовности к апоптозу (по экспрессии CD95) (факторы адаптивного иммунитета).

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов мы выявили изменения, характерные для генерализованной бактериальной инфекции: относительно высокую долю CD3+ клеток преимущественно за счет хелперной субпопуляции, повышение индекса CD4+/CD8+.

Обращает на себя внимание относительно небольшая доля субпопуляции естественных Т-киллеров, снижение экспрессии молекулы главного комплекса гистосовместимости второго класса и значительная склонность к апоптозу (о чем свидетельствует увеличение экспрессии CD95) на фоне генерализованной бактериальной инфекции, что по нашему мнению может свидетельствовать о тяжести развивавшихся нарушений в клеточном звене адаптивного иммунного гомеостаза (Таблица 4).

Таблица 4.

Субпопуляции лимфоцитов, экспрессия HLA-DR+ и CD95+ у больных с гнойно-септическими осложнениями

Показатель	Значение
CD3+	76±6,8%
CD3+CD4+	49±4,2%
CD3+CD8+	21±3,3%
CD4/CD8	2,3±0,3
CD3+CD16+CD56	4±0,4%
CD19+CD45+	18±3,2%
CD3+HLA-DR+	14,1±1,2%
CD3+ CD45+CD95+	19±4,2%

Несмотря на то, что доля нейтрофилов крови была в пределах нормы (63±6,6% от числа лейкоцитов), у некоторых больных отмечаются нарушения фагоцитарной и бактерицидной активности, что было наиболее характерно для больных в тяжелом состоянии (Рис. 4).

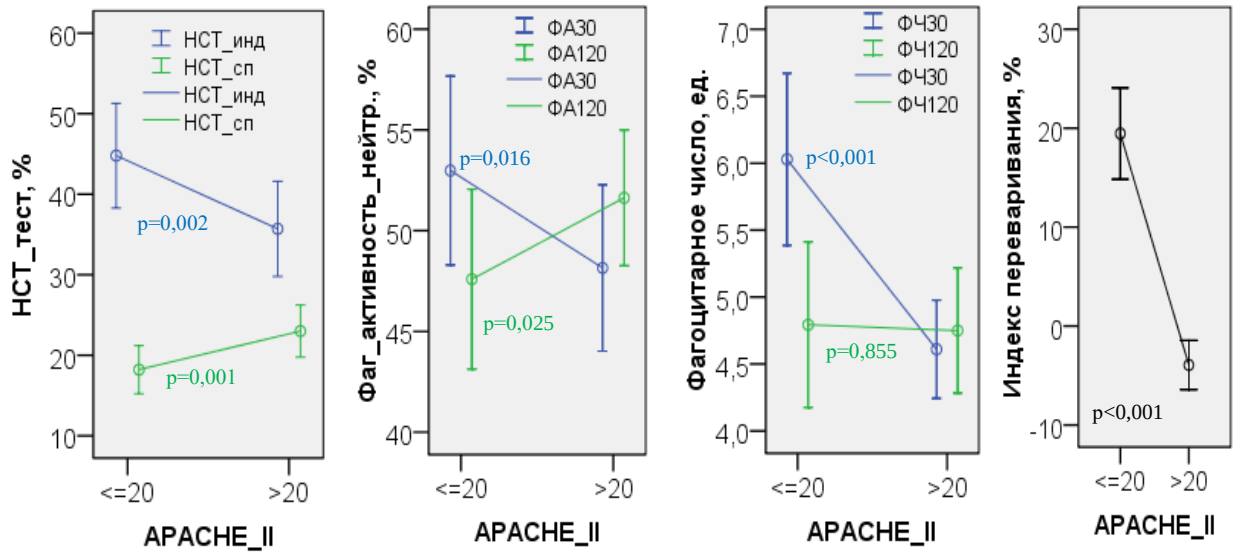


Рис. 4. Фагоцитарная и бактерицидная активности нейтрофилов крови у больных, стратифицированных по тяжести состояния.

У больных в тяжелом состоянии (при количестве баллов APACHE>20) снижалась фагоцитарная активность нейтрофилов, что отражалось в замедлении фагоцитоза и снижении индекса переваривания. Также снижалась бактерицидная активность нейтрофилов. На фоне продолжительной многокомпонентной антибактериальной терапии часто не удается идентифицировать грамотрицательные бактерии в посевах биоматериала. При этом системная эндотоксинемия – надежный признак генерализованной грамотрицательной инфекции. Помимо этого, концентрация липополисахарида (ЛПС) в крови может косвенно указывать на эффективность

проводимой терапии и развитие осложнений. При благоприятном течении послеоперационного периода отмечается постепенное снижение активности эндотоксина в крови (Рис. 5).

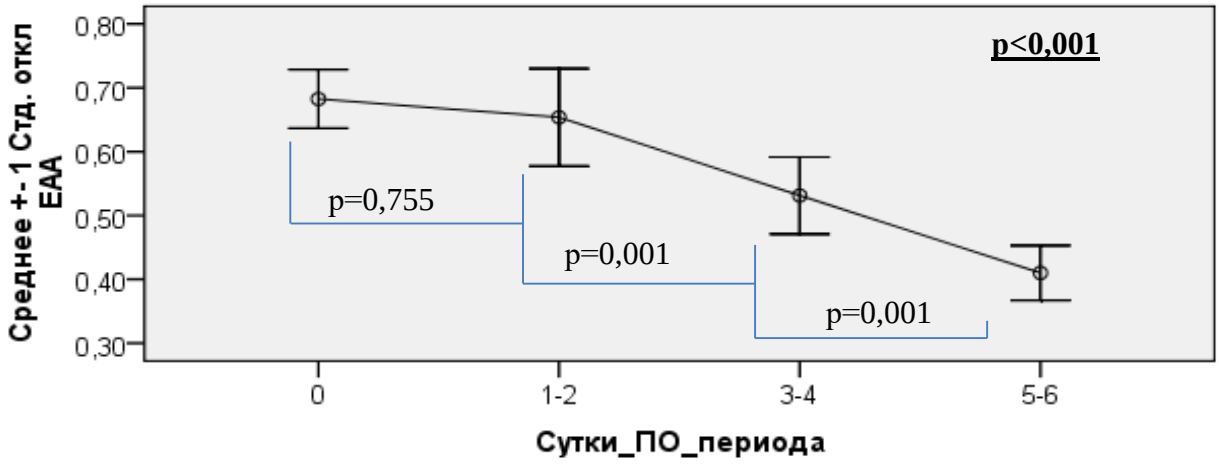


Рис. 5. Динамика активности ЛПС в крови (ЕАА) при неосложненном течении послеоперационного периода.

В то же время, следует учитывать, что даже эффективная терапия может сопровождаться временным увеличением концентрации ЛПС в крови. В частности, во время санации брюшной полости при перитоните неизбежно происходит поступление ЛПС в кровоток (Рис. 6).

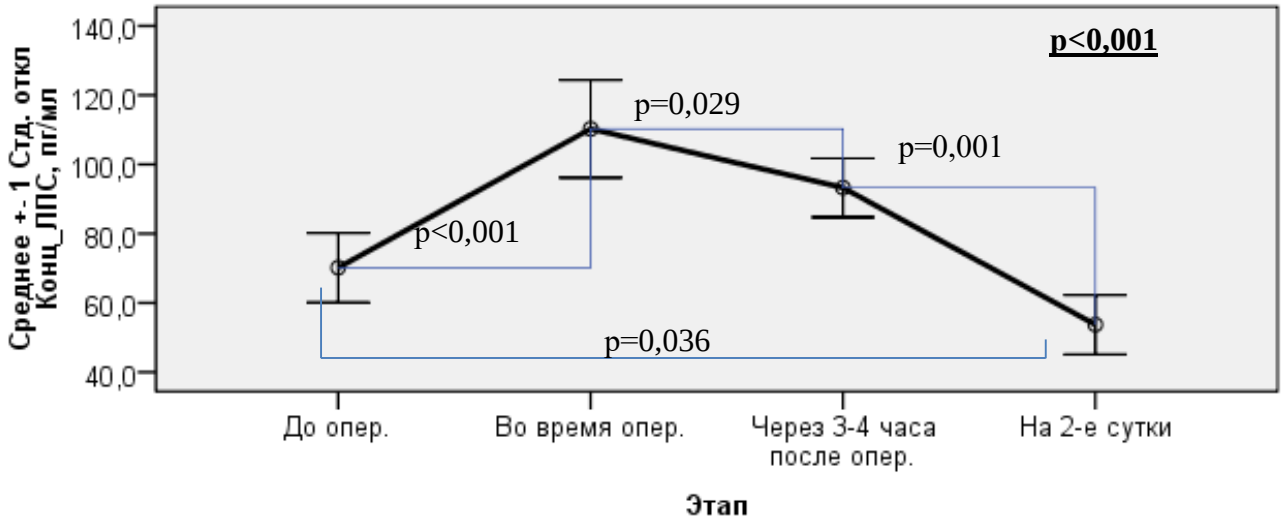


Рис. 6. Динамика концентрации ЛПС в крови до, во время и после этапной санации при перитоните.

Помимо этого, терапия антибиотиками с бактерицидным действием, сопровождается наблюдается временное увеличение концентрации ЛПС в крови (Рис. 7).

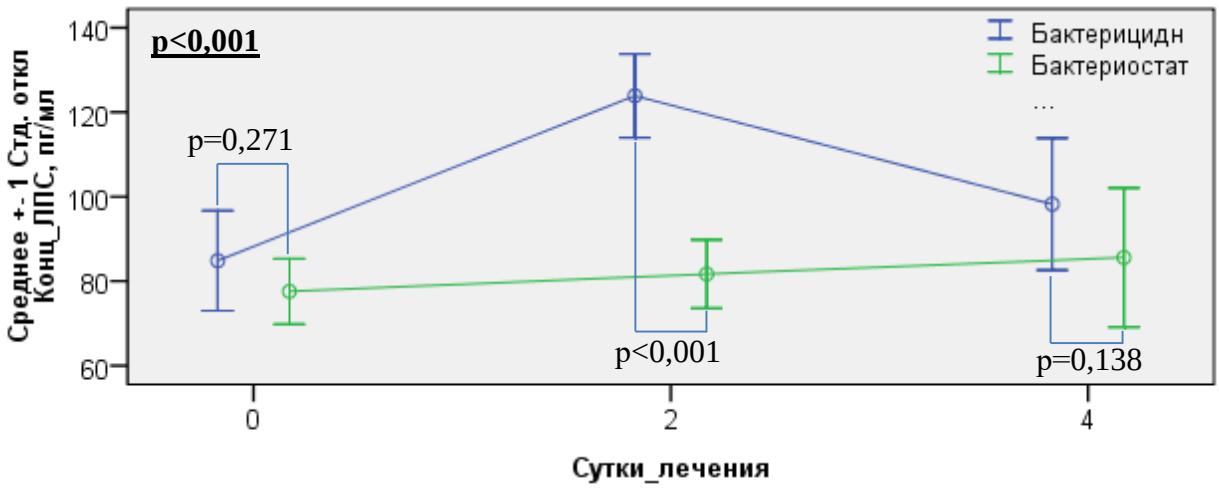


Рис. 7. Динамика концентрации ЛПС в крови при назначении антибиотиков бактерицидного и бактериостатического действия.

Таким образом, для больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями, характерно развитие комплексных нарушений иммунитета, которое проявляется развитием системной воспалительной реакции и нарушением функции клеток нативного и адаптивного иммунитета, а также системной эндотоксинемии. Тяжесть этих нарушений прогрессирует по мере отягощения состояния.

Возможности сорбционно-фильтрационных методик в коррекции системной воспалительной реакции.

Различные варианты гемофильтрации. Небольшие размеры молекул цитокинов способствуют их конвекционному транспорту через мембрану гемофильтра. При этом, по мере увеличения дозы ГФ, растет и клиренс цитокинов (Рис. 8).

