

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
им. М.Ф. Владимирского»**

*На правах рукописи*

**КОШЕЛЕВ**  
**Руслан Викторович**

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

**(14.01.17 – хирургия)**

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор А.В. Ватазин**

**Москва – 2019 г.**

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	5
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ И АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ (Обзор литературы)</b>	14
1.1. Современные хирургические принципы лечения перитонита	14
1.2. Современное состояние проблемы сепсиса	23
1.2.1. Эпидемиология и распространенность сепсиса	23
1.2.2. Патогенез сепсиса	25
1.3. Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе и органной дисфункции	29
<b>ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, СПОСОБЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	36
2.1. Клиническая характеристика больных	36
2.2. Хирургическая тактика ведения пациентов	39
2.3. Микробный пейзаж и чувствительность к антибиотикам	52
2.4. Методы экстракорпоральной гемокоррекции	56
2.4.1. Гемофильтрация	58
2.4.2. Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция	61
2.4.3. Сорбция эндотоксина	62
2.4.4. Селективная адсорбция (поддержка печени)	64
2.4.5. Плазмаферез	65
2.5. Лабораторные методы исследования	67
2.6. Статистическая обработка клинического материала	70
<b>ГЛАВА 3. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА СИСТЕМНУЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ</b>	72
3.1. Показатели иммунитета у больных с гнойно-септическими осложнениями	72

3.1.1. Цитокиновый статус при гнойно-септических осложнениях	72
3.1.2. Показатели клеточного иммунитета при гнойно-септических осложнениях	77
<b>3.2. Системная эндотоксинемия у больных с гнойно-септическими осложнениями</b>	79
<b>3.3. Возможности сорбционно-фильтрационных методик в коррекции системной воспалительной реакции</b>	82
3.3.1. Различные варианты гемофильтрации	82
3.3.2. Сорбция эндотоксина	86
<b>3.4. Прогностическое значение иммунных показателей при гнойно-септических осложнениях различной степени тяжести</b>	92
<b>ГЛАВА 4. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ</b>	97
<b>4.1. Общие закономерности нарушений гемостаза у больных с гнойно-септическими осложнениями на разных стадиях процесса</b>	97
<b>4.2. Морфофункциональное состояние тромбоцитов</b>	98
<b>4.3. Влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на показатели гемостаза</b>	109
4.3.1. Влияние плазмафереза на показатели гемостаза	109
4.3.2. Сравнительный анализ эффективности изолированной гемофильтрации и сочетанной плазмофильтрации и адсорбции в коррекции нарушений гемостаза	111
<b>ГЛАВА 5. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ</b>	117
<b>5.1. Нарушения гомеостаза у больных с печеночной недостаточностью</b>	117
<b>5.2. Сравнительная эффективность селективной адсорбции и обменного плазмафереза при печеночной недостаточности</b>	131
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	145
<b>ВЫВОДЫ</b>	182
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	183

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

186

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

188

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих веков считалось, что разлитой перитонит является смертельным осложнением заболеваний органов брюшной полости. Даже на рубеже XX–XXI столетий результаты хирургического лечения пациентов с перитонитом остаются весьма неудовлетворительными. Как писал К.С. Симонян в своей известной монографии «Перитонит» (1971), пессимальный прогноз при перитоните –единственное, что не вызывает сомнений [195].

К сожалению, и сейчас летальность при распространенном перитоните – крайне высокая, а при развитии абдоминального сепсиса и органной дисфункции приближается к абсолютной [2, 22, 68, 77, 141, 173, 179, 190, 202, 261, 271, 280, 289, 294, 315, 373, 378].

В последние годы в комплексном лечении перитонита все шире начали использовать агрессивные хирургические методы (этапный лаваж, лапаростомия и др.), что позволило добиться снижения летальности при распространенном перитоните почти вдвое [26, 44, 93, 95, 126, 163, 226, 301, 338, 364]. Вместе с тем при осложненном течении перитонита, абдоминальном сепсисе и полиорганной недостаточности летальность все еще может достигать 70% [25, 74].

В этой связи методы экстракорпоральной гемокоррекции становятся одним из основных компонентов комплексного лечения перитонита. При перитоните и абдоминальном сепсисе с успехом применяют гемо-, плазмо- и лимфосорбцию, биологическую сорбцию, иммуносорбцию, различные виды плазмафереза и квантовой гемотерапии, электрохимического окисления крови и др. [10, 94, 181, 308, 361].

Стало очевидным, что только совершенствованием хирургической тактики проблему снижения летальности при перитоните решить невозможно. Именно поэтому 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 оказалось возможным благодаря прогрессу мембранных технологий, созданию мембран с селективной проницаемостью и их сочетанию со свойствами селективных сорбционных методов [180, 258, 347]. Яркий пример – сочетанная плазмофильтрация и адсорбция (СПФА, англ. “coupled plasmafiltration-adsorption” – CPFA). При СПФА именно за счет гемофильтрации (ГФ) вкупе с селективной адсорбцией удастся эффективно повысить клиренс провоспалительных 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 (ГФ, гемодиализация (ГДФ), фильтрационный обменный плазмаферез и др.) селективная сорбция имеет существенное преимущество, а именно возможность прямого воздействия на пусковое звено патогенеза сепсиса, включая органную дисфункцию [110, 189, 231, 266, 310, 322, 349].

Однако общепринятые фильтрационные методы экстракорпоральной гемокоррекции, включая различные варианты ГФ и ГДФ, не потеряли своего значения в лечении сепсиса, в том числе при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН). К тому же создание каскадных методик, в частности, каскадного плазмафереза и плазмосорбции, позволило целенаправленно оказывать воздействие на многие звенья патогенеза СПОН, например, при печеночной недостаточности методом экстракорпоральной поддержки печени, которая, безусловно, является адъювантным 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 ведущим методам лечения, поскольку в данном случае основной причиной смерти пациентов становится именно эндогенная интоксикация, обусловленная печеночной недостаточностью.

Трудно переоценить возможности экстракорпоральной 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 трансфузиологов 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 послужило основанием для проведения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Целью проведенного исследования было улучшение результатов лечения больных абдоминальным сепсисом путем разработки и внедрения патогенетически обоснованного комплекса селективных сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

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 редукации 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 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 д.м.н., профессор А.В. Ватазин).

**Научная новизна.** 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 ГФ, 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 СПОН.

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.

**Научно-практическая значимость.** Изучение патогенетически обусловленных адаптационно-компенсаторных возможностей современных селективных сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции позволило целенаправленно воздействовать на основные звенья патогенеза абдоминального сепсиса и 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 ГФ, 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 СПФА для коррекции тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и синдрома ДВС при абдоминальном сепсисе и СПОН.

Разработка показаний, критериев эффективности и алгоритма применения метода экстракорпоральной поддержки печени позволило улучшить результаты коррекции СПОН, 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 с 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**

Результаты диссертационной работы внедрены автором в практическую деятельность отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции, отделения 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 реаниматологии, на кафедре трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. По теме диссертации издано 9 пособий для врачей, 1 монография.

**Личный вклад соискателя.** Определение цели исследования, постановка задач, разработка методологических подходов, 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 оформлении работы. Выносимые на защиту научные положения,

выводы диссертации и практические рекомендации являются результатом самостоятельных исследований автора работы.

Участие в консультативной и лечебной работе, ведение больных, 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.

**Апробация диссертации.** Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Эфферентная, иммунокорригирующая и интенсивная терапия в клинической практике», г. Ижевск, 2004 г.; на V международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», г. Москва, 2006 г.; на Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов и главных специалистов «Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации», г. Москва, 2007 г.; на научно-практической конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», г. Москва, 2008 г.; на научно-практической конференции «Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа», г. Москва, 2009 г.; на областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстренной хирургии», г. Коломна, 2009 г.; на V Всероссийском съезде трансплантологов, г. Москва, 2010 г.; на совместной конференции сотрудников отдела трансплантации, хирургической гемокоррекции и диализа 28 ноября 2018 г., на совместной конференции сотрудников курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ФУВ МОНИКИ (Москва, 2019).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 78 печатных работ, из них 1 монография, 9 пособий для врачей, 16 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации

основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Получено 2 патента РФ на изобретения.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 225 страницах машинописного текста, иллюстрирована 104 рисунками, содержит 48 таблиц; состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и описания методов исследования, а также 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 378 источников, из них 106 отечественных и 272 иностранных.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ И АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ (обзор литературы)**

### **1.1. Современные хирургические принципы лечения перитонита**

Несмотря на пристальное внимание исследователей к проблеме хирургического лечения перитонита, разработку новых хирургических концепций и идей [226, 301, 338], подходов [171, 264, 268, 358], классификаций [31, 59, 62, 87, 97, 273] и технологий [26, 44, 93, 95, 126, 163, 364], до настоящего времени нет общепризнанного способа лечения распространенного перитонита. Более того, на протяжении последних 100 лет каждый вновь описываемый хирургический принцип по существу является повторением на более высоком технологическом уровне разработанных ранее идей и технологий, которые, оказавшись в руках авторов, вселяли оптимизм в отношении решения проблемы перитонита.

Однако на каждом новом этапе развития хирургии перитонита при подведении итогов и результатов всегда оставалась неудовлетворенность полученными достижениями, что побуждает хирургов к поиску новых хирургических концепций [34, 40, 166, 243, 244, 278, 295, 323].

Интересно, что еще в начале XX столетия И.И. Греков (1914) [29] изложил основные принципы лечения перитонита, которые актуальны и сегодня: «...операция имеет целью: а) устранить дальнейшее поступление в брюшную полость заразных начал путем удаления источника заражения; б) удалить из брюшной полости, по возможности, весь гной с его многочисленными бактериями и ядами; в) путем целесообразного дренажа создать условия для удаления оставшегося и вновь образующегося в брюшной полости воспалительного выпота». Эти постулаты практически не изменились и в конце XX века. Так, по данным E.H. Farthmann и U. Schöffel [176] лечение перитонита должно быть направлено на «...ликвидацию очага инфекции и источника перитонита, санацию брюшной полости, лечение

остаточной и предупреждение прогрессирующей инфекции в брюшной полости».

При этом наибольшие противоречия касаются способов санации брюшной полости. Имелись как сторонники, так и противники интраоперационной санации брюшной полости [282].

В наши дни необходимость санации брюшной полости при распространенном перитоните общепризнана [17, 43, 58, 116, 151]. Вместе с тем дискутируется вопрос о составе промывной жидкости, кратности промывания, методе промывания и др. [7, 24, 46, 82, 84, 88, 219, 350].

Сегодня интраоперационный перитонеальный лаваж в обязательном порядке выполняется большинством хирургов с целью уменьшения степени бактериального загрязнения и удаления крови, фибрина, некротических тканей [20, 50, 92, 152, 314, 368]. Разногласия среди хирургов есть только относительно методов промывания брюшной полости и концентрируются вокруг трех основных способов санации брюшной полости – закрытого промывания (перитонеальный диализ), этапного лаважа и открытого ведения брюшной полости при перитоните.

Метод закрытого промывания брюшной полости имеет в основном историческое значение. Этот первый из всех способов промывания брюшной полости широко применялся в 1960–1970-х гг. [3]. Наиболее часто использовали дренажи в поддиафрагмальных областях и в полости малого таза [63]. Промывание осуществлялось или непрерывно, или фракционно в течение 5 дней. При этом большинство хирургов к диализирующему раствору добавляли антибиотики [240]. Эта методика сыграла свою роль в улучшении результатов лечения распространенного перитонита [39, 240]. Однако попытки широкого внедрения метода закрытого промывания брюшной полости не были успешными в связи с накоплением негативного клинического опыта осложнений и малой эффективностью [187].

Анализ полученных результатов привел к тому, что постепенно послеоперационное фракционное и непрерывное промыванием брюшной

полости при распространенном перитоните было повсеместно оставлено [79, 86]. При этом было установлено, что полного промывания брюшной полости не происходит, поскольку промывная жидкость течет от дренажа к дренажу.

Определенных успехов в лечении разлитого гнойного перитонита удалось добиться с внедрением в клиническую практику этапного лаважа брюшной полости и лапаростомии. Этапное промывание брюшной полости (нем. “etappenlavage”) предусматривает серию изначально запланированных повторных операций с интервалом до 24 часов. При этом большинство авторов отказываются от дренажей брюшной полости [149].

Для закрытия брюшной полости между этапными лаважами используются различные специальные зажимы (методика G-TAC), молнии с сеткой “Marlex” (Z-TAC) или адгезивные листы (“Velcro”) (V-TAC) [25, 91, 118, 120, 155, 244, 283, 298, 357, 374]. Дозированное расхождение краев операционной раны получило название R-TAC (временные швы поддержки) [25, 74, 60, 67]. Таким образом, были объединены концепции открытой брюшной полости и запланированных лапаротомий. Ряд авторов [227] назвали этот метод дорсовентральным лаважем, когда раствор поступал снизу вверх по дренажам, а выходил через лапаростомическое отверстие. Имеются также сообщения [42, 99, 172], в которых хирурги одномоментно использовали сетку “Marlex” и застежку-молнию.

Каждый из способов временного закрытия брюшной полости имеет определенные недостатки. Так, методика R-TAC (наложение швов поддержки) может вызывать некрозы кожи в области раны, Z-TAC (застежка-молния) повышает внутрибрюшное давление, методика G-TAC (приспособление типа клеммы) предусматривает использование громоздкого устройства, которое может расстегнуться при активизации больного [1, 184, 275].

Отечественные авторы также используют многочисленные варианты этапного лаважа брюшной полости и временного закрытия брюшной полости.



Для сопоставления краев раны применяли металлические пластины «вентрофилы» [74, 206], после назоинтестинальной интубации ушивали брюшную полость через все слои без захвата брюшины с интервалом между швами 5–6 см, завязывая лигатуры на бантики [100], использовали застежку-молнию, присоединяя ее к белой линии таким образом, чтобы кожа фиксировалась к брюшине, что устраняло инфицирование передней брюшной стенки [145, 357]. Некоторые авторы операцию завершали ушиванием только кожи с дренированием срединной раны сквозной перфорированной трубкой [74].

Вместе с тем, вне зависимости от конкретной тактики, конечной целью каждого лаважа было удаление гноя, фибрина, некротических тканей, а также предупреждение осложнений и прогрессирования воспалительного процесса в брюшной полости. Рекомендаций по количеству этапных лаважей нет и быть не может, поскольку они продолжаются до тех пор, пока брюшная полость не станет исключительно эмпирически макроскопически «чистой» [121, 222, 233, 348].

Внедрение в клиническую практику метода этапных лаважей брюшной полости в целом позволило добиться снижения летальности при распространенном перитоните до 20–50% [32, 37, 47, 50].

Еще одним шагом на пути развития методов послеоперационной санации брюшной полости стало открытое ведение брюшной полости, или лапаростомия (англ. “open abdomen technique”). Лапаростомия характеризуется самопроизвольным дренированием брюшной полости, упрощает проведение повторной операции и позволяет снизить внутрибрюшное давление.

Лапаростомия предусматривает оставление передней брюшной стенки открытой. При этом осуществляется, как правило, тампонирующее промывание дефекта салфеткой с солевым раствором [13, 41, 54, 191]. Для метода характерны ранние осложнения в виде эвентрации. Помимо этого при лапаростомии возможны массивные потери жидкости, электролитов и белков,

инфицирование открытой раны [136, 154, 169, 270, 296], формирование кишечных свищей [120, 277, 281], а также вентральных грыж в поздние сроки после операции [109, 197]. Все это послужило основанием для создания разнообразных методик открытого ведения брюшной полости (нерассасывающиеся и рассасывающиеся сетки, прозрачные защитные пленки [165, 259, 366], полимерные пластины [35, 66], а также комбинированные методики [53, 274, 367].

В отечественной практике первое применение лапаростомии описано Н.С. Макохой [57]. Автор тампонирует срединную рану салфетками, устанавливая в верхний угол микроирригатор для введения антибиотиков. По данным В.К. Гостищева и соавт. [28] целесообразно тампонировать рану, устанавливая тампон под апоневроз, дополнительно укрепляя рану отдельными нитями, которые не затягивают, а завязывают на бантики. Помимо этого В.К. Гостищев и соавт. для сведения краев раны использовали молнию-застежку, которую подшивали к коже.

Оригинальную методику лапаростомии предложили З.А. Нихинсон и соавт. [64]. Авторы применили устройство из прозрачного биоинертного материала, которое фиксировали к апоневрозу. В устройстве имелись отверстия для лекарственных препаратов и аспирации, а также два входа для лапароскопа и манипуляторов.

В.С. Савельев и соавт. [75] применили так называемые вентрофилы, фиксирующиеся к передней брюшной стенке лавсаном через все слои.

Безусловно, лапаростомия имеет ряд преимуществ, как то: превращение брюшной полости в один большой «гнойник» и отсутствие необходимости в релапаротомии, постоянное удаление гнойного выпота из брюшной полости, уменьшение давления в брюшной полости [167, 246]. Лапаростомия позволяет не только легко проводить многократные санации, но и не подвергать ткани передней брюшной стенки дополнительному повреждению. Но при широком применении в клинической практике эти преимущества остались недоказанными. Более того, обнаружился целый ряд недостатков

метода, а именно: сложность ухода за больными, формирование кишечных свищей, проблема оперативного закрытия лапаростомы в связи с длительным расхождением краев раны.

Опыт применения лапаростомии показал, что летальность была сопоставима с таковой при использовании этапных лаважей брюшной полости и варьировала от 15 до 62% [145, 150, 165, 300, 336].

Помимо сказанного, применение активной хирургической тактики ограничивается отсутствием программы лечения в зависимости от распространенности и стадии перитонита [9, 12, 82, 84, 145, 245, 298].

В.К. Гостищев и соавт. [28] разработали наиболее конкретные показания к применению лапаростомии:

- запоздалые релапаротомии при послеоперационном перитоните; эвентрации через гнойную рану, а также при высоком риске эвентрации;
- разлитой перитонит, сопровождающийся тяжелой эндогенной интоксикацией или полиорганной недостаточностью;
- распространенный или ограниченный перитонит, сопровождающийся некрозом органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки;
- анаэробный перитонит.

В некоторых отечественных клиниках [8, 45, 47, 52, 69, 71] показаниями к использованию метода повторных ревизий и санаций брюшной полости служат высокая степень контаминации (больше 105 мк/г) брюшной полости, неклостридиальный анаэробный характер перитонита и наличие множественных фиксированных фибринозных наложений.

Абсолютным показанием к программным санациям и ревизиям брюшной полости В.С. Савельев и соавт. [71, 72, 75] считают каловый характер перитонита, тогда как при фибринозно-гнойном поражении показания должны определяться на основании выраженности внутрибрюшной и экстраабдоминальной патологии.

Вместе с тем единого подхода к показаниям для использования программных лаважей брюшной полости до сих пор нет [71, 72, 73].

До настоящего времени остается неясной эффективность агрессивных хирургических концепций при СПОН. Одни авторы [23, 25, 83, 85, 224] считают доказанным, что брюшная полость должна быть «открыта» для предотвращения абдоминального компартмент-синдрома, которым часто осложняется СПОН. В.С. Савельев и соавт. [72, 83] полагают: при развитии СПОН этапные лаважи утрачивают свои преимущества, так как у большинства больных программные релапаротомии хотя и привели к полной ликвидации перитонита, но основной причиной смерти этих пациентов стал СПОН. Именно поэтому дальнейшее улучшение результатов лечения распространенного перитонита большинство исследователей связывают с прогрессом реанимации и методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Среди основных концепций хирургического лечения распространенного перитонита нельзя не остановиться на видеоэндоскопической хирургии, которая привела к переоценке некоторых общепринятых хирургических доктрин [320].

Как известно, уровень системного воспалительного ответа и количество осложнений существенно ниже после лапароскопических вмешательств по сравнению с лапаротомией [11, 18, 33, 56, 58, 81, 82, 83, 84, 257, 287].

Ряд исследователей подчеркивает: после первых положительных результатов лапароскопических операций при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости появились данные и о негативных последствиях. Так, было показано, что сам по себе карбоксиперитонеум способствует развитию метаболических нарушений, в частности, вызывает гиперкапнию и ацидоз, нарушение микроциркуляции, способствует транслокации бактерий через кишечную стенку, а также снижает сердечный индекс [55, 215, 216, 228] и оксигенацию почек [365], может привести к послеоперационной гиперкоагуляции и увеличить риск развития послеоперационного тромбоза в течение 8 часов после операции [115], может

осложниться нарушением функции печени (с увеличением уровня ферментов и билирубина в крови) [236]. Это может быть критично для тяжелобольных со СПОН.

В то же время лапароскопия может увеличивать количество повторных операций и частоту развития внутрибрюшных абсцессов. При этом лапароскопия не имеет преимуществ в выживаемости больных. Чем длительнее срок перитонита, тем менее эффективны лапароскопические операции. Более того, авторы отметили, что при увеличении длительности перитонита уровень бактериемии, эндотоксинов и гемодинамических нарушений при лапароскопии был еще выше, чем при открытой операции [151, 218, 325, 359].

Накоплен значительный опыт клинического применения лапароскопических операций при перитоните. В работах А.Б. Ларичева [46, 48], например, лапароскопия была использована в лечении 390 пациентов с перитонитом, летальность составила 4%, случаев критической гиперкапнии не наблюдалось. Е. Myers и соавт. [284] проанализировали результаты применения лапароскопических этапных санаций брюшной полости при генерализованном перитоните, вызванном перфорацией дивертикула толстого кишечника: показана высокая эффективность таких вмешательств и хорошие результаты лечения (летальность 4%). Это подтверждается и другими исследователями [360].

Целый ряд авторов [89, 201, 254, 285, 303, 320, 334, 342] указывают на эффективное применение лапароскопических операций при перитоните без каких-либо критических гемодинамических и метаболических нарушений.

В заключение необходимо подчеркнуть, что санационные лапароскопические оперативные вмешательства на брюшной полости достаточно широко применяются в комплексном лечении распространенного перитонита. По данным литературы, имеются как сторонники, так и противники применения лапароскопической техники у этой категории больных. Безусловно, проблема применения миниинвазивной хирургии при

перитоните требует своего дальнейшего развития, особенно при прогрессирующем послеоперационном перитоните.

Таким образом, несмотря на бурное развитие клинической медицины, септический шок и полиорганная дисфункция остаются основными причинами смерти пациентов с распространенным перитонитом. Более того, для характеристики этой категории хирургических больных все чаще используется понятие «абдоминальный сепсис» [15].

Летальность при сепсисе остается стабильно высокой и возрастает по мере его прогрессирования, достигая 80% при развитии полиорганной недостаточности [2, 22, 68, 77, 141, 173, 179, 190, 202, 261, 271, 280, 289, 294, 315, 373, 378]. Эволюция представлений о тонкостях прогрессирования сепсиса позволила предложить новые методы воздействия на этиопатогенез, которые нашли выражение в виде инновационных методов экстракорпоральной гемокоррекции [27, 105, 108, 119, 122, 140, 193, 198, 217, 237, 249, 262, 291, 302, 317, 320, 327, 330, 331, 363].

Однако алгоритм выбора метода экстракорпоральной гемокоррекции на фоне разработки все новых и новых систем детоксикации, оценка их эффективности остаются серьезной проблемой практической медицины. Особенно это касается методик с использованием высокоселективных сорбентов, селективных мембранных фильтров и их сочетания, применение которых способствует целенаправленному воздействию на основные звенья патогенеза сепсиса [5, 6, 98, 106, 119, 130, 160, 164, 194, 199, 293, 309, 335, 369].

## **1.2. Современное состояние проблемы сепсиса**

### *1.2.1. Эпидемиология и распространенность сепсиса*

Данные литературы свидетельствуют о примерно равном соотношении грамотрицательного и грамположительного сепсиса. Вместе с тем в последние годы отмечается некоторое снижение доли грамотрицательного сепсиса за счет роста доли грибковых инфекций [117, 144, 173, 202, 261, 262, 294].

При этом количество больных сепсисом, вызванным грамотрицательными микроорганизмами, все еще большое. Так, данные

крупных исследований [138, 161, 202, 247, 261, 267, 294] свидетельствуют, что частота грамположительных микроорганизмов в структуре сепсиса колеблется от 37,6 до 52,1%. Полимикробная инвазия составляет до 4,7%. Еще в 4,6% сепсис был вызван грибами. Грамотрицательные бактерии нередко доминируют, их доля достигает 45%. При этом летальность от грамотрицательного сепсиса значительно выше, чем от грамположительного [113, 117, 239]. Это обусловлено тем, что в 15–22% случаев грамотрицательные бактерии устойчивы практически ко всем цефалоспорином, карбопенемам, фторхинолонам, аминогликозидам. Сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями, протекает более тяжело и сопровождается высокой летальностью [96, 104, 129, 174, 213, 229, 332, 355].

Характерно, что до конца XX века основным источником инфекции при сепсисе была брюшная полость. В начале XXI века таким источником все чаще выступают легкие (до 40% случаев). Тем не менее доля «абдоминального» сепсиса высока – около 20% всех причин сепсиса. Все чаще (до 15% случаев) причиной сепсиса становится инфекция, попавшая в кровоток через центральный венозный катетер. Уросепсис отмечается в 10% случаев [68, 159, 202, 214, 229, 241, 275, 279].

По данным крупнейшего эпидемиологического исследования, проведенного G.S. Martin и соавт. [261] в период с 1979 по 2000 г. в США, отмечено повышение заболеваемости сепсисом на 8,7%. Во Франции [297] в 2009–2011 гг. доля пациентов реанимационных отделений с тяжелым сепсисом и/или септическим шоком была 14%.

Рост частоты случаев сепсиса по данным большинства авторов [112, 185, 220, 225, 252, 339] имеет несколько основных причин, среди которых называют увеличение числа лиц с тяжелыми хроническими заболеваниями, широкое применение инвазивных методов диагностики и лечения, увеличение доли грибкового сепсиса и роли условнопатогенных микроорганизмов, а также изменение критериев диагностики сепсиса.

Эффективное лечение сепсиса предусматривает применение новейших антибактериальных, иммунокорректирующих средств, длительной поддержки функции жизненно важных органов (MARS-терапия, ГФ, гемодиализ, селективная сорбция цитокинов и эндотоксина) В этой связи лечение сепсиса в условиях реанимации требует огромных финансовых средств, которые непосильным бременем ложатся на бюджеты даже высокоразвитых стран. Так, суммарные ежегодные затраты на лечение сепсиса могут достигать 17 млрд долларов [125, 186, 212, 352].

В нашей стране летальность от сепсиса в реанимационных отделениях также остается высокой и соответствует общемировым показателям [14, 36, 38, 77]. Несмотря на накопленный опыт и достижения современной науки, летальность при сепсисе сохраняется стабильно высокой, при этом отмечается постоянный рост количества больных и стоимости лечения.

### *1.2.2. Патогенез сепсиса*

В последнее десятилетие произошла существенная трансформация представлений о патогенезе сепсиса. Сейчас сепсис рассматривается как «...патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы» [61, 70, 76, 80, 306].

В последние годы стало очевидно, что генерализованные неинфекционные процессы, такие как шок различной этиологии, ожоги, отморожения, острый панкреатит и др., объединяют общие процессы системного воспаления, которые приводят к развитию органной дисфункции и недостаточности, обычно выступающих непосредственной причиной смерти [16, 30, 101, 153, 276].

Как правило, такие неспецифические воспалительные процессы неинфекционной природы сопровождаются в конечном итоге присоединением инфекции вследствие транслокации бактерий, нарушений микроциркуляции или присоединения внутрибольничной инфекции. При перитоните ситуация усугубляется тем, что развивается парез желудочно-кишечного тракта, который



влечет за собой рост кишечной грамотрицательной и анаэробной флоры. Именно нарушения барьерной функции интестинального эпителия и увеличение проницаемости кишечной стенки приводит к генерализации процесса [114, 192, 232, 312].

На фоне повреждения естественных барьеров, роста количества сапрофитных микроорганизмов, перекрестной устойчивости микрофлоры к антибиотикам и др. формируется сначала местная, а позднее генерализованная воспалительная реакция. Запускается каскадный механизм активации медиаторов (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО $\alpha$ ), простагландины и др.) и формируется системная воспалительная реакция. Микробные токсины активируют систему комплемента, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эндотелиоциты и тромбоциты. У последних повышаются их адгезивные свойства, развивается дегрануляция и выделение кислородных радикалов, протеаз. В результате происходит активация гуморальных и клеточных механизмов иммунной системы. Конечно, одновременно выделяются противовоспалительные медиаторы (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13), которые ограничивают воспалительную реакцию. Прогрессирование системной воспалительной реакции приводит к нарушению баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Именно это приводит к срыву регуляции гомеостаза [78, 134, 139, 147, 148, 302, 341]. R.C. Bone [122] даже ввел термин «компенсаторный противовоспалительный ответ» (англ. “compensatory anti-inflammatory response syndrome” – CARS) с тремя клиническими вариантами: преобладание синдрома системной воспалительной реакции; преобладание CARS («иммунный паралич», повышенная опасность инфекционной инвазии); сбалансированность синдрома системного воспалительного ответа (англ. “systemic inflammatory response syndrome” – SIRS) и CARS как благоприятный вариант воспалительной реакции.

Такие медиаторы, как ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ) опосредуют непреодолимый физиологический эффект, приводящий к

тканевому повреждению и развитию диффузного системного повреждения эндотелия капилляров и, как следствие, к органной дисфункции [183, 208, 333]. Повреждение эндотелиальных клеток инициирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления (интерлейкины, лейкотриены, оксид азота и др.). Таким образом формируется замкнутый круг. Развивается органная дисфункция, а позже – полиорганная недостаточность, которая и становится основной причиной высокой летальности при сепсисе. Известны несколько механизмов развития СПОН, а именно: инфекционно-токсический, микроциркуляторный, медиаторный, «феномен двойного удара» (ранняя и поздняя полиорганная недостаточность) и др. [134, 156, 168, 178, 203, 376]. При этом на разных стадиях возможно преобладание того или иного механизма развития шока и СПОН. Но как правило, все эти механизмы оказываются задействованы одновременно в большей или меньшей степени [182, 313, 319, 326]. Известно, что при вовлечении в СПОН четырех и более органов и систем летальность приближается к абсолютной [51, 128, 133, 142, 196].

Основную роль в прогрессировании сепсиса отводят неконтролируемой системной воспалительной реакции, вызванной медиаторами, которые образуются под действием бактериальных токсинов. Подтверждением тому служит тот факт, что прогрессирование системной воспалительной реакции и развитие СПОН могут происходить уже при санированном гнойном очаге, как это нередко бывает при использовании агрессивных хирургических методик санации брюшной полости при перитоните. Возникающий порочный круг приводит к тому, что обменные процессы в организме направлены не на регенерацию, а в большей степени на деструкцию тканей [168, 249, 253, 291, 293, 320].

Эндотоксин принято рассматривать как один из основных начальных факторов патогенеза сепсиса [260, 290]. Доказано, что вследствие взаимодействия эндотоксина с комплементом, клетками крови (моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и др.) происходит их активация и выделяются медиаторы воспаления. В результате развивается и постепенно прогрессирует

системная воспалительная реакция, которая в конечном счете приводит к формированию полиорганной недостаточности [102, 103, 111, 134, 148, 168, 230, 260, 341, 354].

При местных ограниченных воспалительных процессах и инфекциях или при неосложненном их течении отмечается только кратковременный подъем уровня эндотоксина с последующим полным исчезновением его из системного кровотока. Таким образом, уровень эндотоксинемии может быть использован как прогностический фактор [132, 148, 207, 319, 321, 371].

В крови портальной вены концентрация эндотоксина выше, чем в крови нижней полой вены, поэтому разрушение попавшего в воротную кровь эндотоксина в купферовских клетках печени, клетках ретикулоэндотелиальной системы [65, 188, 248] при перитонитах приводит к более быстрому истощению эндотоксинсвязывающего потенциала этих систем. В связи с этим не менее важное значение имеет инактивация эндотоксина непосредственно в крови. Поскольку внутренняя часть молекулы эндотоксина сходна у большинства штаммов грамотрицательных бактерий, исследуются возможности использования иммунных агентов, способных инактивировать эндотоксин непосредственно в крови. Из литературы известно, что антисыворотка к «ядру» эндотоксина обладает свойством инактивировать эндотоксин гомологичных и гетерологичных бактерий. Введение антисыворотки имеет потенциал для клинического применения [157, 158, 204]. Известны и другие способы интракорпоральной инактивации эндотоксина [137, 175, 205, 223, 255, 263]. Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи в экспериментальных и небольших клинических исследованиях, эти методики пока далеки от внедрения в клиническую практику.

В целом, токсинемия при сепсисе имеет смешанный характер и обусловлена не одной только продукцией и накоплением токсических веществ. По основному механизму развития выделяют несколько типов токсинемий. Во-первых, это обменная токсинемия, которая развивается вследствие извращения тканевых обменных процессов различных веществ. Это приводит к

существенным изменениям состава внеклеточной и внутриклеточной жидкости, лимфы и крови в связи с гипоксией и дистрофическими явлениями. Во-вторых, ретенционная токсинемия, возникающая в результате нарушенной элиминации продуктов обмена. Наконец, резорбционная токсинемия, развивающаяся вследствие поступления во внутреннюю среду организма продуктов распада тканей из естественных полостей (паретичной кишки, пиелозктазии) или патологических полостных образований. Сочетание всех типов токсемии приводит к тому, что организм больного утрачивает способность к саморегуляции гомеостаза, в конечном итоге наступает смерть [4, 19, 90, 291].

Таким образом, непосредственной причиной смерти при сепсисе является полиорганная недостаточность. В связи с этим общепризнанной следует считать необходимость применения методик экстракорпоральной гемокоррекции, направленных не только на снижение интоксикационной нагрузки, стабилизацию гемодинамики, коррекцию электролитных и метаболических нарушений, но и на временную поддержку и даже замещение поврежденных или утраченных функций организма.

### **1.3. Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе и органной дисфункции**

Наибольшее распространение в клинической практике получили методы экстракорпоральной гемокоррекции, применяемые при остром почечном повреждении [289, 292, 311]. При этом современные методы заместительной почечной терапии позволяют моделировать функции боуменовой капсулы почки, а также снижать уровень эндотоксемии и корректировать грубые нарушения гомеостаза [94, 308, 361]. В арсенале врача имеются многочисленные методы заместительной почечной терапии от интермиттирующих до продолжительных: гемодиализ, ГФ, ГДФ и др. [330].

Если при изолированном почечном повреждении (что при сепсисе бывает крайне редко) достаточно использовать интермиттирующие методы, то при первых признаках полиорганной дисфункции и особенно при синдроме острого

легочного повреждения предпочтение, как правило, отдается продолжительным процедурам [10, 181].

Прерывистые (интермиттирующие) методы заместительной почечной терапии, включая ГФ, имеет определенные недостатки, среди которых основным считается отсутствие пролонгированного эфферентного эффекта и невозможность постоянного управления балансом жидкости и метаболическими нарушениями [307, 324]. Постоянная ГФ обеспечивает пролонгированное воздействие на гомеостаз, более приближенное к физиологической модели, что имеет особое значение при продолжающемся перитоните и эндотоксикозе [177, 211, 221]. При этом большинство авторов при СПОН отдают предпочтение постоянным методам заместительной почечной терапии, относя ГФ к наиболее гемодинамически устойчивым процедурам при септическом шоке [162, 200, 340]. Следует учитывать, что у пациентов, которые не имеют лактатоустойчивости (печеночная недостаточность или тяжелый лактатный ацидоз вследствие септического шока) происходит избыточное накопление лактата, соответственно, лактатный ацидоз усугубляется. Таким образом, при септическом шоке ГФ должна проводиться с использованием бикарбонатного буфера [135, 345, 351].

Еще один важный фактор, который делает ГФ предпочтительным методом заместительной почечной терапии при сепсисе: наличие адсорбирующей способности некоторых мембран, используемых для ГФ. Подобные мембраны способны адсорбировать С.5а и другие цитокины на своей поверхности, снижая системное воздействие комплементарной активации [256, 304, 318].

Возвращаясь к эффектам ГФ, еще раз подчеркнем гемодинамическую стабильность метода, что критически важно при септическом шоке и панкреонекрозе. Некоторые авторы считают, что удаление медиаторов воспаления, включая цитокины и компоненты, является важным фактором эффективности ГФ у больных в критическом состоянии [328, 329, 272, 377].

Существует также мнение, что гемодинамическая толерантность ГФ обусловлена фильтрацией фактора депрессии миокарда. Помимо этого при ГФ удаляется большое число вазоактивных веществ, среди которых катехоламины, брадикинин, гистамин, серотонин, лейкотриены, простагландины, ИЛ-1 [210, 330, 362, 369].

Вместе с тем общепризнано, что у больных с септическим шоком при ГФ отмечается улучшение таких показателей, как сердечный индекс, системное сосудистое сопротивление, легочное сосудистое сопротивление, сатурация и доставка кислорода [209, 305, 377].

Сорбционная емкость мембран, используемых для ГФ, весьма незначительна. В этой связи в настоящее время реализована идея объединения сорбционных возможностей селективных сорбентов и ГФ. Одним из таких методов признана сочетанная плазмофильтрация и адсорбция цитокинов (СПФА), которая в англоязычной литературе обозначается термином “coupled plasmafiltration-adsorption” (CPFA) [170].

Эта методика позволяет значительно эффективнее, чем при ГФ, удалять циркулирующие медиаторы, потенциально участвующие в патогенезе сепсиса, что подтверждено многочисленными исследованиями [180, 258, 347]. При этом практически не теряются альбумин, гепарин или цитрат, ферритин и т.д.

Р.А. Lentini и соавт. провели сравнительную оценку эффективности ГФ и СПФА у больных с септическим шоком. Авторы не обнаружили существенного различия между двумя методами лечения ( $p = 0,22$ ) и сделали вывод о необходимости большего объема выборки для дальнейшего изучения этого вопроса [242].

Аналогичные результаты были получены в работе, где изучали эффективность ГФ и СПФА у 30 пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (SIRS), осложненного острой почечной недостаточностью. Оказалось, что обе процедуры эффективны и безопасны, но для улучшения результатов пациентам показан комплексный подход с сочетанием обоих методов [375].

Следует подчеркнуть, что эффективность СПФА при сепсисе не однозначно оценивается авторами. Так, R. Sykora и соавт. [343] в экспериментальной работе изучили при СПФА большой комплекс показателей (лактат/пируват, кетоновые тела; эффективность микроциркуляции слизистых; ФНО $\alpha$ , ИЛ-6; активные формы тиобарбитуровой кислоты, нитраты, нитриты; дисфункцию эндотелия; количество тромбоцитов, фактор Виллебранда и др.) и заключили: требуется более тщательное обоснование эффективности и безопасности данного метода. Н.Д. Мао и соавт. [258] убедительно показали эффективность использования СПФА в клинике у больных со СПОН. По их данным, применение СПФА приводило к снижению уровня ФНО $\alpha$ , повышению сывороточного уровня антагониста рецептора ИЛ-1 (IL-1RA), увеличению соотношения уровней растворимых рецепторов ФНО 1 к ФНО $\alpha$  (sTNFR2 / TNF $\alpha$ ) и IL-1Ra / IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ). У пациентов после СПФА повышалось содержание HLA-DR (англ. "human leucocyte antigens" – человеческие лейкоцитарные антигены, сублокус DR) и наблюдалось увеличение спонтанной и индуцированной липополисахаридами (ЛПС) продукции ФНО $\alpha$ . Помимо этого применение СПФА способствовало нормализации соотношения противовоспалительных и провоспалительных медиаторов.

F.C. Nalesso и соавт. [286] рекомендуют включать обе методики в комплекс лечебных мероприятий с целью повышения эффективности лечения больных с сепсисом и септическим шоком.

G.C. Maruccio и соавт. [265], хотя и подтвердили клиническую эффективность СПФА при сепсисе и септическом шоке, заключающуюся в стабилизации артериального давления и уменьшении лихорадки, однако не получили снижения показателей летальности.

С. Не и соавт. [195] продемонстрировали более высокую эффективность СПФА по сравнению с ГФ у больных с панкреонекрозом. Получены различия в величине индекса оксигенации, среднего артериального давления, сывороточной амилазы, азота крови. Авторы отметили более выраженное

снижение в сыворотке уровней ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 при СПФА по сравнению с ГФ ( $p < 0,01$ ). Выживаемость в группе больных, получавшей СПФА, была выше (91,7 против 53,8%,  $p < 0,05$ ).

В заключение следует подчеркнуть, что большинство исследователей высоко оценивают эффективность СПФА у больных сепсисом и септическим шоком [106, 107, 131, 372].

Вместе с тем сегодня опыт применения СПФА у больных абдоминальным сепсисом весьма ограничен, что и является основанием для продолжения исследований в этом направлении, в частности, при синдроме ДВС.

Основным недостатком абсолютного большинства существующих методов экстракорпоральной гемокоррекции следует признать их неселективность. Если говорить о сепсисе, сорбция должна оказывать избирательное действие только на основное пусковое звено патогенеза заболевания, в частности, на количество эндотоксина – основного медиатора системного воспалительного ответа при сепсисе [111, 148, 230, 341].

В настоящее время имеются лишь редкие сообщения об успешном применении гипериммунной плазмы с высоким титром антиэндотоксиновых антител. Однако были получены весьма разноречивые данные об эффективности этих методов, что сдерживает их клиническое применение. При этом эндотоксин не устраняется из организма, а лишь инактивируется путем образования иммунных комплексов [157, 158, 175, 204, 223, 255, 263]. Имеются также единичные данные об успешном применении различных моноклональных антител в лечении сепсиса. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что использование этих препаратов несколько тормозит прогрессирование органной дисфункции. Но крайне высокая стоимость и сложность производства снижает доступность этих препаратов для широкого практического применения [234, 250, 251, 370].

Указанных недостатков лишен метод селективной сорбции эндотоксина с использованием селективного сорбента “Toraymixin PMX-20R”. Сорбент создан на основе полистериновых волокон, ковалентно связанных



полимиксином В. Этот антибиотик известен своей способностью нейтрализовать биологическую активность эндотоксина путем связывания липида А, который является составной частью эндотоксинов и одинаков у всех грамотрицательных бактерий. Эффект селективной адсорбции проявляется прямой элиминацией эндотоксина из циркулирующей крови и опосредованно из интерстициального сектора [266, 310, 322, 349].

В зарубежной литературе имеется достаточно сообщений о результатах клинического применения селективной адсорбции эндотоксина при хирургическом сепсисе. В последние годы изучаются неспецифические механизмы лечебного действия метода. Так, Н. Kushi и соавт. [235] изучили влияние селективной адсорбции эндотоксина на один из показателей активации сосудистых эндотелиальных клеток – уровень ингибитора активатора плазминогена-1, а также уровень нейтрофильной эластазы. Показано, что уровень ингибитора активатора плазминогена-1 был значительно снижен после селективной адсорбции эндотоксина, что коррелировало с тяжестью сепсиса и снижением баллов по шкале SOFA (англ. “sequential (sepsis-related) organ failure assessment score”).

Некоторые исследователи [346, 356] указывают на эффективность селективной адсорбции эндотоксина при сепсисе, осложненном полиорганной недостаточностью (тяжелый сепсис): у выживших больных концентрация эндотоксина значительно снизилась, тогда как у умерших пациентов уровень эндотоксина оставался практически неизменным.

Исследователи из Японии подтвердили улучшение функции легких после применения селективной сорбции при сепсисе. Характерно, что селективная сорбция эндотоксина [353] оказывает опосредованное влияние на изменение цитокин-продуцирующей способности. Сорбция эндотоксина также положительно сказывается на артериальном давлении, отношении  $PaO_2 / FiO_2$  у пациентов с септическим шоком при перитоните. В литературе имеются данные об эффективном применении ГФ в сочетании с селективной адсорбцией эндотоксина [344].

Сепсис и септический шок характеризуются прогрессирующей опасной для жизни дисфункцией органов, вызванной нарушением реакции хозяина на инфекцию. При этом печень не только играет одну из центральных ролей в гомеостазе в целом, но и имеет важное значение для регуляции иммунных реакций во время системных инфекций с помощью таких механизмов, как бактериальный клиренс, инаktivация эндотоксина, синтез белков острой фазы, продукция цитокинов, метаболическая адаптация к воспалению и др. [127]. Несмотря на значительный адаптационный потенциал, печень вовлекается в прогрессирующую органную дисфункцию с развитием реактивного гепатита, холестаза и нарастающего гепатоцеллюлярного повреждения. Развитие печеночной недостаточности значительно ухудшает прогноз и служит мощным независимым предиктором летальности в отделении интенсивной терапии [269, 337].

Хорошо зарекомендовал себя метод, созданный на основе системы рециркуляции молекулярных адсорбентов (англ. “molecular adsorbent recirculating system” – MARS) у больных с острой печеночной недостаточностью и обострением хронической. Применение MARS-терапии значительно улучшала выживаемость при острой печеночной недостаточности, но не в случае развития острой печеночной недостаточности на фоне ее хронического поражения. Этот метод имеет большой потенциал при протезировании функции печени перед ее трансплантацией [124, 288].

Известны и другие методы поддержки печени, которые могут с успехом использоваться при сепсисе [123, 238, 299]. Среди них можно выделить метод поддержки печени путем каскадной перфузии крови, когда сначала в плазмодифilterе происходит сепарация плазмы и клеток крови, после чего плазма поступает в сорбционный картридж. Данный метод показал свою эффективность при холестазах [110], фульминантном гепатите с печеночной комой [316], а также вирусном гепатите [231]. В то же время опыт применения данного метода при сепсисе отсутствует. Доступность данного метода, его значительно меньшая стоимость по сравнению с другими вариантами

поддержки печени, а также высокая эффективность делают дальнейшие исследования крайне актуальными.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, СПОСОБЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол настоящего исследования утвержден решением ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и получил одобрение локального этического комитета.

### 2.1. Клиническая характеристика больных

Исследование проведено у 334 пациентов с гнойно-септическими осложнениями органов брюшной полости. Все пациенты находились в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского или стационарах Московской области.

Среди пациентов было 124 (37,1%) женщины и 210 (62,9%) мужчин. Средний возраст составил  $52,4 \pm 9,8$  года.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.

**Таблица 2.1.**

**Распределение пациентов по полу и возрасту, абс.**

Пол	Возраст в годах				
	< 45 (молодой)	45–59 (средний)	60–74 (пожилой)	75–89 (старческий)	Всего
<b>Мужчины</b>	83	87	3	9	110
<b>Женщины</b>	47	45	26	6	124
<b>Итого</b>	130	132	57	15	334

Как следует из таблицы 2.1, 21,6% больных были пожилого и старческого возраста. Все больные получали лечение по единой схеме, которая включала в себя различные виды хирургических операций и методы экстракорпоральной гемокоррекции, которые мы применяли по показаниям.

Причины развития гнойно-септических осложнений отображены в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

**Причины гнойно-септических осложнений**

Заболевание	Доля, % (абс.)
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)

У 79% больных развился разлитой фибринозно-гнойный перитонит, причиной которого в большинстве случаев были острые хирургические заболевания органов брюшной полости, а также травмы живота. У 18% больных причиной развития сепсиса была забрюшинная флегмона вследствие панкреонекроза.

Пациенты были включены в исследование до проведения каких-либо процедур экстракорпоральной детоксикации на момент поступления или при постановке диагноза «сепсис».

У всех пациентов был диагностирован сепсис на основании критериев «Сепсис-3». Под понятием «сепсис» мы подразумевали жизнеугрожающую

органный дисфункцию, вызванную нарушением регуляции ответа организма на инфекционный процесс [306, 331]. Тяжесть органной дисфункции оценивали по шкале SOFA (таблица 2.3), при 2 и более баллах диагностировали сепсис.

Таблица 2.3.

## Шкала SOFA

Показатель	Баллы SOFA				
	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст. (кПа)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	<200 (26,7)*	<100 (13,3)*
Тромбоциты, × 10 <sup>3</sup> /мл	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Билирубин, мг/дл (ммоль/л)	< 1,2 (20)	< 2 (32)	< 6 (101)	< 12 (204)	> 12 (204)
Гемодинамика	САД ≥ 70 мм рт. ст.	САД < 70 мм рт. ст.	Допамин < 5 или добутамин (любая доза)**	Допамин 5,1– 15 или адреналин ≤ 0,1 или норадреналин ≤ 0,1**	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1**
Шкала Глазго, баллы	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Креатинин, мг/мл (мкмоль/л)	< 1,2 (110)	< 2 (170)	< 3,5 (299)	< 5 (440)	> 5 (440)
Диурез, мл/сут				< 500	< 200

САД – среднее артериальное давление

\* С респираторной поддержкой

\*\* Доза в мг/кг/мин за последний час

Пациенты с септическим шоком были идентифицированы при наличии следующих критериев: сохраняющаяся гипотензия, требующая введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления  $\geq 65$  мм рт. ст.; уровень лактата в сыворотке  $> 2$  ммоль/л (18 мг/дл), несмотря на адекватное восполнение объема циркулирующей крови.

Частота нарушений функции различных органов и систем у пациентов с сепсисом приведена в таблице 2.4.

**Таблица 2.4.**

**Частота нарушений функции различных органов и систем у пациентов с сепсисом**

Нарушение	Доля пациентов, % (абс.)
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)

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Как видно из таблицы 2.4, больные имели развернутую картину полиорганной недостаточности с дисфункцией нескольких органов или систем. При этом среднее количество баллов по шкале SOFA составило  $7,1 \pm 1,4$ , а по шкале APACHE II (англ. “acute physiology and chronic health evaluation II”) –  $18,2 \pm 5,1$ .

## **2.2. Хирургическая тактика ведения пациентов**

Большая часть (86,5% – 289) пациентов были прооперированы в стационарах Московской области и переведены в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в связи с развитием гнойно-септических осложнений уже после развития полиорганной недостаточности.

При лечении гнойно-септических осложнений заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства мы придерживались активной хирургической тактики. По показаниям лечение дополнялось различными вариантами экстракорпоральной гемокоррекции (см. раздел 2.3).

Самой частой причиной сепсиса был разлитой фибринозно-гнойный перитонит (79% – 264 пациента). Перитонит был следствием острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у 52,1% (174) пациентов, следствием травмы органов брюшной полости – у 18% (60), осложнений плановых операций – у 5,1% (17), акушерско-гинекологической патологии – у 3,9% (13).

Самым частым острым хирургическим заболеванием, осложнившимся перитонитом, стал острый аппендицит – 14,4% (48) больных. У 42 больных на операции выявлен гангренозный аппендицит. Главной причиной развития осложнений было позднее оперативное вмешательство: 31 пациент обратился за медицинской помощью поздно (от 2 до 4 суток от момента начала болезни), у 11 пациентов были допущены диагностические ошибки из-за нетипичной клинической картины и сложностей дифференциальной диагностики (5 пациентов наблюдались по месту жительства с подозрением на кишечную инфекцию, у 2 пациентов проводился дифференциальный диагноз с мочекаменной болезнью, у 3 женщин – с гинекологической патологией, в 1 случае – пожилой пациент находился в сопорозном состоянии после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения) или атипичного расположения червеобразного отростка (в 2 случаях – тазовое, в 4 – забрюшинное). У 6 пациентов был удален флегмонозно измененный червеобразный отросток.



Все эти пациенты были первоначально прооперированы в стационарах по месту жительства. Выполнено удаление червеобразного отростка, дополненное у 43 пациентов дренированием брюшной полости.

У 19 пациентов сформировались тазовые абсцессы брюшной полости, у 4 из них произошел разрыв абсцесса в свободную брюшную полость, у 2 – ретроперитонеальное распространение инфекционного процесса с формированием флегмоны тазовой клетчатки. У 16 больных послеоперационный период осложнился несостоятельностью швов культи червеобразного отростка. У 11 из них выполнена релапаротомия, санация, дренирование брюшной полости, у 5 – удаление слепой кишки с формированием илеостомы. У 6 из этих 16 пациентов сформировался абсцесс брюшной полости, еще у 4 – межпетельные абсцессы. Все пациенты были оперированы повторно – выполнена санация, редренирование брюшной полости, дренирование абсцессов. В 2 случаях абсцессы дренированы чрескожно.

У 5 пациентов послеоперационный период осложнился развитием кишечной непроходимости. Была выполнена срединная лапаротомия, разделение спаек, назоинтестинальная интубация, санация, дренирование брюшной полости. При этом у 3 пациентов в послеоперационном периоде произошли стрессовые перфорации тонкой кишки с формированием межпетельных абсцессов, что потребовало проведения повторных санационных релапаротомий.

У 5 пациентов без дренирования брюшной полости после аппендэктомии сформировались тазовые абсцессы или абсцессы брюшной полости с прорывом в свободную брюшную полость с генерализацией перитонита. Выполнена санация брюшной полости, абсцессов, дренирование.

У 3 пациентов после аппендэктомии развилась анаэробная флегмона передней брюшной стенки и спины. Пациентам была выполнена санация и дренирование первичного очага и назначена антибактериальная терапия

с учетом чувствительности возбудителя. У всех пациентов мы придерживались тактики открытого ведения раны, у двух применялась гипербарическая оксигенация.

Вторым по частоте острым хирургическим заболеванием, осложнившимся перитонитом, была язва желудка или двенадцатиперстной кишки – всего 46 (13,8%) пациентов.

У 27 больных была прободная язва желудка (у 14 – пилорического отдела, у 13 – язва тела желудка). Все больные были первично оперированы в больницах Московской области на 1–3-и сутки после перфорации. При этом у всех пациентов на операции отмечено развитие перитонита. У 21 было выполнено ушивание перфоративного отверстия, санация, дренирование брюшной полости, у 6 – резекция желудка по Бильрот 1. В 4 случаях отмечена несостоятельность швов желудка, поступление желудочного содержимого по дренажам на 3–9-е сутки после первой операции. У всех больных после первичной операции наблюдали продолженное течение перитонита, требующее программных санационных операций. У 3 больных на фоне перитонита возникла эвентрация. У этих больных предпринята попытка ведения с формированием лапаростомы с последующим закрытием послеоперационной раны. У 5 больных течение перитонита осложнилось развитием пареза кишечника, у 2 из них отмечены перфорации тонкой кишки. Была выполнена интубация тонкого кишечника, при необходимости – ушивание перфоративных отверстий.

У 19 больных причиной перитонита была перфоративная язва двенадцатиперстной кишки. Больные были оперированы на 1–3-и сутки после перфорации на фоне разлитого перитонита. У всех этих больных течение послеоперационного периода осложнилось несостоятельностью швов двенадцатиперстной кишки. Мы применяли метод этапных лаважей брюшной полости.

У 39 (11,7%) пациентов причиной развития разлитого гнойного перитонита был дивертикулез, осложнившийся перфорацией. При этом у 7

больных отмечено развитие дивертикула подвздошной кишки. В стационарах по месту жительства была выполнена резекция кишки, санация, дренирование брюшной полости. У всех больных послеоперационный период осложнился несостоятельностью швов, больные были прооперированы повторно: выполнена илеостомия, санация, дренирование брюшной полости. Тем не менее отмечено продолженное течение перитонита, и больные в тяжелом состоянии были переведены в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

У 32 больных произошла перфорация дивертикула толстой кишки. Пациенты были прооперированы на 1–2-е сутки после перфорации. У 7 больных была выполнена резекция участка толстой кишки с выведением одноствольной колостомы. У этих больных отмечено продолженное течение перитонита, при этом у 2 из них стома была несостоятельная – отмечалось поступление кишечного содержимого в брюшную полость и выделение его по дренажам. У 25 больных была выполнена резекция кишечника с формированием анастомоза. У 11 из этих пациентов швы кишечника оказались несостоятельны: на 4–11-е сутки послеоперационного периода регистрировали поступление кала по дренажам. У одного больного течение дивертикулита было наиболее тяжелым, на первичной операции были выявлены множественные перфорации сигмовидной и нисходящей ободочной кишки, разлитой каловый перитонит. Была выполнена левосторонняя гемиколэктомия с выведением трансверзостомы, санация, дренирование брюшной полости. Послеоперационный период осложнился продолженным течением перитонита и формированием межпетельных абсцессов брюшной полости. У всех пациентов затяжное течение перитонита потребовало выполнения этапных санаций брюшной полости.

Следует также отметить, что дивертикулез толстой кишки не является часто встречаемым острым хирургическим заболеванием. Однако течение заболевания, как правило, бывает очень тяжелым, с развитием полиорганной недостаточности, и почти все пациенты переводятся в отделение абдоминальной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для

дальнейшего хирургического лечения и проведения экстракорпоральной гемокоррекции.

У 31 (9,3%) больного перитонит был осложнением острой кишечной непроходимости. Все больные были прооперированы в стационарах по месту жительства на 2–7-е сутки от начала заболевания. Во время первичных операций была выполнена назоинтестинальная интубация тонкой кишки, при необходимости – адгезиолизис. У всех больных в послеоперационном периоде моторика кишечника не восстановилась, возникли перфорации тонкой кишки, развитие распространенного перитонита. Выполнялась релапаротомия, ушивание перфораций, в ряде случаев – с резекцией участков тонкой кишки, санация, дренирование брюшной полости. При продолженном течении перитонита мы придерживались тактики этапных лаважей брюшной полости.

У 5 больных (3 из них получали лечение перитонеальным диализом в связи с хронической болезнью почек 5Д стадии) со спаечной кишечной непроходимостью тонкая кишка представляла собой кокон, разделение спаек не представлялось возможным. У этих пациентов в связи с перфорациями тонкой кишки и высоким риском их рецидива при ушивании мы прибегли к формированию управляемой лапаростомии с последующим закрытием послеоперационной раны. У 3 пациентов сформировались наружные кишечные свищи.

У 10 (3%) больных причиной разлитого гнойного перитонита был сегментарный мезентериальный тромбоз. Все больные были прооперированы с нечеткой клинической картиной острого живота на фоне выраженной интоксикации на 2–4-е сутки от начала заболевания. У 5 больных был выявлен тромбоз сосудов участка подвздошной кишки, у 2 – тощей, у 2 – сигмовидной, у 1 – нисходящей ободочной кишки. При этом у 3 больных произошла перфорация кишечника с развитием разлитого калового перитонита. У остальных больных были отмечены местные реактивные изменения брюшины. На операции выполнена резекция пораженного участка,

санация, дренирование брюшной полости. У больных с перитонитом была сформирована стома. У больных после формирования первичного анастомоза послеоперационный период осложнился несостоятельностью швов с развитием перитонита. В результате все больные были прооперированы повторно с формированием стомы, санацией, дренированием брюшной полости.

У 60 больных причиной развития перитонита была травма органов брюшной полости: у 34 – закрытая травма живота, у 26 – проникающее ножевое ранение. На операции у больных были выявлены единичные или множественные повреждения тонкой кишки (29 пациентов), желудка (14 пациентов), толстой кишки (31 пациент). Указанные поражения сочетались с повреждениями печени (разрыв печени) у 19 пациентов, селезенки – у 13 (у 7 – с образованием подкапсульной гематомы, у 6 – разрывы селезенки), почек – у 11 (ушиб почки – 4 пациента, разрыв почки – 7 пациентов, травма лоханки, проксимального отдела мочеточника – у 4 пациентов), мочевого пузыря – у 2, травмой поджелудочной железы – у 2 (травматический отрыв хвоста поджелудочной железы у 1 пациента и травма вирсунгова протока с формированием панкреатического свища – у 1), внутрибрюшным кровотечением в результате травмы сосудов – у 9, забрюшинной гематомой – у 7, повреждениями органов грудной клетки – у 8 (3 случая гемопневмоторакса, 5 случаев пневмоторакса в результате разрыва легкого). Таким образом, в большинстве случаев травма носила комплексный характер с повреждением нескольких органов, чем были обусловлены значительная тяжесть состояния и сложность лечения таких пациентов.

Как правило, сразу после травмы во время первичных операций перитонит был не выражен, больные были прооперированы через 1–4,5 часов после травмы. При повреждениях кишечника выполняли ушивание, при необходимости – резекцию участков с множественными повреждениями. У 7 больных с массивным повреждением толстой кишки потребовалось выведение стомы. Течение послеоперационного периода у всех больных было

осложненным: у 24 больных в послеоперационном периоде на 5–9-е сутки была выявлена несостоятельность швов кишечника, у 11 больных в раннем послеоперационном периоде произошли новые перфорации кишечника, у 9 образовались абсцессы брюшной полости, у 3 – инфицирование забрюшинной гематомы, у 7 пациентов развилась динамическая кишечная непроходимость, осложнившаяся впоследствии перфорацией, а у 3 – продолженное течение перитонита. Все больные были оперированы повторно: санация, дренирование/редренирование брюшной полости, при необходимости – формирование стомы. По показаниям проводились этапные лаважи брюшной полости, а также лапаротомии “on demand”.

При повреждениях печени у 11 пациентов выполнено ушивание разрывов, у 8 – резекция печени. При повреждении селезенки во всех случаях выполнялась спленэктомия. У 3 больных после спленэктомии развился панкреонекроз, осложнившийся распространенной забрюшинной флегмоной. При разрыве почки в 2 случаях было выполнено ушивание, в 1 случае – резекция почки, в остальных случаях – односторонняя нефрэктомия. При травме лоханки или проксимального отдела мочеточника у 2 пациентов выполнена пластика, у 1 гетеротопическая аутооттрансплантация почки, у 1 – нефрэктомия. При травме мочевого пузыря у обоих пациентов выполнено ушивание и эпицистостомия. При травме поджелудочной железы в 1 наблюдении выполнена каудальная резекция, у второго больного – дренирование забрюшинного пространства, сальниковой сумки. В первом случае послеоперационный период осложнился панкреонекрозом, во втором – развитием панкреатического свища, который был закрыт через 1,5 года после травмы. При внутрибрюшном кровотечении осуществляли гемостаз, санацию, дренирование брюшной полости. При развитии забрюшинной гематомы в 2 случаях гематому дренировали, в 5 случаях в процессе длительного лизиса гематома нагноилась. При этом в 2 случаях было выполнено пункционное дренирование, в остальных – открытая санационная операция с дренированием.

В 1 случае при гемопневмотораксе из-за массивной травмы потребовалась резекция легкого, в остальных было выполнено ушивание разрыва легкого, дренирование плевральной полости. При пневмотораксе дренировали плевральную полость.

У 17 (5,1%) больных перитонит был осложнением плановых операций. Трое больных перенесли гемиколэктомию. У 2 из этих больных показанием к операции была болезнь Крона тяжелого течения, рефрактерная к консервативной терапии. На 9-е сутки у 1 больного появилась клиническая картина острой кишечной непроходимости, острого живота. На релапаротомии выявлена странгуляция петли тощей кишки, осложнившаяся множественными перфорациями и развитием перитонита. Больному была выполнена резекция пораженного участка с формированием первичного анастомоза, назоинтестинальная интубация тонкой кишки. У 2 больных на 5–6-е сутки послеоперационного периода отмечена клиническая картина острого живота, газ в свободной брюшной полости (дренажи к тому моменту были удалены). На операции выявлена несостоятельность швов анастомоза. Была выведена трансверзостома. В послеоперационном периоде у всех больных в связи с продолженным перитонитом выполнялись этапные санации брюшной полости.

У 4 больных после резекции сигмовидной кишки по поводу ворсинчатой опухоли на 3–7-е сутки развилась несостоятельность швов анастомоза, каловый перитонит. На операции выполнена санация, резекция участка кишки, формирование одноствольной стомы, дренирование брюшной полости. Впоследствии у больных было выполнено 2–5 санационных релапаротомий.

У 6 больных после формирования кишечного анастомоза при закрытии стомы произошел некроз мобилизированной части кишки, осложнившийся развитием калового перитонита. На операции резецировали некротизированный участок кишки, заглушали дистальную часть. Вновь была

выведена стома. Проводились этапные санации брюшной полости. Повторное закрытие стомы выполнено через 9–17 месяцев.

У 2 больных после спленэктомии и каудальной резекции поджелудочной железы развился панкреонекроз, осложнившийся забрюшинной флегмоной, кишечной непроходимостью и перфорацией тонкой кишки. Во время первичной операции была произведена некрсеквестрэктомия, дренировано забрюшинное пространство. Далее проводились этапные программные санации (от 2 до 4). Тем не менее у этих больных послеоперационный период осложнился развитием динамической кишечной непроходимости, перфорацией тонкого кишечника. У 1 пациента впоследствии сформировался тонкокишечный наружный свищ, который постепенно самостоятельно закрылся через 15 месяцев после выписки из стационара.

Еще у 2 больных нагноилась гематома с образованием абсцесса и прорывом в свободную брюшную полость. У первого больного гематома образовалась после резекции желудка по Бильрот 2 (в модификации Бальфура), у второго – после транспеченочного дренирования желчных протоков. На операции выполнена санация и дренирование гнойника, санация и дренирование брюшной полости. Продолженное течение фибринозно-гнойного перитонита потребовало проведения 3–5 санационных релапаротомий.

У 13 (3,9%) пациенток причиной развития перитонита стали акушерско-гинекологические заболевания. У 7 больных первичным источником инфекции был гнойный эндометрит, развившийся после криминального аборта. При этом у 3 больных течение заболевания осложнилось кишечной непроходимостью и перфорацией тонкой кишки, разлитым перитонитом. У 2 больных гнойный эндометрит и послеоперационный пельвиоперитонит произошел после медицинского аборта, осложнившийся ятрогенной перфорацией матки. У всех больных была выполнена лапаротомия, экстирпация матки, санация, дренирование брюшной полости.



У 1 больной после экстирпации матки в связи с гнойным эндометритом во время операции, по-видимому, была повреждена сигмовидная кишка, и на вторые сутки после операции отмечено поступление кишечного содержимого по дренажу. При лапаротомии выявлен дефект сигмовидной кишки, который был ушит. На 3-и сутки вновь отмечено поступление кишечного содержимого по дренажам. В связи с выраженными явлениями перитонита была выведена сигмостома, проведена санация и дренирование брюшной полости. Впоследствии было выполнено 2 санации брюшной полости. Стома была закрыта через 10 месяцев после выписки больной из стационара.

У 2 пациенток после гистрэктомии, выполненной в связи с эндометритом, отмечено образование абсцессов малого таза. В 1 случае абсцесс самостоятельно дренировался в свободную брюшную полость. Во втором случае было выполнено пункционное дренирование, которое, тем не менее, не обеспечило адекватную санацию гнойника. В связи с этим потребовалась открытая операция. На операции произведена санация, дренирование гнойной полости и иссечение ее стенок, санация, дренирование малого таза.

У 1 больной развилась динамическая кишечная непроходимость, осложнившаяся перфорацией тонкой кишки и впоследствии разлитым фибринозно-гнойным перитонитом на фоне синдрома гиперстимуляции яичников при планировании экстракорпорального оплодотворения. Выполнено ушивание двух перфораций, интубация тонкой кишки, санация, дренирование брюшной полости.

У 18% (60) больных причиной сепсиса послужила обширная забрюшинная флегмона, которая в большинстве случаев (14,1% – 47 пациентов) была обусловлена панкреонекрозом, а у 3,9% (13 пациентов) – воспалительными заболеваниями почек и мочеточников.

Сорок семь больных с панкреонекрозом в фазе гнойных осложнений поступили в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на 8–21-е сутки болезни. Тридцать один пациент был прооперирован в стационарах

Московской области: выполнена срединная лапаротомия, дренирование сальниковой сумки, брюшной полости, забрюшинного пространства.

Все больные с панкреонекрозом при поступлении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского были первично либо повторно оперированы. Тотальный панкреонекроз был выявлен у 34 пациентов, у 11 – преимущественное поражение головки и тела поджелудочной железы, у 2 – некроз тела и хвоста. У всех больных развилась обширная забрюшинная флегмона. У 7 больных также был разлитой гнойный перитонит после перфорации кишечника. У 3 пациентов заболевание осложнилось развитием арозивного кровотечения из сосудов забрюшинного пространства: верхней передней панкреатодуоденальной артерии, селезеночной артерии. В 3 наблюдениях развился некроз брыжейки поперечно-ободочной кишки, который в 1 случае осложнился кровотечением из мезентериальных сосудов. У всех больных были выраженные клинико-лабораторные проявления СПОН.

Все больные с панкреонекрозом после госпитализации в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского были повторно оперированы: после срединной лапаротомии осуществляли ревизию брюшной полости, сальниковой сумки, удаляли некротизированные участки поджелудочной железы и гнойно-некротический детрит из забрюшинного пространства. При некрозе тела и хвоста поджелудочной железы выполняли каудальную резекцию. Обязательно осуществляли ревизию, санацию и дренирование забрюшинного пространства. При наличии ограниченных гнойников (у 8 больных сформировались межпетельные абсцессы, у 4 – поддиафрагмальные). При распространении забрюшинной флегмоны у 4 больных осуществляли санацию и дренирование гнойных полостей забрюшинного пространства поясничным доступом, у 3 больных – параректальным доступом в левой подвздошной области. У 47 пациентов было выполнено 81 оперативное вмешательство.

У 13 больных причиной сепсиса был пиелонефрит, осложнившийся паранефритом и забрюшинной флегмоной. У 9 больных с коралловидным

нефролитиазом после нефрэктомии образовался абсцесс забрюшинного пространства, у 3 из них развитие абсцесса было связано с воспалением культи мочеточника. У 4 больных развился апостематозный пиелонефрит почечного трансплантата, что потребовало проведения нефрэктомии. В послеоперационном периоде отмечено нагноение послеоперационной раны, образование абсцессов и флегмоны забрюшинного пространства. Выполнялись ревизии послеоперационной раны, санация, дренирование забрюшинного пространства. В 3 случаях было постоянное промывание послеоперационной раны с использованием системы дренажей.

У 3% (10) больных причиной сепсиса был гнойный холангит. У 3 пациентов, прооперированных в связи аденокарциномой фатерова соска, осложненной механической желтухой и гнойным холангитом (была выполнена холицистостомия), отмечено подтекание желчи в свободную брюшную полость. Была выполнена холецистэктомия, дренирование холедоха по Керу. Тем не менее в послеоперационном периоде отмечено образование подпеченочного абсцесса, который в 1 случае самостоятельно дренировался в брюшную полость. Выполнена санация, дренирование брюшной полости, при необходимости – дренирование гнойных полостей.

Еще у 3 больных были выполнены малоинвазивные вмешательства для декомпрессии и санации желчных протоков – чрескожные чреспеченочные холангиостомии, которые осложнились подтеканием гнойной желчи и развитием подпеченочного и поддиафрагмального абсцессов. Выполнена лапаротомия, санация, дренирование брюшной полости, гнойных полостей.

У 4 больных гнойный холангит осложнился развитием абсцессов печени. У этих пациентов абсцессы были дренированы чрескожно. В 1 наблюдении в результате операции на фоне дефицита факторов свертывания развилось внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее проведения открытого оперативного вмешательства.

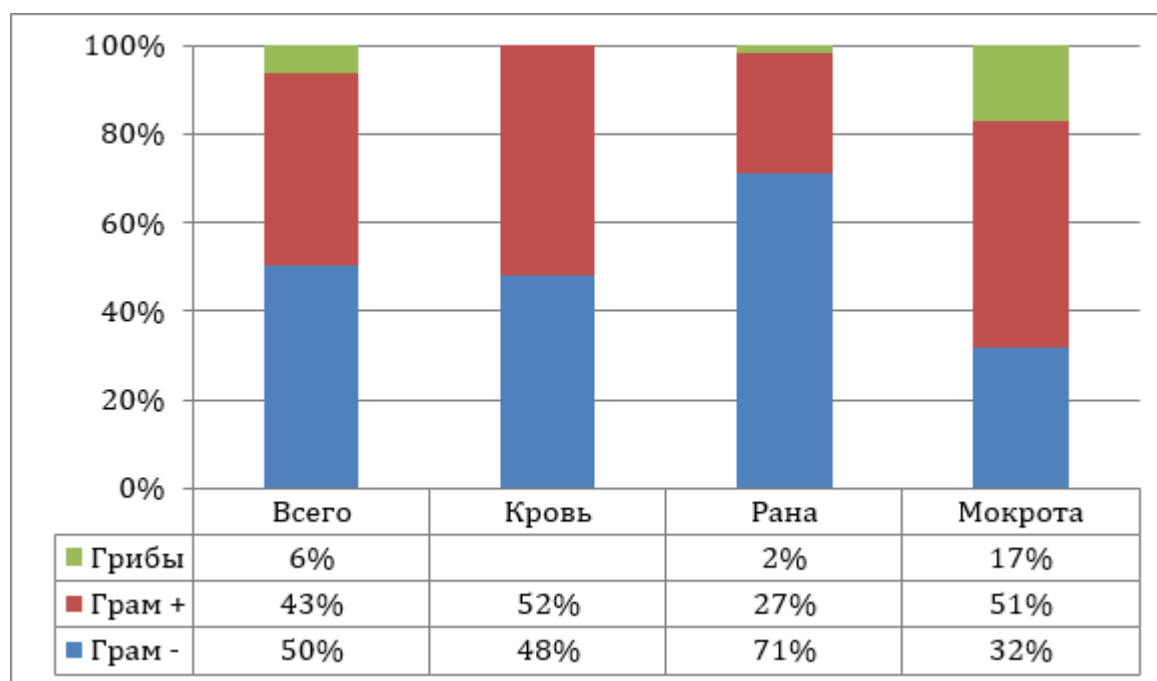
Таким образом, у больных, вошедших в исследование, был диагностирован абдоминальный сепсис, причиной которого послужили

острые хирургические заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Мы придерживались активной хирургической тактики, которую дополняли широким спектром методов экстракорпоральной гемокоррекции, осуществляя тем самым комплексную терапию, направленную как на устранение первичного очага инфекции, так и на коррекцию развившихся осложнений.

### 2.3. Микробный пейзаж и чувствительность к антибиотикам

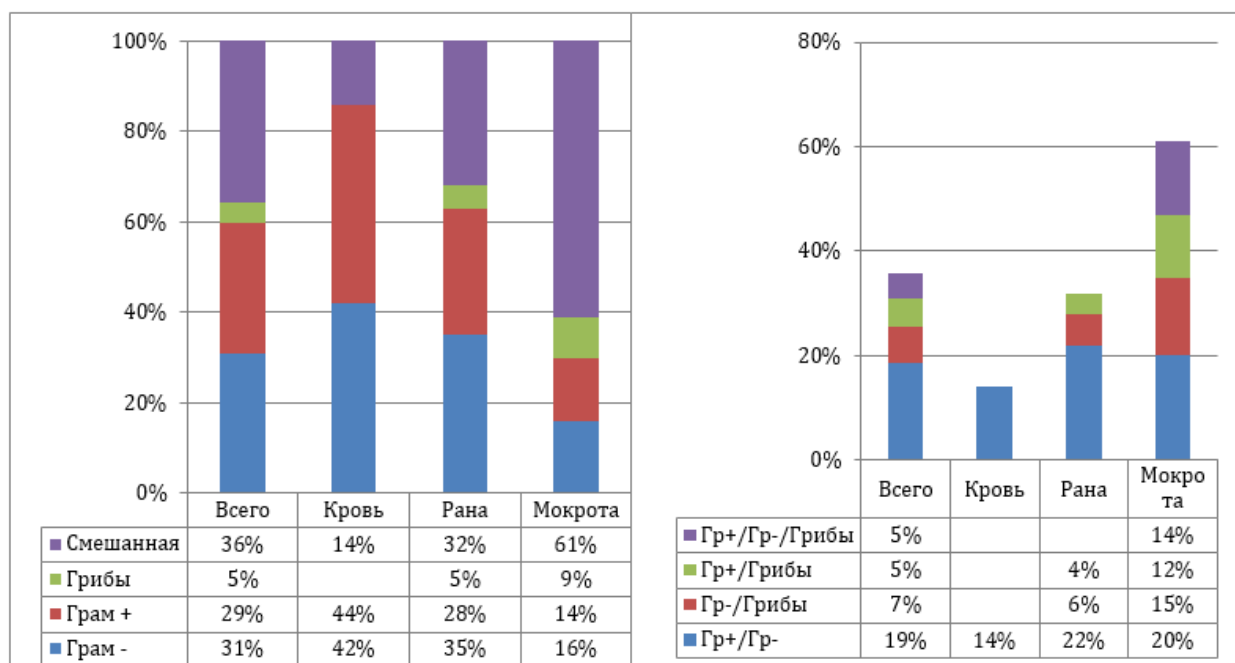
Все больные находились в хирургическом стационаре длительное время. В посевах биологических жидкостей (крови, мокроте, раневом отделяемом или отделяемом по дренажам) наиболее часто встречались представители госпитальной флоры, обладающие значительной резистентностью к антибактериальным препаратам.