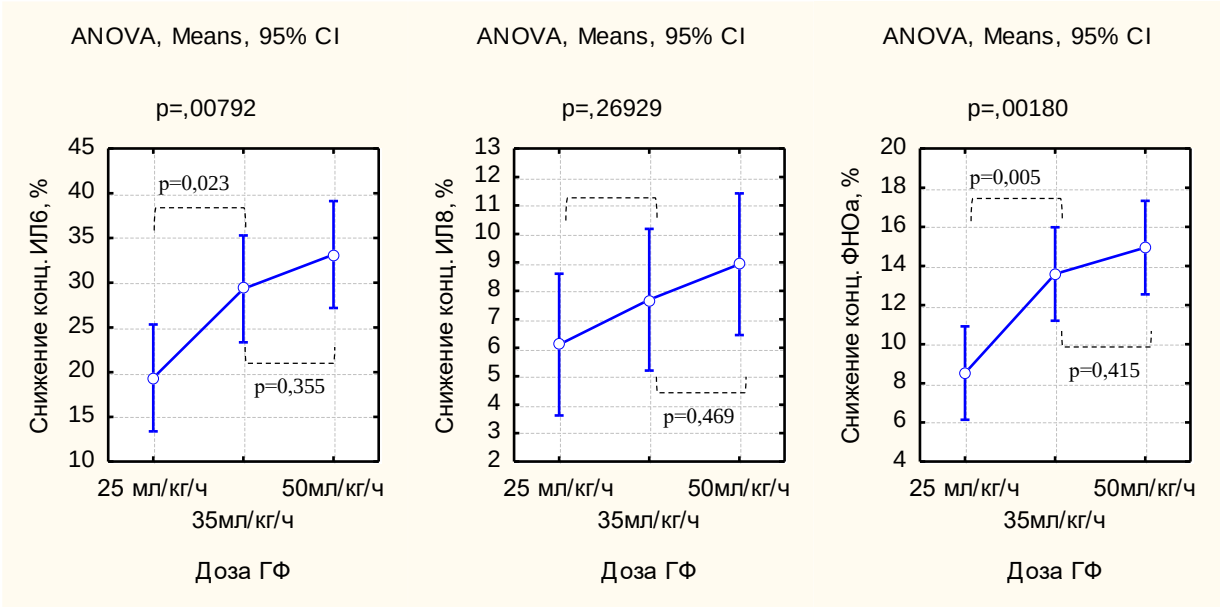


Рис. 8. Зависимость выраженности снижения концентрации цитокинов от дозы гемофильтрации (за 12 часов процедуры).

Динамика цитокинов при сочетанном применении гемофильтрации и селективного сорбционного картриджа на основе ионообменной смолы (сочетанная плазмофильтрация и адсорбция) представлена на рисунке 9.

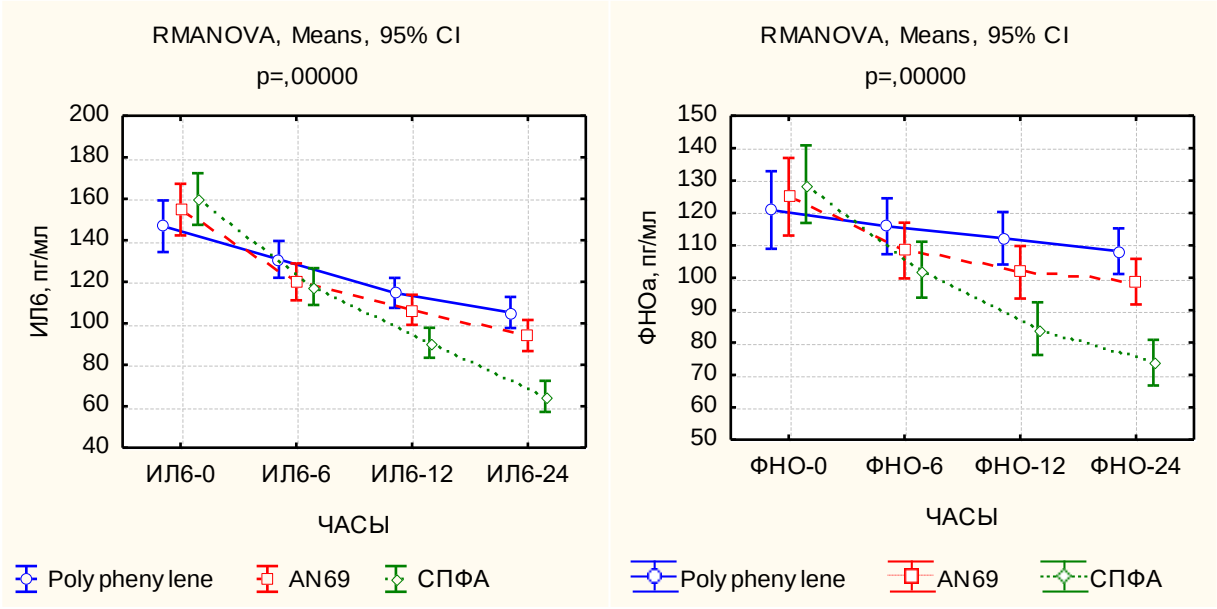


Рис. 9. Динамика концентрации цитокинов при сочетанном применении гемофильтрации и сорбционного картриджа.

Установлено, что различные варианты гемофильтрации способствуют небольшому, но статистически значимому снижению концентрации ЛПС в крови (Рис. 10). При этом, картридж Mediasorb, который используется при проведении СПФА, не сорбирует ЛПС – различий со стандартной гемофильтрацией мы не отметили.

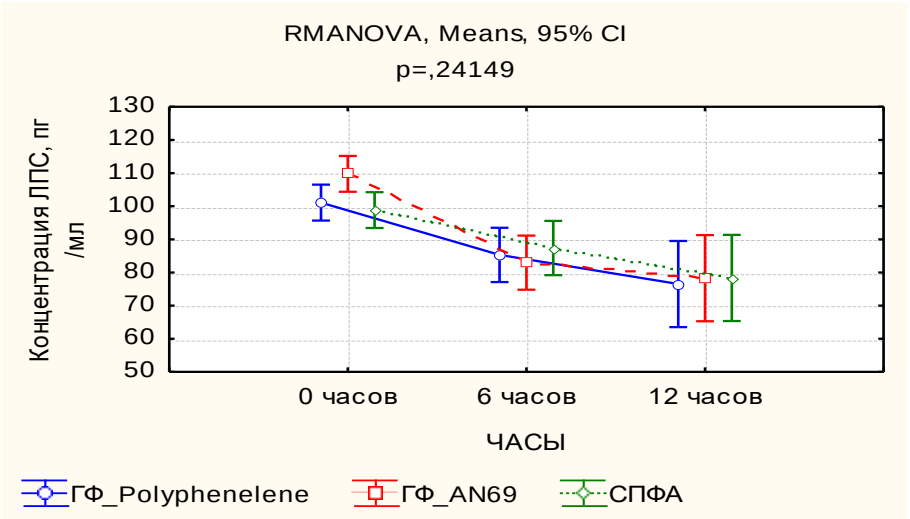


Рис. 10. Динамика концентрации липополисахарида при проведении различных вариантов гемофильтрации.

Селективная сорбция эндотоксина. Сорбция эндотоксина закономерно приводила к снижению как концентрации, так и активности (EAA – endotoxin activity assay) ЛПС в крови, что не отмечено в группе сравнения (Рис.11).

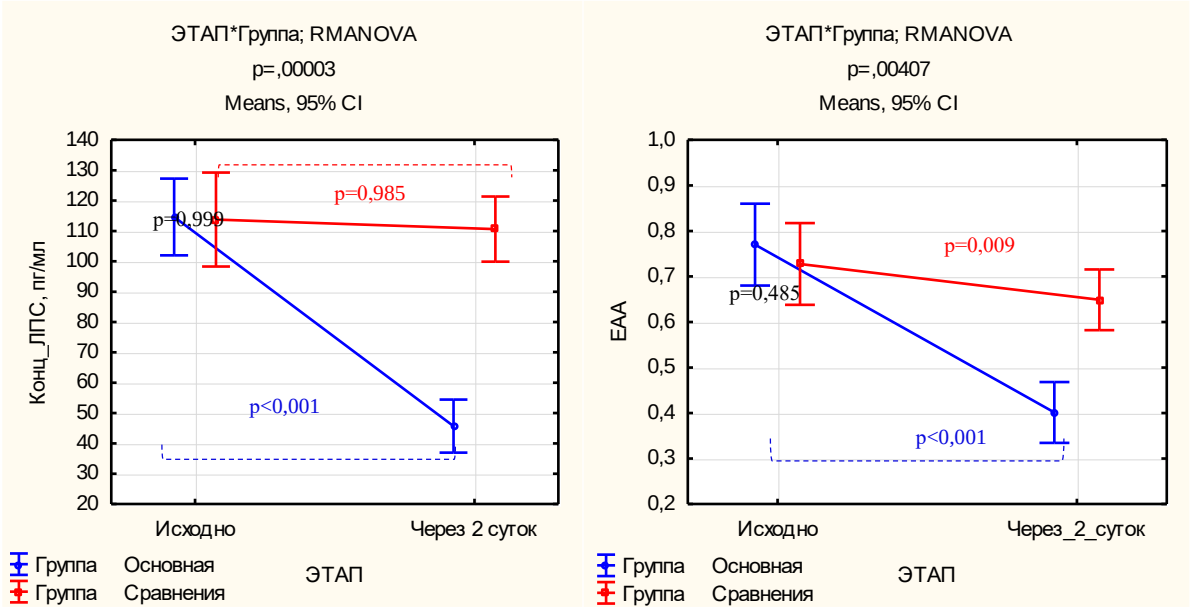


Рис. 11. - Динамика концентрации ЛПС в крови (слева) и активности ЛПС (справа).

Динамика снижения концентрации ЛПС у больных основной группы свидетельствует о необходимости применения минимум двух процедур (Рис. 12).

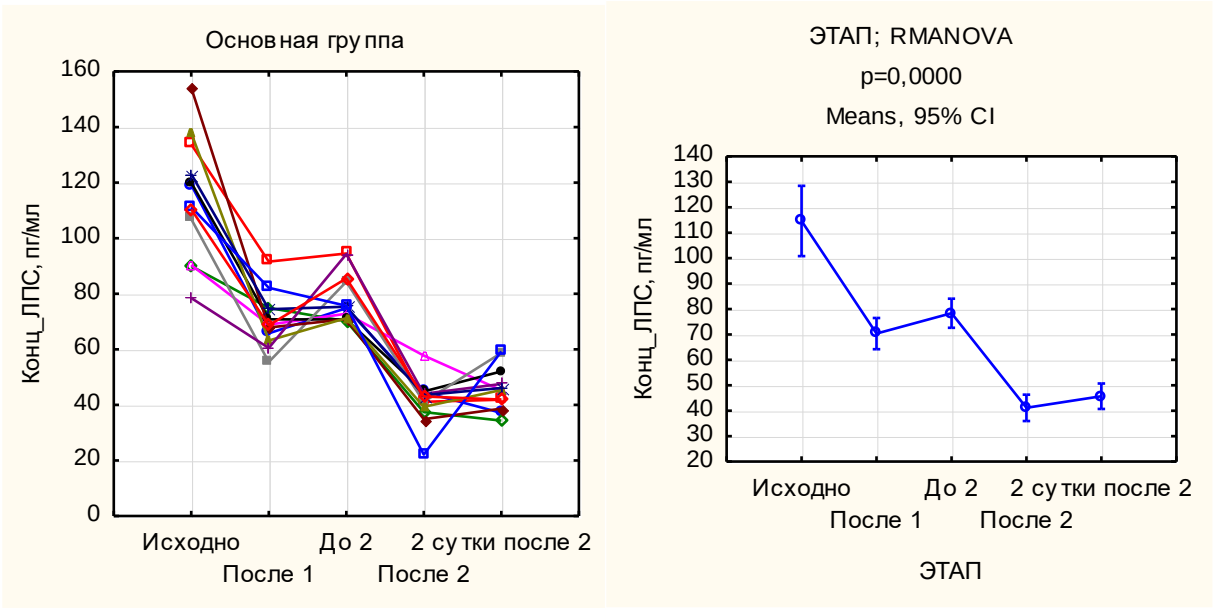


Рис. 12. Динамика концентрации ЛПС в крови у больных основной группы.

Снижение концентрации и активности ЛПС в крови после сорбции сопровождалось снижением концентрации цитокинов (Рис.13).