В большинстве случаев бактериальная микрофлора была грамотрицательной – Рис. 2.1.



**Рисунок 2.1 - Общий характер микрофлоры в биологических жидкостях**

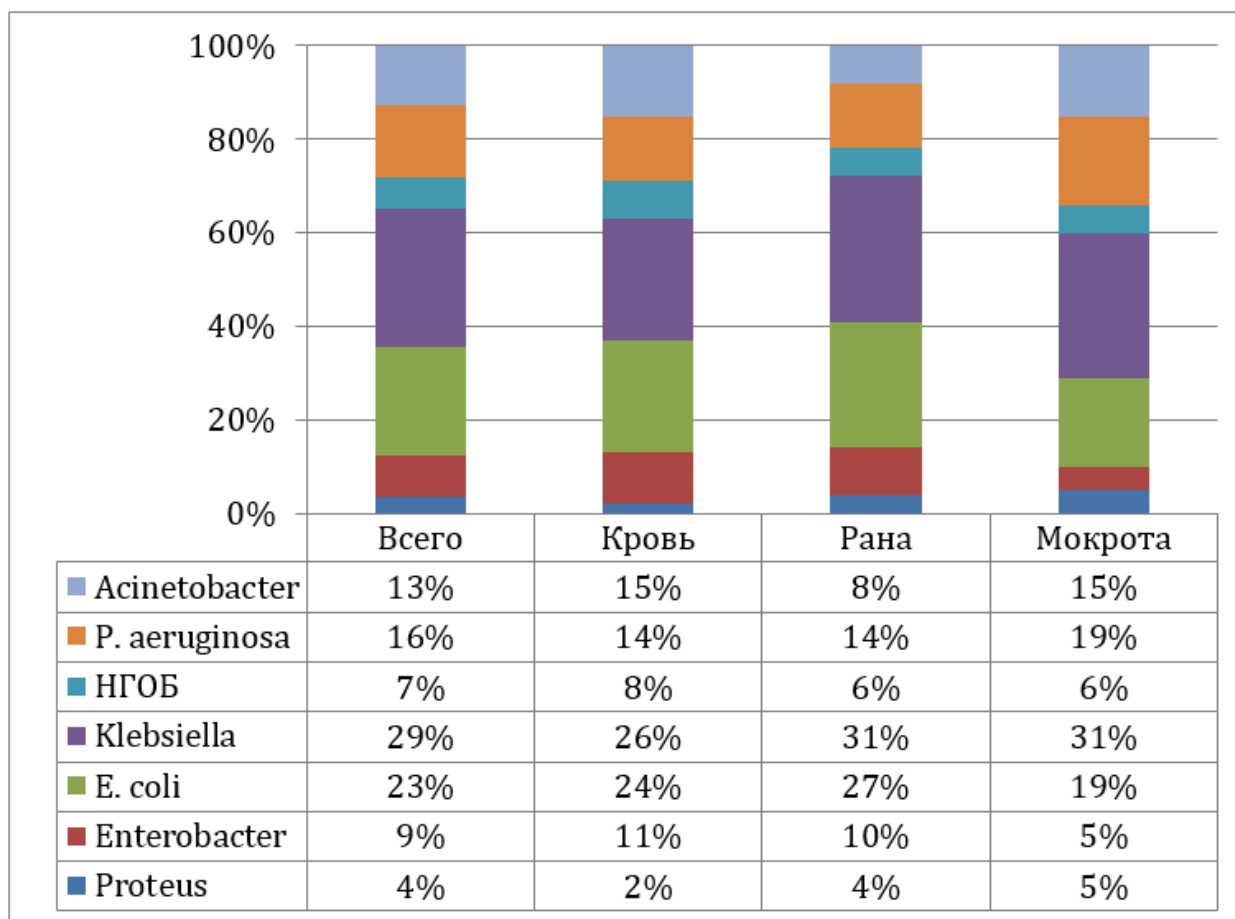
В ряде случаев флора носила смешанный характер, что значительно осложняло терапию – Рис. 2.2.



**Рисунок 2.2 - Характер бактериальной флоры с учетом смешанной флоры и характер микробных ассоциаций**

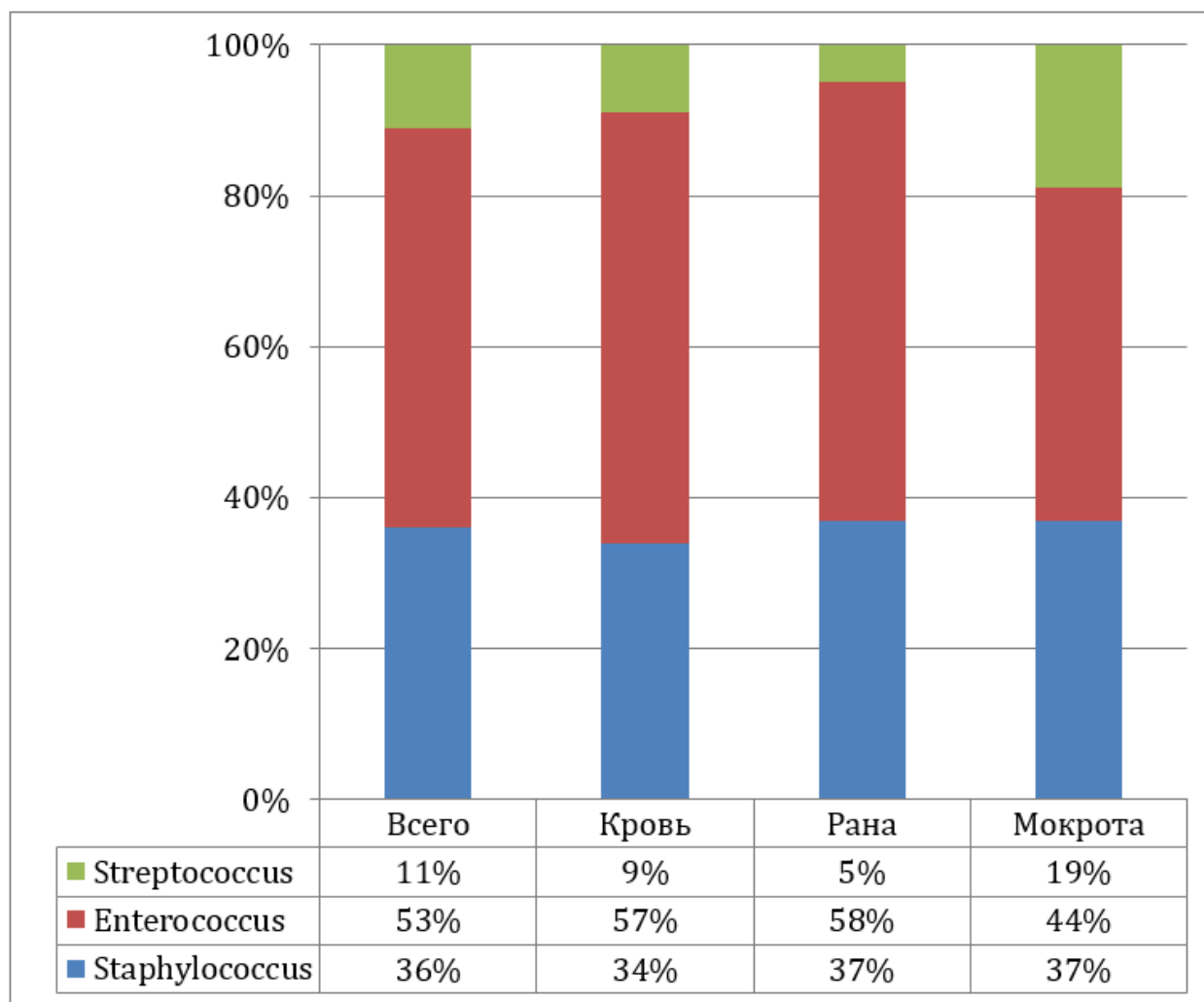
Всего смешанная флора отмечена в 36% случаев, при этом наибольшая ее доля была в посевах мокроты и бронхоальвеолярного дренажа – 61%. Из микробных ассоциаций преимущественно встречались ассоциации грамотрицательных и грамположительных бактерий. Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости грибов (в большинстве случаев были представлены грибами рода *Candida*) как в виде монокультуры, так и в ассоциации с бактериями.

Среди грамотрицательных бактерий лидировали *Klebsiella* (29%) и *Escherichia coli* (23%) – Рис. 2.3.



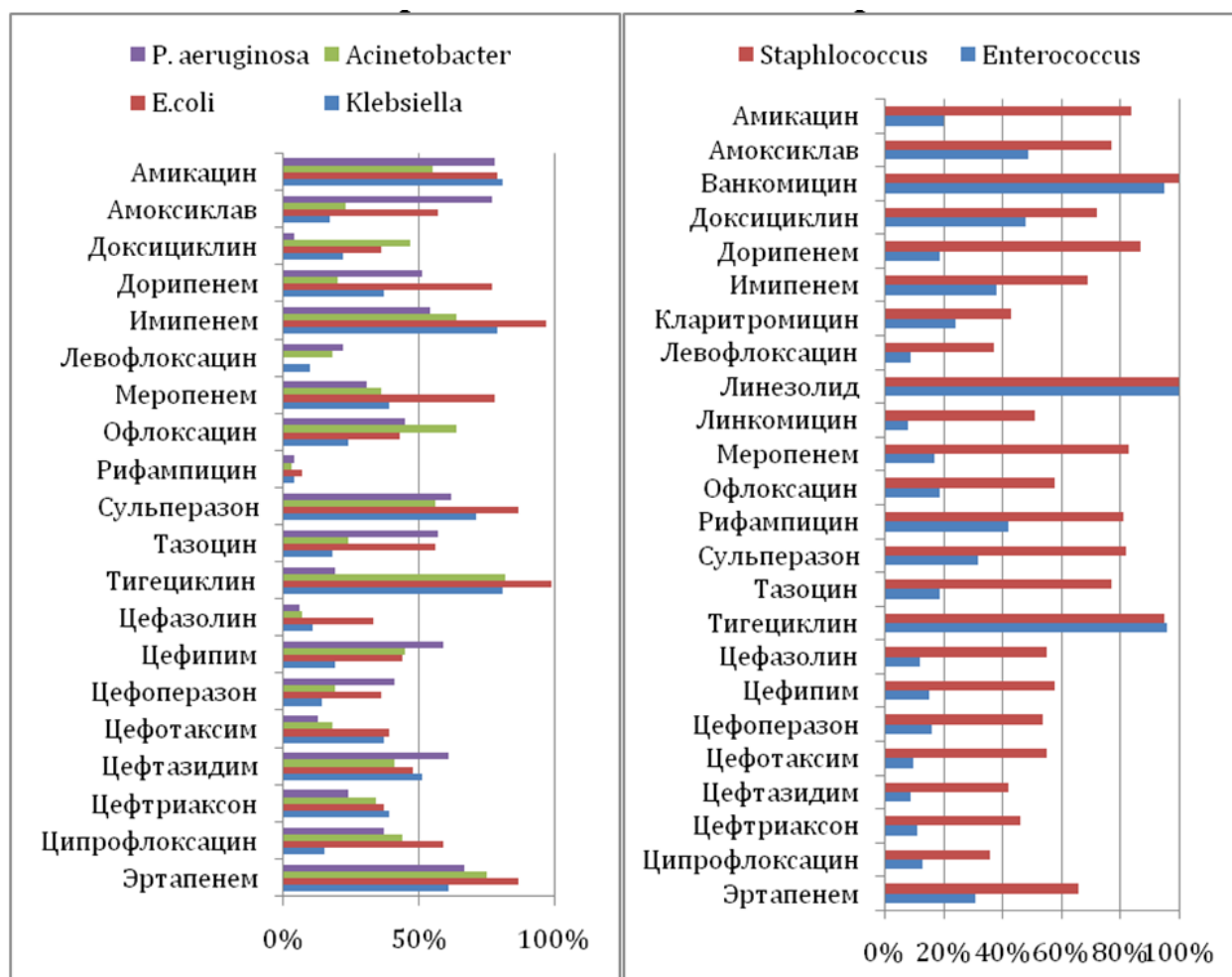
**Рисунок 2.3 - Видовой состав грамотрицательной микрофлоры**

Среди дифференцированных до вида (что было возможно в 98% случаев) грамположительных бактерий лидировали *Enterococcus* – Рис. 2.4.



**Рисунок 2.4 - Видовой состав грамположительной микрофлоры**

Доминирование грамотрицательной флоры, которое можно наблюдать в прошлые года, по нашему мнению, обусловлено не только локализацией процесса, но и значительной резистентностью к антибактериальным препаратам – Рис. 2.5. При этом, если грамположительные бактерии сохранили высокую чувствительность к линезолиду, ванкомицину и тигециклину, чувствительность грамотрицательных бактерий даже к современным антибиотикам была значительно ниже.



**Рисунок 2.5 - Чувствительность к антибиотикам основных грамотрицательных и грамположительных бактерий**

## 2.4. Методы экстракорпоральной гемокоррекции

Как мы показали в разделе 2.1, у многих больных была развернутая картина СПОН, который в настоящее время является неотъемлемым компонентом сепсиса. В связи с этим хирургическое лечение мы дополняли широким спектром методик экстракорпоральной гемокоррекции. Вид и общее количество проведенных процедур дано в таблице 2.5.

**Таблица 2.5**

### Проведенные процедуры гемокоррекции

Процедура	Количество процедур, абс.
Гемофильтрация	374



Гемодиафильтрация	145
Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция	56
Селективная адсорбция эндотоксина	78
Плазмаферез	121
Селективная сорбция (поддержка печени)	71

В качестве сосудистого доступа для проведения ГФ, СПФА, гравитационного плазмафереза, селективной адсорбции эндотоксина и процедуры поддержки печени мы использовали двух- и трехпросветные центральные венозные катетеры диаметром 11-16F. Катетеры устанавливались в одну из центральных вен, чаще – яремную, реже – подключичную или бедренную. Для проведения гравитационного плазмафереза использовался периферически сосудистый доступ – гибкий венозный катетер 14-18G.

Стандартная антикоагуляция при проведении ГФ, СПФА, гравитационного плазмафереза, селективной адсорбции эндотоксина и процедуры поддержки печени заключалась в болюсном введении 3000 ед. нефракционированного гепарина при старте процедуры, далее инфузоматом вводилась поддерживающая доза: 20 ед. на кг массы тела в час. При этом следует принимать во внимание, что у многих больных развился синдром ДВС и они имели значительные нарушения гемостаза. Помимо этого, процедуры экстракорпоральной гемокоррекции часто проводились до и после хирургических операций. Для того чтобы снизить риск геморрагических осложнений, дозу гепарина подбирали индивидуально, придерживаясь целевых значений времени активированного свертывания 150–180 с (максимум 240 с) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – 50–60 с (максимум 100 с). Кровь для измерения показателей гемостаза брали из экстракорпорального контура до линии гепарина.

При проведении гравитационного плазмафереза в качестве антикоагулянта применяли 4% раствор цитрата натрия в соотношении 1:16.

### 2.4.1. Гемофильтрация

У больных с острым почечным повреждением применяли различные варианты вено-венозной ГФ. Процедуры проводили на аппаратах “Hygieiaplus”, “Lynda”, “Prisma” и “Prismaflex”.

Параметры процедуры и количество больных, у которых применялись различные варианты, приведены в таблице 2.6.

**Таблица 2.6**

#### Параметры проведения гемофильтрации

Параметр	Доля, %
Полупродленная гемофильтрация	25,6
Продленная гемофильтрация	74,4
Преддилюция / постдилюция	12 / 88
Гемофильтрация / гемодиализация	67,1 / 32,9
Доза гемофильтрации:	
менее 30 мл/кг/час	9
30–40 мл/кг/час	76,3
более 40 мл/кг/час	14,7

Мы старались придерживаться тактики средне- и высокодозных процедур в продленном их варианте и режиме постдилюции. Так, 74,4% процедур были проведены в продленном варианте (более суток), средняя продолжительность составила  $48,9 \pm 12,8$  часов (минимум 28, максимум 78 часов). Остальные 25,6% процедур были проведены в полупродленном варианте (более 12, но менее 24 часов), средняя продолжительность составила  $17,9 \pm 3,1$  часов (минимум 13, максимум 23 часа).

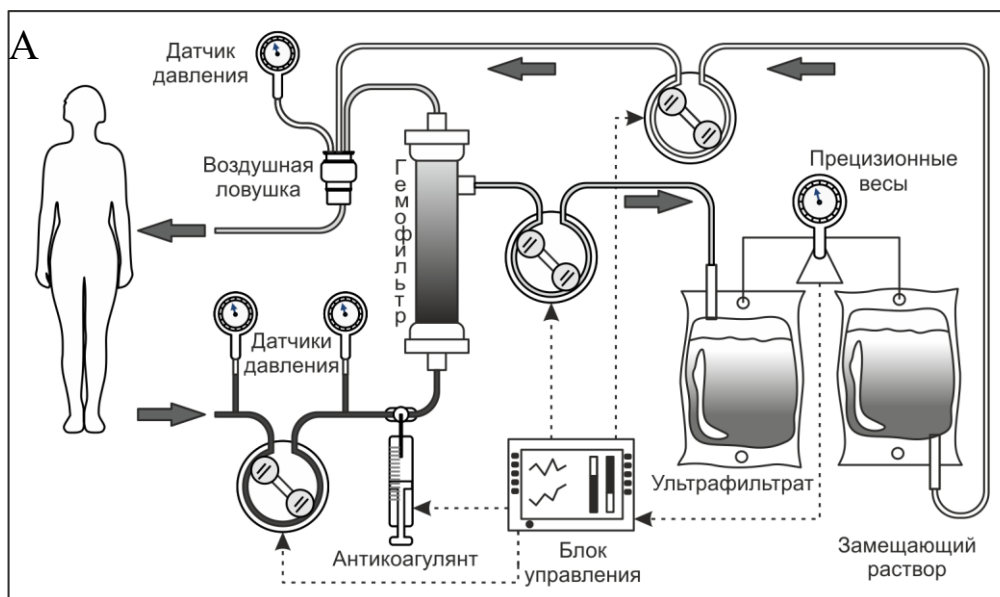
Целевая доза ГФ у большинства больных была 30–40 мл/кг/час. Обеспеченная доза в этом интервале была достигнута у 76,3% больных, при этом средняя доза составила  $37,3 \pm 3,3$  мл/кг/час. У 9% больных обеспеченная доза ГФ была менее 30 мл/кг/час и в среднем равнялась  $25,7 \pm 2,4$  мл/кг/час,

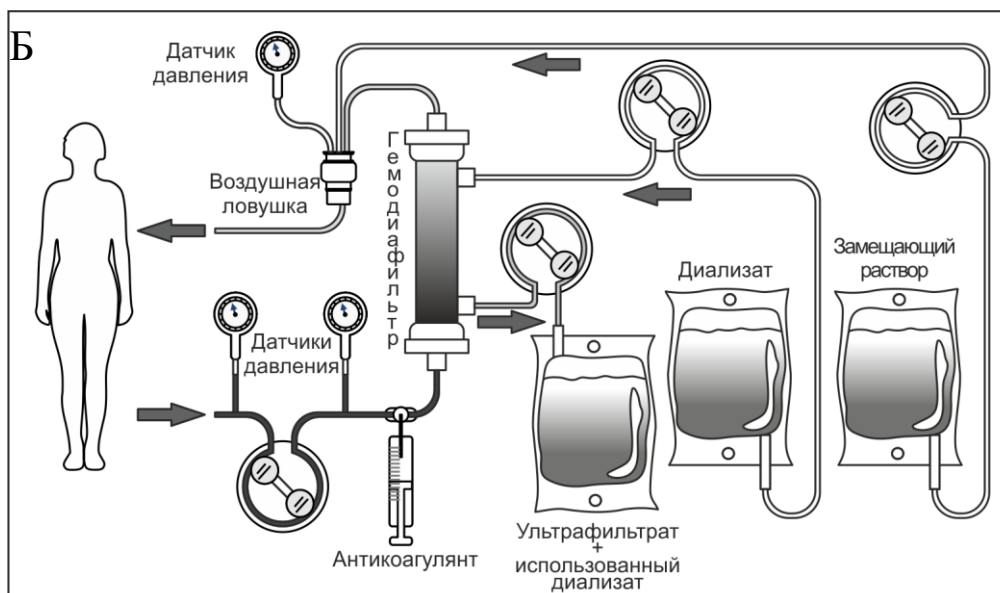
при минимуме 22 мл/кг/час. У 14,7% больных обеспеченная доза была выше 40 мл/кг/час и составила в среднем  $48,8 \pm 5$  мл/кг/час при максимуме 68 мл/кг/час.

В работе поддерживали скорость кровотока в экстракорпоральном контуре 180–250 мл/мин (в среднем  $195 \pm 32$  мл/мин). Темп и целевой объем дегидратации подбирали индивидуально в зависимости от показателей гемодинамики, биоимпедансометрии и выраженности гипергидратации. Средний объем дегидратации за процедуру равен  $3,89 \pm 1,97$  л.

В качестве субституата использовали сбалансированные электролитные растворы на основе бикарбонатного буфера “Prismasol 4” (калий 4 ммоль/л) или, в случае гиперкалиемии, “Prismasol 2” (калий 2 ммоль/л).

Общая схема процедур ГФ (в режимах преддилюции и постдилюции), а также ГДФ дана на рис. 2.6.





**Рисунок 2.6 - Схемы гемофильтрации в режиме постдилюции (А) и гемодиализа (Б)**

При проведении ГФ и ГДФ мы использовали гемофильтры и гемодиализаторы HFT 14 и Nephral 400 ST, общие характеристики которых отображены в таблице 2.7. Данные массообменные устройства обладают оптимальными диффузионными и конвекционными показателями, благодаря чему достигаются хорошие клиренсы в необходимом диапазоне молекулярного веса.

**Таблица 2.7**

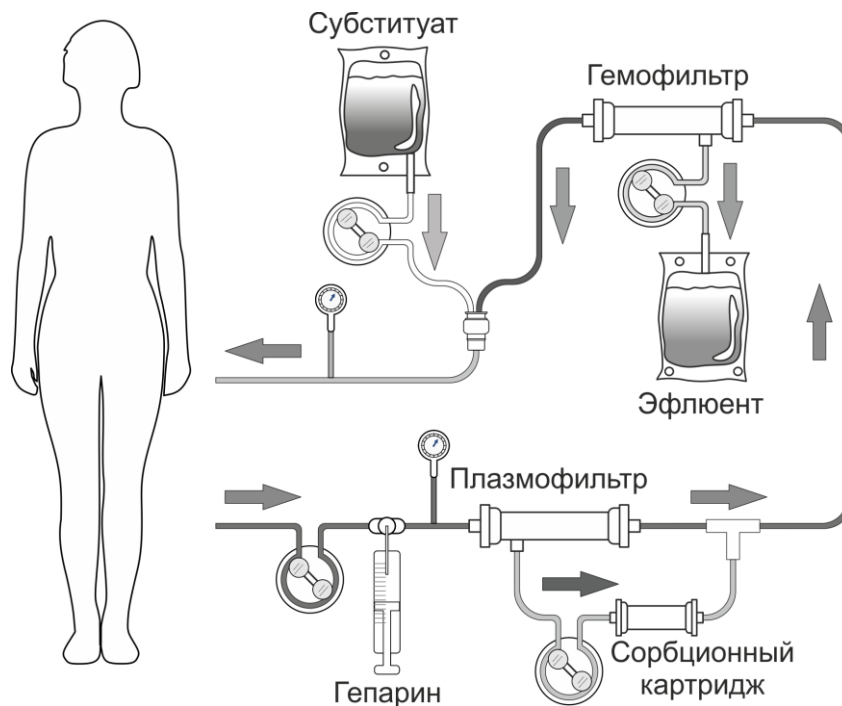
**Характеристики сорбционных колонок, предназначенных для селективного удаления циркулирующего липополисахарида**

Параметр	HFT 14	Nephral 400 ST
Материал мембраны	полифенилен	акрилонитрил (AN 69ST)
Толщина стенки волокна, мкм	30	42
Внутренний диаметр волокна, мкм	200	210
Площадь поверхности мембраны, м <sup>2</sup>	1,4	1,65
Объем заполнения кровью, мл	85	98
Коэффициент ультрафильтрации, мл/мм рт. ст.	41	40

#### 2.4.2. Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция

В комплексной терапии сепсиса мы также применяли гибридную методику – СПФА. Общая схема процедуры изображена на рисунке 2.7.

Процедуру проводили на аппарате “Lynda” (“Bellco”, Италия) с комплектом оригинального расходного материала. Кровь пациента после поступления в экстракорпоральный контур сепарируется в плазмофилт্রে (MPS05: плазмофилтр (мембрана из полиэтерсульфона, толщина стенки 100 мкм, внутренний диаметр 300 мкм, максимальный размер пор 0,5 мкм, площадь поверхности 0,5 м<sup>2</sup>, длина волокон 284 мм, объем заполнения: сектор крови – 50 мл, сектор плазмы – 125 мл). Плазма крови со скоростью 30–40 мл в минуту поступает в адсорбирующую колонку на основе макропористой стироловой синтетической смолы в виде белых микросфер объемом 140 г и общей площадью эффективной поверхности 700 м<sup>2</sup> – “Mediasorb”.



**Рисунок 2.7 - Схема сочетанной плазмофильтрации и адсорбции**

Данный картридж обладает способностью сорбции широкого спектра биологически активных молекул: ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70,

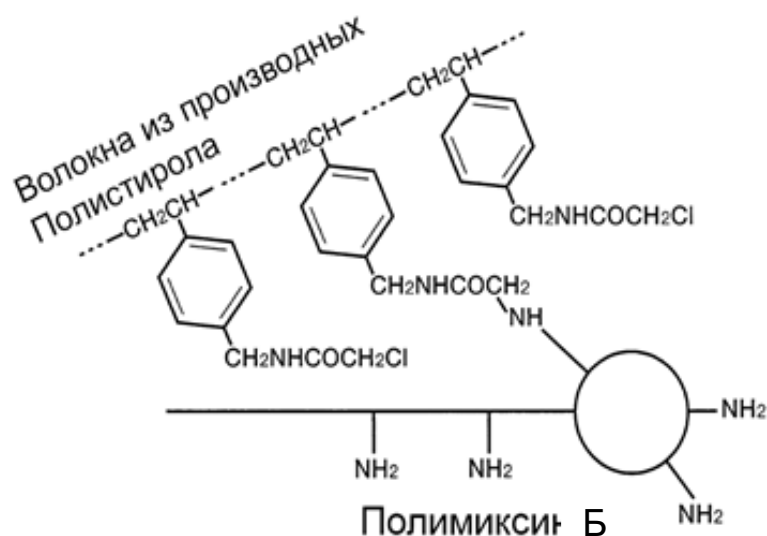
ИЛ-16, ИЛ-18, ФНО $\alpha$ , МІР $\alpha$ , МІР $\beta$  (англ. “macrophage inflammatory protein- $\alpha$ , - $\beta$ ”), МСР-1 (англ. “monocyte chemotactic protein-1”), RANTES (англ. “regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted”), ЕNА-78 (англ. “epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78”), ангиогенин, тканевой фактор, ТІМР-1 (англ. “tissue inhibitor of metalloproteinases”), VEGF (англ. “vascular endothelial growth factor”), ІСAМ-1 (англ. “intercellular adhesion molecule-1”), VСAМ-1 (англ. “vascular cell adhesion molecule-1”), EGF (англ. “epidermal growth factor”), растворимый формы тромбомодулина и Е-селектина, НМGB1 (англ. “high-mobility group protein B1”).

После обработки плазмы крови в сорбционном картридже она смешивается с клетками крови и далее последовательно поступает в аналогичный описанному в разделе 2.4.1. гемофильтр (параметры ГФ также аналогичны, описанным в данном разделе).

### ***2.4.3. Сорбция эндотоксина***

Селективную сорбцию эндотоксина выполняли при наличии системной эндотоксинемии. Мы применяли сорбционные картриджи для прямой экстракорпоральной гемоперфузии “Toraymyxin PMX-20R” и “Alteco LPS Adsorber”.

Сорбционный картридж “Toraymyxin PMX-20R” содержит полипропиленовые волокна, которые ковалентно связаны с  $\alpha$ -хлороацетоамидеметилированным полистерином и полимиксином Б (структура волокна изображена на рис. 2.8) в массовом соотношении к матрице 0,5. Полимиксин Б инактивирует эндотоксин путем связывания липида А – облигатного компонента молекулы ЛПС. Известно о нефро- и нейротоксичности полимиксина, однако в данном случае исключается его поступление в кровь, что предотвращает риск токсического действия. Высокая сорбционная емкость картриджа достигается малым диаметром волокон (30–40 мкм) и высокой пористостью, в результате образуется большая площадь эффективной поверхности.



**Рисунок 2.8 - Структура волокон картриджа ToraymyxinPMX-20R**

Картридж “Alteco LPS Adsorber” представляет собой сорбционную колонку, где роль матрицы исполняют 20 пористых полиэтиленовых пластин с суммарной площадью поверхности 3,3 м<sup>2</sup>. Роль лиганда, селективно связывающего эндотоксин, при этом выполняет нетоксичный синтетический пептид НАЕ 27.

Сравнительная характеристика картриджей дана в таблице 2.8.

**Таблица 2.8**

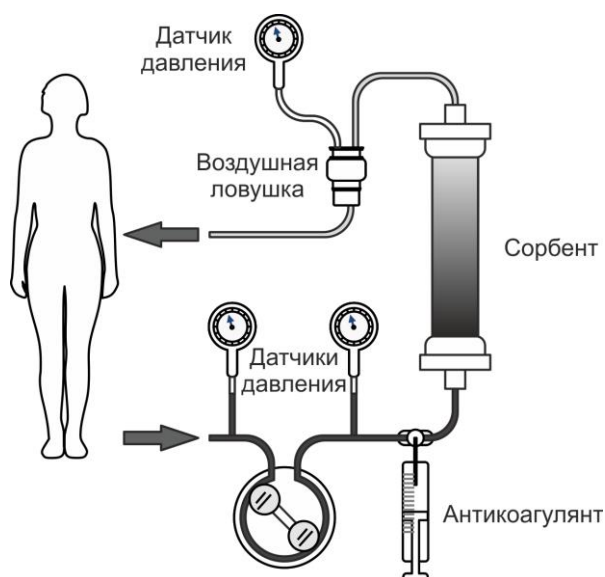
**Характеристики сорбционных колонок, предназначенных для селективного удаления циркулирующего липополисахарида**

Параметр	Toraymyxin PMX-20R	Alteco LPS Adsorber
Матрица (основа)	Полипропиленовые волокна	20 полиэтиленовых дисков
Активное вещество (лиганд)	Полимиксин Б	Пептид НАЕ 27
Сорбционная емкость, тысяч EU	640	Не менее 7,5
Объем заполнения кровью, мл	135	20

Скорость кровотока в экстракорпоральном контуре, мл/мин	80–120	80–120
Длительность перфузии, час	Минимум 2	Минимум > 2
Антикоагуляция	Гепарин	Гепарин

В качестве перфузионного блока использовался гемопротессор “Нугіеіаrplus” или АК-10. Процедуры выполняли на протяжении не менее 2 часов (2–6 часов), интервал между процедурами составлял 1–3 суток.

Схема процедуры изображена на рис. 2.9.

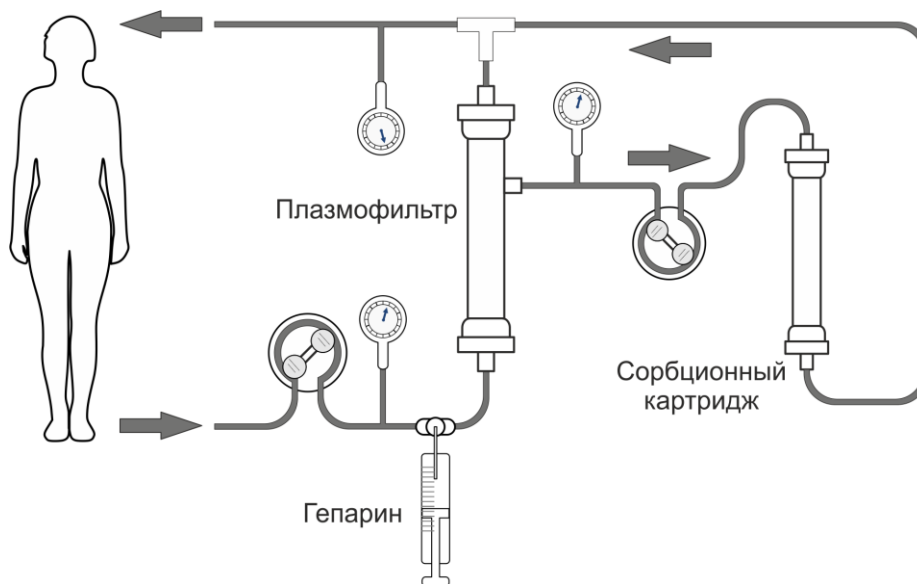


**Рисунок 2.9 - Схема селективной адсорбции эндотоксина (прямой гемоперфузии)**

#### **2.4.4. Селективная адсорбция (поддержка печени)**

Пациентам с печеночной недостаточностью мы проводили сеансы поддержки функции печени на аппарате “OctoNova” с набором оригинального расходного материала. Данный метод представляет собой вариант процедуры плазмосорбции, общая схема дана на рис. 2.10.





**Рисунок 2.10 - Схема селективной адсорбции («поддержка функции печени»)**

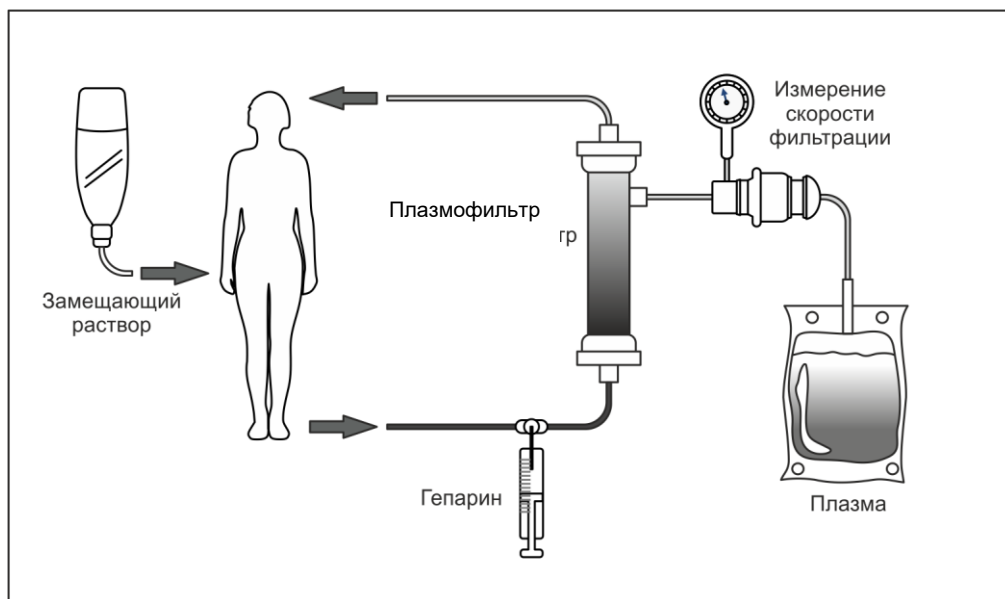
Кровь сепарируется на плазму и клетки крови в плазмофильтре “Plasmaflo OP-08” (материал мембраны – полиэтилен, покрытый сополимером этилен-винилалкоголя; внутренний диаметр волокон 330 мкм, толщина стенок волокон 50 мкм, максимальный размер пор 0,3 мкм, эффективная площадь поверхности 0,8 м<sup>2</sup>). Далее плазма поступает в сорбционный картридж, содержащий 350 мл ионно-обменной смолы на основе сополимера стирола и дивинилбензола. После плазма вновь смешивается с клетками крови и возвращается пациенту.

Каждому пациенту проведено 3–4 процедуры с интервалом 1–3 дня. Целевой обмен перфузии составлял 2 объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Скорость кровотока в экстракорпоральном контуре поддерживали 140–160 мл в минуту, при этом скорость перфузии плазмы составляла 25–35 мл в минуту.

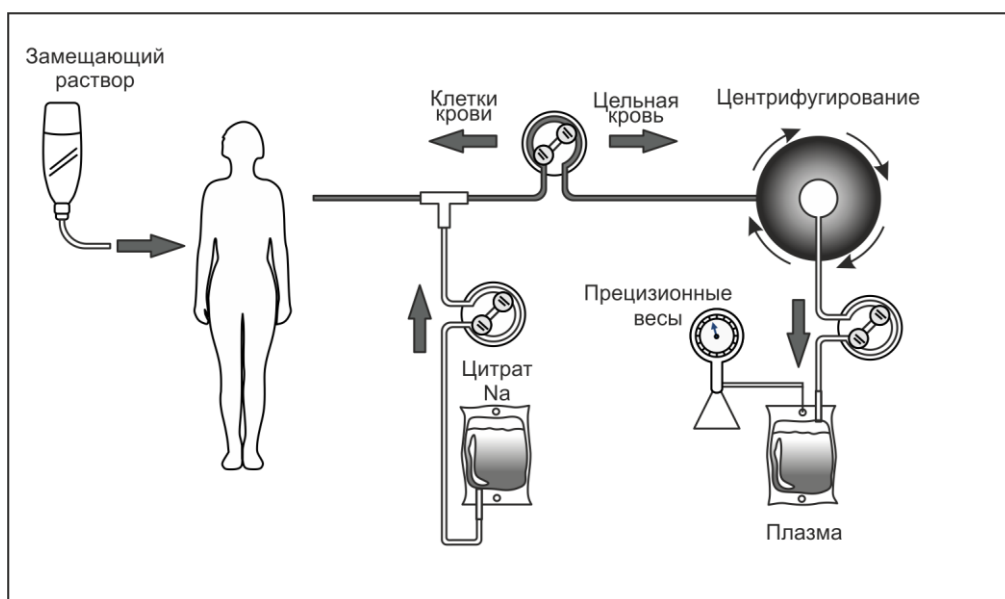
#### **2.4.5. Плазмаферез**

Мы проводили непрерывный фильтрационный (Рис. 2.11) или дискретный гравитационный (Рис. 2.12) плазмаферез при развитии печеночной недостаточности. Фильтрационный плазмаферез проводили на плазмофильтрах OP-08W (параметры приведены в разделе 2.4.4). Гравитационный дискретный

плазмаферез проводили на аппарате PCS-2 режиме «ТРЕ» (терапевтический плазмообмен). У каждого реципиента было выполнено 3–4 сеанса плазмафереза. За один сеанс плазмафереза в среднем удаляли  $2,3 \pm 0,5$  л плазмы. Замещение удаленной плазмы выполнялось эквивалентным объемом донорской плазмы крови, а также дополнительным внутривенным введением препаратов альбумина и кристаллоидов. Объем восполнения подбирали индивидуально, ориентируясь на выраженность диспротеинемии, показатели гемостаза и гемодинамику.