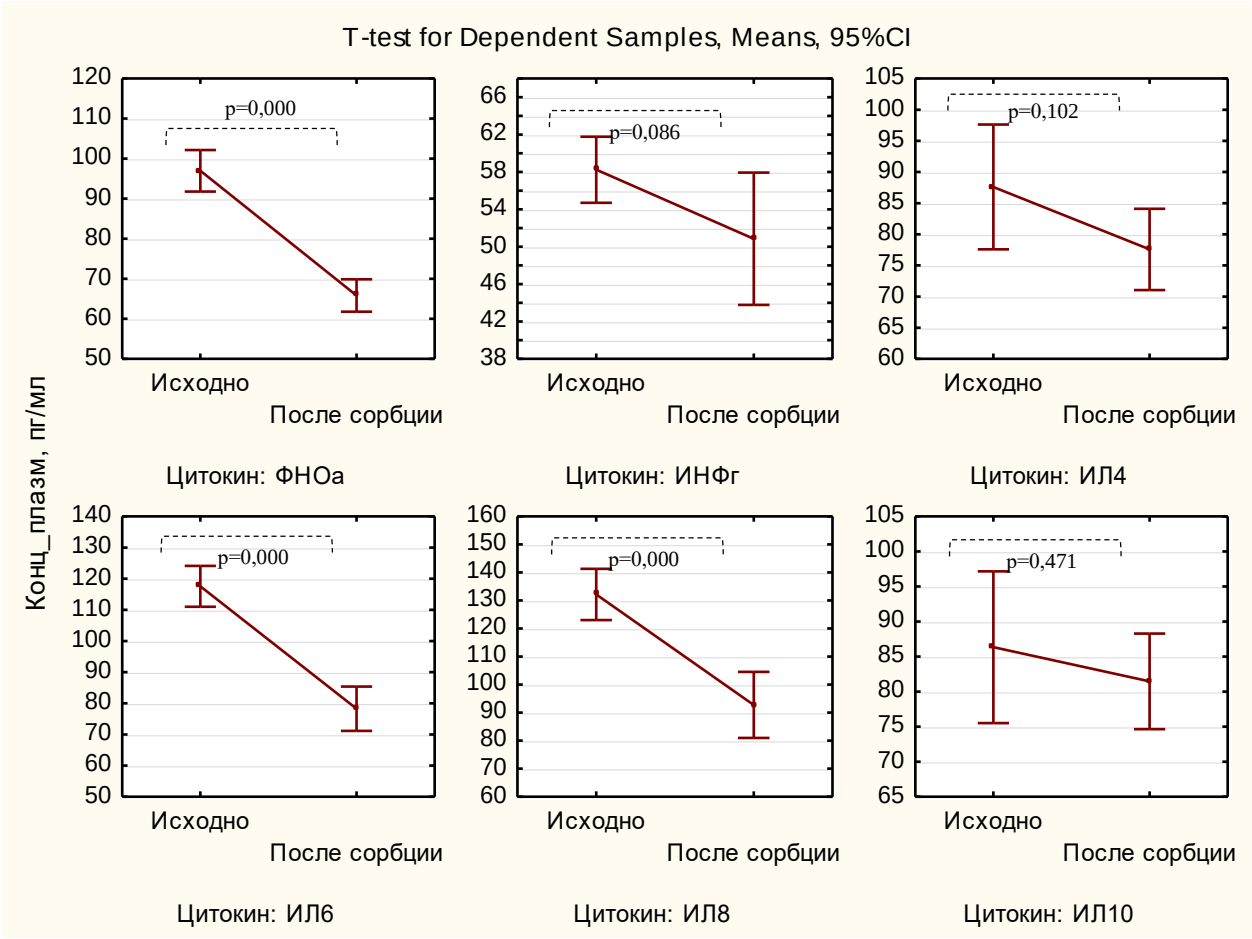


Рис.13. Динамика концентрации цитокинов после сорбции ЛПС.

В результате сорбции ЛПС значительно выросла индуцированная бактерицидность активность Таким образом, функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов увеличился (Рис. 14).

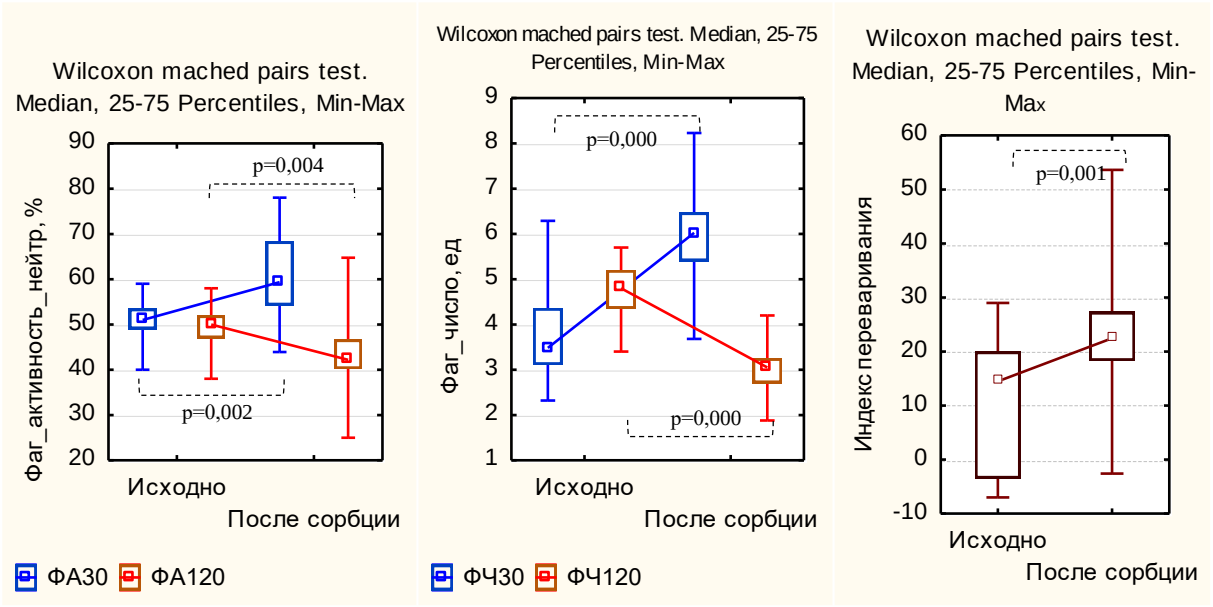


Рис. 14. Динамика фагоцитарной активности нейтрофилов при селективной сорбции эндотоксина.

Существенных изменений субпопуляционного состава лимфоцитов после селективной сорбции ЛПС мы не отметили. Однако после ЛПС сорбции происходило снижение доли клеток, экспрессирующих молекулу CD95 – рецептор Fas-сигнальной трансдукции апоптоза, и рост доли CD3-клеток, экспрессирующих HLA-DR (Рис. 15).

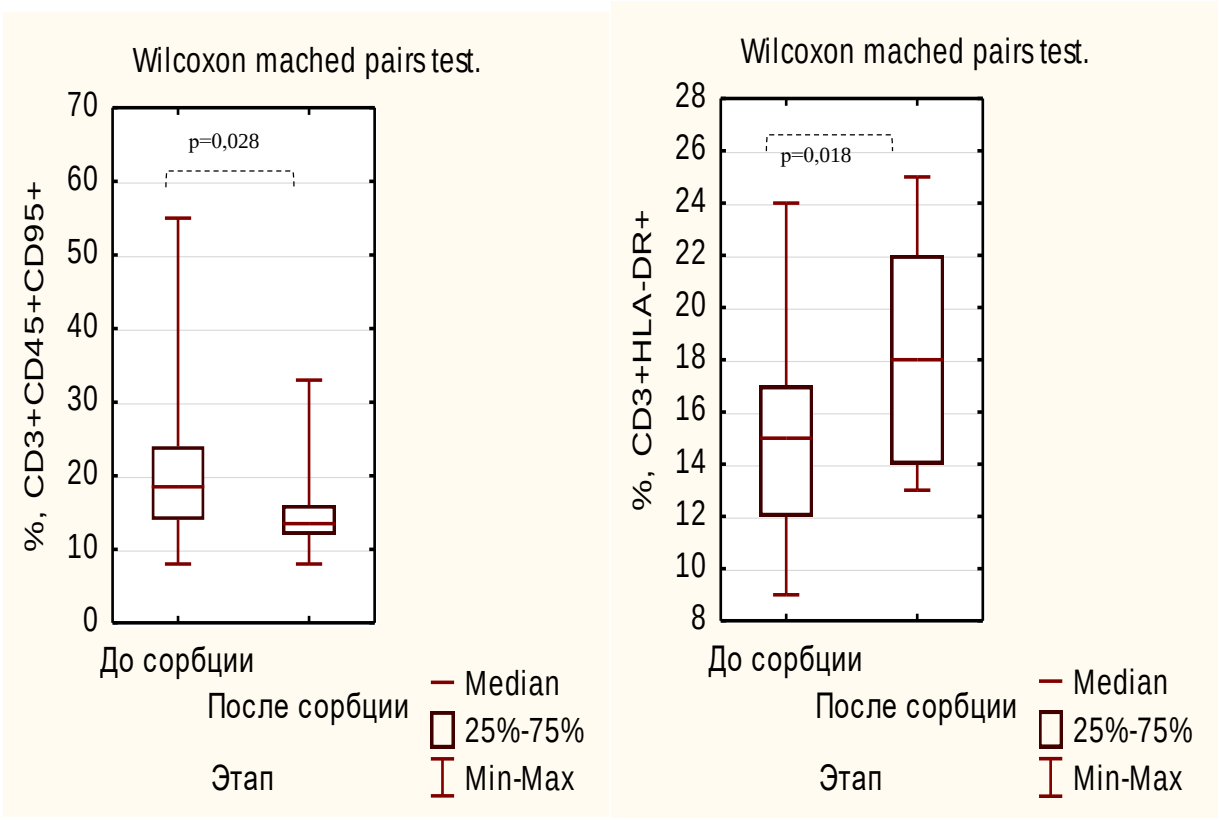


Рис. 15. Динамика рецептора CD95 и HLA-DR на CD3-клетках.

Влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на показатели гемостаза.

Нарушения гемостаза и развивающийся на этом фоне синдром ДВС является неотъемлемым компонентом синдрома полиорганной недостаточности.

При этом тромбоциты периферической крови являются ключевым компонентом системы гемостаза, поскольку они не только участвуют в формировании первичного тромбоцитарного агрегата, но и стимулируют реакции плазменного свёртывания.

Мы детально проанализировали морфофункциональные свойства тромбоцитов у здоровых людей и больных с гнойно-септическими с помощью компьютерной цитоморфометрии и соотнесли морфофункциональные типы тромбоцитов с их фазово-интерференционными портретами (Рис. 16).

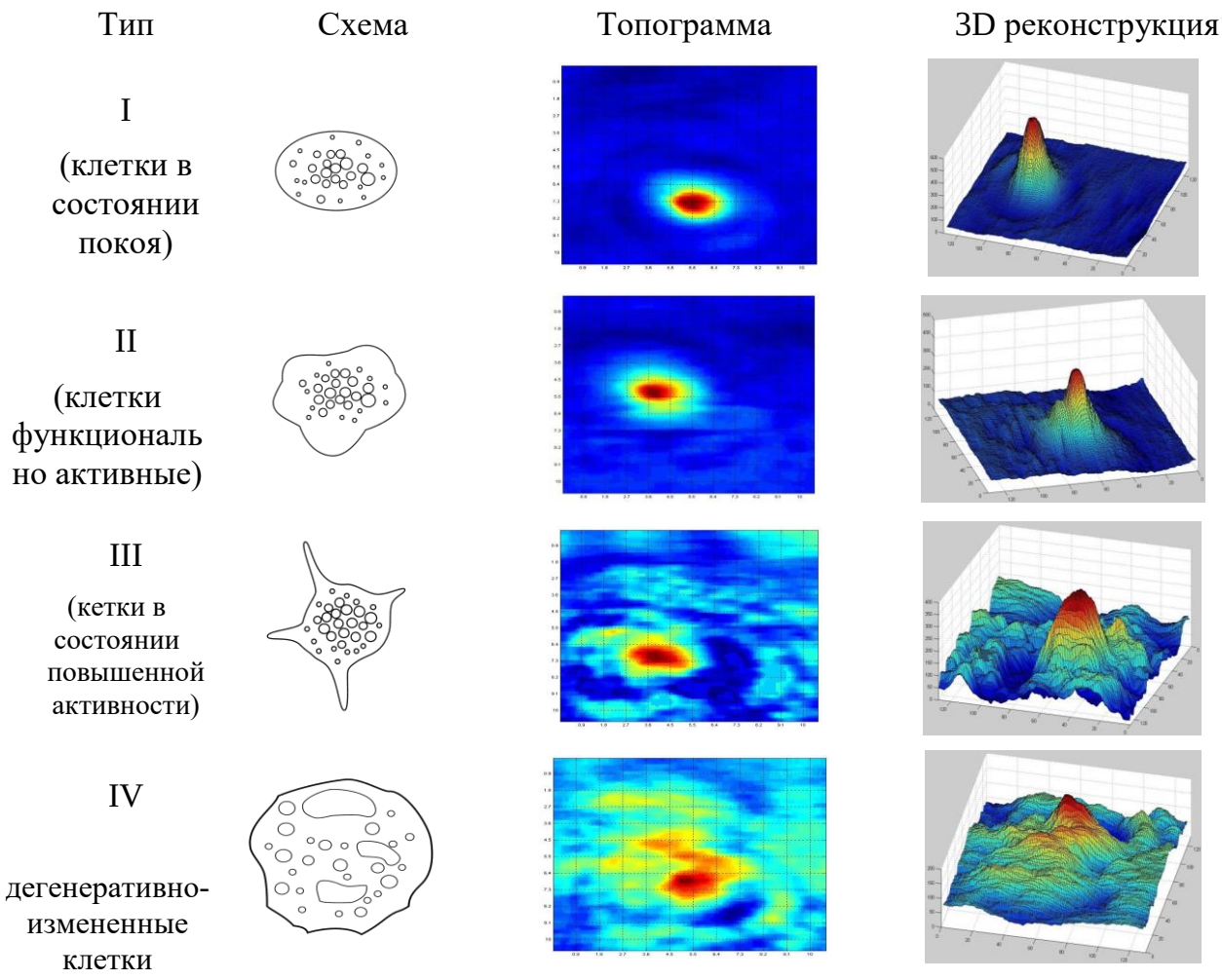


Рис. 16. Морфофункциональные типы живых тромбоцитов периферической крови и их фазово-интерференционные портреты.

Различия морфометрических показателей живых тромбоцитов периферической крови у здоровых людей и больных с сепсисом и тяжелым сепсисом, представлены на рисунке 17.

У здоровых людей большинство тромбоцитов представлено клетками с низкой функциональной активностью, о чем свидетельствует умеренная вариабельность параметра «диаметр» при выраженной однородности параметра «периметр» в результате отсутствия отростков. При этом также значительно увеличиваются площадь и объем клеток.

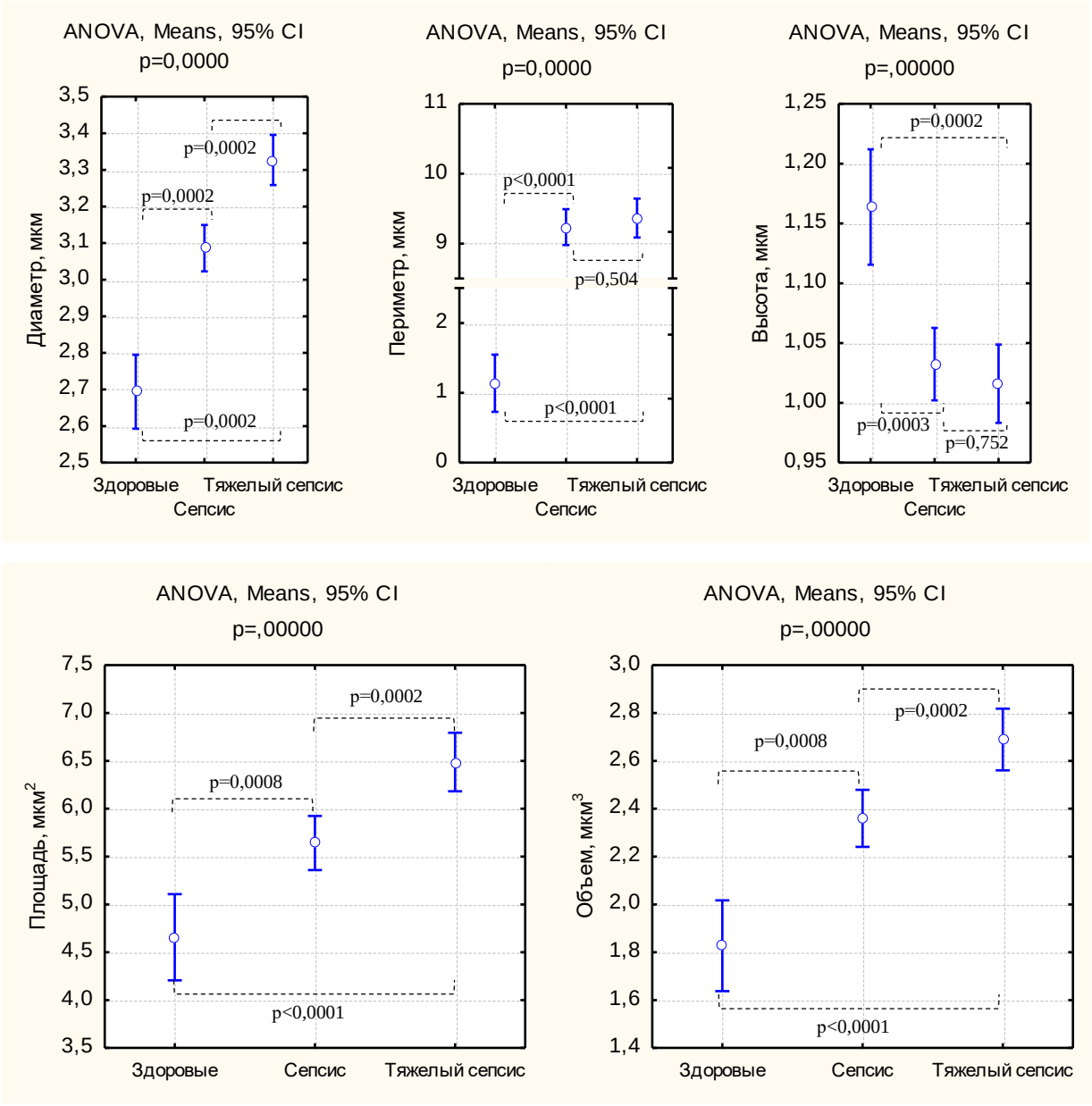


Рис. 17. Морфометрические показатели тромбоцитов у здоровых людей, при сепсисе и тяжелом сепсисе.

При развитии инфекционного процесса в результате активации клеток многократно увеличивается периметр клеток за счет появления отростков. При этом отмечается очень сильная связь среднего диаметра клетки и ее периметра.

При развитии полиорганной недостаточности сохраняются характерные для сепсиса изменения, однако, появляется группа больших клеток с низкой вариабельностью показателя «периметр» (Рис. 18).

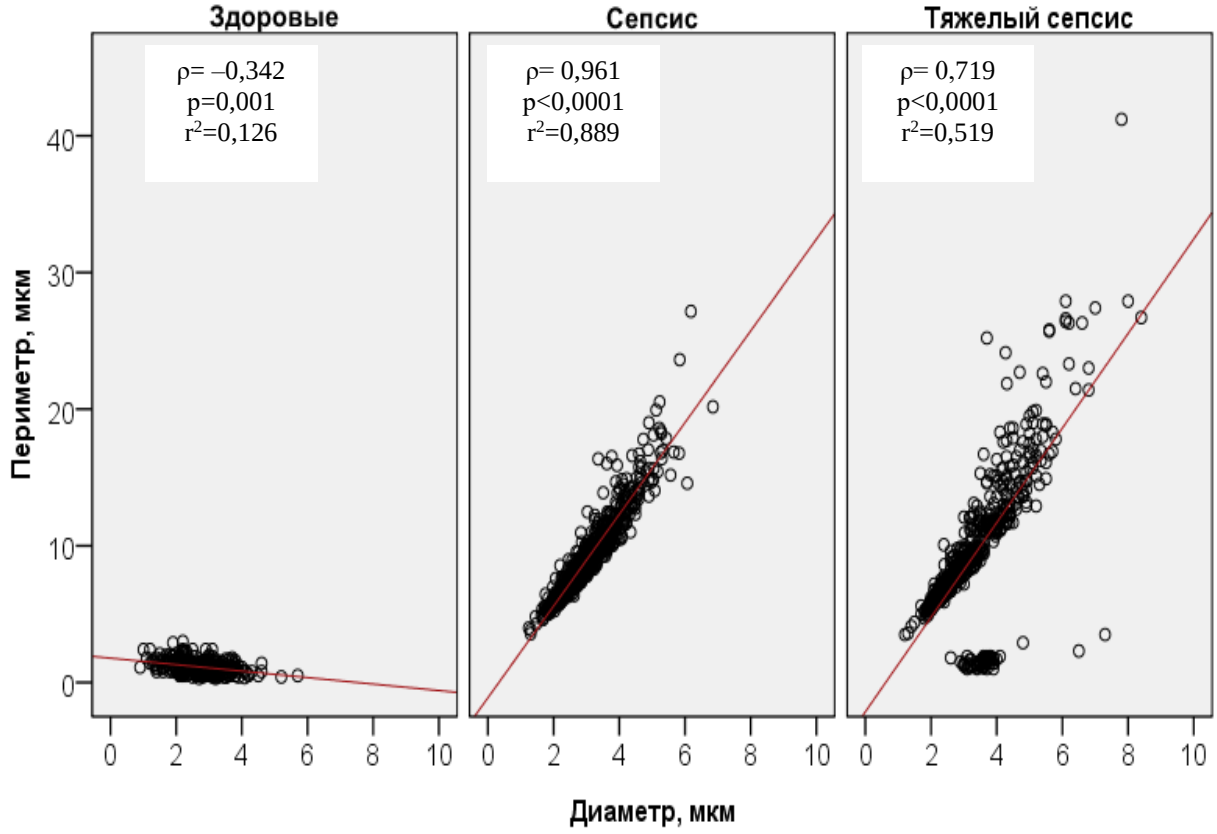


Рис. 18. Зависимость периметра и диаметра тромбоцитов у здоровых людей, при сепсисе и тяжелом сепсисе.

На основе проведенных нами исследований установлено, что у относительно здоровых людей 63% тромбоцитов представлены клетками без признаков функциональной активностями – покоящимися клетками (I морфологический тип). На долю клеток с признаками активности приходится не более 33%, из них 21% - клетки с низкой степени активности (II тип) и 12% - активированные клетки (III типа).

При развитии генерализованного инфекционного процесса происходит снижение доли неактивированнных клеток с 63% до 51%. При этом доля активированных клеток увеличивается до 41%, из них 25% - клетки II типа и 16% - клетки III типа. При этом вдвое (с 4% до 8%) увеличилась доля дегенеративно измененных клеток (IV типа). Таким образом, выявленные морфофункциональные изменения связаны с активацией тромбоцитарного звена гемостаза, что проявляется гиперкоагуляцией.

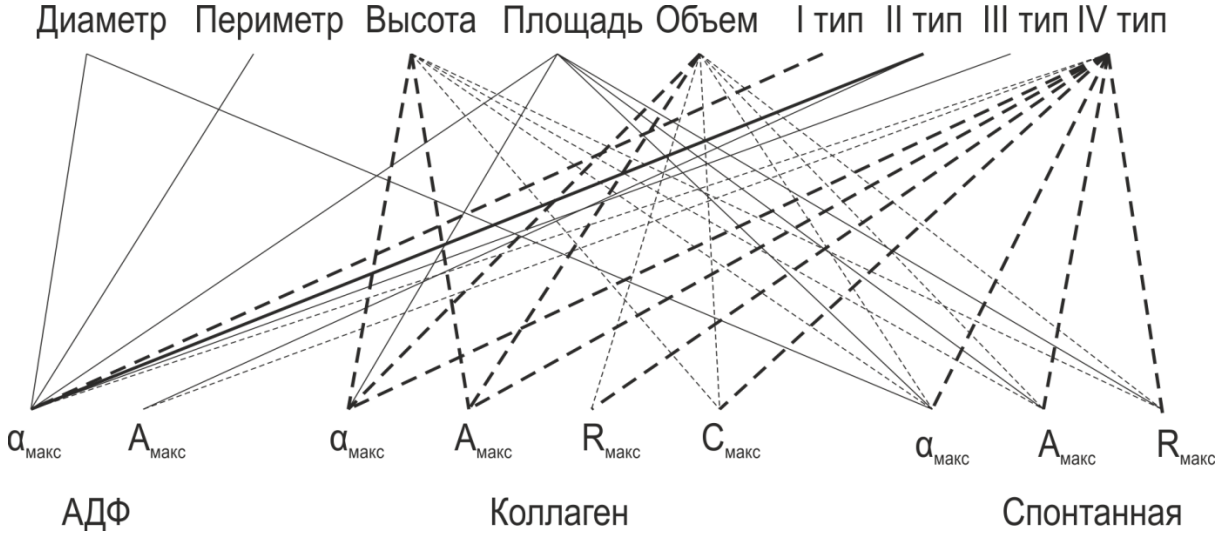
У больных тяжелым сепсисом доля тромбоцитов I типа была снижена до 42%. Доля активированных клеток осталась примерно на прежнем уровне 43% (против 41% у больных с сепсисом). Количество активированных клеток сократилось с 16% до 12%.

В результате большую часть активированных клеток составляли клетки II типа – с низкой степенью активности, доля которых возросла с 25% до 31%. При этом, в два раза по сравнению с больными без полиорганной недостаточности (и в 4 раза - по сравнению со здоровыми людьми) увеличилась доля дегенеративно измененных клеток (IV типа).

Полученные результаты свидетельствуют, что морфометрические параметры циркулирующих тромбоцитов могут иметь не только значительный потенциал в диагностике синдрома ДВС, но и выявить опасные тенденции на ранних стадиях.

Высокую информативность морфометрических показателей для оценки нарушений гемостаза у септических больных также подтверждается наличием связи с показателями агрегатограммы.