**Рисунок 2.11 - Схема фильтрационного плазмафереза**



**Рисунок 2.12 - Схема гравитационного плазмафереза**

## 2.5. Лабораторные методы исследования

Клинический 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: 
$$\text{ИП} = (\text{ФИ120} - \text{ФИ30}) / \text{ФИ30} \times 100.$$

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, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiskan MCC 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 геля-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 фазово-интерференционном микроскопе “Цитоскан”, где источником света служит лазер с длиной волны 633 нм – рис. 2.13.

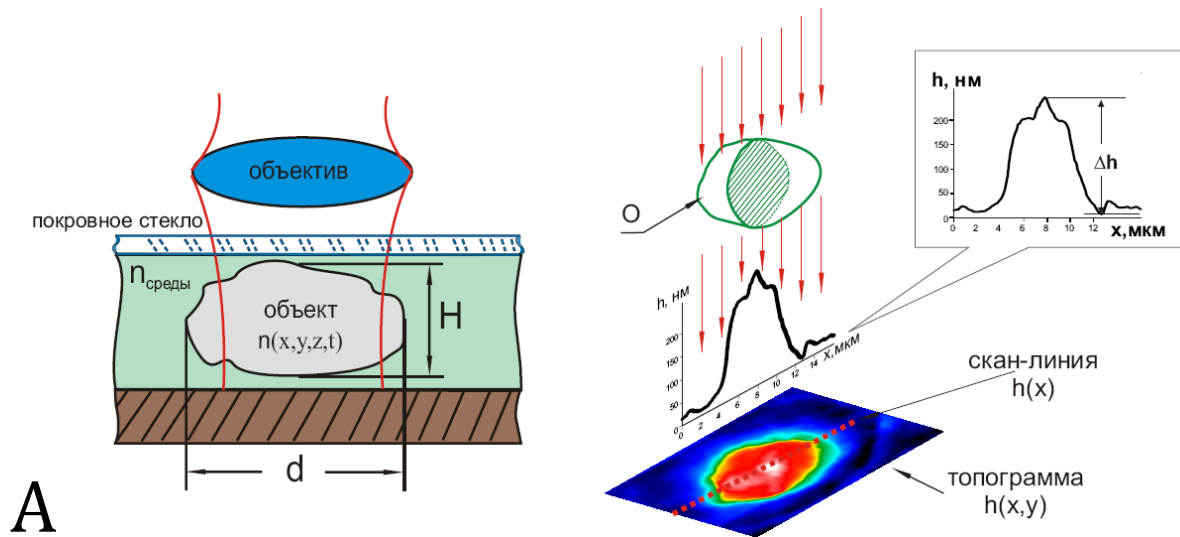
Для проведения анализа получали взвесь 50-100 живых тромбоцитов, которые помещали в камеру Горяева, рабочая поверхность которой имеет зеркальное напыление. После оседания клеток, проводили съемку штатным 30-кратный микрообъективом с числовой апертурой 0,65 и увеличением в канале регистрации 500х.

В основе принципа действия микроскопа, содержащего идентичные объективы в сигнальном и реперном плечах, лежит сравнение волнового фронта, прошедшего через объект, с опорным, отраженным от высококачественного зеркала. Преобразование сигнала состоит в его дискретизации с последующей записью распределения фаз. В результате обратного преобразования цифрового массива в видимое изображение, получали фазовый портрет клеток. В результате визуализации фазово-

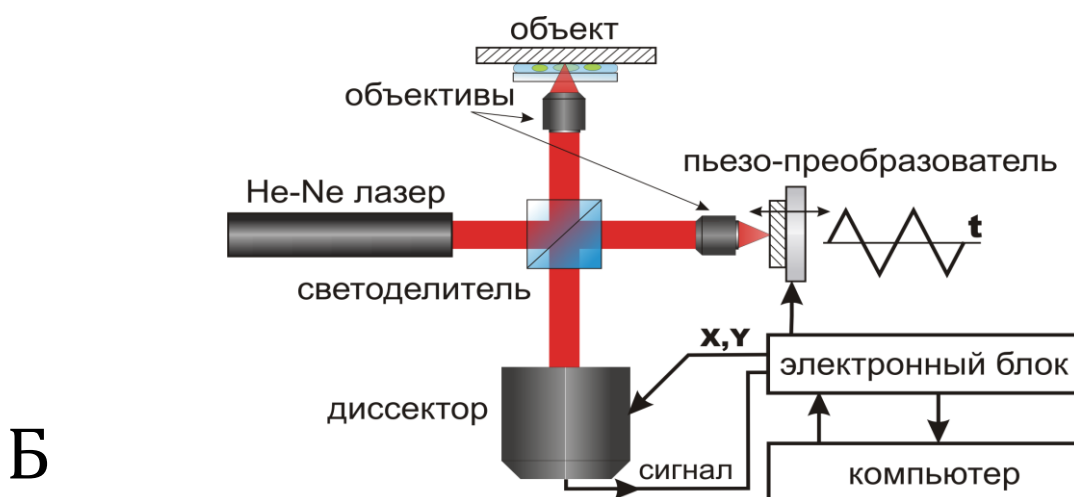
интерференционного образа клетки рассчитывали расчет морфометрические показатели отдельных клеток: диаметр, периметр, высота, площадь, объем.

Агрегационную способность тромбоцитов исследовали на анализаторе тромбоцитов «АЛАТ-2».

В качестве активаторов использовали аденозиндифосфат (АДФ), коллаген, ристоцетин.



Прозрачный объект (живая клетка) в иммерсионной среде представляет собой локальную оптическую неоднородность, которая деформирует волновой фронт. Его деформация в интерференционном микроскопе воспринимается как фазовое изображение объекта



**Рисунок 2.13 - Метод витальной компьютерной фазовой морфометрии (А – общая концепция; Б – принцип действия фазово-интерференционного комплекса «Цитоскан»).**

## 2.6 Статистическая обработка клинического материала

Количественные данные, имеющие нормальное распределение представлены как среднее  $\pm$  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 (AUCROC), 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  $\chi^2$ . 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%-ным доверительным интервалом (95% ДИ).

Анализ проводили в программах SPSSv.24, Statisticav. 10, GraphPadPrism 6.

Критическим уровнем значимости считали значения  $p$ -value менее  $<0,05$ .

### **ГЛАВА 3. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА СИСТЕМНУЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ.**

Несмотря на то, что стадия изолированной системной воспалительной реакции в 2016 году была официально вынесена за рамки сепсиса, который теперь рассматривается, как множественная органная дисфункция инфекционной природы, главенствующая роль этого процесса в формировании полиорганной недостаточности общепризнанна.

Методы экстракорпоральной гемокоррекции, обладают значительным потенциалом воздействия на течение системной воспалительной реакции, что, особенно на ранних стадиях процесса, может иметь ключевое значение в предотвращении прогрессирования полиорганной недостаточности.

#### **3.1. Показатели иммунитета у больных с гнойно-септическими осложнениями.**

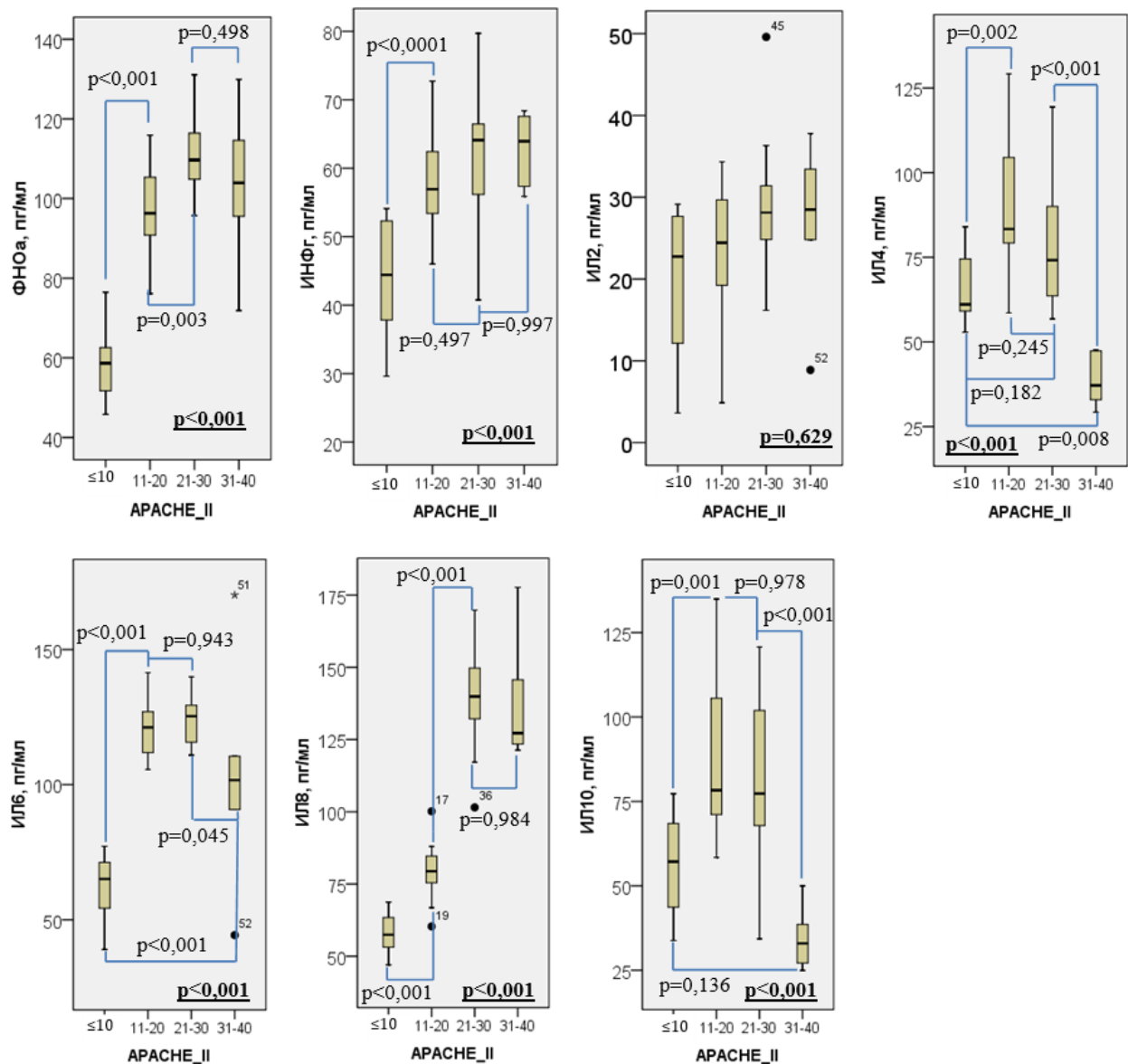
##### ***3.1.1. Цитокиновый статус при гнойно-септических осложнениях.***

Цитокины, как медиаторы межклеточных взаимодействий нативного и адаптивного иммунитета, играют ключевую роль в развитии системной воспалительной реакции.

Мы исследовали концентрацию основных цитокинов при развитии гнойно-септических осложнений – (Рис. 3.1). Исследования были проведены до применения процедур экстракорпоральной гемокоррекции.

Как мы установили, цитокиновый профиль меняется по мере прогрессирования инфекционного процесса.





**Рисунок 3.1. - Цитокиновый статус пациентов, стратифицированных по тяжести состояния.**

ФНО-α, продуцируемый макрофагами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, активированными Т-клетками и др., активирует макрофаги, гранулоциты и цитотоксические клетки, повышает проницаемость капилляров, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию, индуцирует синтез белков острой фазы и экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости.

Концентрация ФНОα при развитии инфекционного процесса возрастает достаточно быстро. В нашем исследовании у всех больных концентрация этого

цитокина была значительно выше нормы. Общая динамика была статистически значима. При нарастании тяжести состояния концентрация ФНО $\alpha$  сначала значительно увеличивалась, а затем имела статистически незначимую тенденцию к снижению, оставаясь значительно выше, чем на начальных этапах процесса.

ИФН- $\gamma$  продуцируется Т-клетками, естественными киллерами, эпителиоцитами и фибробластами. Продукция этого цитокина способствует экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, активации макрофагов, адгезии лимфоцитов к эпителию, а также поляризации дифференцировки Т-хелперов в сторону Th<sub>1</sub>.

Общая динамика ИФН- $\gamma$  была статистически значима: при увеличении количества баллов АРАСНЕ II более 10 концентрация этого цитокина возрастала значительно, далее оставалась относительно стабильной с монотонной тенденцией к росту.

ИЛ-2, синтезируемый Т-клетками, является ключевым фактором пролиферации и дифференцировки Т-клеток, активации НК-клеток, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Несмотря на монотонную тенденцию к росту, общая динамика этого цитокина была статистически незначима.

ИЛ4, продуцируемый Т-хелперами 2 типа и тучными клетками, способствует дифференцировке Th<sub>0</sub> в Th<sub>2</sub>, а также является фактором созревания В-клеток. Противовоспалительное действие ИЛ-4 связано со способностью ингибированием продукции макрофагами провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$  и ИЛ-6). Общая динамика этого цитокина была статистически значима и отличалась от ранее описанных цитокинов.

При прогрессировании инфекционного процесса отмечается сначала выраженное повышение концентрации, а затем снижение. Причем при развитии тяжелых осложнений (АРАСНЕ II > 30 баллов) отмечается выраженное снижение продукции этого цитокина.

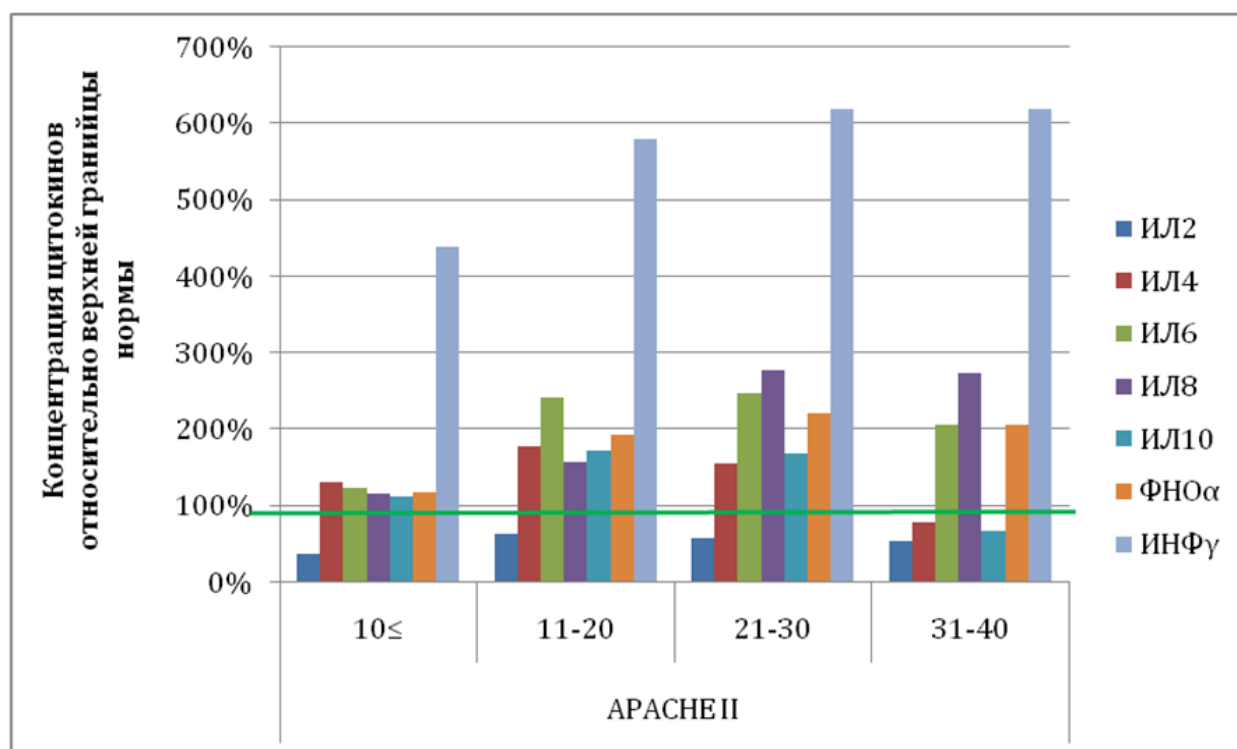
ИЛ-6 синтезируется Т-хелперами 2-го типа, В-клетками, фибробластами, макрофагами. Способствует пролиферации В-клеток и синтезу белков острой фазы. Общая динамика этого цитокина была статистически значима. По мере прогрессирования сепсиса концентрация ИЛ-6 значительно растет, затем остается относительно стабильной. Однако у больных в крайне тяжелом состоянии (APACHE II > 30 баллов) концентрация ИЛ-6 выражено снижается, тем не менее, оставаясь значительно повышенной.

ИЛ-8, синтезируемый моноцитами, фибробластами, мощный хемоаттрактант для гранулоцитов и моноцитов, способствует выделению кислородных радикалов. Общая динамика этого цитокина была статистически значима. При прогрессировании инфекционного процесса концентрация ИЛ-8 значительно возрастает и затем остается повышенной.

ИЛ-10 – один из основных противовоспалительных цитокинов, синтезируется Т-хелперами 2-го типа, моноцитами, Т-регуляторными клетками и др., подавляет дифференцировку Т-клеток в хелперные клетки 1-го типа, является инактиватором макрофагов. Общая динамика этого цитокина была статистически значима.

По мере прогрессирования инфекционного процесса концентрация этого цитокина значительно увеличивается, затем остается стабильно повышенной, а затем, у пациентов в крайне тяжелом состоянии (APACHE II > 30 баллов) происходит выраженное снижение концентрации.

Практически у всех больных концентрации цитокинов были значительно выше нормы. При оценке цитокинового статуса также важно оценить различия концентраций цитокинов относительно друг друга – (Рис. 3.2).



**Рисунок 3.2. - Концентрации цитокинов относительно верхней границы нормы.**

Видно, что у пациентов любой тяжести состояния концентрация ИЛ-2 не достигала верхней границы нормы (а у ряда больных была вообще ниже порога чувствительности реактивов), а концентрация ИНФ-γ сначала увеличивалась по мере ухудшения состояния, а затем оставалась стабильной. Динамика других цитокинов была иная. При умеренной степени тяжести состояния (АРАСНЕ II  $\leq 10$ ) и тяжелом состоянии (АРАСНЕ II 11–20 баллов) происходило относительно равномерное увеличение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов. При выраженной тяжести состояния (АРАСНЕ II 21–30 баллов) концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα) увеличивается, тогда как провоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) остается стабильной. При крайней тяжести (АРАСНЕ II 31–40 баллов) концентрация ИЛ-8 и ФНОα остается относительно стабильной, ИЛ-6 – несколько снижается, при этом в обеих группах концентрация противовоспалительных цитокинов снижается значительно. Такая динамика явно свидетельствует о дисрегуляции течения системной воспалительной реакции. Помимо преобладания провоспалительного ответа над

противовоспалительным, обращает на себя внимание резкое смещение субпопуляционного состава Т-хелперов в сторону клеток 1 типа при крайне тяжелом состоянии, о чем свидетельствует соотношение профильных цитокинов ИЛ-10 / ИНФ- $\gamma$ : АРАСНЕ II < 10 баллов – 1,27; 11–20 баллов – 1,48; 21–30 баллов – 1,35; 31–40 баллов – 0,55. Также важным аспектом является «истощающий» эффект тяжелой генерализованной инфекции: концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 у крайне тяжелых пациентов (АРАСНЕ II 31–40 баллов) были ниже, чем при меньшей тяжести состояния (АРАСНЕ II 21–30 баллов)

### ***3.1.2. Показатели клеточного иммунитета при гнойно-септических осложнениях.***

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

У большинства больных количество лейкоцитов было в среднем  $17 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ , при этом доля лимфоцитов была в норме и составляла в среднем  $27 \pm 3,2\%$ . При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов мы выявили изменения, характерные для генерализованной бактериальной инфекции: относительно высокую долю CD3<sup>+</sup> клеток преимущественно за счет хелперной субпопуляции, повышение индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>.

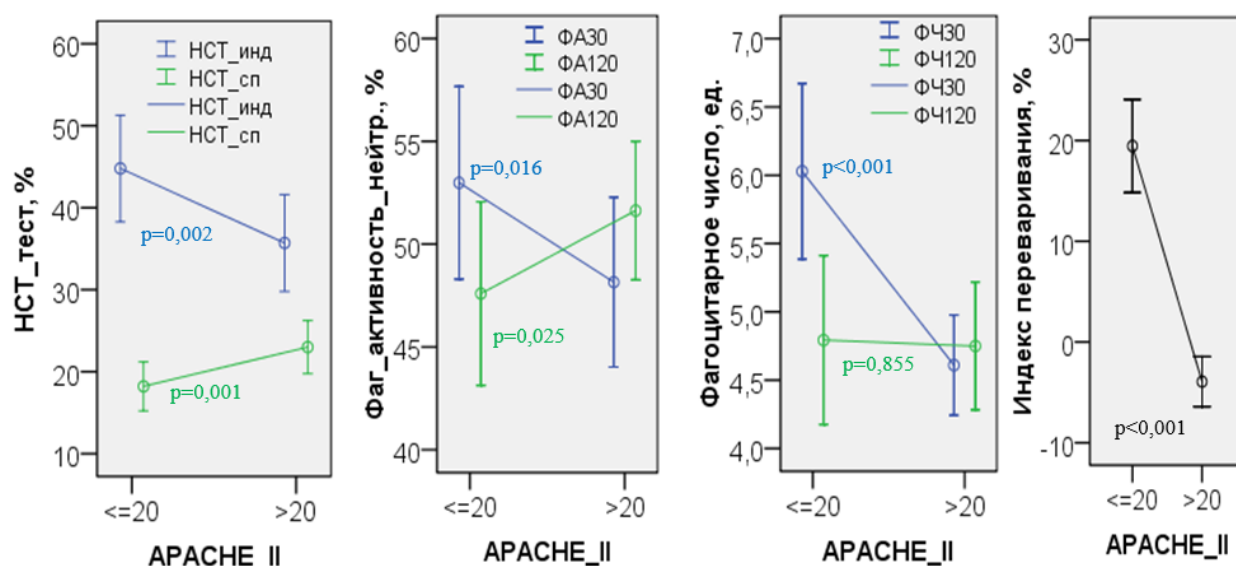
Обращает на себя внимание относительно небольшая доля субпопуляции естественных Т-киллеров, снижение экспрессии молекулы главного комплекса гистосовместимости второго класса и значительная склонность к апоптозу (о чем свидетельствует увеличение экспрессии CD95) на фоне генерализованной бактериальной инфекции, что по нашему мнению может свидетельствовать о тяжести развивавшихся нарушений в клеточном звене адаптивного иммунного гомеостаза (Таблица 3.1).

Таблица 3.1.

**Субпопуляции лимфоцитов, экспрессия HLA-DR<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> у больных с  
гнойно-септическими осложнениями**

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

Несмотря на то, что доля нейтрофилов крови была в пределах нормы ( $63 \pm 6,6\%$  от числа лейкоцитов), у некоторых пациентов отмечено нарушение фагоцитарной и бактерицидной активности, что было наиболее характерно для больных в тяжелом состоянии (Рис. - 3.3).

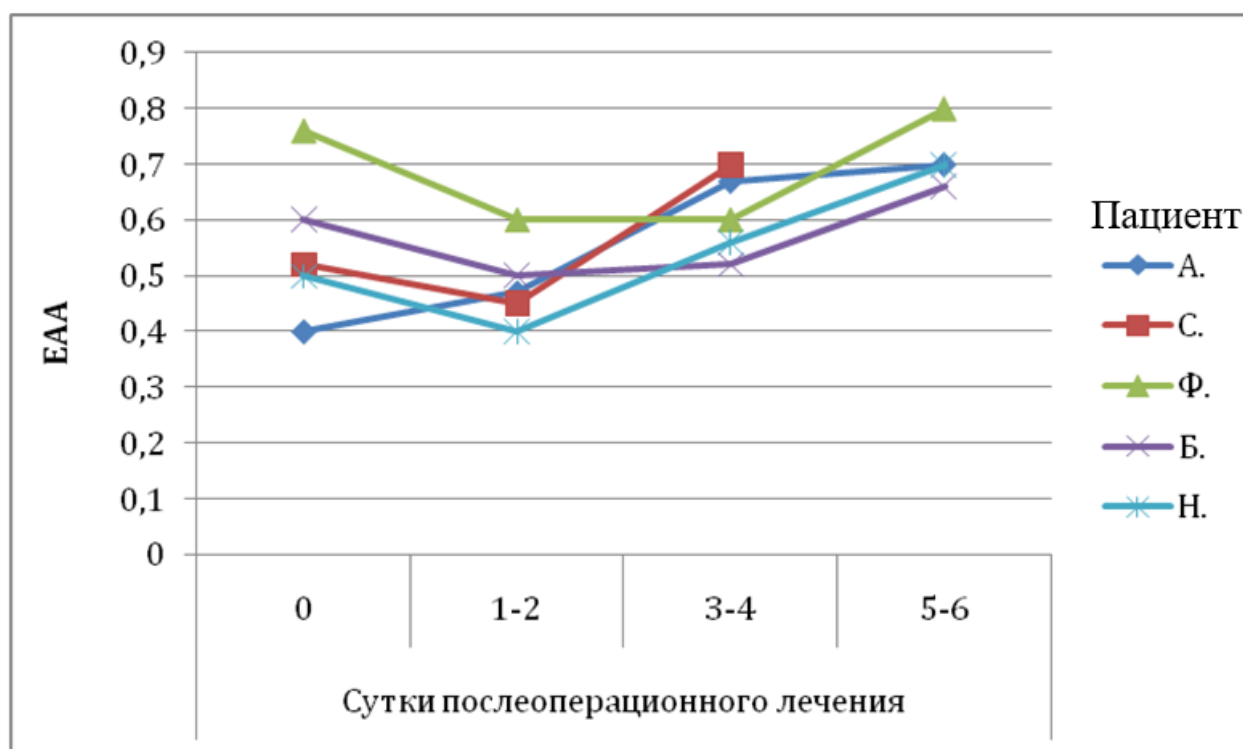


**Рисунок 3.3. - Фагоцитарная и бактерицидная активности нейтрофилов крови у больных, стратифицированных по тяжести состояния.**

У больных в тяжелом состоянии (при количестве баллов APACHE > 20) снижалась ФА нейтрофилов, что отражалось в замедлении фагоцитоза и снижении ИП. Также снижалась бактерицидная активность нейтрофилов. Подобные изменения указывают на тяжелые нарушения в системе нативного иммунитета.

### 3.2. Системная эндотоксинемия у больных с гнойно-септическими осложнениями.

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, ЛПС в крови может косвенно указывать на эффективность проводимой терапии и развитие осложнений (Рис. 3.4).



**Рисунок 3.4. - Динамика активности ЛПС в крови (ЕАА) при развитии осложнений в послеоперационном периоде.**

Пациент Ф. лет поступил в связи с развитием разлитого гнойного перитонита на фоне перфорации дивертикула сигмовидной кишки. Был

оперирован в стационаре по месту жительства, выполнена резекция кишки, санация, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде развилась несостоятельность анастомоза, больной переведен в МОНИКИ. После перевода – релапаротомия, формирование десцендостомы, санация, редренирование брюшной полости. Клинически отмечалась умеренная положительная динамика, однако, на пятые сутки отмечен рост активности эндотоксина в крови, ухудшение гемодинамики. Выполнена релапаротомия, при ревизии выявлены формирующиеся межпетельные абсцессы.

Больной Н. был переведен из стационара по месту жительства с подозрением на панкреонекроз. На фоне консервативной терапии – отрицательная динамика, отмечено постепенное нарастание активности ЛПС в крови. Выполнена лапаротомия – панкреонекроз, забрюшинная флегмона, санация, дренирование забрюшинного пространства, брюшной полости.

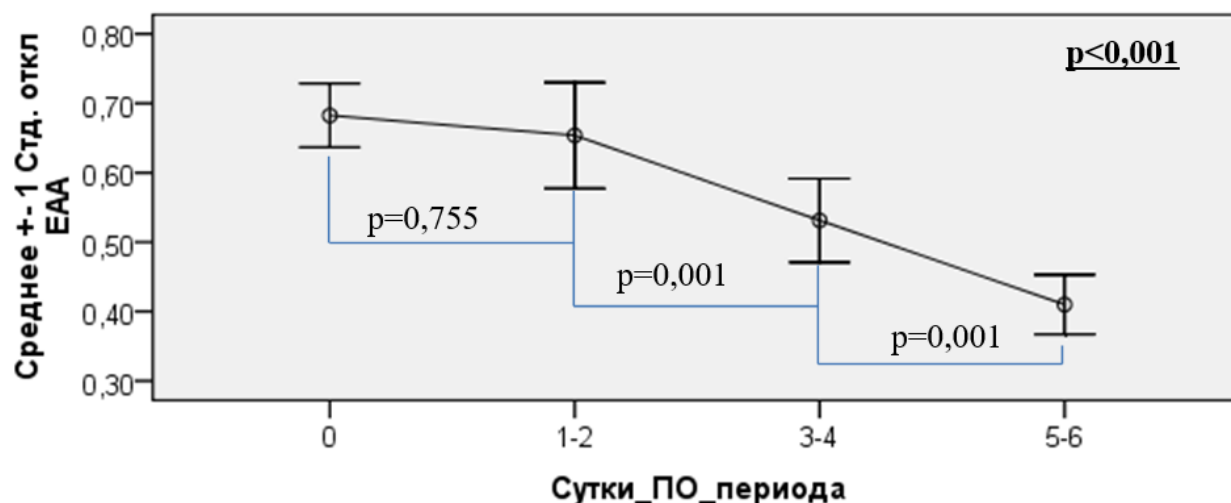
Больной Б. был выполнен аборт, осложнившийся перфорацией матки, развитием гнойного эндометрита, перитонита. Больная переведена в МОНИИАГ, где выполнена гистерэктомия, выявлена перфорация тонкой кишки, выполнено ушивание перфорационного отверстия, санация, дренирование брюшной полости, после чего больная была переведена в МОНИКИ. В послеоперационном периоде на фоне роста активности ЛПС в крови отмечено поступление кишечного содержимого по дренажу, в связи с чем была выполнена релапаротомия – выявлена несостоятельность швов тонкой кишки. Впоследствии у больной развились множественные стрессовые перфорации тонкой кишки на фоне выраженного спаечного процесса. Всего было выполнено 6 оперативных вмешательств. Больная умерла.

У больного А. гнойный холангит, развившийся в связи холестазом, осложнился формированием абсцессов печени. У больного С., оперированного по поводу острого гангренозного аппендицита, послеоперационный период осложнился несостоятельностью швов культи червеобразного отростка и формированием тазового абсцесса. Таким образом, данные наблюдения показали, что нарастание активности эндотоксина в крови указывает на



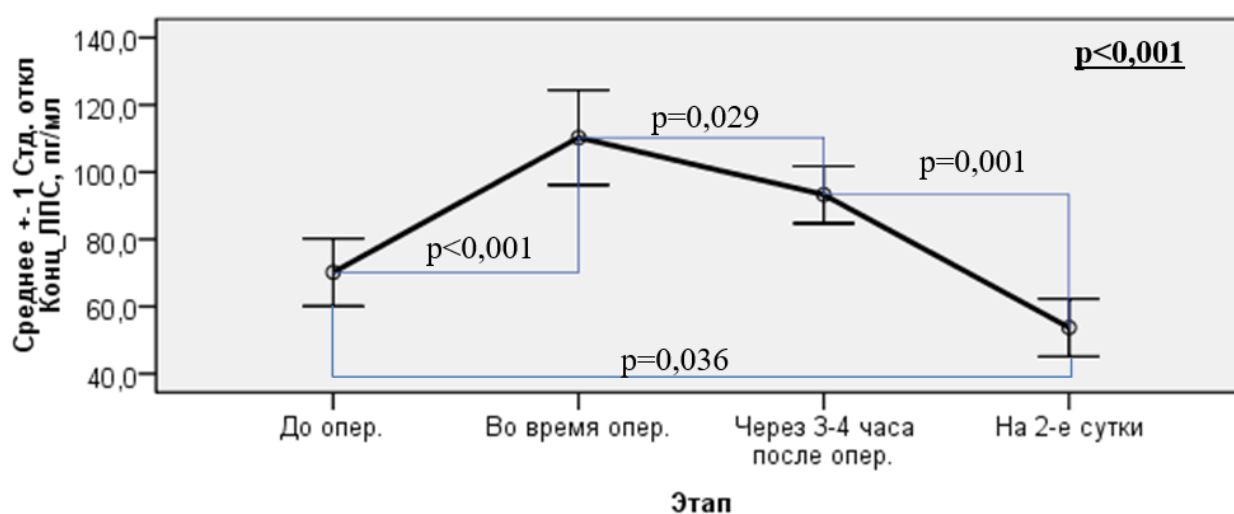
прогрессирование осложнений или неполный контроль за состоянием инфекционного очага.

В то же время, после операций, выполненных по поводу разлитого перитонита, при благоприятном течении послеоперационного периода отмечается постепенное снижение активности эндотоксина в крови – (Рис. 3.5).



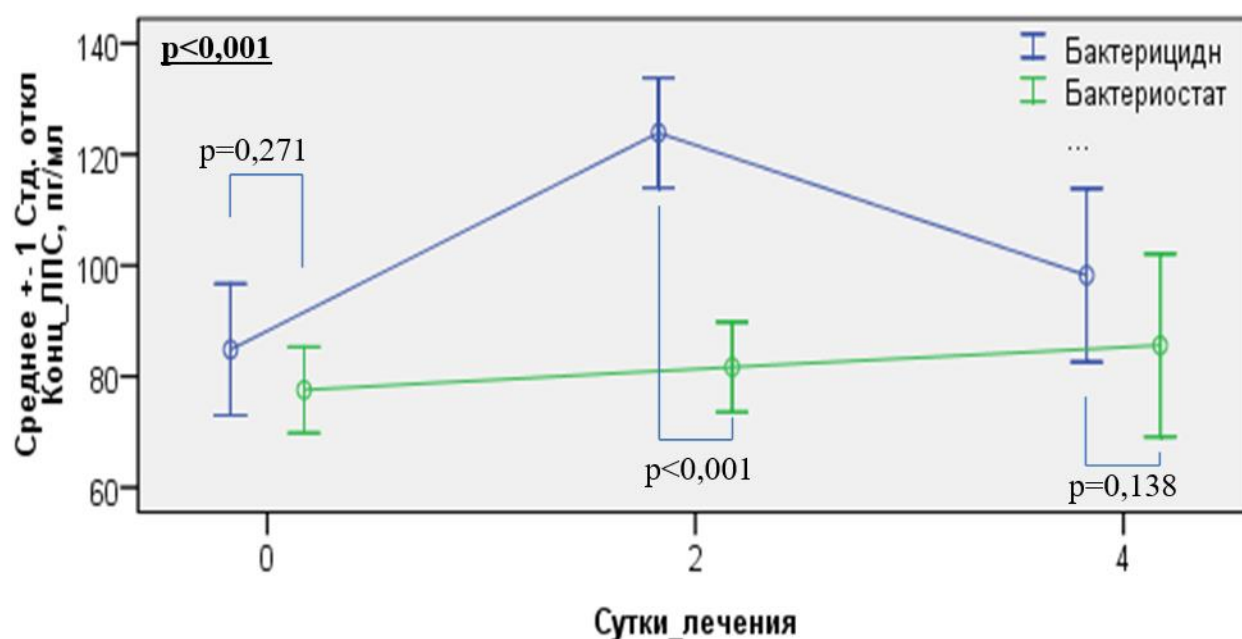
**Рисунок 3.5. - Динамика активности ЛПС в крови (ЕАА) при неосложненном течении послеоперационного периода.**

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. 3.6).



**Рисунок 3.6. - Динамика концентрации ЛПС в крови до, во время и после этапной санации при перитоните.**

Терапия антибиотиками с выраженным бактерицидным действием, сопровождается временным увеличением концентрации ЛПС в крови (Рис. 3.7).