Мы оценили информативность метода витальной компьютерной морфометрии тромбоцитов путем сопоставления с основными параметрами агрегатограммы: амплитуды ($A_{макс}$), углом наклона кривой агрегации ($\alpha_{макс}$), радиусом агрегатов ($R_{макс}$) и скоростью образования агрегата ($C_{макс}$) (Рис. 19).



сильная положительная связь; сильная отрицательная связь
слабая положительная связь; слабая отрицательная связь

Рис. 19. Корреляции результатов морфометрии тромбоцитов и данных агрегатограммы.

Для I морфологического типа тромбоцитов характерно наличие сильной обратной связи с величиной угла наклона амплитуды агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ ($r= 0,75$, $p=0,0001$).

Увеличение доли клеток II типа имеет слабую прямую связь с амплитудой агрегатограммы ($r= 0,39$, $p=0,089$) и сильную прямую связь с величиной угла ее наклона ($r= 0,66$, $p=0,0015$) при использовании в качестве индуктора АДФ.

Рост доли клеток III типа имеет слабую прямую связь углом наклона амплитуды агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ (r= 0,41, p=0,0725).

Для тромбоцитов IV морфологического типа характерно наличие сильной отрицательной связи с амплитудой, углом наклона агрегатограммы и радиусом агрегатов при спонтанной агрегации.

Влияние плазмафереза на показатели гемостаза. Влияние курса плазмафереза на основные показатели гемостаза представлены на рисунке 20.

Видно, что больным была свойственна тромбоцитопения (155±11x10^9/л) и значительное снижение агрегационных свойств тромбоцитов (22±2,9%), повышенное содержание фибриногена (5,5±0,4 г/л) и сниженное содержание антитромбина III (75±7,6%). При этом МНО и АЧТВ были выше нормы (1,89±0,08 и 58±4,6 сек, соответственно).

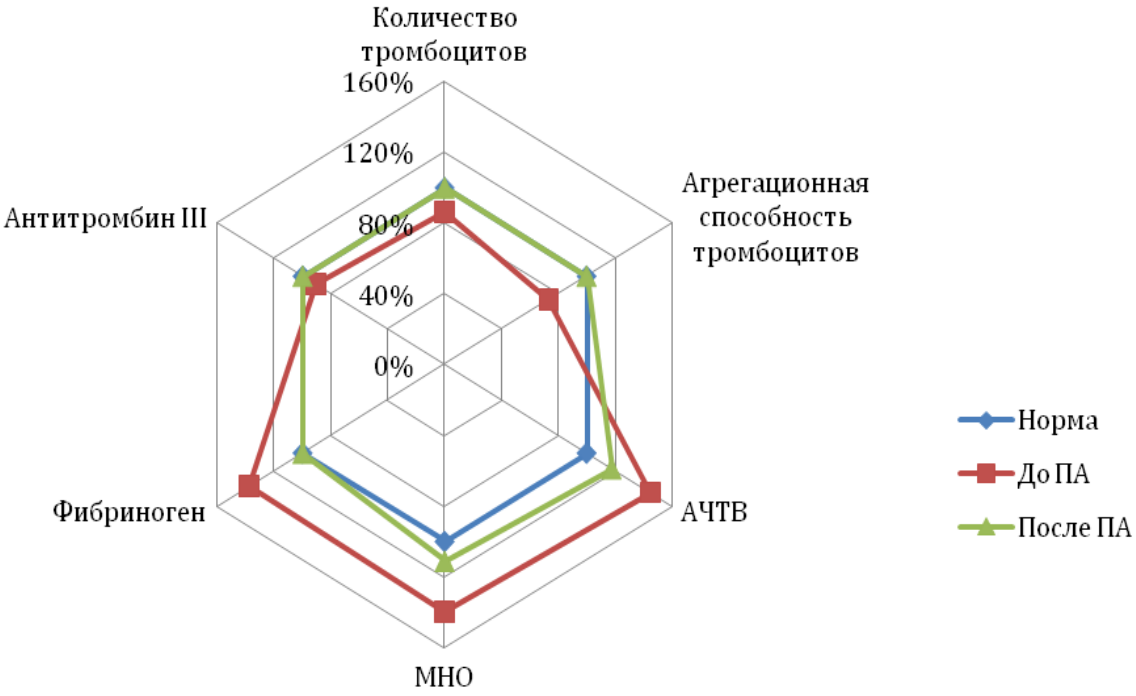


Рис. 20. Влияние курса плазмафереза на показатели гемостаза (отклонение от нормы в %).

После курса высокообъемного плазмафереза мы отметили выраженную тенденцию всех показателей к нормализации. Статистически значимо повысилось число тромбоцитов (196±12x10^9/л, p<0,0001) и их агрегационная способность (36±4,4%, p<0,0001), снизилась концентрация фибриногена (3,8±0,5 г/л, p<0,0001), возросло содержание антитромбина III (107±10,9%, p<0,0001). В результате снизились показатели АЧТВ и МНО (47±4,5 сек, p<0,0001; 1,5±0,3, p<0,0001).

Также мы проанализировали популяционный состав тромбоцитов до и после курса плазмафереза при помощи компьютерной витальной цитоморфометрии (Рис. 21).

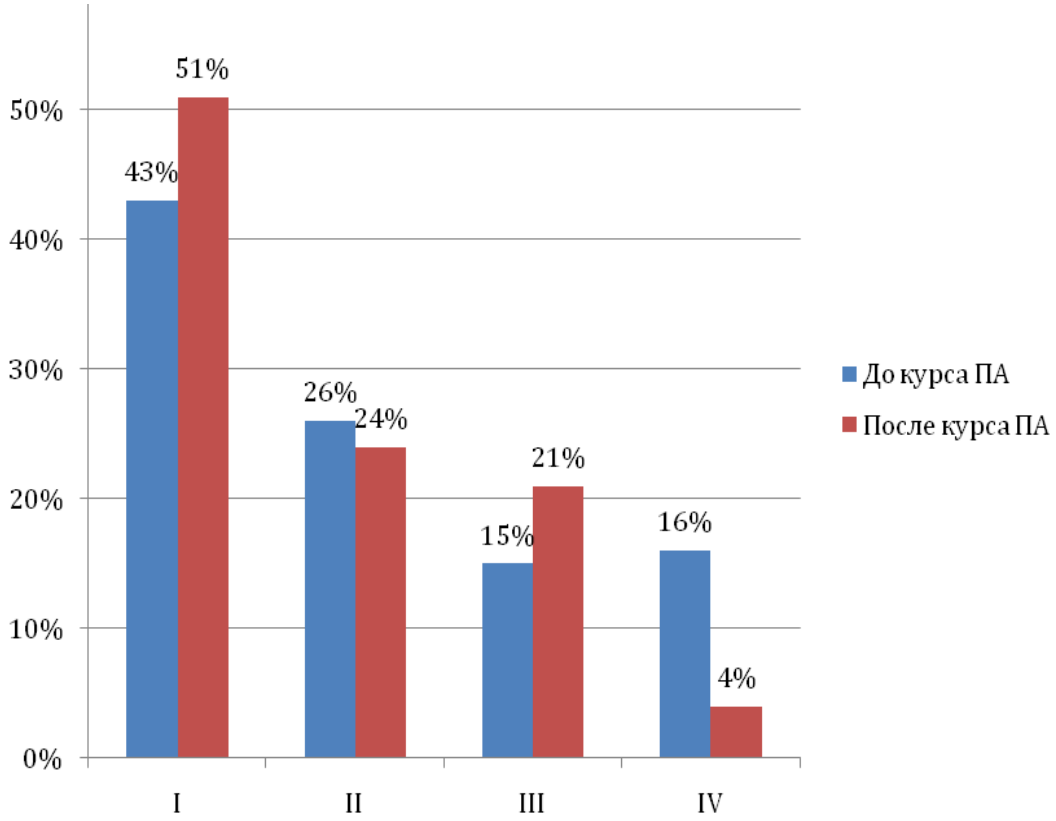


Рис. 21. Распределение типов клеток по морфологическим типам у пациентов до- и после курса плазмафереза.

Видно, что нормализация функций тромбоцитов была следствием изменения их популяционного состава. В результате курса плазмафереза в четыре раза сократилась доля клеток функционально неполноценных IV типа и увеличилась доля активированных клеток III типа, также возросла доля неактивированных клеток I типа.

Эффективность гемофильтрации и сочетанной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА) в коррекции нарушений гемостаза. У больных были отмечены значительные отклонения от нормы: тромбоциты 185±9х10^9/л, агрегационная способность тромбоцитов 24±2,3%, фибриноген плазмы крови 5,4±0,4 г/л, антитромбин III 72±6,5%, МНО 2,2±0,06, АЧТВ 65±5,1 сек.

Динамики показателей гемостаза при проведении гемофильтрации и СПФА представлен на рисунке 22.

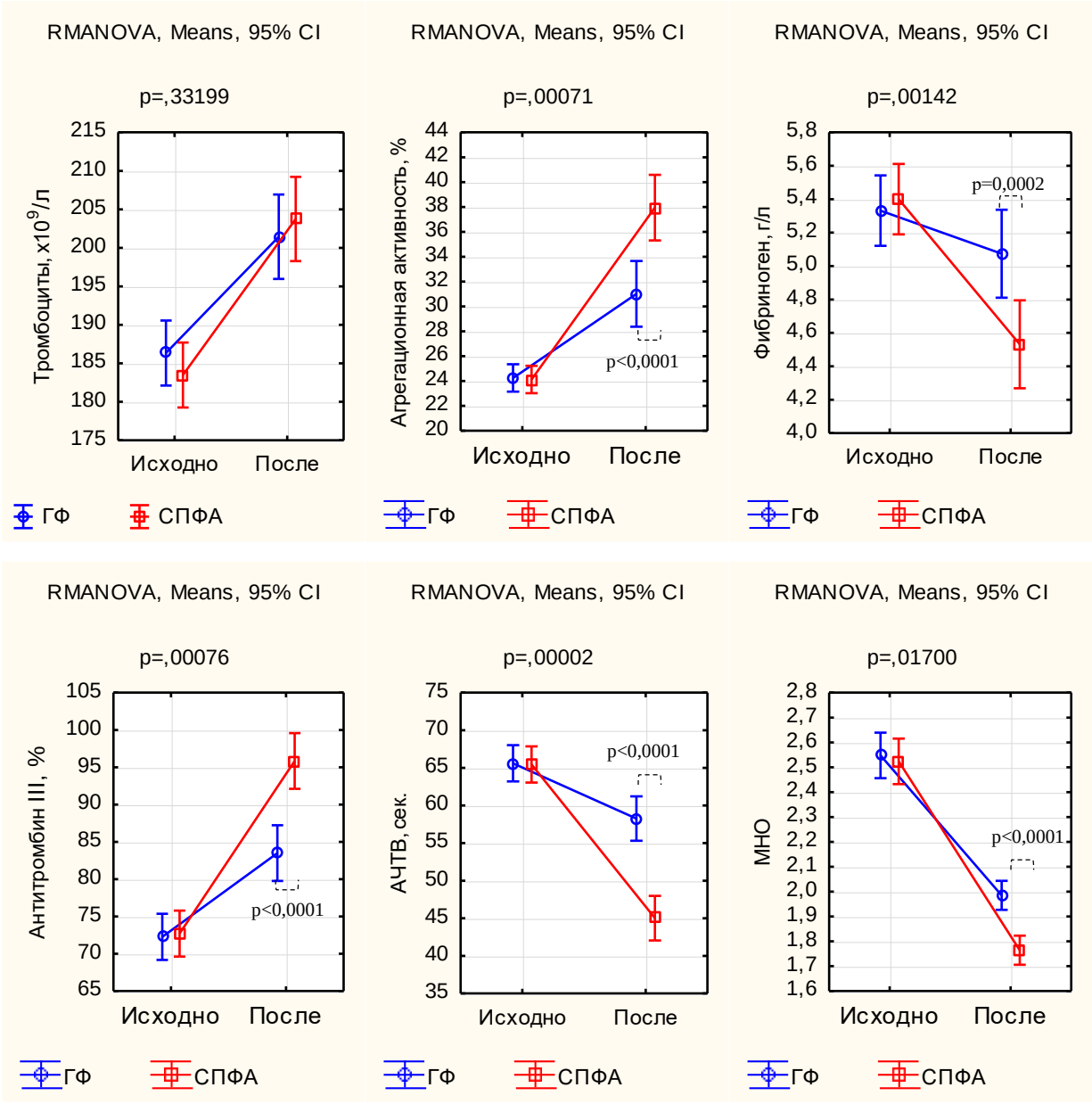


Рис. 22. Динамика показателей гемостаза при гемофильтрации и СПФА.