**Рисунок 3.7. - Динамика концентрации ЛПС в крови при назначении антибиотиков бактерицидного и бактериостатического действия.**

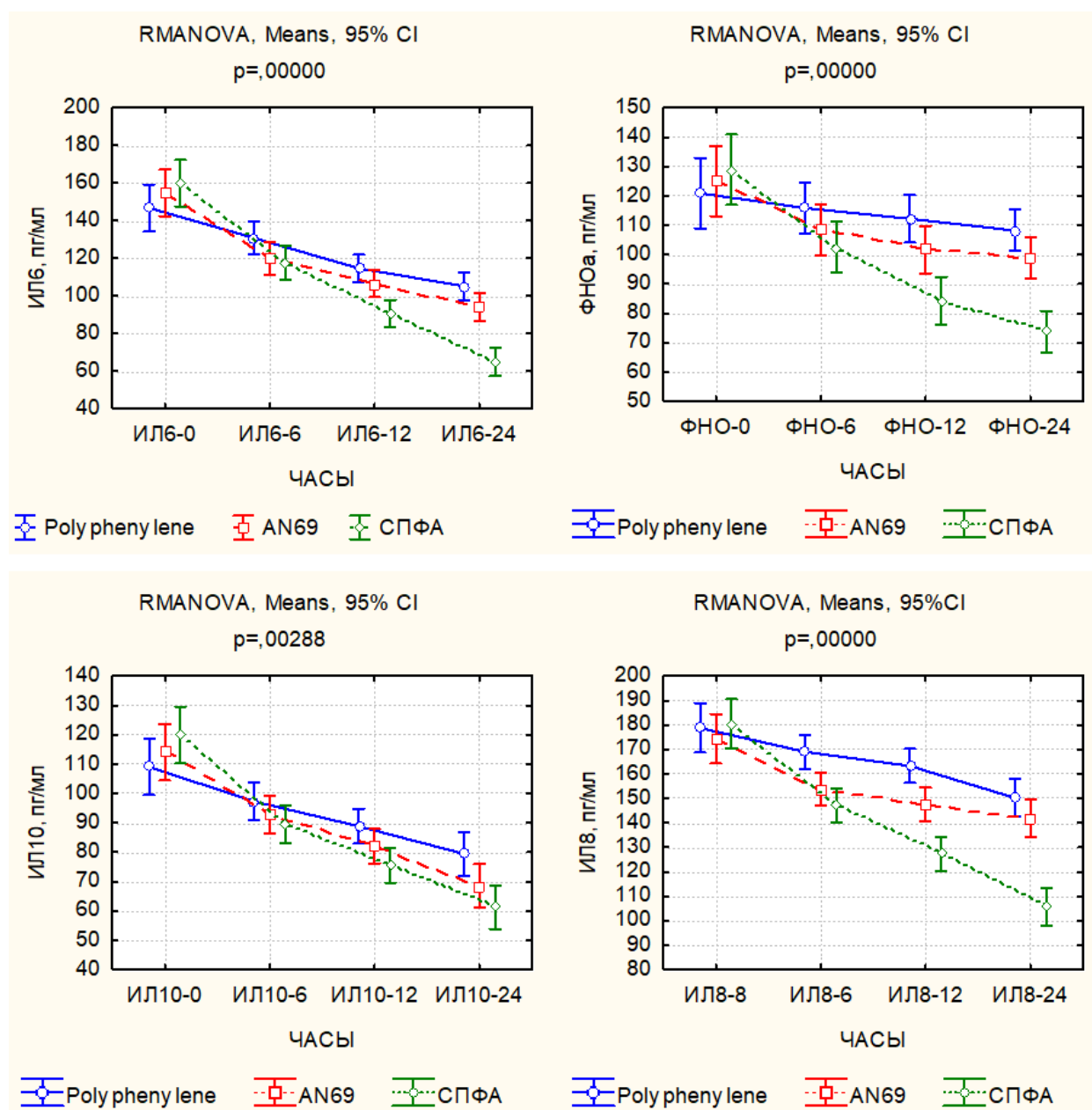
Таким образом, для больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями характерно развитие комплексных нарушений иммунитета, которое проявляется развитием системной воспалительной реакции и нарушением функции клеток нативного и адаптивного иммунитета, а также системной эндотоксинемии. Тяжесть этих нарушений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

### **3.3. Возможности сорбционно-фильтрационных методик в коррекции системной воспалительной реакции**

#### **3.3.1. 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. 3.8).

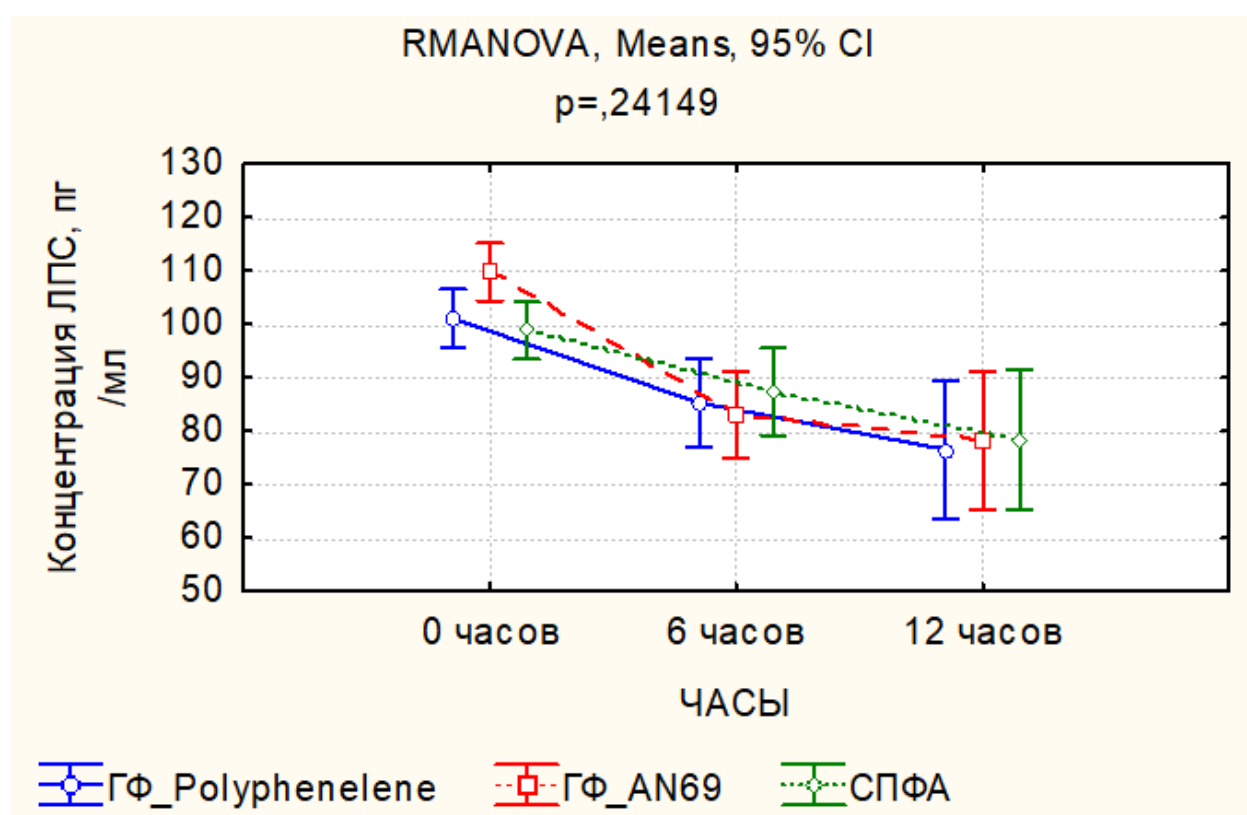
Однако, как видно из графика (Рис. 3.8), клиренс цитокинов от дозы ГФ имеет нелинейную зависимость. При повышении дозы с 25 до 35 мл/кг/час происходит значительное нарастание темпа снижения плазменной концентрации ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ . В то же время, дальнейшее повышение дозы уже не сопровождается подобным ростом эффективности. Перспективным направлением повышения эффективности снижения плазменных концентраций цитокинов является сочетание конвекционного массопереноса и сорбции. Некоторые мембраны, например AN69, обладают способностью сорбировать цитокины. Нами был проведен сравнительный анализ применения мембраны из полифенилена, AN69 и сочетанном применении ГФ на мембране из полифенилена и селективного сорбционного картриджа на основе ионообменной смолы – СПФА (Рис. 3.9).



**Рисунок 3.9. - Динамика концентрации цитокинов при применении несорбирующей и сорбирующей мембран, и при сочетанном применении гемофильтрации и сорбционного картриджа.**

Видно, что при применении ГФ за счет только конвекционного массопереноса удастся достичь значительного снижения основных цитокинов через 12–24 часа процедуры. Использование мембраны со способностью к сорбции (AN69) позволяет повысить эффективность процедуры и достичь более выраженного снижения концентрации. Однако сорбционная емкость мембраны невысока – она практически истощается за 6–12 часов процедуры. Дополнение же ГФ с использованием мембраны из полифенилена селективным

сорбционным картриджем, позволяет добиться выраженного снижения концентрации цитокинов. При этом высокая сорбционная емкость картриджа способствует эффективному удалению цитокинов и через 12–24 часа проведения процедуры. Это может быть полезно при отсутствии полного контроля за очагами инфекции и постоянном поступлении ЛПС и других медиаторов в системную циркуляцию. Установлено, что различные варианты ГФ способствуют небольшому, но статистически значимому снижению концентрации ЛПС в крови (Рис. 3.10).



**Рисунок 3.10 - Динамика концентрации липополисахарида при проведении различных вариантов гемофильтрации.**

В то же время, статистически значимых различий между вариантами ГФ мы не отметили. При применении ГФ на мембране AN69 в первые 6 часов наблюдается выраженное снижение концентрации ЛПС, однако при более длительном проведении процедуры сорбционная способность снижается и не отличается от несорбирующих мембран. Как было установлено, картридж

Mediasorb, который используется при проведении СПФА, не сорбирует ЛПС – различий со стандартной ГФ мы не отметили.

Большую вариабельность концентрации ЛПС через 12 часов процедуры мы можем объяснить тем фактом, что молекула эндотоксина не одинакова у разных грамотрицательных бактерий: длина полисахаридной цепи О-антигена может сильно отличаться. В связи с большой вариабельностью размера молекулы ЛПС эффективность ГФ в снижении уровня эндотоксинемии не постоянна: у некоторых больных мы не отметили значимой динамики концентрации. В связи с этим, перспективным подходом является применение высокоселективных сорбентов, которые, во-первых, обладают значительно большим потенциалом в снижении концентрации ЛПС, а во-вторых, удаляют молекулы ЛПС всех грамотрицательных бактерий, связываясь с консервативной частью молекулы.

### 3.3.2. Сорбция эндотоксина.

Сорбция эндотоксина закономерно приводила к снижению как концентрации (Рис. 3.11), так и активности (ЕАА – endotoxin activity assay) ЛПС (Рис. 3.12) в крови. В основной группе измерения проводились до первой и после 2 сорбций; в группе сравнения измерения сделаны на момент включения в исследование, а также на второй день лечения.

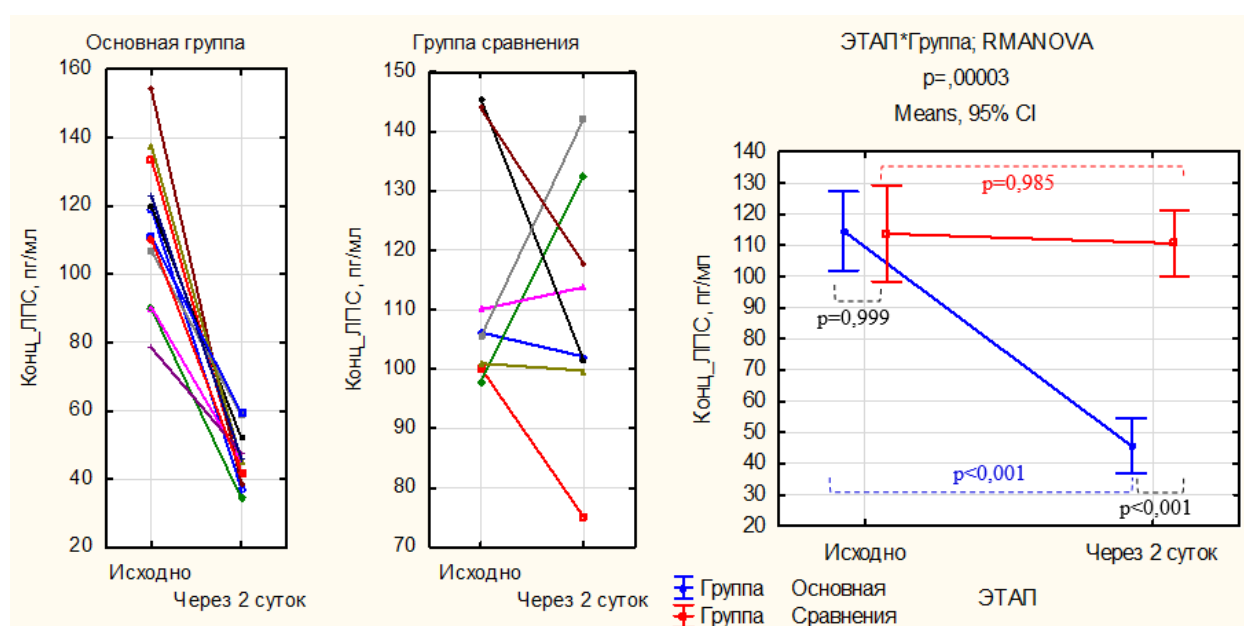
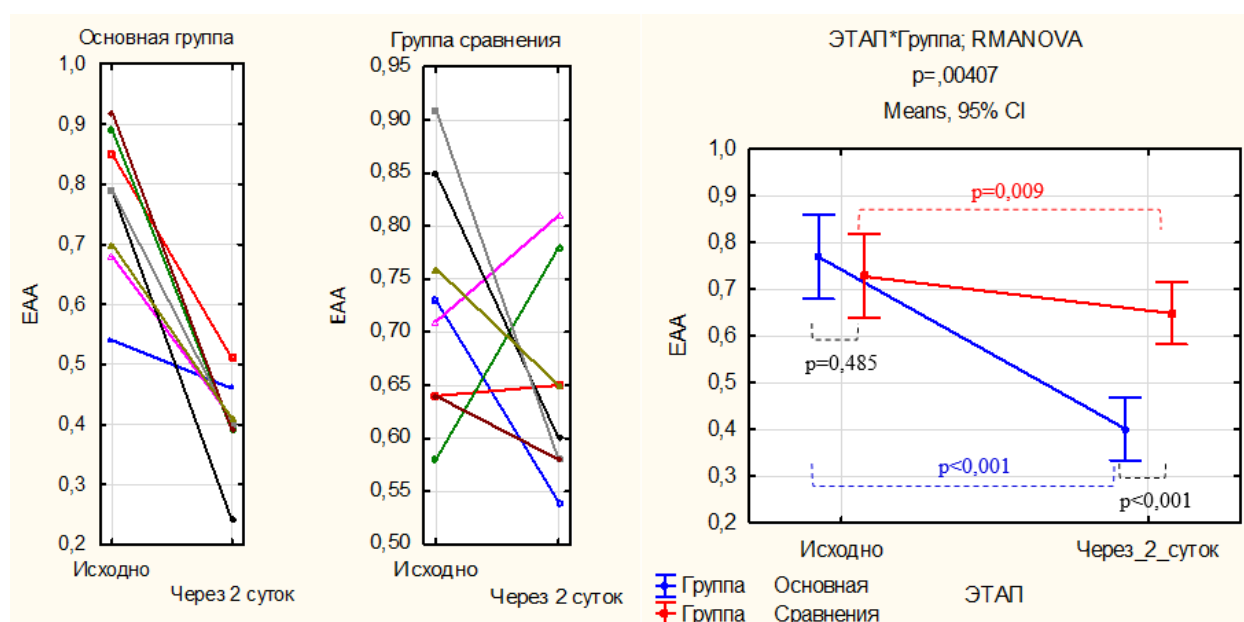


Рисунок 3.11 - Динамика концентрации ЛПС в крови.

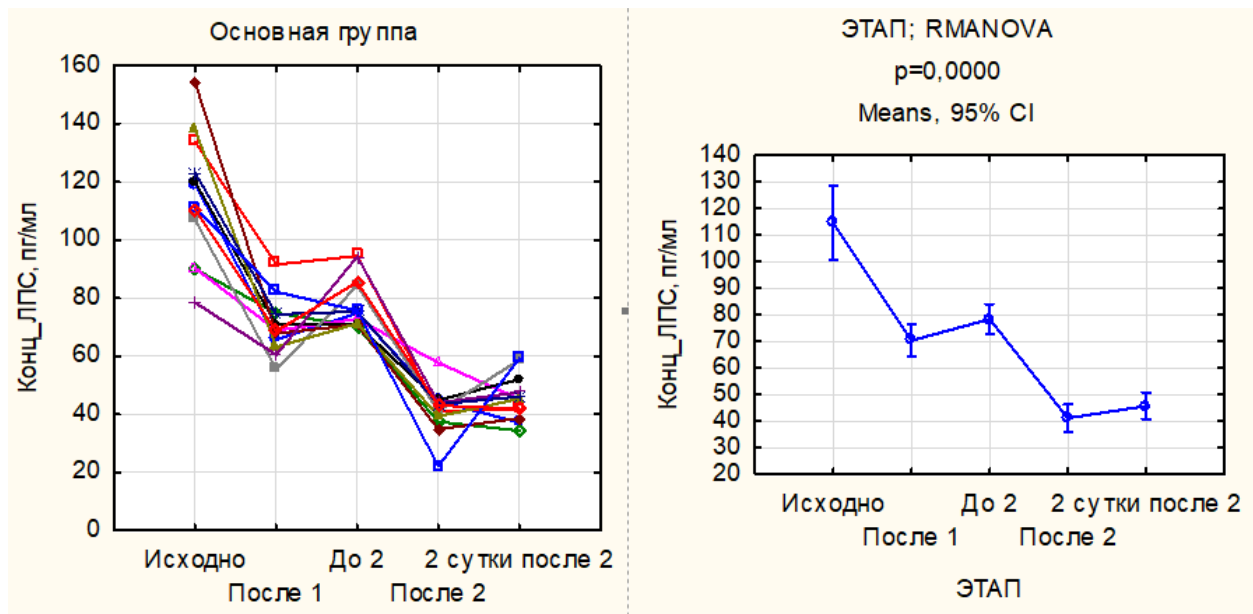
У больных группы сравнения динамика концентрации ЛПС в крови зависела от многих факторов: течения послеоперационного периода (гладкое или с развитием осложнений), общей динамики активности инфекционного процесса на фоне терапии, применения различных вариантов ГФ при наличии показаний. В итоге, на вторые сутки, в целом, не было достигнуто снижения концентрации ЛПС. В то же время, у всех больных основной группы в результате сорбции было достигнуто выраженное снижение концентрации ЛПС.



**Рисунок 3.12 - Динамика активности ЛПС в крови.**

Динамика активности ЛПС в крови в целом повторяла динамику концентрации, с той разницей, что на фоне терапии у больных группы сравнения было достигнуто небольшое, но статистически значимое снижение активности ЛПС в крови. Этот факт свидетельствует в пользу того, что показатели исследований на активность и концентрацию ЛПС не тождественны по клинической значимости (см. раздел 3.4. – прогностическая значимость).

Динамика снижения концентрации ЛПС у больных основной группы свидетельствует о необходимости применения минимум двух процедур. При этом у ряда больных мы отмечали выраженный подъем концентрации ЛПС на следующие сутки после сорбции (Рис. 3.13).



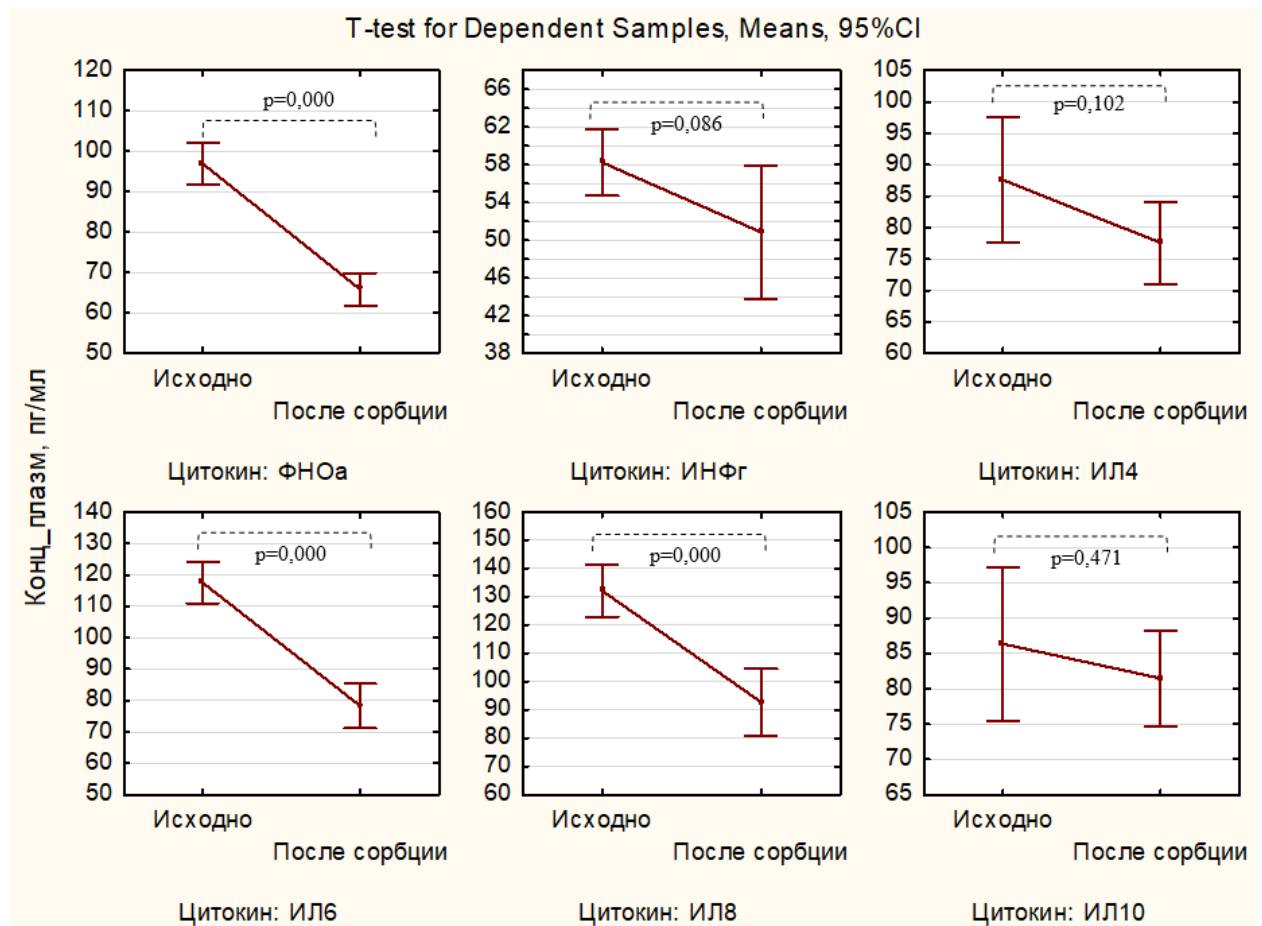
**Рисунок 3.13. - Динамика концентрации ЛПС в крови у больных основной группы.**

Особенностью этой процедуры является то, что каждая процедура ЛПС-адсорбции сопровождалась выраженным снижением концентрации ЛПС в крови. К моменту начала второй процедуры концентрация ЛПС выросла незначительно. Обращает на себя внимание, тот факт, что для достижения значительного снижения концентрации ЛПС в крови потребовалось проведение двух процедур у подавляющего большинства больных. В группе сравнения, где ЛПС-адсорбция не применялась, на фоне терапии также отмечалось постепенное снижение концентрации ЛПС в крови, однако динамика значительно отличалась от основной группы.

Снижение концентрации и активности ЛПС в крови в результате сорбции сопровождалось снижением концентрации провоспалительных цитокинов – ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, при этом концентрация ИФН- $\gamma$  снизилась не столь выражено. Концентрация ИЛ-10 изменилась незначительно (Рис. 3.14).

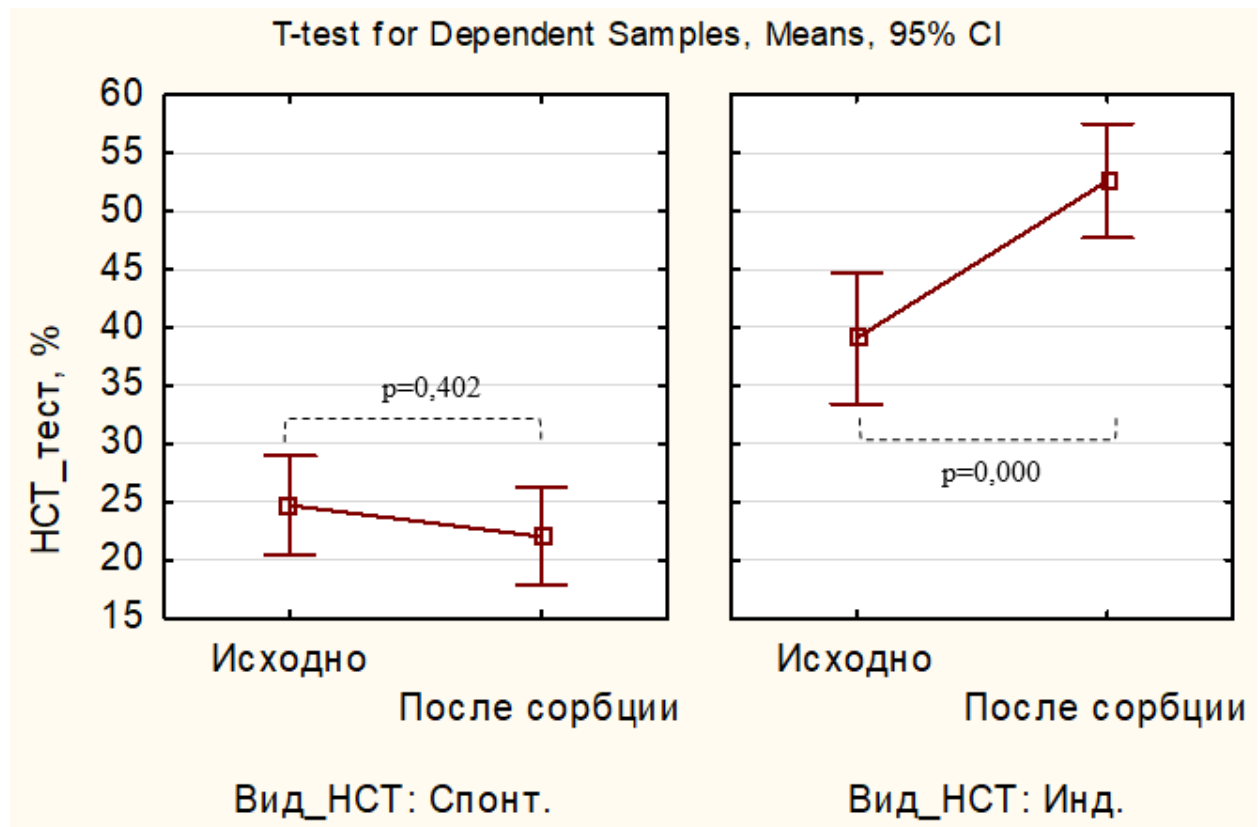
Таким образом, можно говорить о способности сорбции ЛПС опосредованно снижать активность системной воспалительной реакции.





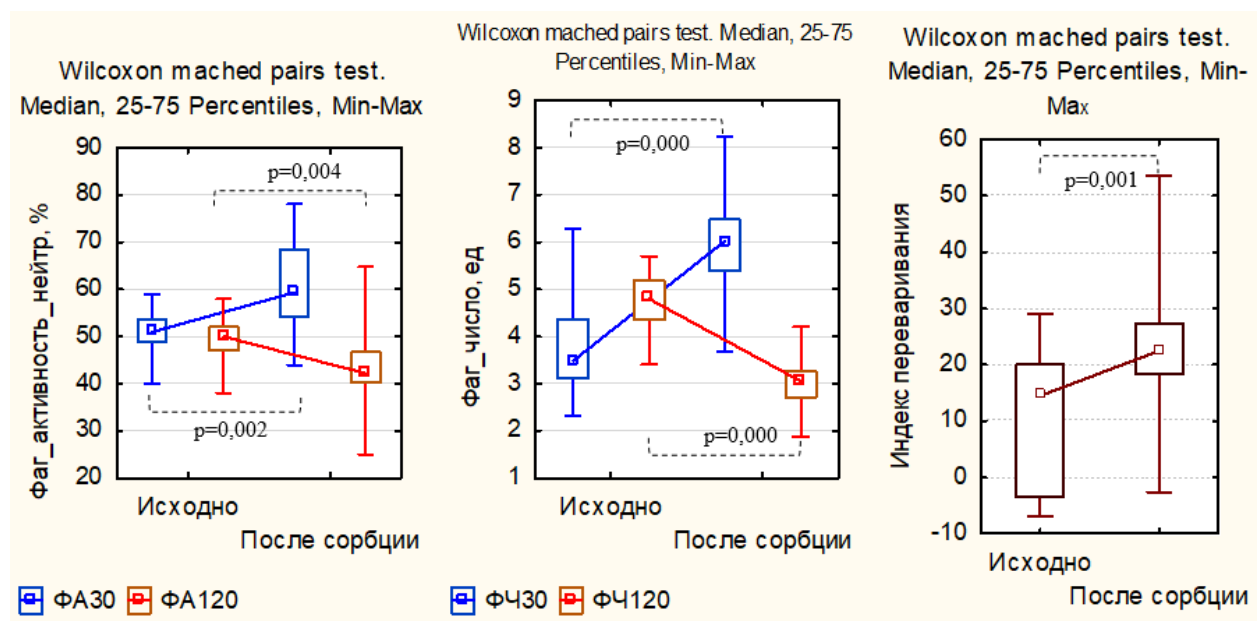
**Рисунок 3.14 - Динамика концентрации цитокинов после сорбции ЛПС.**

Сорбция ЛПС также способствовала росту бактерицидной (Рис. 3.15) и фагоцитарной (Рис. 3.16) активности нейтрофилов.



**Рисунок 3.15. - Динамика бактерицидной активности нейтрофилов**

Мы не отметили изменений в количестве нейтрофилов крови. Тем не менее, в результате сорбции ЛПС значительно выросла их индуцированная бактерицидность, на фоне незначительного снижения спонтанной. Таким образом, функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов увеличился.

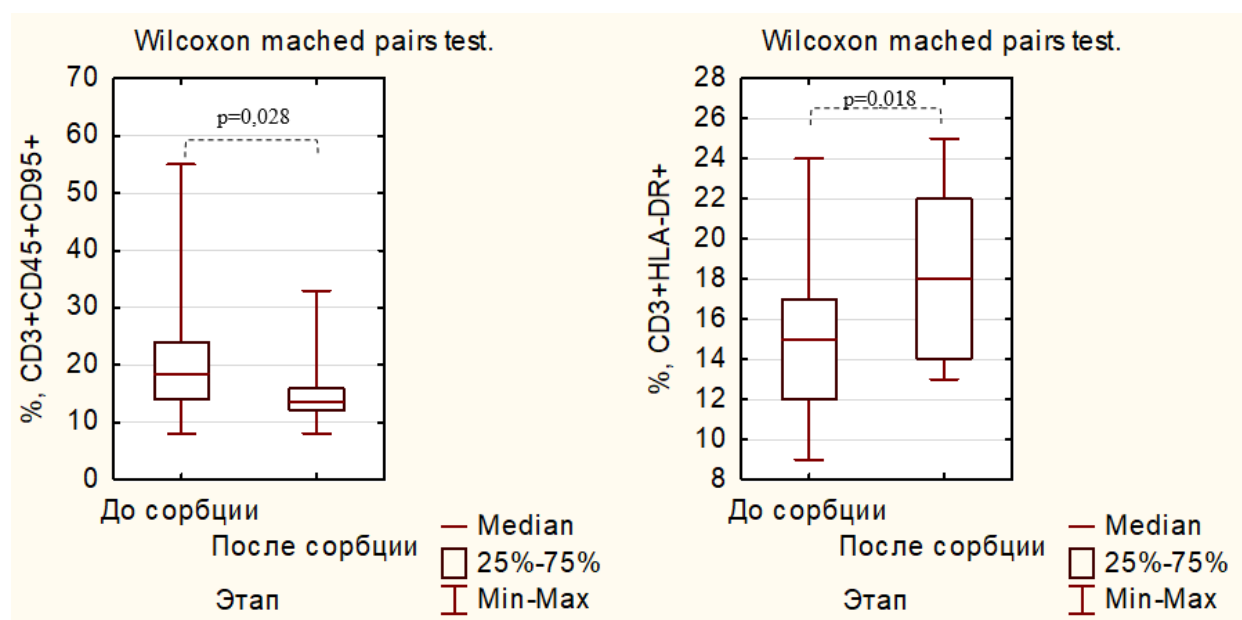


**Рисунок 3.16. - Динамика фагоцитарной активности нейтрофилов.**

Фагоцитарная активность нейтрофилов после сорбции ЛПС также выросла: значительно увеличилась доля клеток, вступивших в фагоцитоз, и количество захваченных единиц через 30 минут инкубирования.

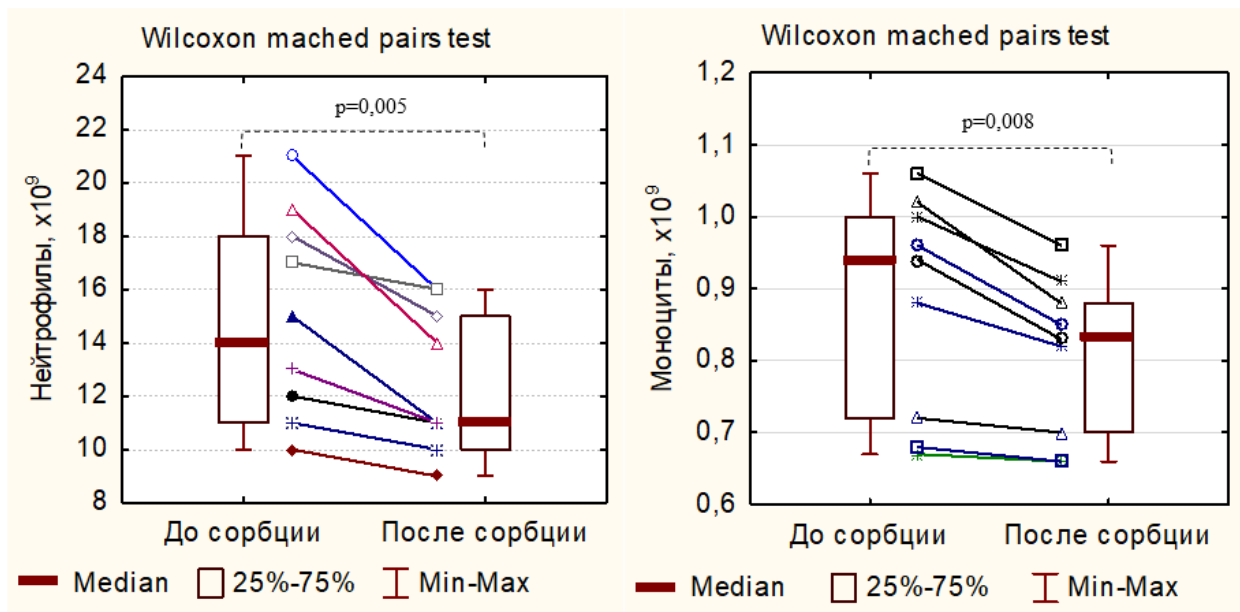
Через два часа инкубирования увеличилось количество клеток, завершивших фагоцитоз, в результате ИП значительно вырос.

Существенных изменений субпопуляционного состава лимфоцитов мы также не отметили. Однако у пациентов после ЛПС сорбции происходило снижение доли клеток, экспрессирующих молекулу CD95 – рецептор Fas-сигнальной трансдукции апоптоза, и рост доли CD3-клеток, экспрессирующих HLA-DR (Рис. 3.17).



**Рисунок 3.17. - Динамика рецептора CD95 и HLA-DR на CD3-клетках.**

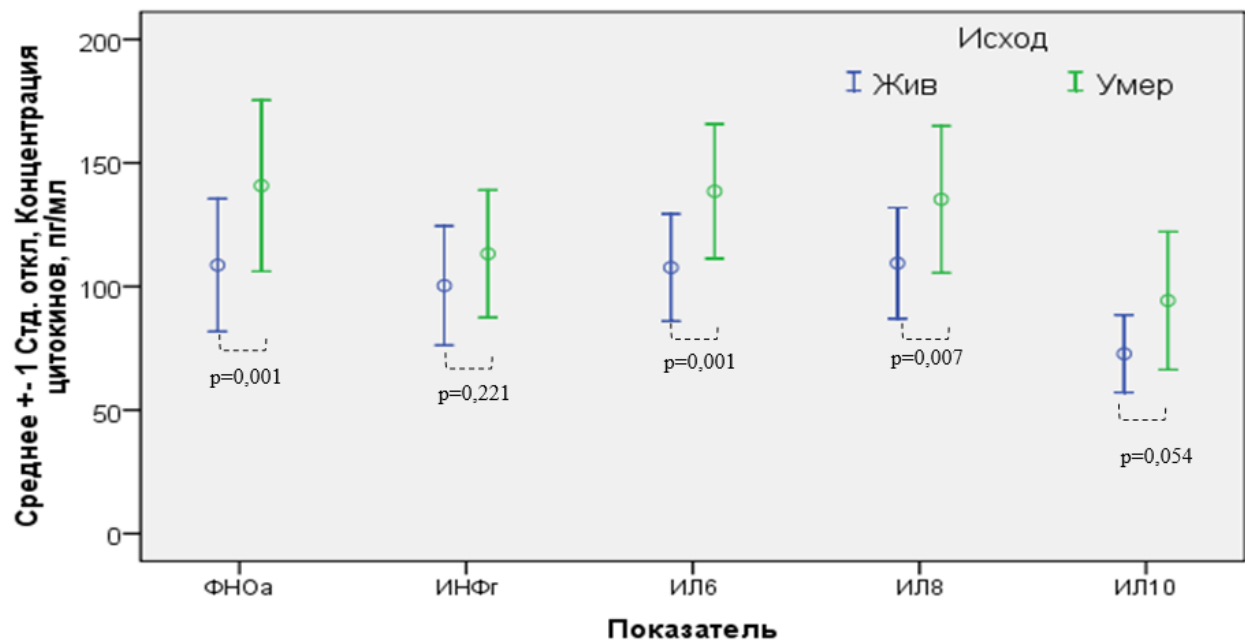
Помимо этого, мы установили, что у всех больных непосредственно после процедуры адсорбции ЛПС происходило снижение количества нейтрофилов и моноцитов. Такая однонаправленная динамика у всех пациентов дает основание полагать, что данные клетки задерживаются в экстракорпоральном картридже. При этом динамика была статистически значима (Рис. 3.18).