Видно, что и гемофильтрация, и СПФА сопровождались значительной тенденцией к нормализации показателей гемостаза ($p<0,0001$) по отношению к исходному уровню. При этом дополнение стандартной гемофильтрации (на несорбирующей мембране) селективным фильтром, сорбирующим воспалительные медиаторы и молекулы адгезии, приводит к более выраженной динамике параметров.

Также мы отметили изменения цитоморфометрических показателей тромбоцитов крови (Рис. 23).

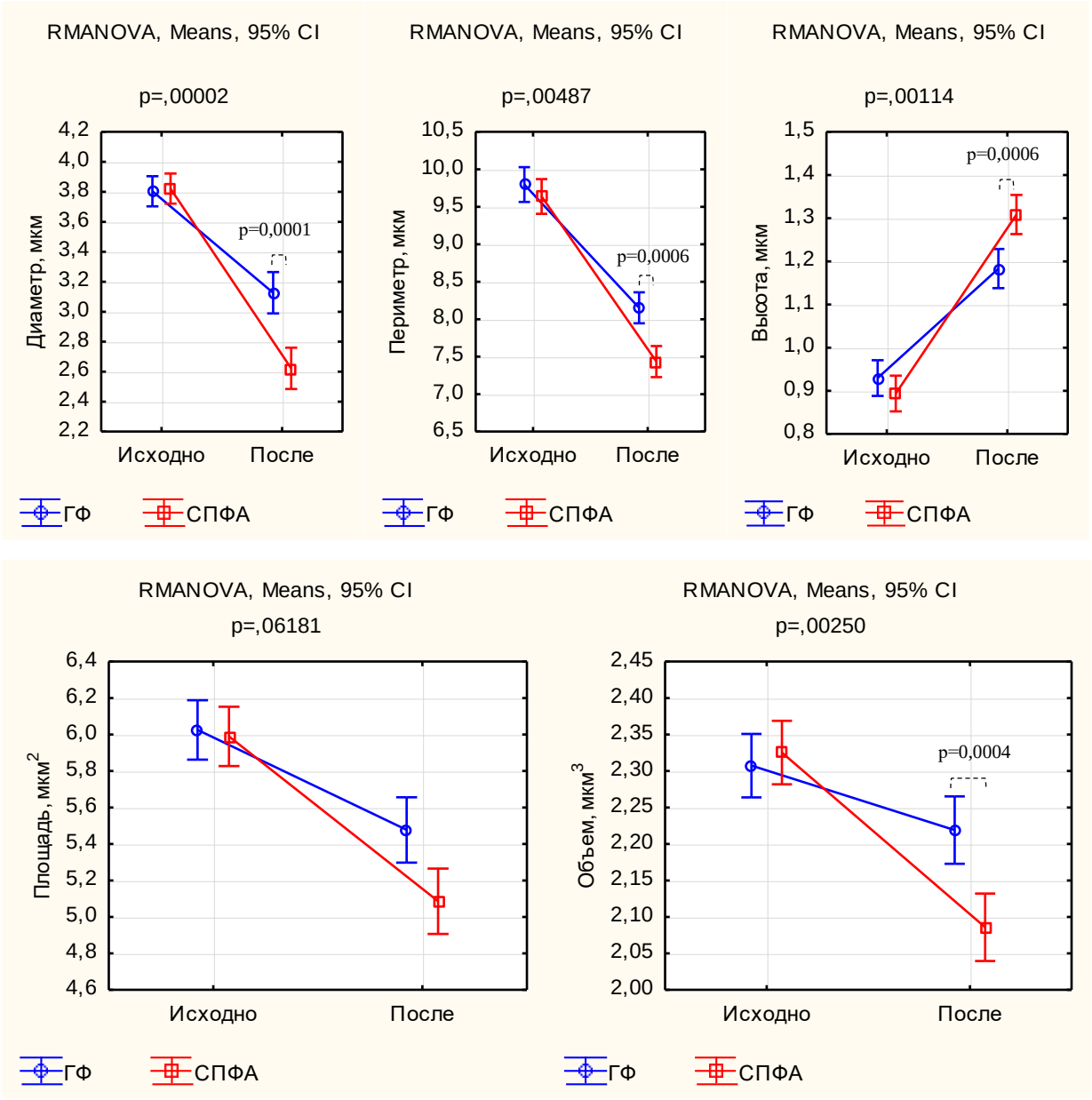


Рис. 23. Динамика цитоморфометрических показателей тромбоцитов при проведении гемофильтрации и СПФА.

В целом, и при проведении гемофильтрации, и СПФА мы наблюдали позитивные тенденции, главными из которых считаем выраженное снижение доли дегенеративных клеток IV типа и нарастание активированных клеток, главным образом за счет клеток III типа, а также нарастание форм покоя – клеток I типа. При этом после СПФА доля дегенеративных тромбоцитов IV типа была почти вдвое меньше, чем после гемофильтрации.

Выявленная динамика, вероятнее всего, имеет опосредованный характер и связана со снижением активности генерализованной воспалительной реакции в результате значительного снижения в крови индукторов системного воспаления.

Экстракорпоральная поддержка функции печени.

Экстракорпоральная гемокоррекция является адьювантным методом лечения при печеночной недостаточности у больных перитонитом. Тем не менее, сложно переоценить ее потенциал в коррекции дезорганизации и дисфункции компенсаторно-адаптационных механизмов гомеостаза. Мы провели комплексную сравнительную оценку обменного плазмафереза и комбинированного каскадного метода детоксикации – плазмофильтрации с последующей селективной сорбцией на сорбенте «Plasorba BR-350».

Эффективность в снижении билирубина при селективной сорбции и плазмаферезе представлены на рисунке 24.

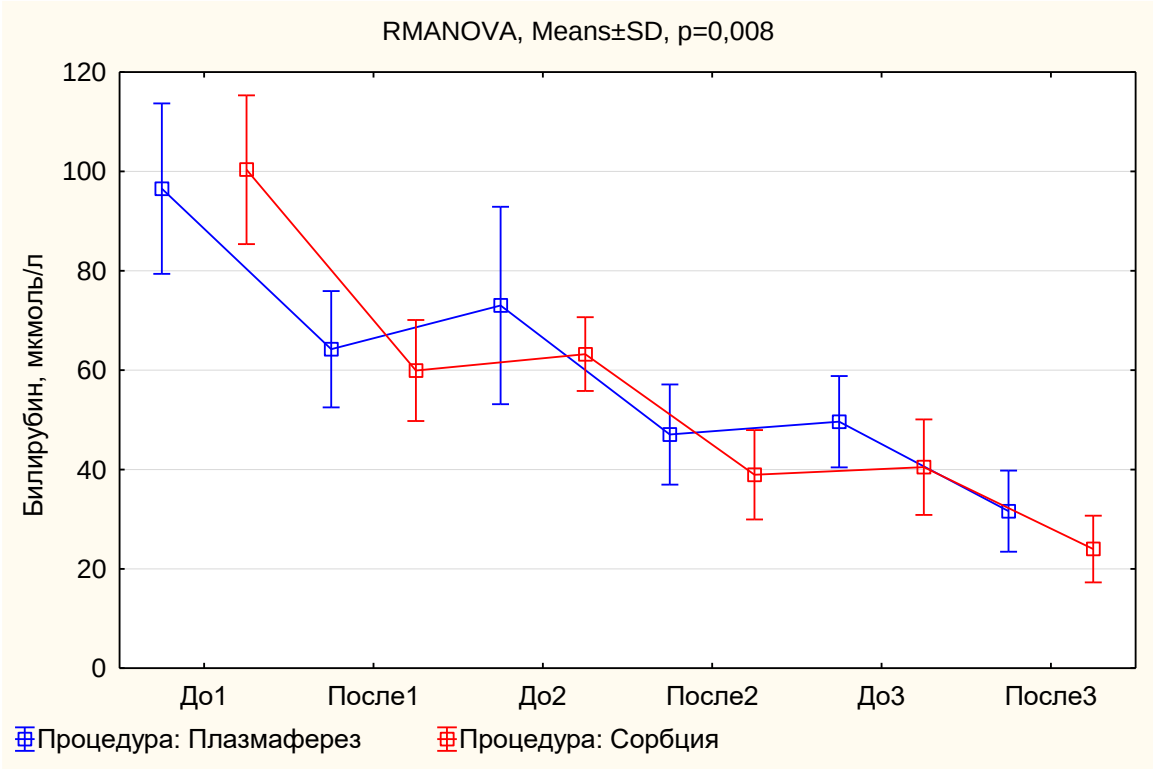


Рис. 24. Динамика общего билирубина при проведении обменного плазмафереза и селективной сорбции.

После селективной сорбции снижение концентрации билирубина было более выраженно, чем после плазмафереза: 40,3% против 33,5%. К началу второй процедуры плазмафереза отмечалось возвратное повышение концентрации общего билирубина на 13,7%. При проведении селективной сорбции синдром «рикошета» был не выражен – рост концентрации к началу второй процедуры составил 5,5%. При проведении плазмафереза исходная гипопротеинемия, а также гемодинамические реакции не

позволили достичь необходимой дозы процедуры у некоторых больных. При этом эффективность плазмафереза зависела (p<0,0001) от дозы процедуры (Рис. 25).

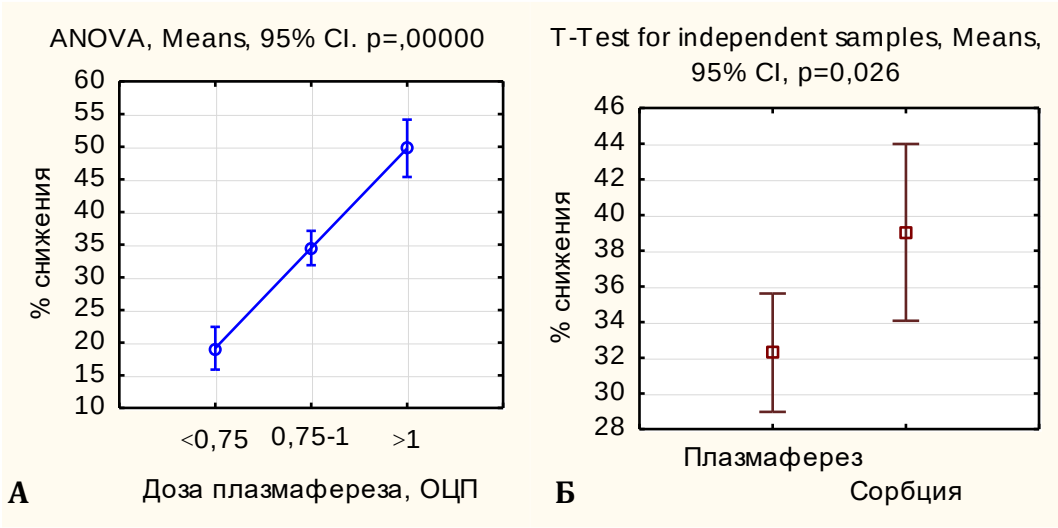


Рис. 25. Зависимость снижения уровня билирубина от дозы плазмафереза и среднее снижение при проведении плазмафереза и сорбции.

Динамика активности ферментов в крови представлена на рисунке 26. Установлено, что сорбция, как и плазмаферез, сопровождалась значительным снижением аминотрансфераз и ГГТ. Так, после проведения первого сеанса обменного плазмафереза снижение АЛТ, АСТ и ГГТ составило 42%, 46%, 33%, соответственно, а после курса из трех процедур – 51%, 54%, 68%. Проведение первой сорбции снижало указанные ранее ферменты на 40%, 34% и 14%, соответственно, а – курса из трех процедур – на 56%, 55% и 32%, соответственно. Несмотря на то, что плазмаферез несколько лучше снижал активность АЛТ и АСТ, различия между группами не достигли необходимого уровня статистической значимости: p=0,235 и p= 0, 322, соответственно. Щелочная фосфатаза и холинэстераза не сорбируются в картридже – снижение активности этих ферментов после первой процедуры составило 7% и 3%, соответственно, а после курса из трех процедур – 27% и 4%, соответственно. Обменный плазмаферез является неселективной процедурой и значительно снижает активность щелочной фосфатазы и холинэстеразы непосредственно после первой процедуры – 34% и 13%, соответственно. В результате курса процедур, снижение щелочной фосфатазы составило 50%, а концентрация холинэстеразы постепенно возвращалась к исходному уровню, в результате снижение активности этого фермента в итоге составило 13%. Различия между группами с динамике щелочной фосфатазы были статистически значимы – p=0,001, а холинэстеразы – не значимы – p=0,05.