**Рисунок 3.18. - Динамика количества нейтрофилов и моноцитов у больных до и после сорбции ЛПС.**

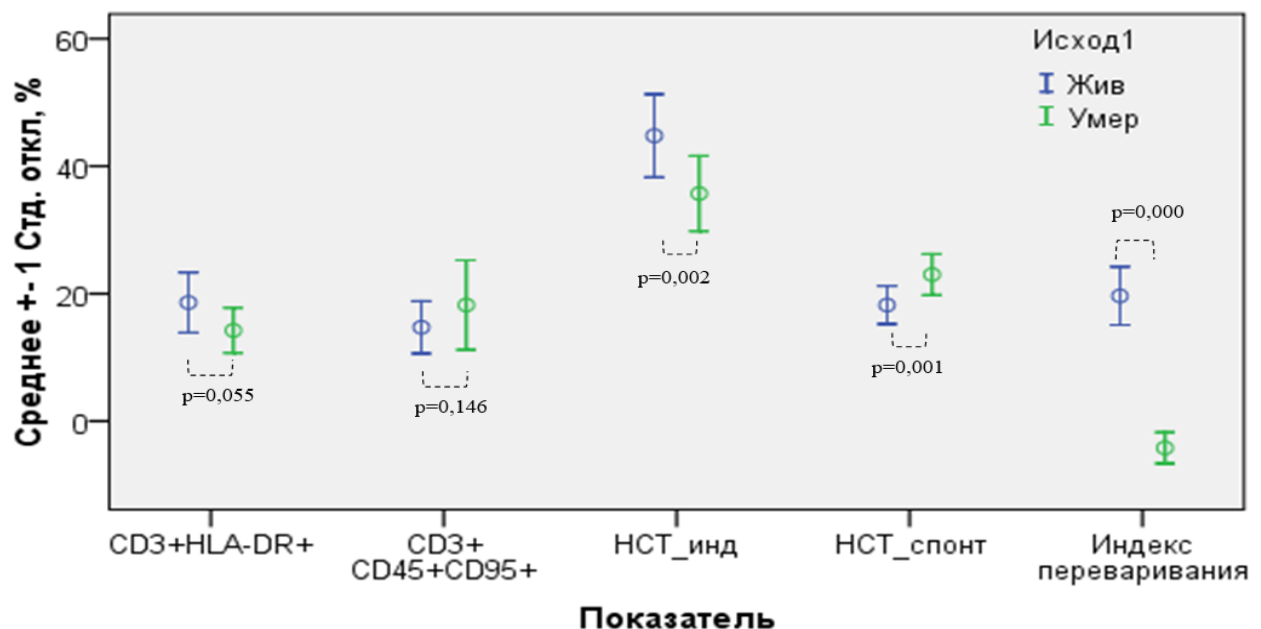
### **3.4. Прогностическое значение иммунных показателей при гнойно-септических осложнениях различной степени тяжести.**

Для оценки прогностической значимости, на первом этапе мы сравнили основные показатели у выживших и умерших больных: концентрации цитокинов (Рис. 3.19), доли HLA-DR-позитивных CD3-клеток, доли CD3-клеток, экспрессирующих молекулу-индуктор апоптоза; показатели бактерицидной и фагоцитарной активности нейтрофилов (Рис. 3.20), показатели тяжести эндотоксинемии (Рис. 3.21).



**Рисунок 3.19. - Различия в концентрации цитокинов у выживших и умерших больных.**

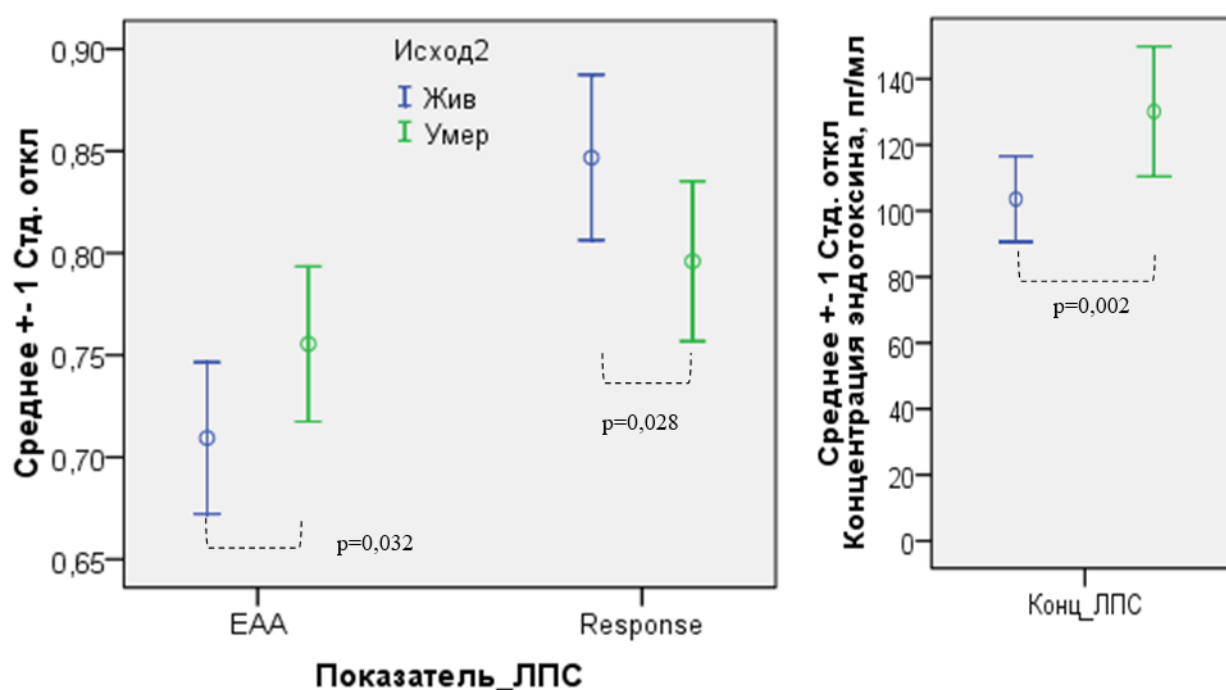
Из рисунка видно, что и выжившим, и умершим больным свойственен повышенный уровень цитокинов. У выживших больных концентрации были несколько ниже. При этом значимые различия были отмечены в концентрациях ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8.



**Рисунок 3.20. Различия в экспрессии HLA-DR и CD95 на CD3-клетках и показателях бактерицидной и фагоцитарной активности нейтрофилов у выживших и умерших больных.**

Различия в экспрессии молекул HLA-DR и CD95 у выживших и умерших больных различались, но отличия не достигли необходимого уровня статистической значимости. При этом показатели фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов значительно различались.

У умерших впоследствии больных уровень эндотоксиновой нагрузки был выше, чем у выживших больных (Рис. 3.21). Это свидетельствует в пользу того, что тяжелая эндотоксинемия в обязательном порядке подлежит коррекции.



**Рисунок 3.21. - Различия в активности, концентрации эндотоксина и показателя responsey выживших и умерших больных.**

На втором этапе исследования мы проанализировали информативность лабораторных критериев (площадь под кривой «чувствительность – 1-специфичность – area under curve – AUC), уровень статистической значимости, пороговое значение параметра. Кроме этого определяли относительный риск смертельного исхода при показателях каждого параметра ниже порогового значения, а также чувствительность и специфичность данного теста – Таблица 3.1.

**Таблица 3.1.**

### Информативность лабораторных критериев

Показатель	AUC	p	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Относительный риск (95% ДИ)
ФНО $\alpha$	0,768	0,002	128 пг/мл	0,765	0,778	3,1 (1,56–6,1)
ИФН- $\gamma$	0,662	0,186	-	-	-	-
ИЛ-6	0,789	0,006	117 пг/мл	0,727	0,64	2 (1,07–3,82)
ИЛ-8	0,756	0,015	119 пг/мл	0,727	0,68	2,3 (1,16–4,47)
ИЛ-10	0,763	0,022	86 пг/мл	0,778	0,826	4,1 (1,62–11,45)
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup>	0,759	0,101	-	-	-	-
CD3 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup>	0,653	0,271	-	-	-	-
НСТ спонтанный	0,814	0,01	21%	0,8	0,714	2,7 (1,11–6,67)
НСТ индуцированный	0,861	0,003	38%	0,929	0,5	2 (1,07–3,81)
Индекс переваривания	0,91	0,002	-0,7%	0,9	0,85	13,6 (2,03–29,45)
ЕАА	0,817	0,039	0,734	0,833	0,8	4,2 (1,15–15,14)
Response	0,792	0,058	-	-	-	-
Концентрация ЛПС	0,967	0,02	119 пг/мл	0,833	0,8	5,3 (1,37-20,13)

Как видно из таблицы 3.1, уровень цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 может служить диагностическим тестом. Уровень ИЛ-10 хоть и обладает достаточной

прогностической ценностью, различия концентрации у выживших и умерших пациентов не достигли необходимого уровня статистической значимости (Рис. 3.19), несмотря на то что у умерших впоследствии пациентов уровень был выше. Диагностическую ценность этого параметра, по нашему мнению, снижает тот факт, что продукция ИЛ-10 значительно снижается у пациентов в крайне тяжелом состоянии (Таблица 3.1).

Также следует отметить, что несмотря на информативность уровня цитокинов, как прогностического параметра исхода лечения гнойно-септических заболеваний, активность продукции цитокинов и, соответственно, их концентрация в крови, подвержены значительной вариабельности. Кроме этого, существуют различные изоформы цитокинов и компонентов их рецепторного комплекса, синтезируемых за счет альтернативного сплайсинга, которые, возможно, имеют патогенетическое значение. В связи с этим для оценки эффективности терапии необходимо выявить пиковое («наихудшее») значение и оценивать концентрацию в динамике.

Поскольку цитокины, как прогностический критерий имеют некоторые ограничения, мы оценили информативность других параметров. Значительной прогностической ценностью обладают показатели функции нейтрофилов – результаты спонтанного и индуцированного НСТ-теста, а также ИП. Выраженные отклонения этих показателей от нормы при тяжелых гнойно-септических осложнениях значительно увеличивает риск летального исхода.

Тяжелая эндотоксинемия не только ухудшает состояние пациента, но и является значимым фактором риска летального исхода.

Как мы установили, показатели концентрации и активности ЛПС связаны не напрямую: имеется умеренная отрицательная связь –  $r = 0,675$ ,  $p = 0,004$ . По мере роста концентрации ЛПС увеличивается и его активность, которую косвенно отражает показатель ЕАА. Однако ЕАА в значительной степени зависит от состояния нейтрофилов, которое выражается показателем «response». При этом связь с ЕАА отрицательная –  $r = -0,586$ ,  $p = 0,017$ , то есть при увеличении концентрации ЛПС способность нейтрофилов продуцировать



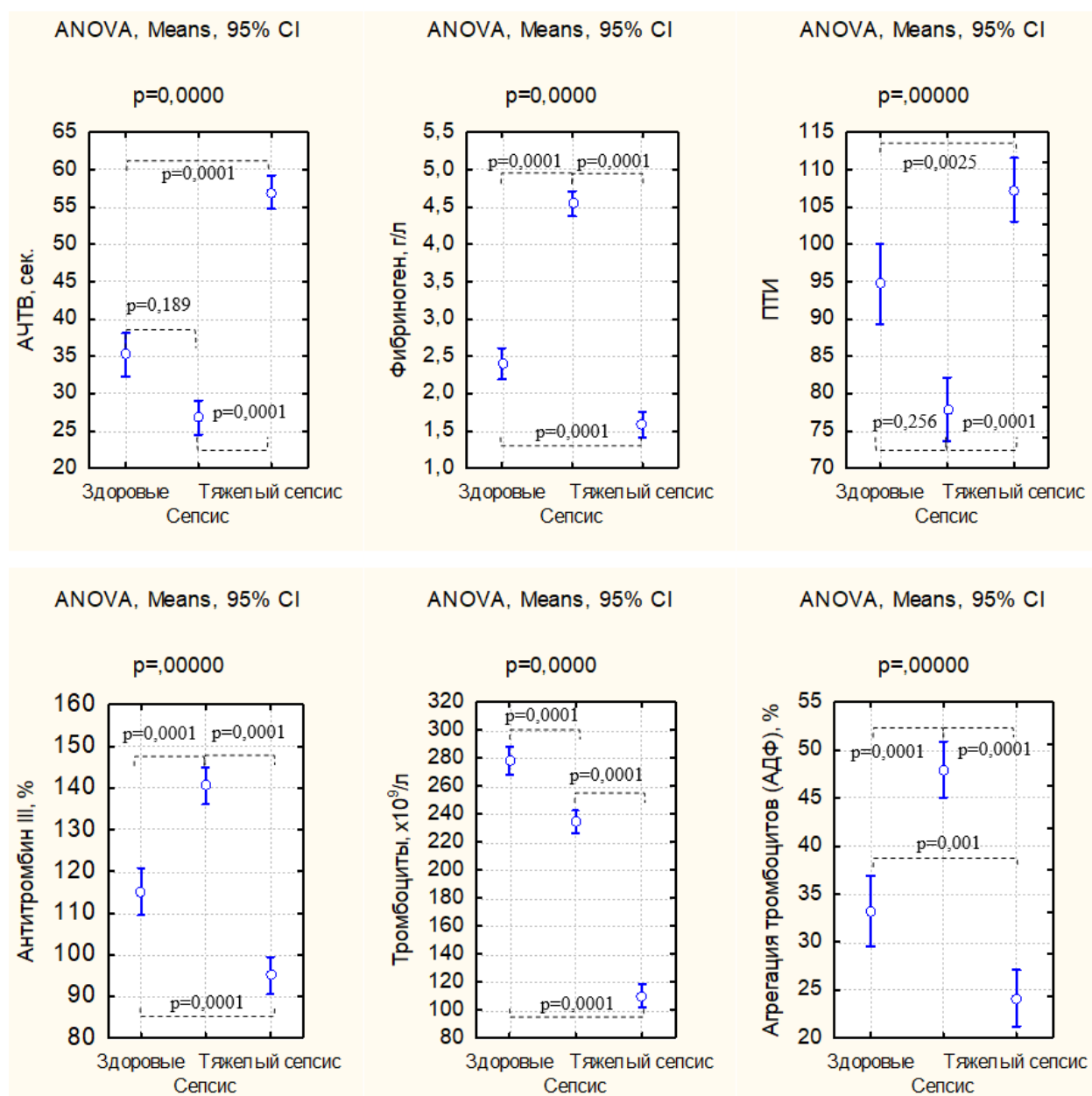
кислородные радикалы снижается. Этот факт также подтверждается нашими исследования (Рис. 3.21), а также наличием умеренной отрицательной связи *response*и концентрации ЛПС –  $r = -0,87$ ,  $p < 0,0001$ . По мере прогрессирования тяжести эндотоксинемии, показатель ЕАА может не совсем адекватно отражать тяжесть эндотоксиновой нагрузки, таким образом, эти параметры не заменяют, а дополняют друг друга.

## **ГЛАВА 4. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ.**

Нарушения гемостаза и развивающийся на этом фоне синдром ДВС является неотъемлемым компонентом СПОН, нарушая тканевой метаболизм и способствуя прогрессированию гипоксии. Комплексная оценка состояния звеньев гемостаза и физиологического резерва компенсаторных возможностей, а также своевременная патогенетически обусловлена терапия развившихся нарушений, могут значительно повысить эффективность терапии.

### **4.1. Общие закономерности нарушений гемостаза у больных с гнойно-септическими осложнениями на разных стадиях процесса.**

Мы сравнили основные показатели гемостаза у здоровых добровольцев и больных сепсисом, развившимся в результате гнойно-септических осложнений заболеваний органов брюшной полости и тяжелым сепсисом (сепсисом, осложненным СПОН) – (Рис. 4.1).



**Рисунок 4.1. -Различия показателей гемостаза у здоровых людей, при сепсисе и тяжелом сепсисе.**

У больных сепсисом на момент поступления изменения соответствовали значительному увеличению потенциала свертывания крови за счет плазменных звена как внутреннего, так и внешнего путей: снижение АЧТВ и протромбинового индекса (ПТИ), повышение уровня фибриногена. Активация свертывающей системы сопровождалась ответной активацией противосвертывающей системы, мы отметили повышение содержания антитромбина III. В результате снижение АЧТВ и ПТИ оставалось в пределах нормы у большинства пациентов. Содержание тромбоцитов было несколько снижено по сравнению со здоровыми добровольцами, тем не менее оставалось

в пределах нормальных значений. При этом агрегационная активность тромбоцитов была повышена.

При развитии полиорганной недостаточности у больных происходило прогрессирование синдрома ДВС, истощение компенсаторных механизмов и развитие коагулопатии потребления: удлинение АЧТВ, увеличение ПТИ; уменьшение уровня фибриногена и тромбоцитов, значительное снижение их агрегационной способности.

#### **4.2. Морфофункциональное состояние тромбоцитов.**

Тромбоциты периферической крови являются ключевым компонентом системы гемостаза, поскольку они не только участвуют в формировании первичного тромбоцитарного агрегата, но и стимулируют реакции плазменного свёртывания. При этом важно оценивать не только количественный показатель, но и качественный состав. Структурные изменения этих клеток косвенно отражают их функциональное состояние.

Мы детально проанализировали морфофункциональные свойства тромбоцитов у здоровых людей и больных с гнойно-септическими осложнениями на разных стадиях процесса с помощью компьютерной цитоморфометрии и соотнесли морфофункциональные типы тромбоцитов с их фазово-интерференционными портретами (Рис. 4.2).

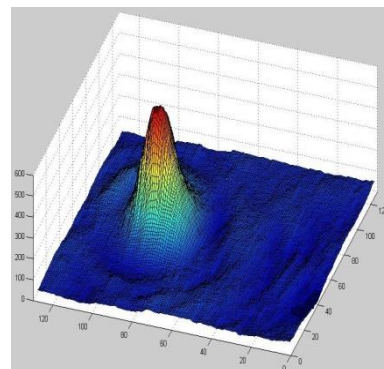
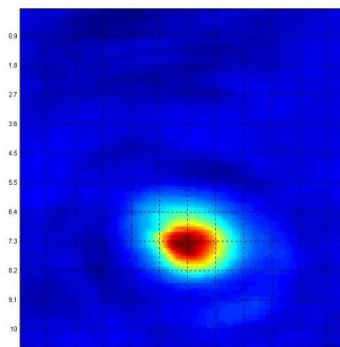
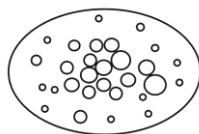
Тип

Схема

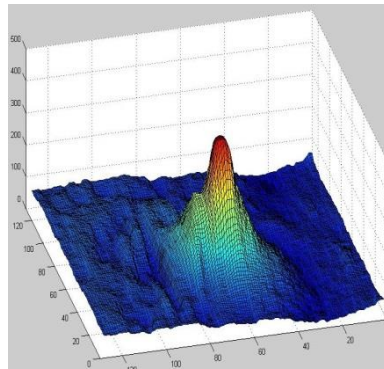
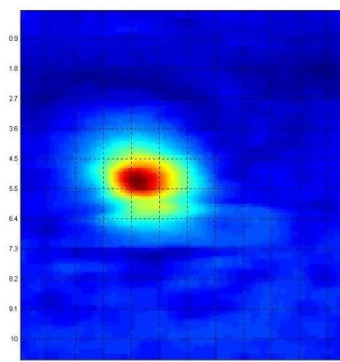
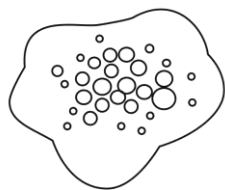
Топограмма

3D реконструкция

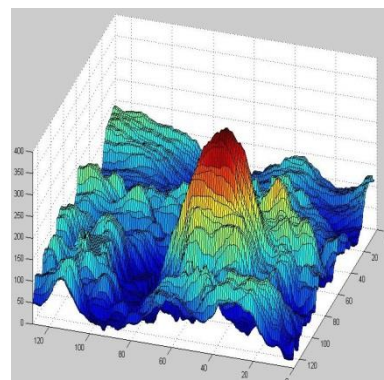
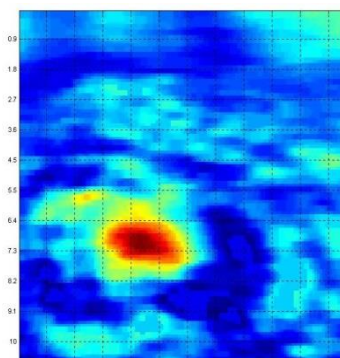
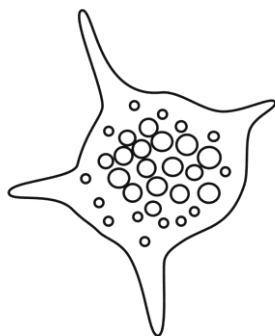
I



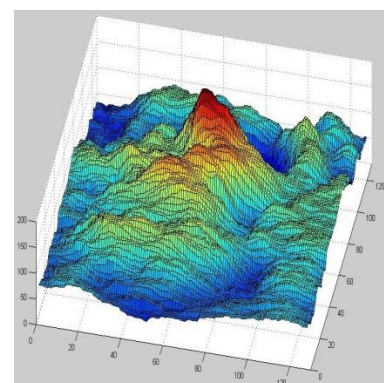
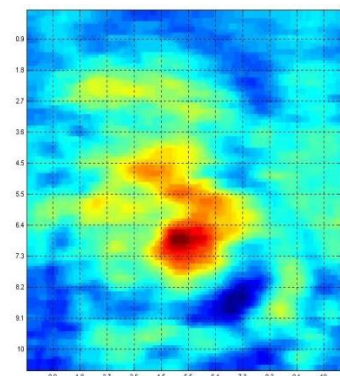
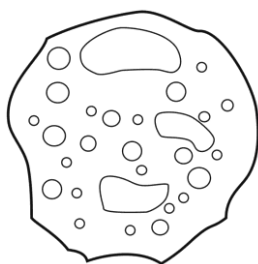
II



III



IV



**Рисунок 4.2. - Морфофункциональные типы живых тромбоцитов периферической крови и их фазово-интерференционные портреты.**

Параметры фазового изображения содержат информацию не только о пространственно-объемных характеристиках, но и ее оптических свойствах, в частности, внутриклеточной анизотропии.

Величина показателя преломления, измеряемая в каждой точке цитообъекта, непосредственно зависит от химического состава, агрегатного состояния внутриклеточного вещества, наличия или отсутствия органелл и включений.

Изменение любого из указанных условий находит отражение в характерных локальных трансформациях фазового изображения клетки. Таким образом, можно оценить функциональное состояние клетки.

Было установлено, что популяция тромбоцитов весьма изменчива при разных процессах. На основе изучения структуры клеток – их формы, рельефа поверхности, наличия псевдоподий, мы выделили 4 морфологических типа живых тромбоцитов, характеризующих ту или иную степень их активации.

Тромбоциты I типа представлены плоскими, округлыми клетками с гладкой или складчатой поверхностью. К данному типу относятся клетки, находящиеся в состоянии функционального покоя.

Ко II морфологическому типу были отнесены клетки округлой или неправильной формы с гладкой или складчатой поверхностью и отростками-псевдоподиями меньше диаметра клетки, являющимися выростами поверхностной мембраны.

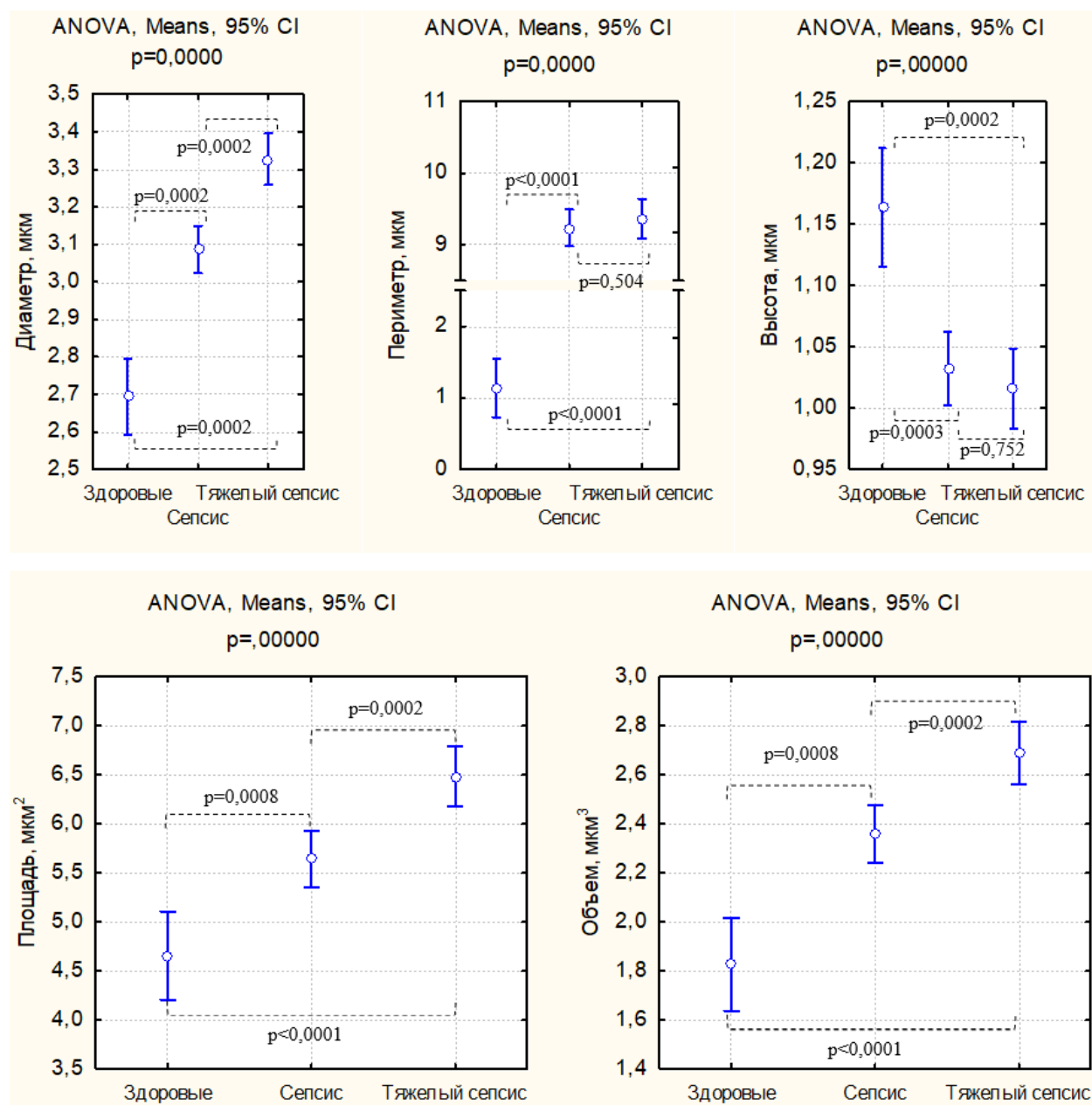
Тромбоциты III типа представлены плоскими дискоцитами или клетками неправильной формы, имеющими отростки больше диаметра клетки.

Тромбоциты II – III типов, отличающиеся появлением отростков различного числа и длины, а также изменением их формы, связанной с перестройкой цитоскелета и структуры грануломера, проявляют внешние признаки функциональной активности.

Тромбоциты неправильной формы с неровной бугристой поверхностью, большим количеством отростков различной длины и многочисленными

вакуолями были отнесены к IV морфологическому типу - дегенеративно-измененным клеткам, исчерпавшим свой функциональный потенциал.

Различия морфометрических показателей живых тромбоцитов периферической крови у здоровых людей и больных с сепсисом и тяжелым сепсисом, представлены на рис. 4.3.



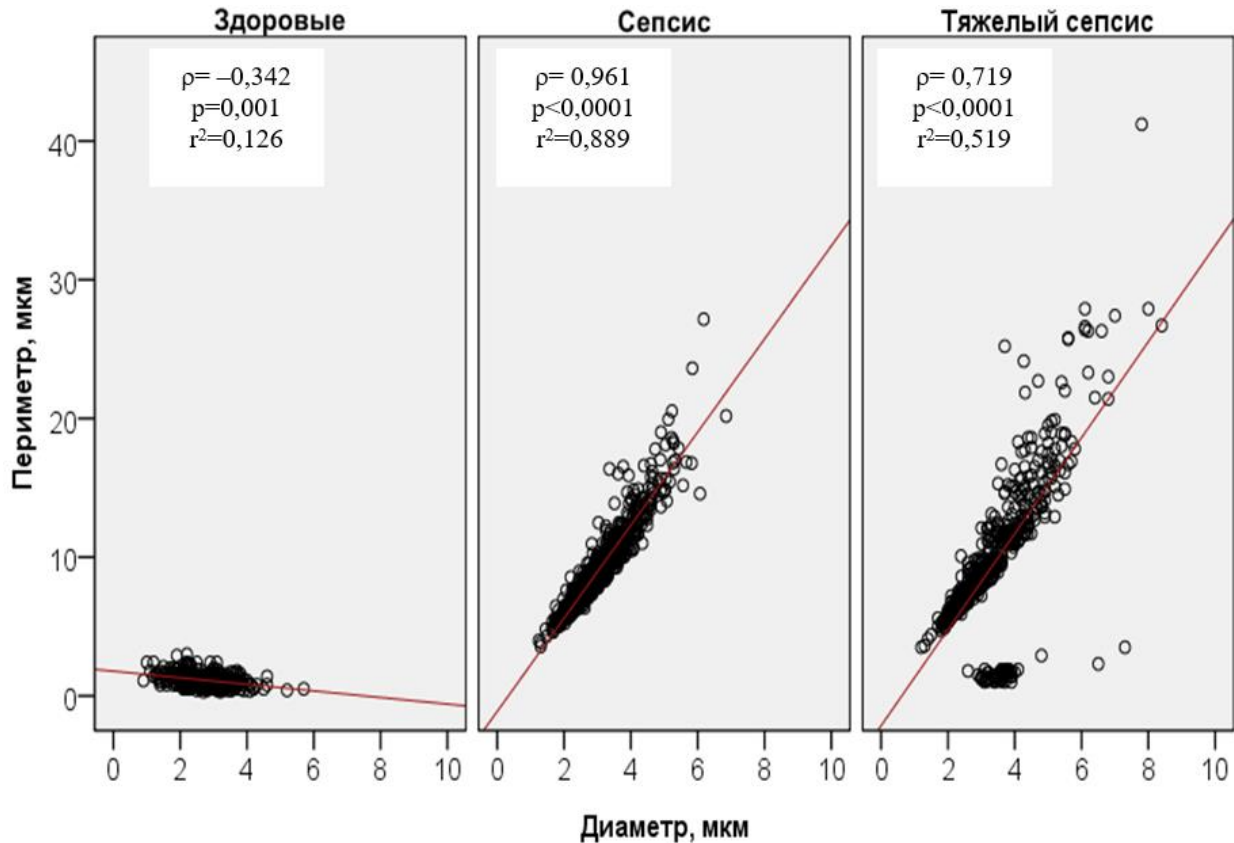
**Рисунок 4.3. - Морфометрические показатели тромбоцитов у здоровых людей, при сепсисе и тяжелом сепсисе.**

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.

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 (Рис. 4.4).

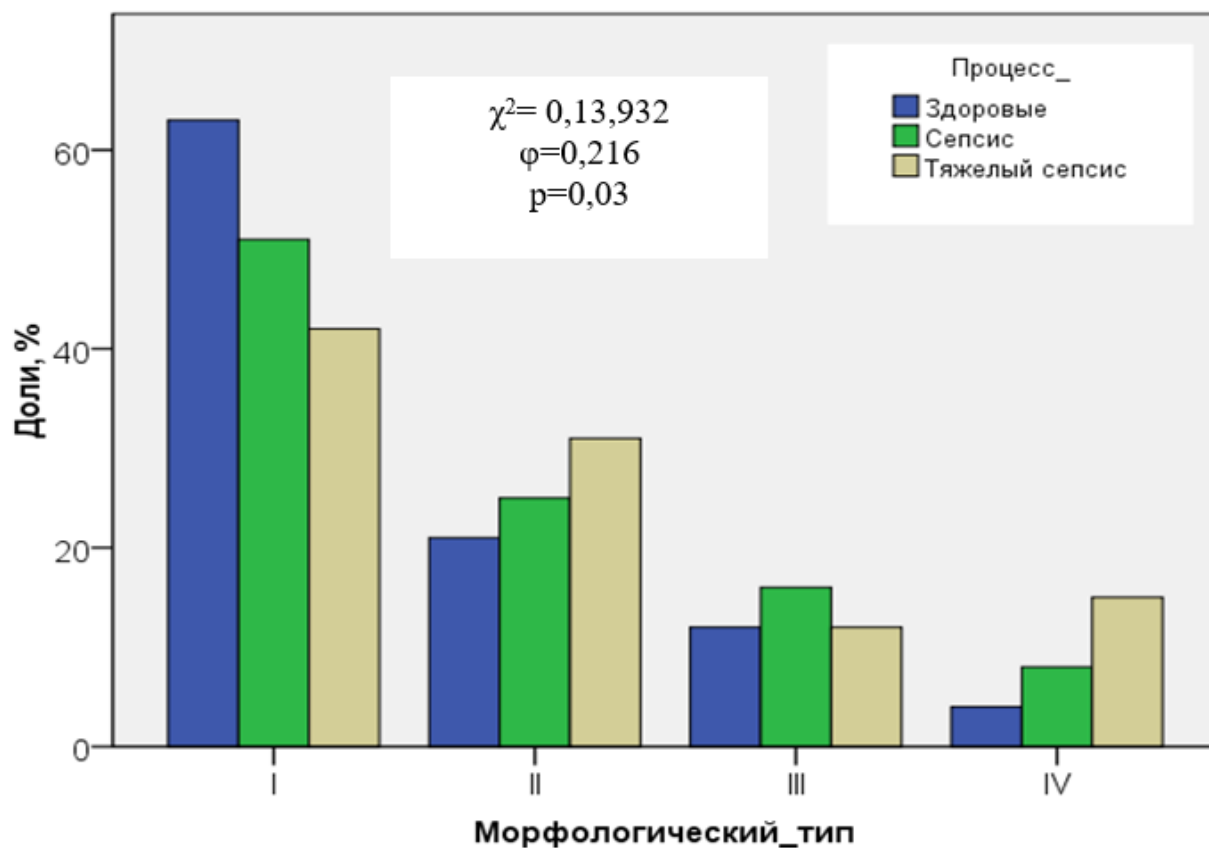
При развитии полиорганной недостаточности сохраняются характерные для сепсиса изменения, однако, появляется группа больших клеток с низкой вариабельностью показателя «периметр» (Рис. 4.4).



**Рисунок 4.4. - Зависимость периметра и диаметра тромбоцитов у здоровых людей, при сепсисе и тяжелом сепсисе.**

Обобщение данных на рис. 4.3 и 4.4 представлено на рис.4.5.





**Рисунок 4.5. - Распределение типов клеток по морфологическим типам у здоровых и больных с сепсисом.**

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 неактивированных 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.

Течение нарушений гемостаза, в частности синдрома ДВС, имеет тесную связь с патогенезом сепсиса и системной воспалительной реакции. Воспалительные медиаторы и бактериальные токсины не только инициируют каскад коагуляционных реакций, но и активируют фибринолитическую систему. Тем не менее у большинства больных сепсисом, не отягощенным полиорганной недостаточностью, показатели АЧТВ и ПТИ были в пределах нормальных значений. В то же время, на фоне умеренного снижения количества тромбоцитов и изменения их морфометрических показателей, значительно возрастает их агрегационная способность.

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).

При изучении морфометрии тромбоцитов мы отметили бóльшую неоднородность популяционного состава клеток, чем при неосложненном сепсисе. Поскольку оптические характеристики клеток зависят от состояния их внутриклеточной среды, можно заключить, что на фоне высокого уровня секреторной активности тромбоцитов при сепсисе, при дальнейшем тяжелом течении генерализованного инфекционного процесса, происходит истощение функционального потенциала клеток, опустошение гранул и значительный рост доли дегенеративно измененных клеток.

Данное состояние отягощается тромбоцитопенией, значительным снижением агрегационной способности тромбоцитов, снижением

концентрации. В результате у больных с полиорганной недостаточностью развивается характерная клиническая картина тяжелого проявления синдрома ДВС.

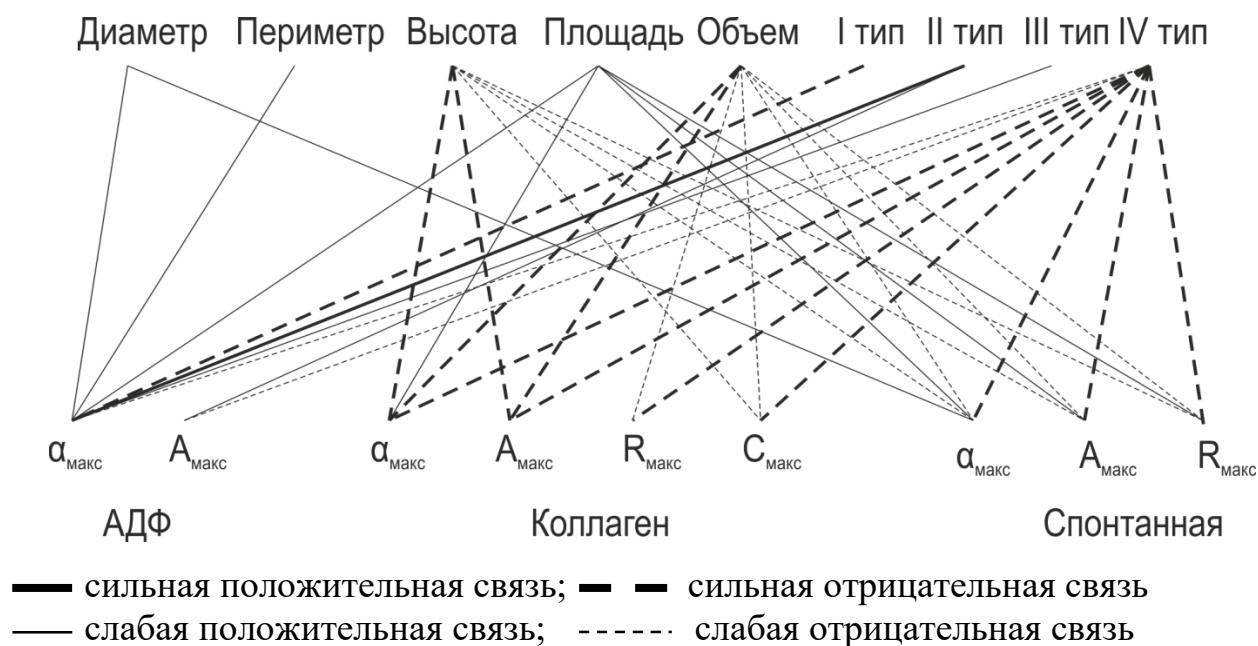
Полученные результаты свидетельствуют, что морфометрические параметры циркулирующих тромбоцитов могут иметь не только значительный потенциал в диагностике синдрома ДВС, но и выявить опасные тенденции на ранних стадиях.