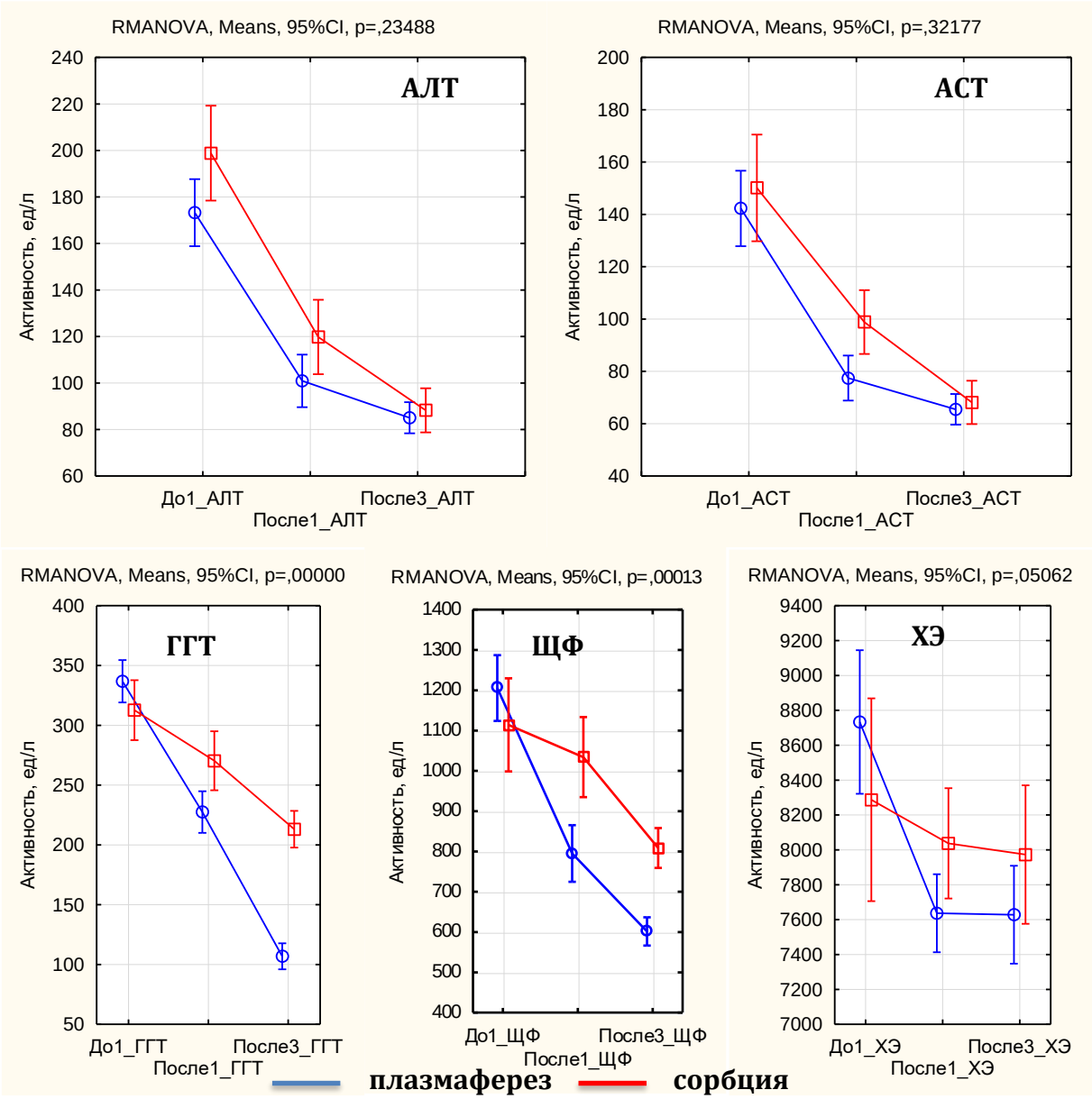


Рис. 26. Динамика активности ферментов в крови при проведении обменного плазмафереза и сорбции.

Особенности динамики белков крови представлены на рисунке 27. Видно, что различия в динамике как общего белка, так и альбумина при проведении обменного плазмафереза и СПФА были статистически значимы – p=0,0001 и p<0,0001, соответственно. Важную роль в развитии так эндогенной, так и экзогенной интоксикации играет транспортная функция альбумина. Этому протеину принадлежит ведущая роль в связывании гидрофобных токсинов. При этом важным показателем служит не только общая, но и эффективная концентрация альбумина, которая отражает количество молекул, активные центры которых не блокированы токсическими субстанциями. Различия в динамике эффективной концентрации альбумина после плазмафереза и СПФА также были статистически значимы – p=0,003 (Рис. 27).

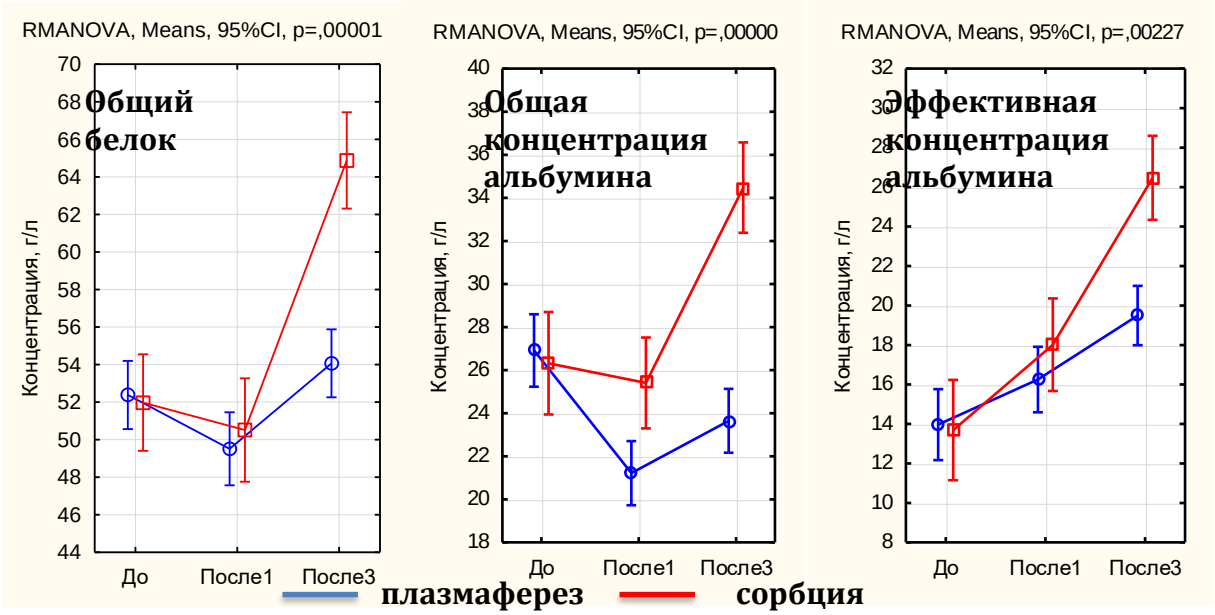


Рис. 27. Динамика общего белка, общей и эффективной концентрации альбумина при проведении обменного плазмафереза и сорбции

Внедрение в клиническую практику комплекса сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции позволило улучшить результаты лечения больных с абдоминальным сепсисом. Общая летальность составила 53, 29% или 1,151 (95%ДИ 0,991; 1.329) на 100 пациенто/дней наблюдения (инцидентность) (Рис. 28). Летальность была максимальная на протяжении первого месяца лечения. Так выживаемость на 28 сутки составила 57,78% (95% ДИ 52,29; 62,87), индицентность с 1 по 28 сутки составила 2,128 (95% ДИ 1,798; 2,502) на 100 пациенто-дней, а с 29 по 12 сутки – 0,289 (95% ДИ 0,207; 0,395) на 100 пациенто-дней.

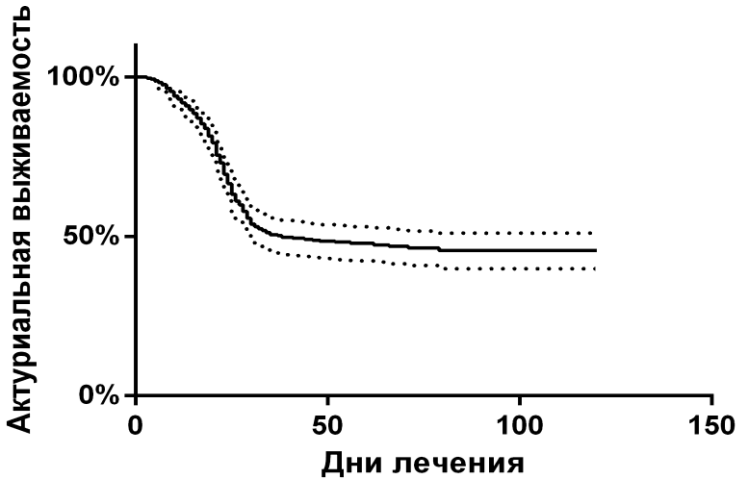
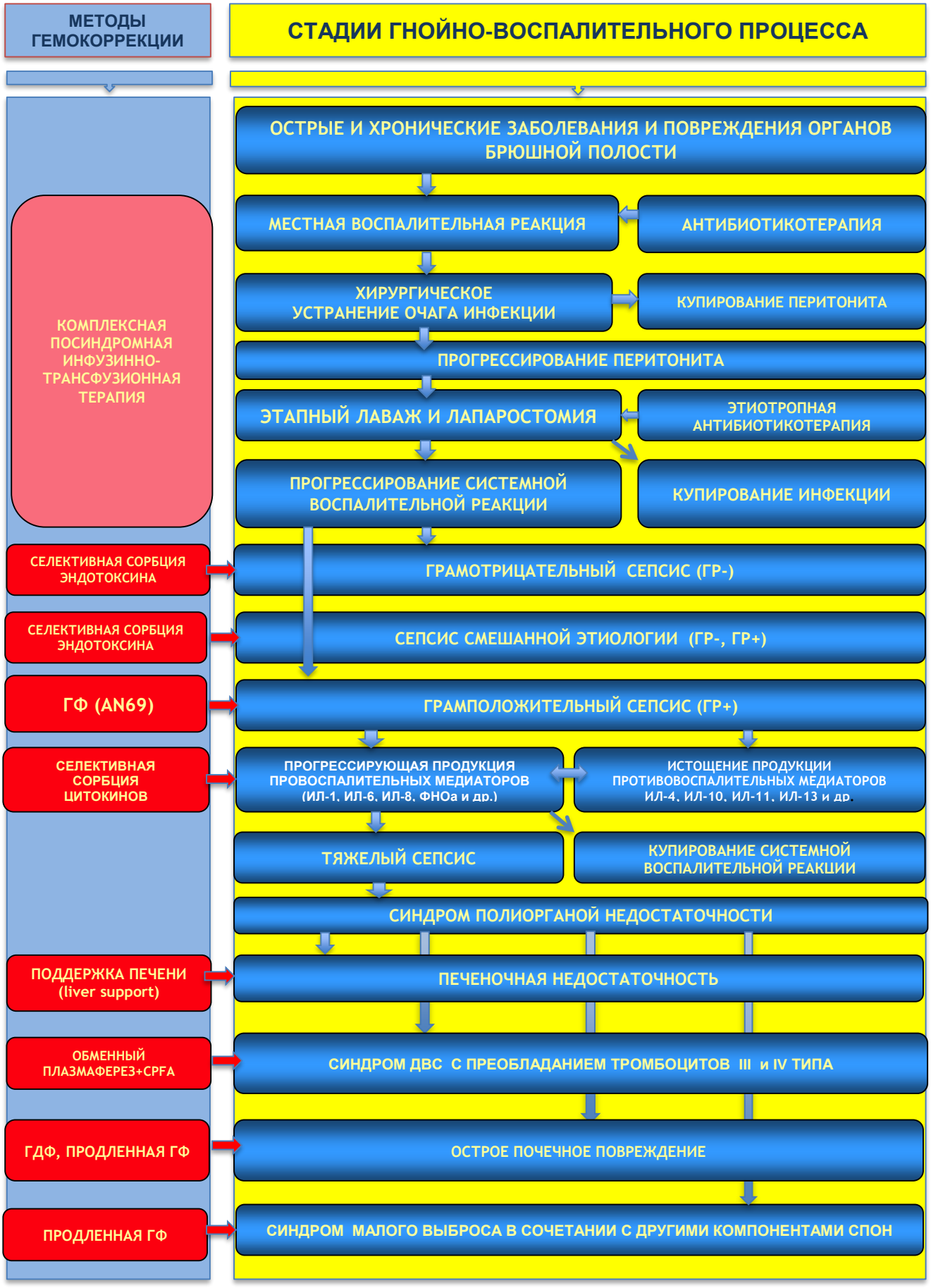


Рис. 28. Общая летальность больных с гнойно-септическими заболеваниями. Пунктиром обозначены границы 95% доверительного интервала.

АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ



ВЫВОДЫ

1. Адаптационно-компенсаторные возможности комбинированных фильтрационно-сорбционных методов экстракорпоральной гемокоррекции детерминированы снижением общего уровня интоксикации, опосредованными эффектами компенсации нарушений гомеостаза, воздействием на основные патогенетические звенья системной воспалительной реакции, компенсацией нарушений нативного и адаптивного клеточного иммунитета, а также коррекцией нарушений гемостаза.

2. Динамика цитокинового профиля свидетельствует о дизрегуляции течения системной воспалительной реакции при абдоминальном сепсисе, что проявляется преобладанием провоспалительного ответа над противовоспалительным, а также «истощающим» эффектом генерализованной инфекции при APACHE II более 30 баллов.

3. Селективная адсорбция эндотоксина является эффективным методом коррекции адаптационно-компенсаторных нарушений при грамотрицательном сепсисе. Селективная адсорбция эндотоксина приводит к существенному снижению его концентрации и опосредованно - к снижению активности системной воспалительной реакции, о чем свидетельствует уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ6, ИЛ8).

4. Применении гемофильтрации способствует значительному снижению концентрации основных провоспалительных цитокинов. Использование мембран с сорбционной способностью позволяет повысить эффективность процедуры и достичь более выраженного снижения концентрации цитокинов. Дополнение гемофильтрации селективной адсорбцией цитокинов (СПФА) позволяет добиться наибольшего снижения концентрации провоспалительных цитокинов, что является благоприятным прогностическим признаком.

5. Прижизненная фазовая компьютерная морфометрия тромбоцитов свидетельствует о повышении доли активированных тромбоцитов до 41% при развитии генерализованного инфекционного процесса. При этом вдвое увеличивается доля дегенеративно измененных клеток. Активация свертывающей системы сопровождается ответной активацией противосвертывающей системы. Применение плазмафереза и СПФА способствует нормализации показателей коагулограммы и морфометрических показателей тромбоцитов. При этом эффект СПФА носит опосредованный характер,

связанный со снижением активности генерализованной воспалительной реакции в результате значительного снижения концентрации индукторов системного воспаления.

6. Развитие печеночной недостаточности значительно ухудшает прогноз и ассоциировано с ростом летальности. Сорбционная экстракорпоральная поддержка печени и плазмаферез способствуют коррекции тяжести печеночной недостаточности, включая экскреторную недостаточность (холестатический синдром), цитолитический синдром, белково-синтетическую недостаточность, а также мезенхимально-воспалительный синдром. Преимущества селективной сорбционной поддержки печени заключаются в отсутствии синдрома «рикошета» и более выраженном детоксикационным эффекте.

7. Применение селективных сорбционно-фильтрационных методов гемокоррекции при абдоминальном сепсисе определяется алгоритмом, основанном на патогенетически обоснованных механизмах их действия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки тяжести и прогноза абдоминального сепсиса, а также определения показаний к применению фильтрационно-сорбционных методов гемокоррекции целесообразно анализировать динамику цитокинового профиля, соотнося уровень провоспалительных цитокинов к прогнозу по шкале APACHE II.

2. При грамотрицательном и смешанном сепсисе в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать экстракорпоральную селективную сорбцию эндотоксина. Процедуру необходимо проводить не менее двух раз с интервалом до 1 суток с перфузией не менее 1 ОЦК. Селективную сорбцию эндотоксина необходимо включать в комплекс лечебных мероприятий при самых ранних клинико-лабораторных проявлениях сепсиса, что позволит прервать патогенетические механизмы развития органной дисфункции.

3. Высокий уровень провоспалительных цитокинов диктует необходимость применения селективной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА), как наиболее эффективного способа их элиминации. Дополнение гемофильтрации селективной адсорбцией цитокинов позволяет добиться наибольшего снижения концентрации провоспалительных цитокинов. Вместе с тем использование гемофильтрационных мембран с сорбционной способностью может служить альтернативой СПФА при невозможности выполнения селективной плазмофильтрации и адсорбции. Снижение

концентрации провоспалительных цитокинов является благоприятным прогностическим признаком.

4. При развитии синдрома ДВС как фазе гиперкоагуляции, так и в фазе фибринолиза показано применение обменного плазмафереза. Рекомендуется проводить от 2 до 5 сеансов плазмафереза с интервалом не более 48 часов между процедурами. При развернутой клинико-лабораторной картине полиорганной недостаточности плазмаферез целесообразно дополнять СПФА (от 1 до 3 процедур с интервалом 24-48 часов).

5. Селективная сорбционная поддержка печени должна выполняться при любых проявлениях печеночной недостаточности, как компонента полиорганной недостаточности при перитоните. Перфузия должна составлять не менее 1,8-2,4 объема циркулирующей плазмы и длительностью 3-5 часов.

6. Применение единого комплекса сорбционно-фильтрационных методик экстракорпоральной гемокоррекции при абдоминальном сепсисе должно соответствовать разработанному алгоритму целенаправленного воздействия на основные звенья патогенеза системной воспалительной реакции и органной дисфункции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК МОН РФ:

1. Ватазин А.В., Круглов Е.Е., Фомин А.М., Суслов В.П., **Кошелев Р.В.,** Янковой А.Г., Фоминых Н.М. Интегрированный гемодинамический ответ на гемофильтрацию и перитонеальный диализ у больных с ОПН // Анестезиология и реаниматология.-2002.-№2.- С. 60-62.

2. Круглов Е.Е., Ватазин А.В., Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Гришин В.Г., Аваш Ю.Б., Астахов П.В. Сравнительная оценка влияния острого перитонеального диализа и гемофильтрации на центральную гемодинамику при острой почечной недостаточности // Альманах клинической медицины.- 2002.- № 5.- С. 23-28.

3. Ватазин А.В., Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Чемерис А.Н., Строителева Е.М., Нгуен Д. Продленная низкопоточная вено-венозная гемофильтрация при перитоните: динамика тяжести эндотоксикоза как критерий эффективности метода // Анестезиология и реаниматология. -2005. - №2.- С.66-69.

4. Ватазин А.В., Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Чемерис А.Н., Круглов С.Е., Строителева Е.М., Нгуен К.Д. Эффективность гемофильтрации при остром респираторном дистресс-синдроме у больных перитонитом // Вестник Российской академии медицинских наук.- 2005.- № 6.-С. 18-23.

5. Фомин А.М., Смыгалина Л.В., Чемерис А.Н., **Кошелев Р.В.,** Строителева Е.М. Влияние продленной гемофильтрации на уровень эндогенной интоксикации при полиорганной недостаточности // Альманах клинической медицины. -2005. - № 8-4. - С. 90-97.

6. Фомин А.М., Чемерис А.Н., **Кошелев Р.В.,** Оноприенко Г.А., Строителева Е.М. Возможности продленной гемофильтрации в коррекции гипергидратации при острой почечной недостаточности // Альманах клинической медицины. - 2005. - № 8-4. - С. 97-101.

7. Лобанов А.И., Савов А.М., Шумский В.И., Шеменева Е.Г., **Кошелев Р.В.,** Сапичева Ю.Ю., Денисов В.А., Денисова Л.Б., Емельянова Л.Н. Концепции хирургического лечения острого деструктивного панкреатита в стадии гнойно-некротических осложнений // Альманах клинической медицины. - 2005. - № 8-5. - С.29-33.

8. Ватазин А.В., Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Василенко И.А., Волгина Ю.Д., Загузин А.Ю. Прижизненная морфометрия тромбоцитов как критерий эффективности гемофильтрации при полиорганной недостаточности у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2008. - №4 (42). - С.52-56.

9. Ватазин А.В., Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Москалец О.В., Зулькарнаев А.Б. Эффективность селективной экстракорпоральной сорбции эндотоксина грамотрицательных бактерии при хирургическом сепсисе // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2008. - №3 (41). -С.40-43.

10. Шувалова В.В., Ватазин А.В., Янковой А.Г., Смоляков А.А., Нестеренко И.В., **Кошелев Р.В.** Лечение диализного перитонита у больных с поликистозом почек, находящихся на лечении постоянным амбулаторном перитонеальным диализом при подготовке к трансплантации почки // Медицинский альманах. - 2008. - № 5. - С. 31-33.

11. Ватазин А.В., Ярустовский М.Б., Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Зулькарнаев А.Б. Первый опыт применения селективной гемоперфузии у больных с хирургическим сепсисом // Альманах клинической медицины. - 2008. - № 18. - С. 22-29.

12. Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Ватазин А.В., Василенко И.А., Волгина Ю.Д., Метелин В.Б. Морфометрические критерии эффективности гемофильтрации при полиорганной недостаточности у больных хирургическим сепсисом // Альманах клинической медицины. - 2009. - № 21. С. 52-57

13. Круглов Е.Е., Ватазин А.В., Фомин А.М, **Кошелев Р.В.,** Зулькарнаев А.Б., Яковлев В.В., Крстич М.Д., Метелин В.Б. Селективная гемоадсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий и у больных с хирургическим сепсисом // Альманах клинической медицины. - №20. - 2009. - С.33-39.

14. Ватазин А.В., Фомин А.М., Круглов Е.Е., **Кошелев Р.В.,** Чемерис А.Н. Сравнительная оценка эффективности различных методик гемофильтрации при полиорганной недостаточности у больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости // Альманах клинической медицины. - № 20. - 2009.- С.71-76.

15. **Кошелев Р.В.,** Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Фаенко А.П. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови при сепсисе // Альманах клинической медицины. - 2018.- № 46(7). - С.672-681.

16. **Кошелев Р.В.,** Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Фаенко А.П. Состояние иммунной системы при абдоминальном сепсисе // Терапевтический архив. - 2019.- Том 91. - №2. -С.82-86.

Публикации в других изданиях:

17. Ватазин А.В., Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Зулькарнаев А.Б. Селективная адсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе // Монография под ред. проф. Ватазина А.В. - 2011. -М.: Издатель И.В. Балабанов. – С. 132.

18. Ватазин А.В., Фомин А.М., Кошелев **Р.В.,** Чемерис А.Н., Строителева Е.М., Нгуен Д.К. Селективная детоксикация крови воротной вены при токсической гепатопатии у больных перитонитом // Пособие для врачей. -Москва. - 2004. - С.12.

19. Фомин А.М., Чемерис А.Н., **Кошелев Р.В.,** Строителева Е.М. Продленная гемофильтрация при синдроме полиорганной недостаточности // Пособие для врачей. - Москва. -2005. - С.14.

20. Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Астахов П.В., Строителева Е.М., Капитанов Е.Н. Контроль и управление балансом водных секторов при методах хирургической гемо коррекции и детоксикация // Пособие для врачей. -Москва. -2006. -С.21.

21. Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Чемерис А.Н., Строителева Е.М. Продленная гемофильтрация при синдроме полиорганной недостаточности // Пособие для врачей. - Москва. - 2008. - С. 14.

22. Фомин А.М., Кошелев **Р.В.,** Астахов П.В., Строителева Е.М., Капитанов Е.Н. Контроль и управление балансом водных секторов при методах хирургической гемокоррекции и детоксикации // Пособие для врачей. - Москва. - 2008. - С. 15.

23. Фомин А.М., Круглов Е.Е., **Кошелев Р.В.,** Яковлев В.В., Зулькарнаев А.Б. Селективная гемоперфузия в лечении больных хирургическим сепсисом // Пособие для врачей. - Москва. -2009. -С.15.

24. Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Ватазин А.В., Василенко И.А., Метелин В.Б., Волгина Ю.Д., Базарнов В.В., Яковлев В.В. Высокообъемная гемофильтрация у хирургических больных с тяжелым эндотоксикозом // Пособие для врачей. - Москва. - 2009. - С.12.

25. Лобаков А.И., Круглов Е.Е., Савов А.М., **Кошелев Р.В.,** тер-Симонян Г.В., Денисова Л.Н., Яурова Н.В. Основные методы лечения острого деструктивного панкреатита // Пособие для врачей. - Москва. - 2010. - С.28.

26. Ватазин А.В., Фомин А.М., **Кошелев Р.В.,** Зулькарнаев А.Б., Яковлев В.В. Селективная сорбция эндотоксина при инфекционно-токсическом шоке // Пособие для врачей. - Москва. - 2010 - С.20.

Публикации Роспатента – Патенты на изобретения:

27. Абрин Г.В., Капитанов Е. Н., **Кошелев Р.В.,** Николаев Д.В., Пфаф В.Ф., Строителева Е.М., Фомин А.М., Чемерис А.Н. Способ определения нарушения водного баланса внеклеточной жидкости туловища // Патент РФ на изобретение.- 25.06.2004 г.- № 2273452.

28. Фомин А.М., Василенко И.А., **Кошелев Р.В.,** Метелин В.Б., Волгина Ю.Д. Способ прогнозирования течения полиорганной недостаточности при проведении экстракорпоральной терапии // Патент РФ на изобретение. - 20.08.2008 г.- № 2377566.