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

Агрегаторграмма – метод исследования агрегации тромбоцитов с различными индукторами позволяет выявить нарушения их функциональной активности. В качестве индуктора наиболее часто применяют АДФ, индукторное действие которого опосредуется через связывание с рецептором P2Y<sub>12</sub>, в результате происходит изменение формы тромбоцитов и экспозиция других мембранных комплексов.

Другим индуктором, также используемым для оценки агрегационной активности тромбоцитов, является коллаген, действие которого реализуется через рецептор GP1b и основано на активации фосфолипазы C, стимуляции секреции гранул и тромбоксана A<sub>2</sub>. Спонтанная агрегация тромбоцитов может быть полезна для выявления значительно повышенной агрегационной активности.

Мы оценили информативность метода витальной компьютерной морфометрии тромбоцитов путем сопоставления с основными параметрами агрегатограммы: амплитуды ( $A_{\text{макс}}$ ), углом наклона кривой агрегации ( $\alpha_{\text{макс}}$ ), радиусом агрегатов ( $R_{\text{макс}}$ ) и скоростью образования агрегата ( $C_{\text{макс}}$ ) (Рис. 4.6).



**Рисунок 4.6. - Корреляции результатов морфометрии и данных агрегатограммы.**

Мы выявили статистически значимые корреляционные связи между морфометрическими показателями, морфометрическими типами тромбоцитов и некоторыми показателями различных вариантов агрегатом.

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:  $r = -0,51$ ,  $p = 0,022$ ;  $r = -0,53$ ,  $p = 0,016$ ;  $r = -0,47$ ,  $p = 0,036$ , соответственно; амплитудой и углом наклона агрегатограммы,

радиусом агрегатов и скоростью образования агрегата при использовании в качестве индуктора коллагена:  $r = -0,6$ ,  $p = 0,005$ ;  $r = -0,62$ ,  $p = 0,003$ ;  $r = -0,57$ ,  $p = 0,009$ ;  $r = -0,54$ ,  $p = 0,014$  соответственно; а также слабую обратную связь с амплитудой агрегатограммы и величиной угла ее наклона при использовании в качестве индуктора АДФ:  $r = -0,33$ ,  $p = 0,15$ ;  $r = -0,38$ ,  $p = 0,098$  соответственно.

Также выявлены связи средних морфометрических показателей тромбоцитов с некоторыми параметрами агрегатограмм.

Увеличение среднего диаметра тромбоцитов имело слабую прямую связь с углом наклона кривой агрегатограммы, а также при спонтанной агрегации:  $r = 0,32$ ,  $p = 0,169$ ;  $r = 0,36$ ,  $p = 0,119$  соответственно, а увеличение периметра – с углом наклона ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,089$ ) при использовании в качестве индуктора АДФ.

Фазовая высота имела отрицательную статистически значимую связь с амплитудой и углом наклона кривой агрегатограммы ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,028$ ;  $r = -0,52$ ,  $p = 0,019$  соответственно), а также слабую отрицательную связь со скоростью образования агрегата ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,198$ ) при использовании в качестве индуктора коллагена.

При спонтанной агрегации, показатель фазовой высоты тромбоцитов имел слабую обратную связь с амплитудой и углом наклона агрегатограммы, а также максимальным радиусом агрегатов:  $r = -0,3$ ,  $p = 0,198$ ;  $r = -0,33$ ,  $p = 0,155$ ;  $r = -0,32$ ,  $p = 0,169$ , соответственно.

Площадь и объем характеризовались разной направленностью корреляционных связей. Так, площадь клеток имела слабую прямую связь с углом наклона агрегатограмм при индукции АДФ и коллагеном:  $r = 0,34$ ,  $p = 0,142$ ;  $r = 0,36$ ,  $p = 0,119$  соответственно, а также с амплитудой, углом наклона кривой и радиусом агрегатов при спонтанной агрегации:  $r = 0,38$ ,  $p = 0,098$ ;  $r = 0,04$ ,  $p = 0,08$ ;  $r = 0,39$ ,  $p = 0,089$  соответственно.

В то же время, объем клеток был отрицательно связан с амплитудой и углом наклона кривой ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,004$ ;  $r = 0,58$ ,  $p = 0,007$  соответственно),

имел слабую отрицательную связь с радиусом агрегатов и временем агрегации при индукции коллагеном ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,098$ ;  $r = 0,42$ ,  $p = 0,065$ , соответственно), а также имел слабую отрицательную связь с амплитудой, углом наклона кривой и радиусом агрегации при спонтанной реакции:  $r = 0,4$ ,  $p = 0,08$ ;  $r = 0,33$ ,  $p = 0,155$ ;  $r = 0,37$ ,  $p = 0,108$  соответственно.

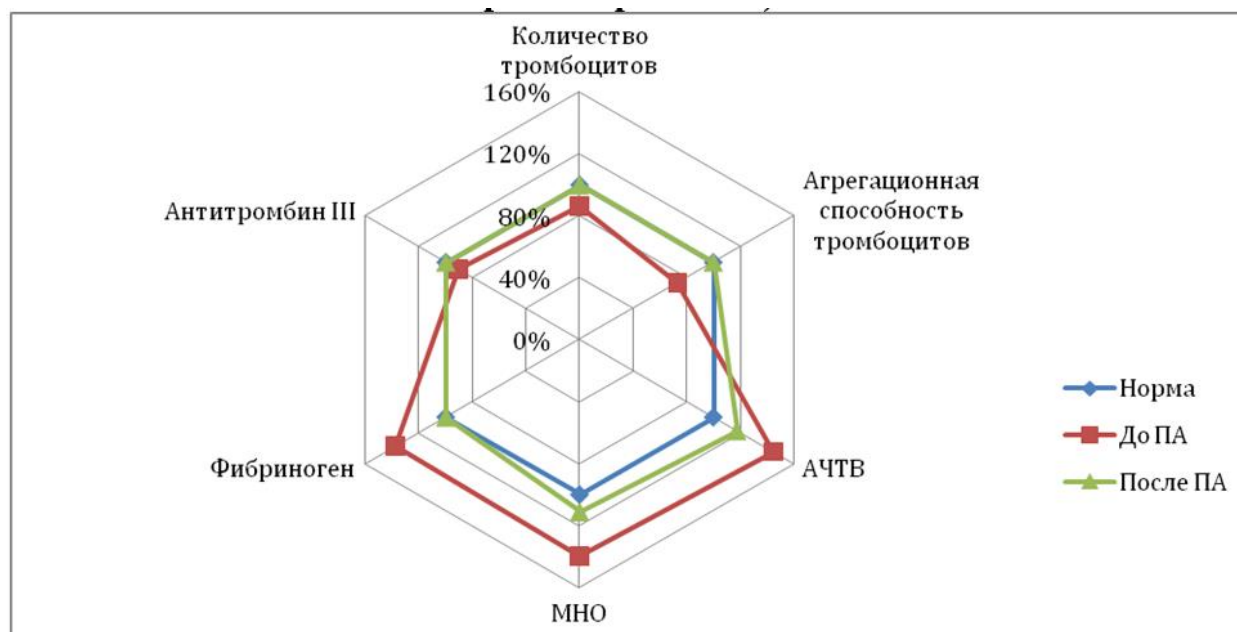
Таким образом, компьютерная морфометрия является информативным методом и при практическом применении в условиях клинического стационара позволяет в режиме реального времени оценить индивидуальные изменения как структурных, так и функциональных параметров тромбоцитов, а также проанализировать популяционный состав клеток.

#### **4.3. Влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на показатели гемостаза.**

Комплексное лечение гнойно-септических осложнений помимо традиционных методов подразумевает применение экстракорпоральной гемокоррекции и детоксикации: плазмафереза, ГФ, а также селективных методик: адсорбции эндотоксина и комбинированной плазмофильтрации и ГФ с адсорбцией воспалительных медиаторов.

##### ***4.3.1. Влияние плазмафереза на показатели гемостаза***

Каждый больному проведено от 2 до 5 сеансов обменного плазмафереза со средней дозой  $0,78 \pm 0,7$  ОЦП. Влияние курса плазмафереза на основные показатели гемостаза представлены на рис. 4.7. Видно, что больным была свойственна тромбоцитопения ( $155 \pm 11 \times 10^9/\text{л}$ ) и значительное снижение агрегационных свойств тромбоцитов ( $22 \pm 2,9\%$ ), повышенное содержание фибриногена ( $5,5 \pm 0,4$  г/л) и сниженное содержание антитромбина III ( $75 \pm 7,6\%$ ). При этом международное нормализованное отношение (МНО) и АЧТВ были выше нормы ( $1,89 \pm 0,08$  и  $58 \pm 4,6$  с соответственно).



**Рисунок 4.7. - 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 ( $196 \pm 12 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,0001$ ) и их агрегационная способность ( $36 \pm 4,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ), снизилась концентрация фибриногена ( $3,8 \pm 0,5 \text{ г/л}$ ,  $p < 0,0001$ ), возросло содержание антитромбина III ( $107 \pm 10,9\%$ ,  $p < 0,0001$ ). В результате снизились показатели АЧТВ и МНО ( $47 \pm 4,5 \text{ с}$ ,  $p < 0,0001$ ;  $1,5 \pm 0,3$ ,  $p < 0,0001$ ). Мы исследовали цитоморфометрические показатели тромбоцитов – таблица 4.1.

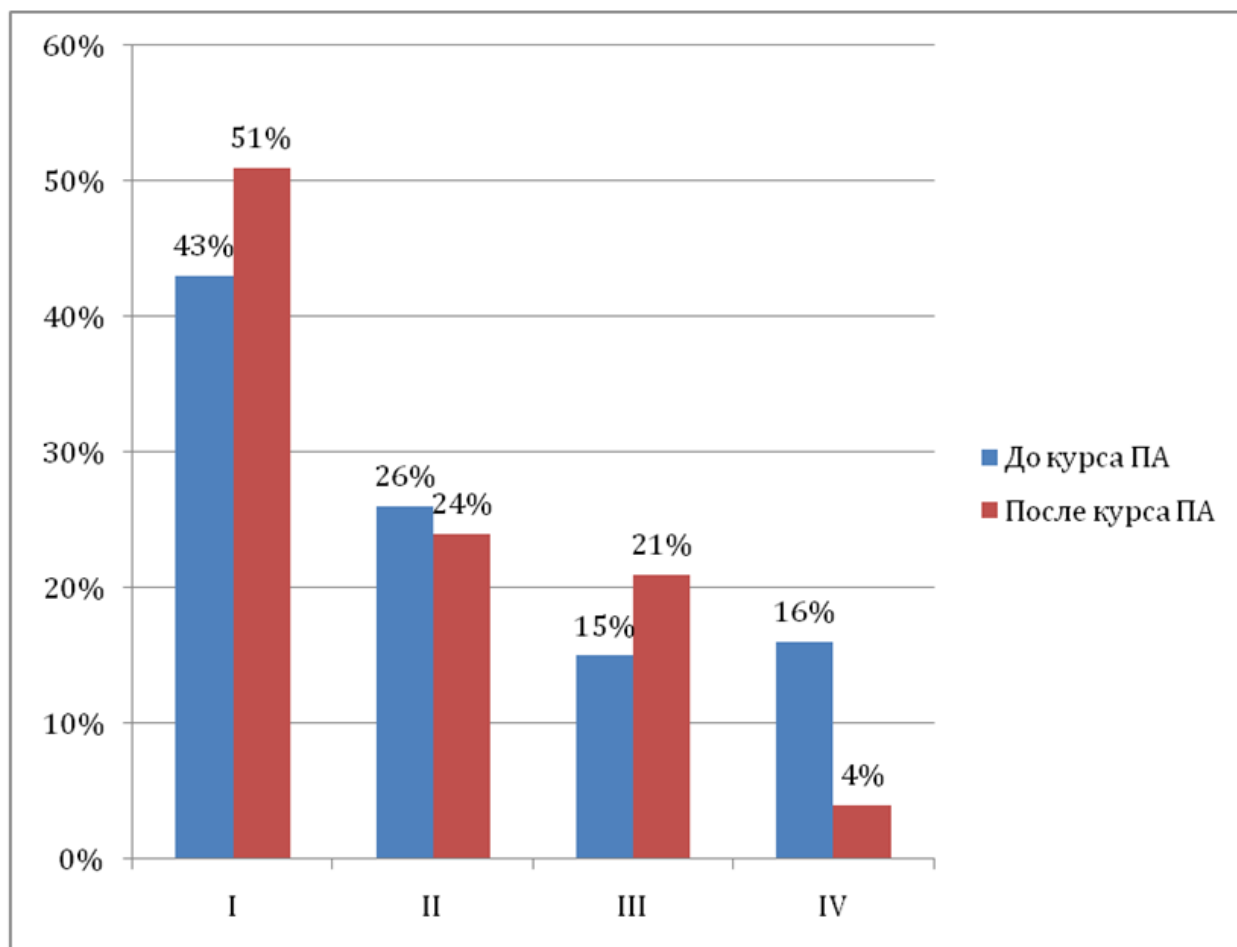
**Таблица 4.1**

**Динамика цитоморфометрических показателей тромбоцитов при проведении плазмафереза**

Этап	Диаметр, мкм	Периметр, мкм	Высота, мкм	Площадь, мкм <sup>2</sup>	Объем, мкм <sup>3</sup>
До курса ПА	$3,3 \pm 0,8$	$9,6 \pm 1,7$	$0,9 \pm 0,4$	$6,1 \pm 1,9$	$2,2 \pm 0,8$
После курса ПА	$2,5 \pm 0,8$	$7,1 \pm 1,5$	$1,2 \pm 0,4$	$5,3 \pm 1,4$	$2,1 \pm 0,6$
p	0,002	> 0,0001	0,0197	0,128	0,649

Мы отметили значительное уменьшение диаметра, периметра и рост фазовой высоты тромбоцитов.

Также мы проанализировали популяционный состав тромбоцитов до и после курса плазмафереза при помощи компьютерной витальной цитоморфометрии (Рис. 4.8).



**Рисунок 4.8. - Распределение типов клеток по морфологическим типам у пациентов до и после курса плазмафереза.**

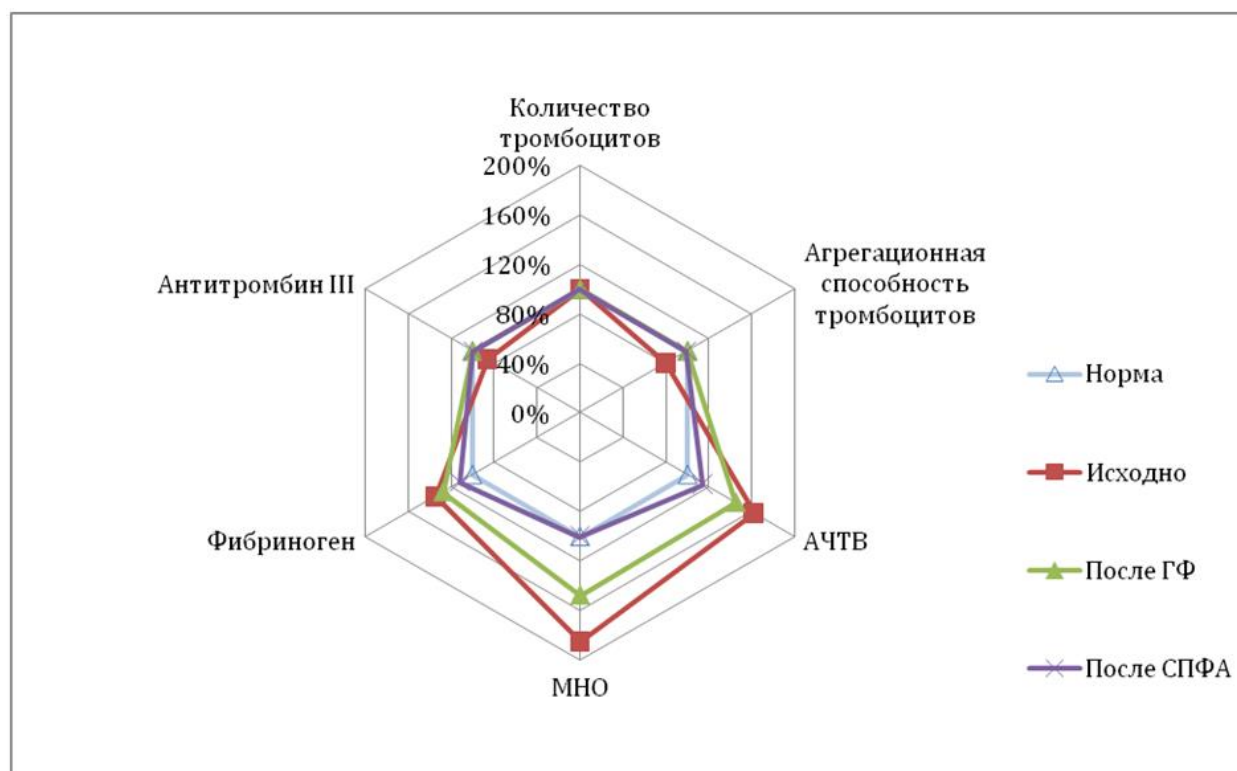
Видно, что нормализация функций тромбоцитов была следствием изменения их популяционного состава. В результате курса плазмафереза в четыре раза сократилась доля клеток функционально неполноценных IV типа и увеличилась доля активированных клеток III типа, также возросла доля неактивированных клеток I типа.

***4.3.2. Сравнительный анализ эффективности изолированной гемофильтрации и сочетанной плазмофильтрации и адсорбции в коррекции нарушений гемостаза***



Мы проводили продленную ГФ и СПФА в среднем в течение  $26 \pm 4,4$  часа, целевая доза ГФ при этом составила 35 мл на кг массы тела в час. Результаты оценивали через 12 часов после второй процедуры.

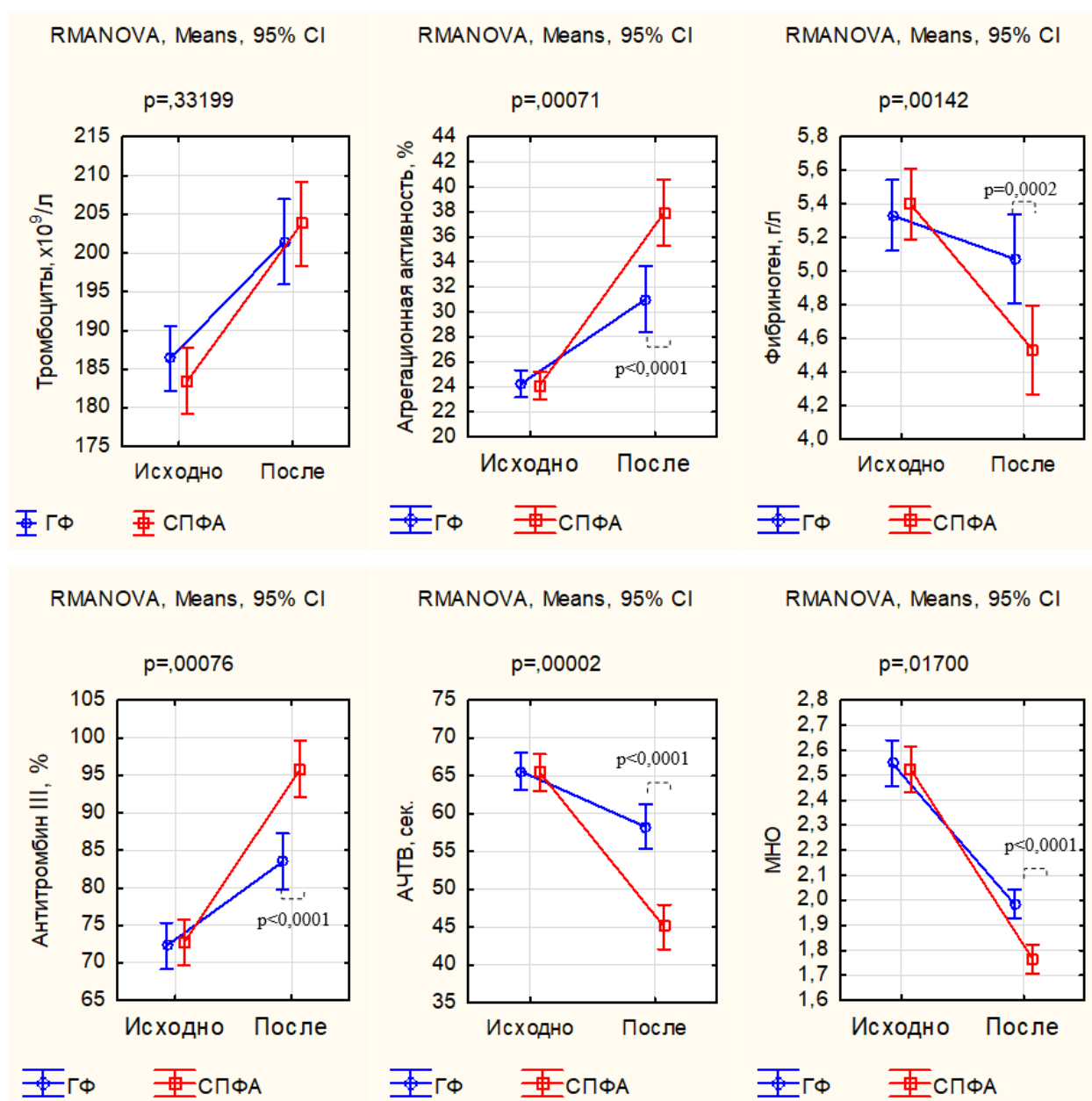
Интервал между процедурами, как правило, составлял 2 суток. Исходно у больных отмечены нарушения показателей гемостаза. Динамика показателей относительно нормы представлена на рис. 4.9.



**Рисунок 4.9. - Сравнительная эффективность гемофильтрации и СПФА в коррекции нарушений гемостаза (относительное отклонение от нормы в %).**

У больных были отмечены значительные отклонения от нормы: тромбоциты  $185 \pm 9 \times 10^9/\text{л}$ , агрегационная способность тромбоцитов  $24 \pm 2,3\%$ , фибриноген плазмы крови  $5,4 \pm 0,4 \text{ г/л}$ , антитромбин III  $72 \pm 6,5\%$ , МНО  $2,2 \pm 0,06$ , АЧТВ  $65 \pm 5,1 \text{ с}$ .

Детальный анализ динамики показателей гемостаза при проведении ГФ и СПФА представлен на рис. 4.10.



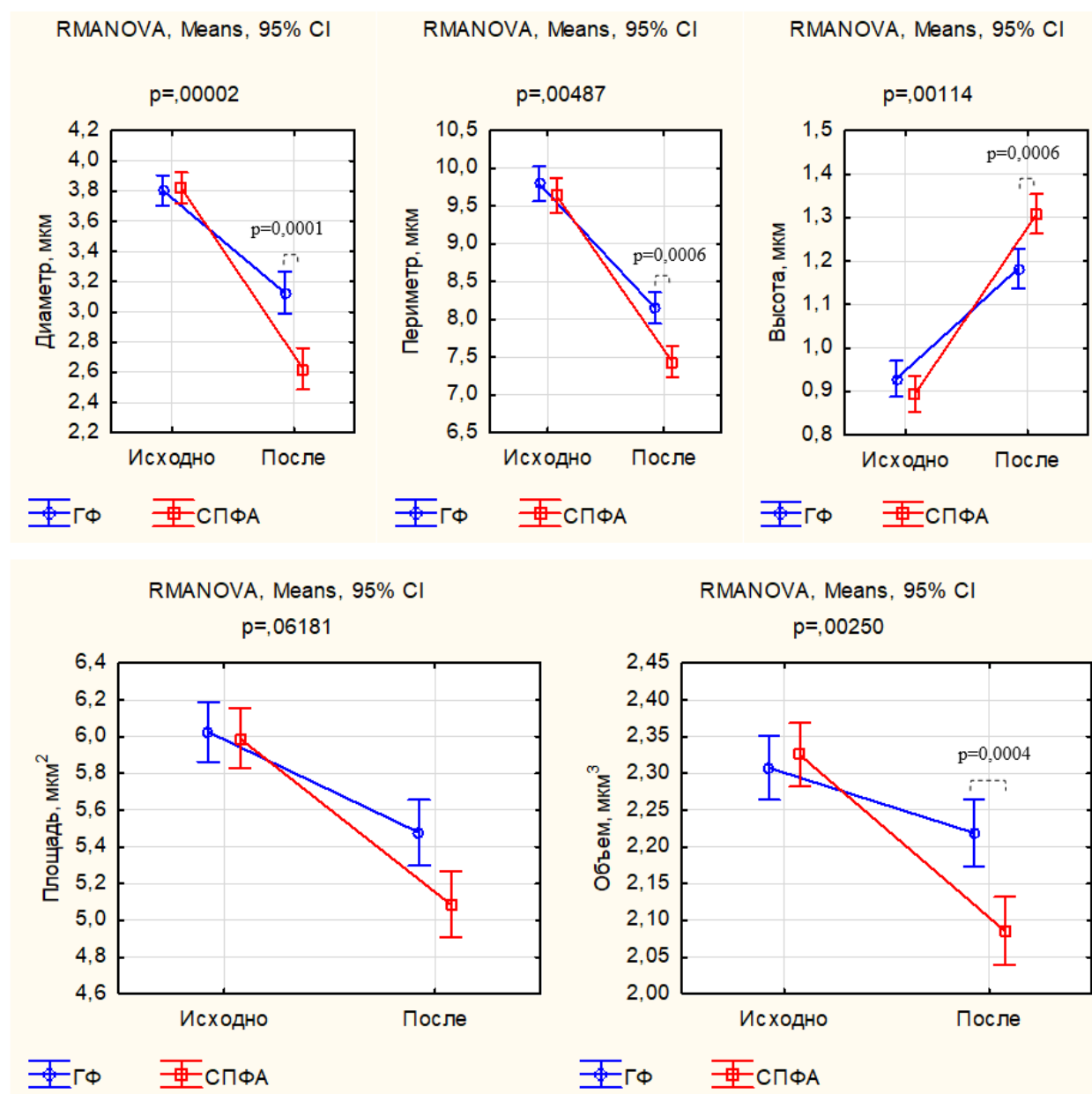
**Рисунок 4.10. - Динамика показателей гемостаза при проведении гемофильтрации и СПФА.**

Видно, что и ГФ, и СПФА сопровождались значительной тенденцией к нормализации показателей гемостаза –  $p < 0,0001$  по отношению к исходному уровню. При этом дополнение стандартной ГФ (на несорбирующей мембране) селективным фильтром, сорбирующим воспалительные медиаторы и молекулы адгезии, приводит к более выраженной динамике параметров. У больных несколько увеличилось содержание тромбоцитов, однако различия между группами были статистически незначимы. В то же время, СПФА по сравнению

с ГФ в большей степени увеличило агрегационную способность тромбоцитов. Помимо этого, после проведения СПФА мы отметили большую выраженность снижения фибриногена, а также рост активности антитромбина III в крови. В итоге, нормализация интегральных показателей внутреннего и внешнего путей свертывания крови – АЧТВ и МНО была более выражена при проведении СПФА.

Гемофильтрация, как и СПФА, в отличие от плазмафереза, не может оказывать непосредственного влияния на концентрацию фибриногена в крови: размеры молекулы слишком велики для фильтрационного массопереноса даже через высокопроницаемые мембраны. Снижение концентрации фибриногена мы можем объяснить тем, что он является острофазным белком, и концентрация его повышается при травме, инфекциях, шоке и некоторых других остро протекающих состояниях. Снижение концентрации фибриногена мы можем объяснить снижением активности системной воспалительной реакции.

Также мы отметили изменения цитоморфометрических показателей тромбоцитов крови (Рис. 4.11).



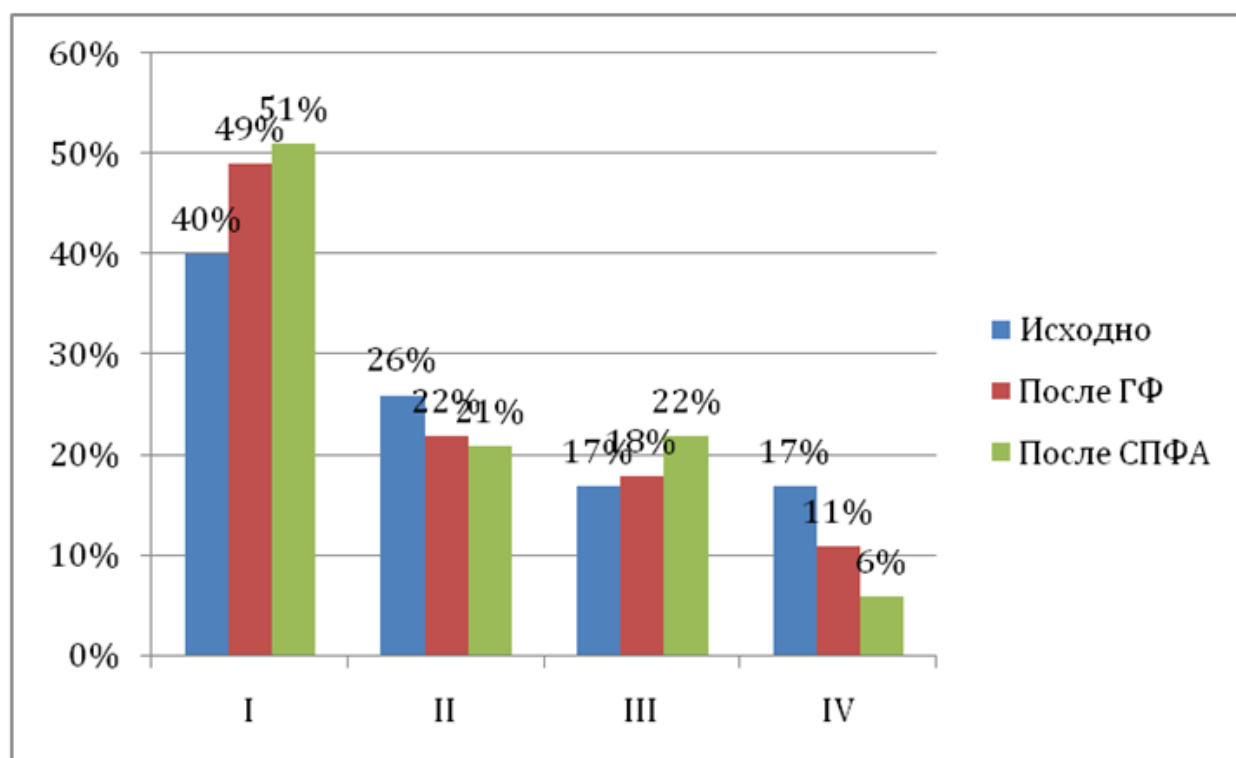
**Рисунок 4.11 - Динамика цитоморфометрических показателей тромбоцитов при проведении гемофильтрации и СПФА.**

Улучшение функции тромбоцитов нашло отражение в изменении их цитоморфометрических показателей и при проведении ГФ (все диаметр, периметр, высота, площадь –  $p < 0,001$ , объем –  $p = 0,051$ ), и СПФА (все параметры –  $p < 0,0001$ ).

При этом в динамике всех показателей, кроме площади мы отметили преимущество СПФА перед изолированной ГФ.

Изменение средних морфометрических показателей у больных отражают изменения популяционного состава (Рис. 4.12).

В целом, и при проведении ГФ, 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 ГФ.



**Рисунок 4.12. -Распределение типов клеток по морфологическим типам при проведении гемофильтрации и СПФА.**

Преимущества СПФА перед ГФ обусловлены, главным образом, способностью в большей способности снижения циркулирующих воспалительных медиаторов в крови. Известно, что эндотелий и циркулирующие клетки являются как продуцентами, так и акцепторами цитокинов, а также растворимых форм молекул адгезии. Таким образом, между этими структурными компонентами гемостаза существует несомненная связь. Повышенная продукция воспалительных медиаторов при тяжелых гнойно-септических процессах способствует активации эндотелия и тромбоцитов, что в конечном итоге приводит к дисфункции этих клеток и дизрегуляции адаптационно-компенсаторных механизмов гемостаза.

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

## **ГЛАВА 5. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ.**

Нарушения функции печени различной степени тяжести являются нередким осложнением острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости. Развитие печеночной недостаточности значительно ухудшает прогноз и ассоциировано с ростом летальности.

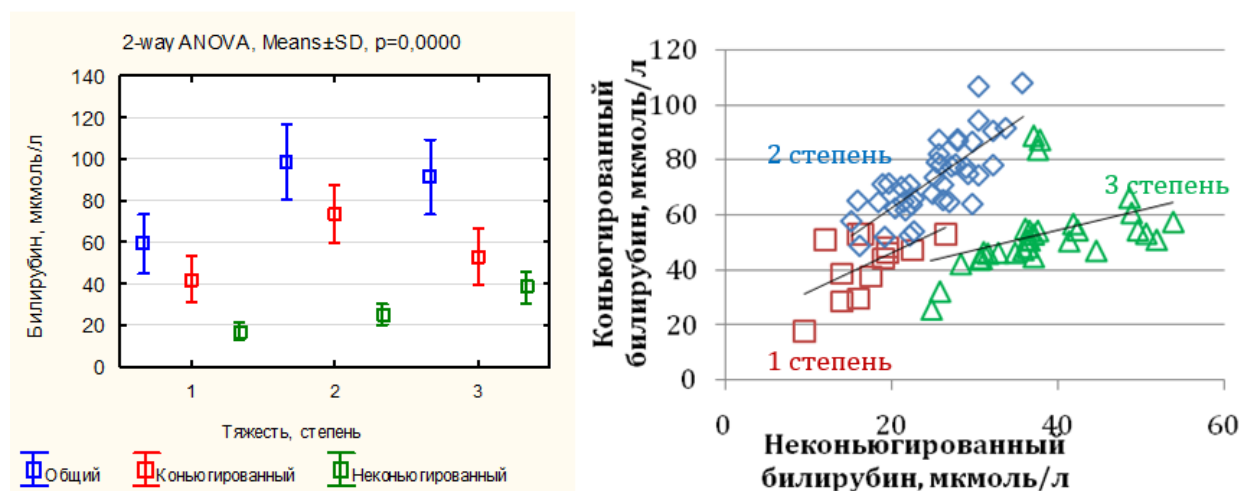
Основная сложность в лечении таких пациентов обусловлена комплексом развившихся тяжелых метаболических нарушений, нарушений гемостаза, эндогенной интоксикацией и др., которые способствуют развитию послеоперационных осложнений. Экстракорпоральная гемокоррекция - адьювантный метод лечения в данном случае.

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.

### **5.1. Нарушения гомеостаза у больных с печеночной недостаточностью.**

Общая характеристика больных представлена в главе 2. Мы более детально проанализировали данную группу больных (Рис. 5.1 и Рис.5.2).

При тяжести печеночной недостаточности 1 степени у больных, как правило, наблюдалось с умеренное равномерное повышение билирубина с преобладанием конъюгированной фракции ( $42 \pm 11,2$  мкмоль/л и  $17 \pm 4,5$  мкмоль/л соответственно, общий –  $59 \pm 14,2$  мкмоль/л), при этом связь между фракциями была несильной, то статистически значимой ( $r=0,577$ ;  $p=0,039$ ;  $r^2=0,332$ ). Отношение конъюгированной и неконъюгированной фракций составило 2,46.



**Рисунок 5.1. -Повышение фракций билирубина в крови при желтухе различной степени тяжести (по В.Д.Федорову [21]).**

Большая часть поступивших больных, переведенных из стационаров Московской области, длительно страдали гнойными осложнениями заболеваний органов брюшной полости и имели развернутую картину СПОН. У некоторых из них гнойный холангит осложнился формированием абсцессов печени. У этих пациентов выраженность гипербилирубинемии была значительно больше: общий билирубин ( $99 \pm 17,9$  мкмоль/л, конъюгированный –  $73 \pm 13,8$  мкмоль/л, неконъюгированный –  $25 \pm 5$  мкмоль/л). Повышение уровня билирубина также происходило, главным образом, за счет конъюгированной фракции, отмечалась статистически значимая зависимость между ростом фракций:  $r = 0,763$ ;  $p < 0,0001$ ;  $r^2 = 0,581$ ; отношение фракций составило 2,91.

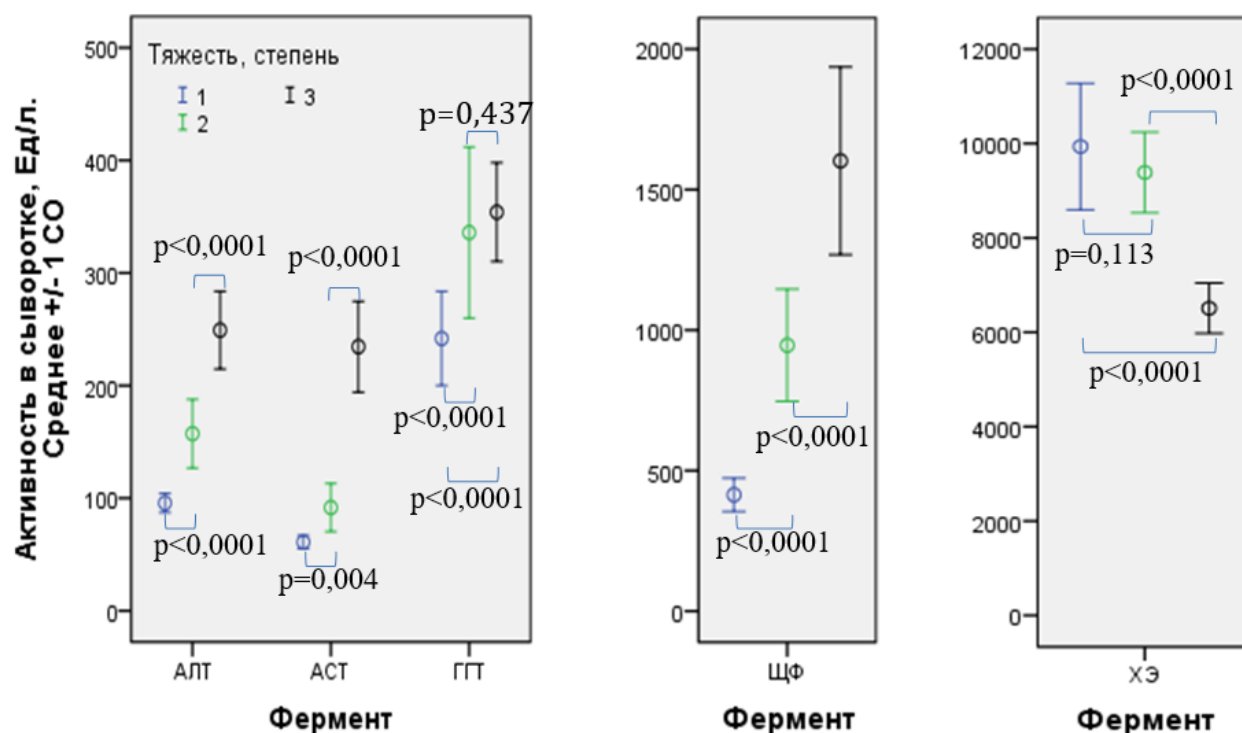
У группы тяжелых пациентов с выраженными нарушениями функции печени и явлениями энцефалопатии смешанного генеза (токсической, дисметаболической, дисциркуляторной) общий билирубин составил  $91 \pm 18$  мкмоль/л, конъюгированный –  $53 \pm 13,5$  мкмоль/л, неконъюгированный –  $38 \pm 7,6$  мкмоль/л. При этом, связь между увеличением фракций была статистически значимой, но не сильной:  $r=0,401$ ;  $p=0,025$ ;  $r^2=0,16$ . Соотношение между конъюгированной и неконъюгированной фракциями составило 1,39.



Таким образом, при развитии печеночной недостаточности на начальных этапах происходит равномерное повышение прямой и непрямой фракции, о чем свидетельствует статистически значимая корреляционная связь между этими показателями и соотношением фракций. При длительном тяжелом течении основного заболевания, развитии множественных осложнений и формированием развернутой картины СПОН, происходит истощение функциональных резервов печени, снижение детоксикационной активности и наблюдается рост билирубина с выраженным увеличением непрямой фракции.

Таким образом, экскреторная недостаточность отягощается развитием цитолитического синдрома с развитием печеночно-клеточной недостаточности.

Прогрессирование печеночной недостаточности обусловлено тяжелым цитолитическим синдромом, который сопровождается изменением содержания ферментов в крови, причем мы выявили определенные зависимости от тяжести печеночной недостаточности (Рис. 5.2).



**Рисунок 5.2. - Связь тяжести печеночной недостаточности и активности ферментов сыворотки крови.**

У больных с печеночной недостаточностью первой степени были умеренно повышены маркеры холестаза: гамма-глутамилтранспептидазы

(ГГТ)  $242 \pm 41,8$  Ед/л и щелочной фосфатазы (ЩФ)  $414 \pm 59,2$  Ед/л, а также цитолитического синдрома – отмечено повышение активности сывороточных аминотрансфераз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) –  $96 \pm 8,5$  Ед/л и аспартатаминотрансферазы (АСТ) –  $61 \pm 5,8$  Ед/л. Коэффициент де Ритиса при этом составил 0,64.

У больных с более выраженными проявлениями печеночной недостаточности активность ГГТ и ЩФ были выше:  $336 \pm 76$  Ед/л и  $946 \pm 119,8$  Ед/л соответственно. Активность аминотрансфераз в сыворотке также увеличились (АЛТ –  $157 \pm 30,5$  Ед/л; АСТ –  $92 \pm 21,4$  Ед/л), главным образом, за счет АЛТ. В результате коэффициент де Ритиса снизился и составил 0,58.

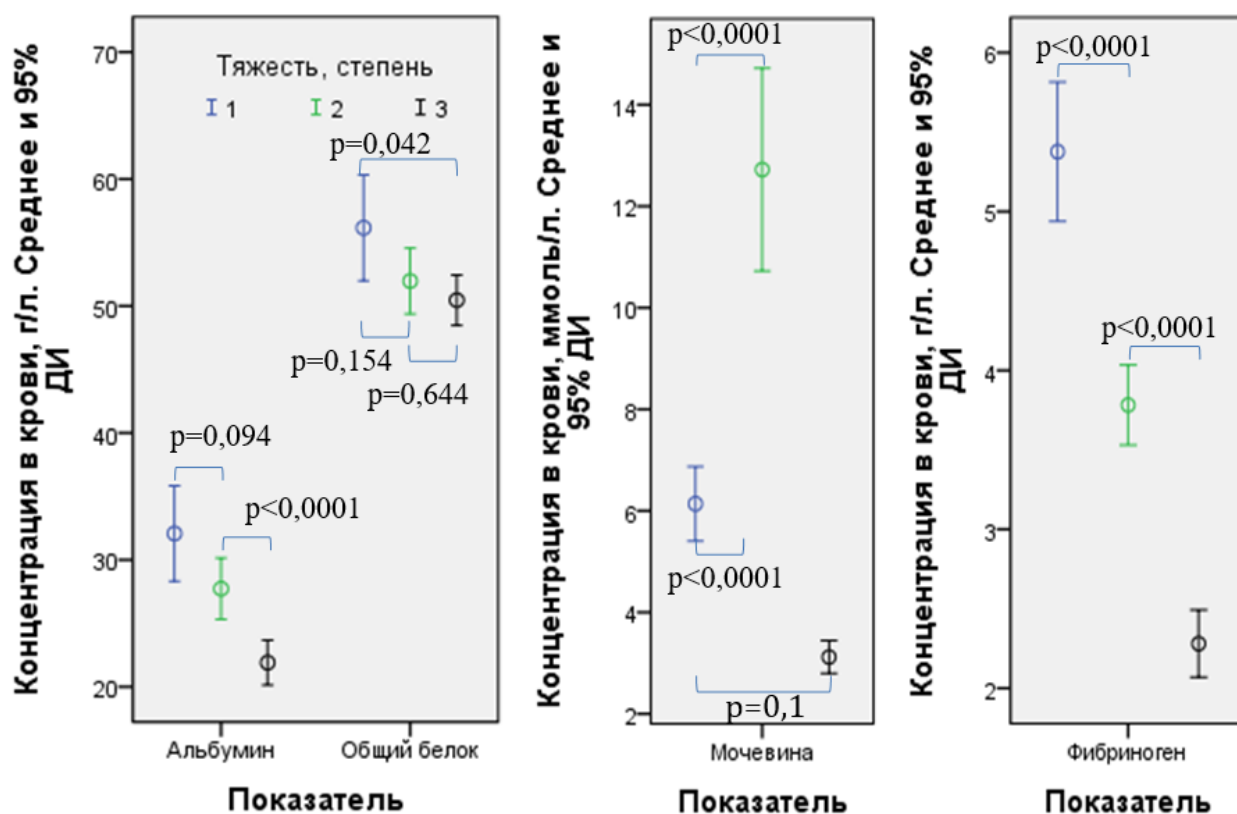
При тяжелой печеночной недостаточности активность ГГТ осталась практически на том же уровне ( $354 \pm 43,9$  Ед/л), а активность ЩФ возросла более значительно ( $1602 \pm 334,3$  Ед/л). Активность аминотрансфераз также возросла, но в данном случае – главным образом, за счет АСТ: АЛТ  $249 \pm 34,4$  Ед/л; АСТ  $235 \pm 40,3$  Ед/л. В результате коэффициент де Ритиса значительно снизился и составил 1,06.

Коэффициент де Ритиса (отношение АСТ к АЛТ) имеет диагностическую ценность и свидетельствует о глубоком, длительно существующем нарушении функции печени в результате разрушения гепатоцитов. При этом, несмотря на то что данные ферменты обладают некоторой органоспецифичностью, при выраженном массивном цитолизе гепатоцитов в кровоток поступает не только цитозольная АСТ (которая составляет около 20% гепатоцеллюлярной фракции), но и митохондриальная. Поэтому, увеличение этого показателя является неблагоприятным фактором.

Динамика другого фермента – холинэстеразы (ХЭ) – отличалась от маркеров холестаза и цитолиза. При тяжести печеночной недостаточности первой и второй стадии этот показатель остается в пределах нормы:  $9936 \pm 1338,6$  Ед/л и  $9386 \pm 855,6$  Ед/л соответственно. В нашем исследовании при тяжелой печеночной недостаточности активность ХЭ значительно уменьшалась

( $6510 \pm 533,4$  Ед/л), что может свидетельствовать о снижении синтетической способности печени.

Как правило, снижение активности этого фермента отмечается при тяжёлых хронических заболеваниях печени. Мы проанализировали показатели белково-синтетической функции печени (Рис. 5.3).



**Рисунок 5.3. - Показатели синтетической функции при различных стадиях печеночной недостаточности.**

Помимо ХЭ, печени принадлежит ведущая роль в синтезе альбуминов, а также  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов. Выраженность нарушений в значительной мере зависит от степени поражения печени. Так, мы наблюдали снижение концентрации общего белка при нарастании признаков печеночной недостаточности:  $56 \pm 6,9$  г/л,  $52 \pm 8,1$  г/л,  $50 \pm 5,4$  г/л – первая, вторая и третья степень соответственно. При этом снижение концентрации альбумина было несколько иным: у больных с невыраженным нарушением функции печени концентрация была  $32 \pm 6,2$  г/л, 2–3 недели –  $28 \pm 7,6$  г/л, а при тяжелой печеночной недостаточности концентрация альбумина снизилась очень сильно и составила  $22 \pm 4,8$  г/л. Таким образом, выявленная динамика свидетельствует

в пользу того, что по мере увеличения тяжести печеночной недостаточности концентрация общего белка в большей степени поддерживается за счет глобулинов, а не за счет альбумина. Об этом также свидетельствует динамика альбуминово-глобулинового коэффициента, который составил 1,33, 0,87 и 0,77 при первой, второй и третьей степени тяжести печеночной недостаточности, соответственно.

Другим показателем, свидетельствующим о нарушении синтетической функции печени является мочевины. Легкая печеночная недостаточность, как правило, не сопровождается изменением концентрации мочевины в крови. При выраженных нарушениях концентрация мочевины была повышена, и показатель этот отличался значительной вариабельностью:  $12,7 \pm 6,25$  ммоль/л.

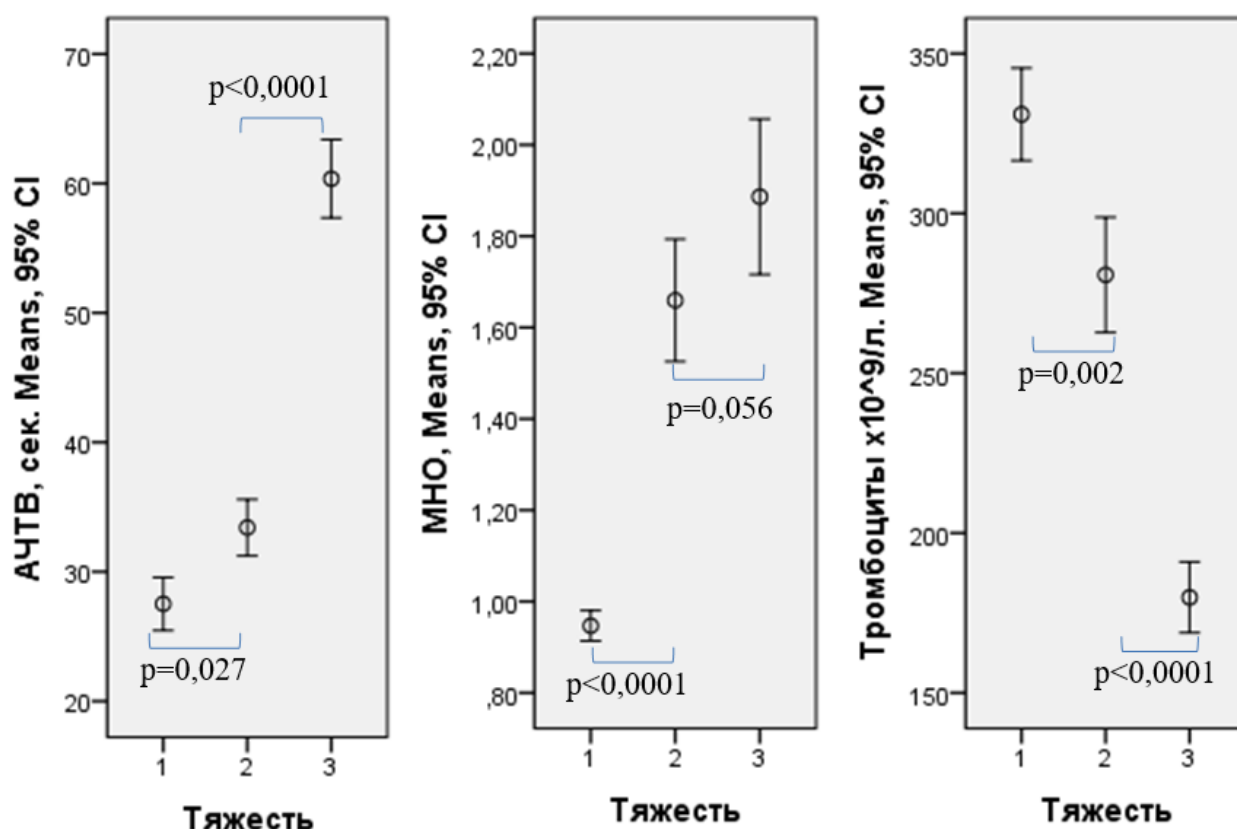
Подъем уровня мочевины синхронно с уровнем креатинина у некоторых пациентов с выраженной печеночной недостаточностью можно рассматривать как проявление гепаторенального синдрома. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью концентрация мочевины была значительно ниже –  $2,3 \pm 0,58$  ммоль/л.

Концентрация другого белка ( $\beta$ -глобулина) фибриногена снижается по мере нарастания тяжести печеночной недостаточности. При начальных проявлениях уровень фибриногена несколько повышен ( $5,4 \pm 0,72$  г/л), что является признаком воспалительной реакции, поскольку фибриноген является острофазным белком. У больных с выраженным нарушением функции печени концентрация фибриногена была ниже –  $3,8 \pm 0,79$  г/л. При тяжелом поражении печени у многих больных концентрация фибриногена была ниже нормы и составляла в среднем  $2,3 \pm 0,58$  г/л.

Помимо I фактора свертывания крови (фибриногена), печенью синтезируются II (протромбин), V (проакцелерин), VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса), X (фактор Стюарта-Прауэра), XI (фактор Розенталя) и XII (фактор Хагемана) факторы. Кроме этого, печень синтезирует и антикоагулянтные факторы, такие как антитромбин III, протеины C и S, а также все белки, вовлеченные в процесс фибринолиза, за исключением

тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1. В связи с этим нарушения гемостаза при печеночной недостаточности могут быть неоднозначными.

Мы изучили основные интегральные показатели гемостаза: АЧТВ и МНО, а также концентрацию тромбоцитов (Рис. 5.4).



**Рисунок 5.4 - Нарушения гемостаза в зависимости от тяжести печеночной недостаточности.**

АЧТВ позволяет оценить внутренний путь свертывания нарушения, связанные с I, II, V, VIII, IX, X, XI и XII факторами. Значительный рост АЧТВ мы отметили лишь у больных с тяжелой печеночной недостаточностью (III степени) –  $60 \pm 8,2$  с, что свидетельствовало и тяжелых нарушениях гемостаза и высокой склонностью к кровотечению. У больных с умеренным нарушением функции печени АЧТВ находилось в пределах нормальных значений и составило в среднем  $33 \pm 6,8$  с, что свидетельствовало о сохранении баланса между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем. У

больных с начальными проявлениями печеночной недостаточности АЧТВ составило  $28 \pm 3,4$  с.

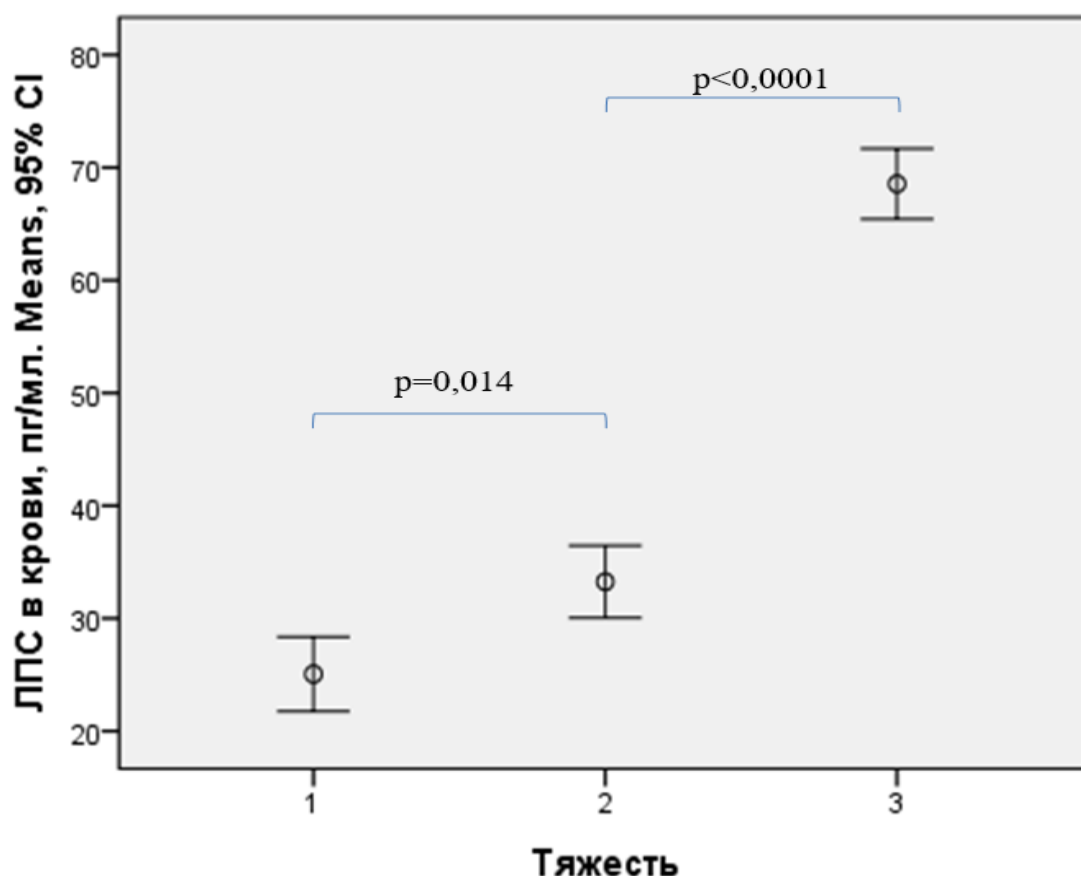
МНО позволяет оценить нарушения внешнего пути свертывания и определяется активностью I, II, V, VII и X факторов. Динамика МНО, как производного протромбинового времени, несколько отличалась от АЧТВ. Если при первой степени тяжести печеночной недостаточности МНО составляло  $0,95 \pm 0,055$ , то при значительных нарушениях (II степени) уже –  $1,66 \pm 0,416$ .

При тяжелой печеночной недостаточности МНО составляло  $1,89 \pm 0,464$ . Таким образом, МНО в данном случае более чувствителен, чем АЧТВ, и позволяет более точно оценить степень печеночной недостаточности.

У больных с начальными (1-й степени), а также умеренными (2-й степени) проявлениями печеночной недостаточности тромбоциты были в пределах нормальных значений у большинства больных:  $331 \pm 23,9 \times 10^9/\text{л}$  и  $281 \pm 56,3 \times 10^9/\text{л}$  соответственно.

При тяжелом нарушении функции печени (3-й степени) тромбоциты были снижены ( $179 \pm 30,2 \times 10^9/\text{л}$ ), что может быть проявлением синдрома гиперспленизма, секвестрации тромбоцитов в селезенке, что характерно для при длительных патологических процессов в гепатобилиарной системе.

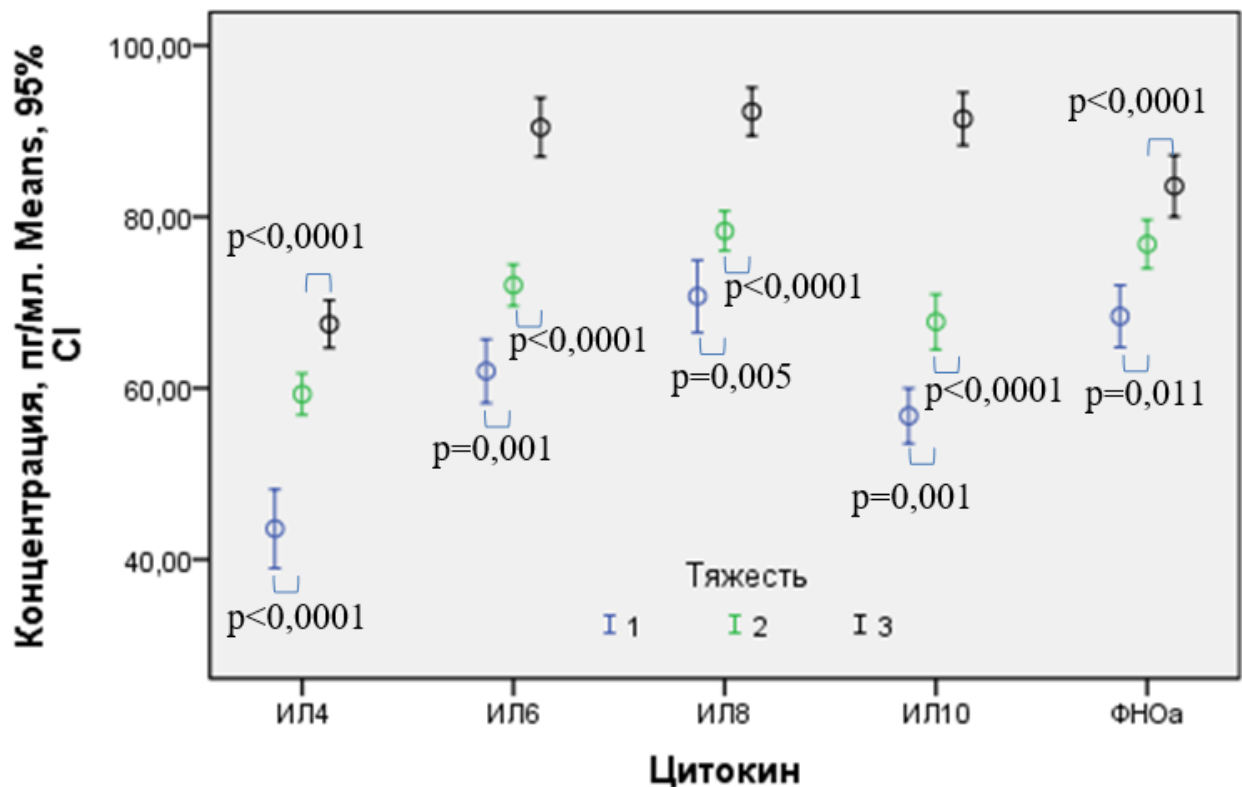
Развитие печеночной недостаточности способствует прогрессированию системной эндотоксинемии за счет частичного шунтирования кровотока и быстрому истощению физиологических ЛПС-инактивирующих систем (Рис. 5.5).



**Рисунок 5.5 - Связь системной эндотоксинемии и тяжести печеночной недостаточности.**

Надежным признаком развития недостаточности детоксикационной функции печени может служить нарастание системной эндотоксинемии. Из брыжеечных вен толстой кишки поступает большое количество эндогенного ЛПС, который в норме практически полностью инактивируется печенью. У больных с печеночной недостаточностью 1–2-й степени отмечается повышенный уровень ЛПС в крови:  $25,1 \pm 5,48$  пг/мл и  $33,3 \pm 10,01$  пг/мл. При этом у больных с длительностью холестаза более трех недель уровень ЛПС в крови значительно выше и составляет в среднем  $68,6 \pm 8,55$  пг/мл.

Системная эндотоксинемия, развивающаяся в результате печеночной недостаточности, сопровождается повышенной продукцией цитокинов (Рис. 5.6).

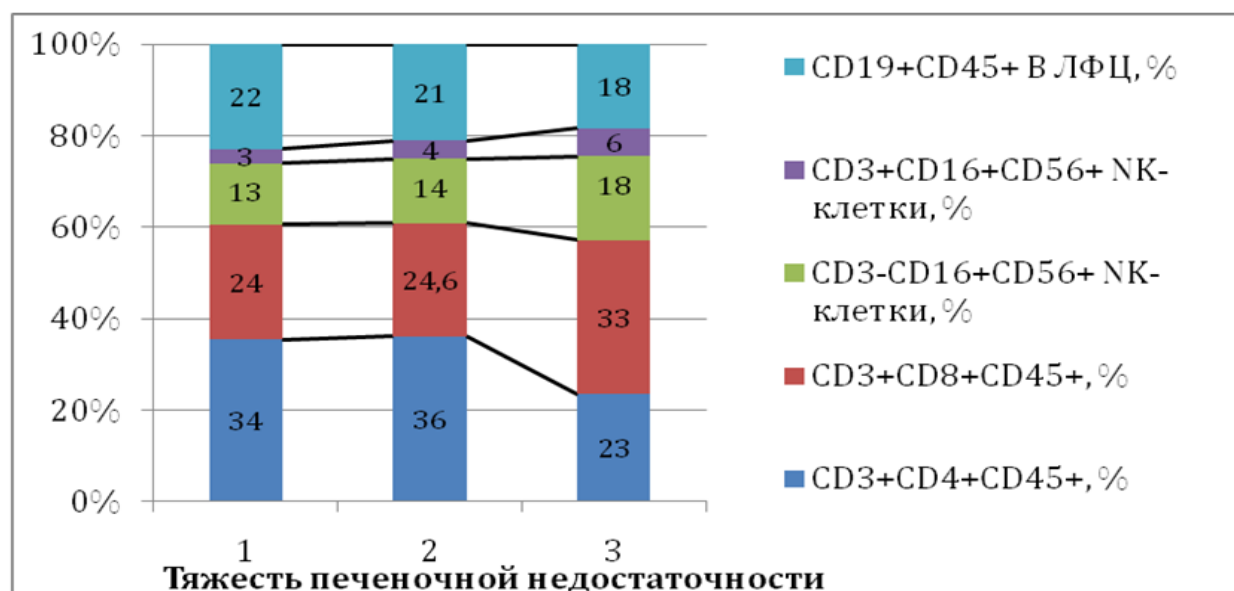


**Рисунок 5.6 - Продукция цитокинов при печеночной недостаточности 1, 2 и 3 степени тяжести.**

Мы наблюдали значительное увеличение концентрации основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНОα у больных с тяжелой печеночной недостаточностью. Нарастание тяжести поражения печени так же сопровождалось компенсаторным увеличением основного противовоспалительного цитокина – ИЛ-10, а также цитокина, который обладает как противовоспалительными, так и провоспалительными эффектами – ИЛ-4.

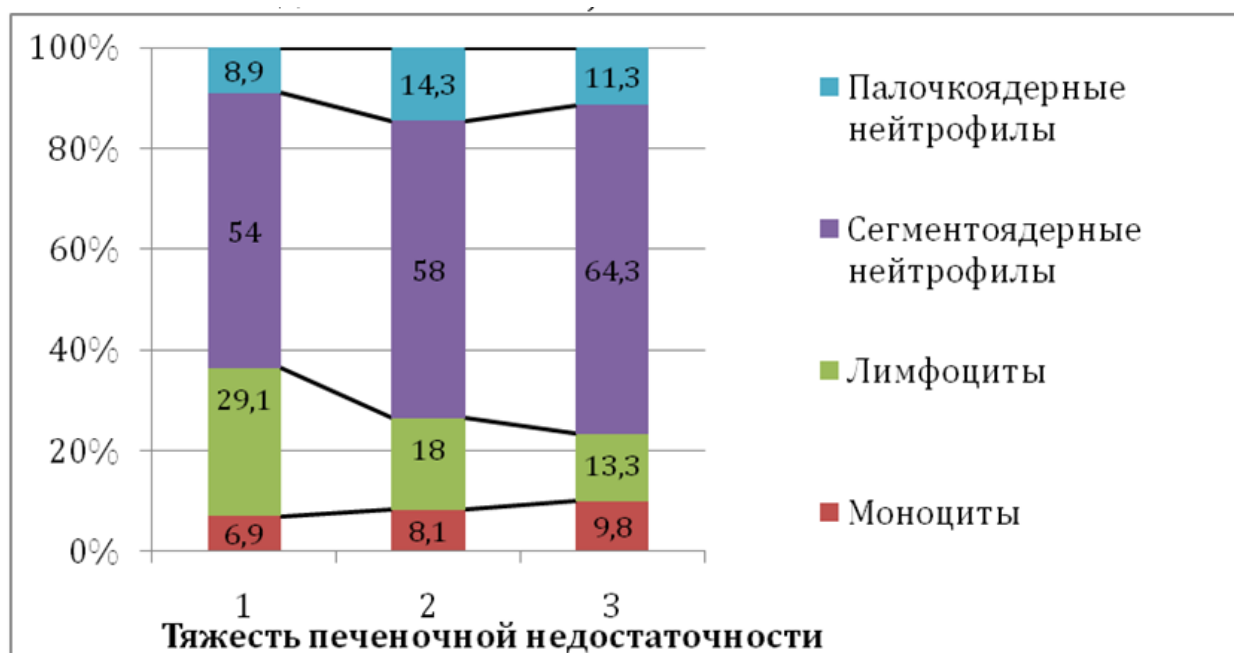
У большинства больных мы отмечали лейкоцитоз: при печеночной недостаточности 1-й степени количество лейкоцитов составляло в среднем  $9,2 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ , 2-й степени –  $12,2 \pm 4,4 \times 10^9/\text{л}$ , 3-й степени –  $14,7 \pm 4,8 \times 10^9/\text{л}$ . Несмотря на монотонную тенденцию к росту общего числа лейкоцитов – их динамика клеточного состава имела свои особенности (Рис. 5.7).





**Рисунок 5.7 - Состав лейкоцитов при печеночной недостаточности 1, 2 и 3 степени тяжести.**

Основную долю составляли сегментоядерные нейтрофилы и популяция этих клеток увеличивалась по мере нарастания тяжести поражения печени. Палочкоядерный сдвиг был наиболее выражен при умеренном нарушении функции печени (2-й степени) и совпадал, как правило, с проявлениями холангита. Доля моноцитов также постепенно увеличивалась. Обращает на себя внимание практически двухкратное сокращение доли лимфоцитов. Мы проанализировали субпопуляционный состав этих клеток (Рис. 5.8).



**Рисунок 5.8 - Субпопуляционный состав лимфоцитов при печеночной недостаточности 1, 2 и 3 степени тяжести.**

По мере нарастания тяжести печеночной недостаточности растет доля натуральных киллеров, главным образом, за счет  $CD3^+$  киллерных клеток – их количество значительно возрастает при тяжелых поражениях (3-й степени). Популяция В-клеток – напротив уменьшается.

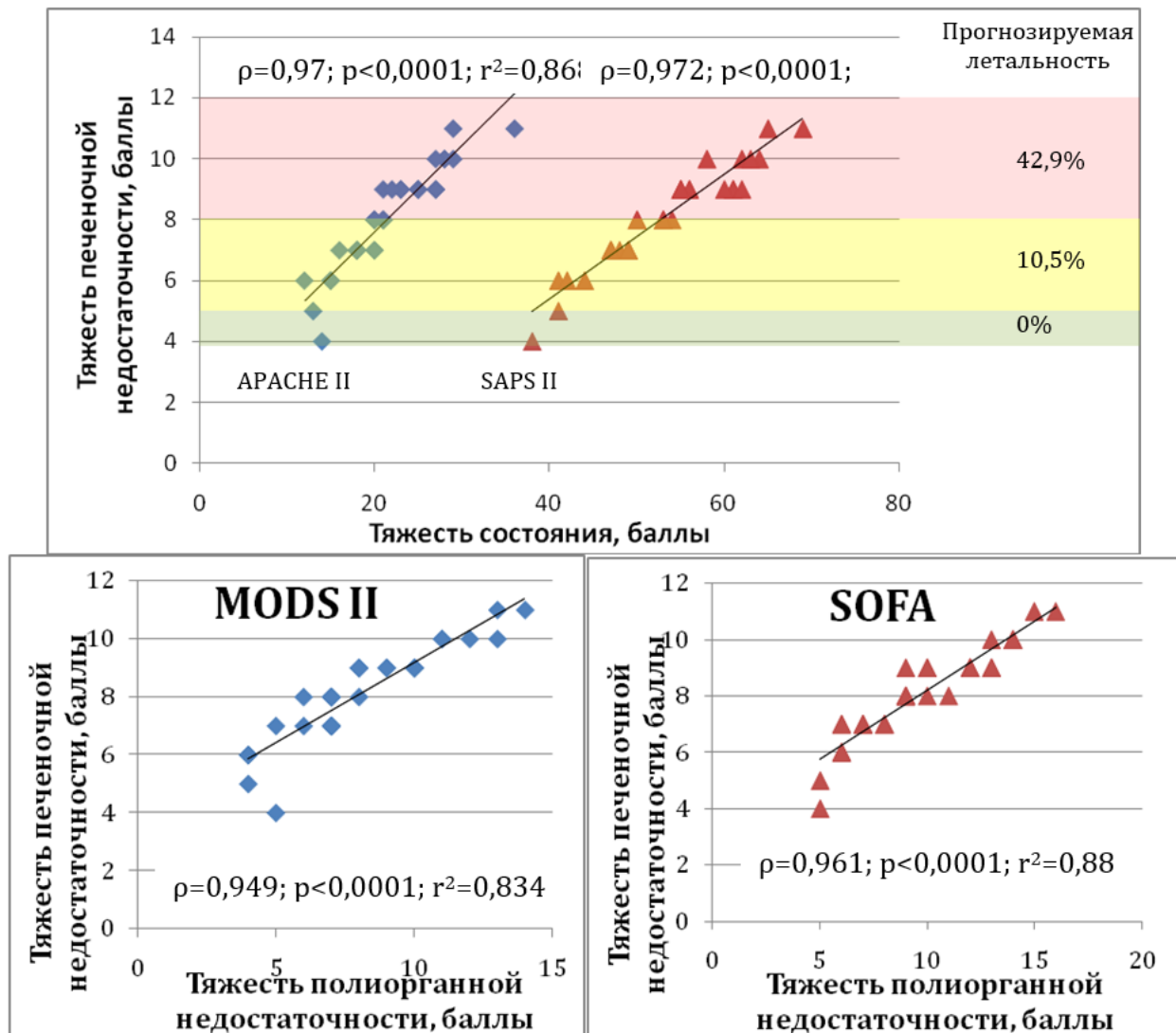
Несмотря на то, что общая доля  $CD3$  клеток относительно стабильна, мы отметили некоторые особенности. При печеночной недостаточности первой и второй степени существенных изменений долей  $CD4^+$  и  $CD8^+$  клеток не происходит, а при тяжелом поражении (3-й степени) популяция  $CD4^+$  клеток резко сокращается, а доля  $CD8^+$  клеток – возрастает. Динамику удобно проследить по иммунорегуляторному индексу (отношению  $CD4/CD8$ ): при печеночной недостаточности первой степени он составляет 1,4, 2-й степени – 1,5, а 3-й степени – 0,7.

Таким образом, развивается относительное иммунодефицитное состояние с дефектом адаптивного (Т-хелперного) звена и активацией цитотоксического ( $CD8$ -клетки). При этом значительно возрастает доля клеток нативного иммунитета.

На фоне развернутой картины СПОН крайне трудно оценить истинный функциональный резерв массы сохранных гепатоцитов. При детальной оценке функциональных показателей, мы установили, что по мере нарастания тяжести печеночной недостаточности, экскреторная недостаточность (проявляющаяся умеренно выраженным холестатическим синдромом) дополняется тяжелым цитолитическим синдромом, а впоследствии – печеночно-клеточной (белковосинтетической, детоксикационной) недостаточностью, а также мезенхимально-воспалительным синдромом.

Развитие печеночной недостаточности тесно связано с дисфункцией других органов и систем о чем свидетельствует корреляция показателя тяжести желтухи по В.Д. Федорову [21] и индексов по интегральным шкалам оценки тяжести состояния (APACHE II, SAPS II) и органной дисфункции (MODS II, SOFA). На рисунке 5.9 представлены данные 33 пациентов с признаками печеночной недостаточности в сочетании с дисфункцией других органов

(тяжелый сепсис) в первые сутки поступления, которые по тяжести состояния находились в отделение интенсивной терапии.



**Рисунок 5.9 - Связь показателей тяжести состояния, органной дисфункции с тяжестью печеночной недостаточности.**

Очевидно, что увеличение тяжести печеночной недостаточности ухудшает прогноз течения заболевания. При этом тяжесть поражения печени и ее проявлений меняются менее динамично, чем индексы по шкалам тяжести состояния больного и является более консервативной оценкой. Шкалы позволяют оперативно оценить динамику состояния в течение определенного интервала времени, тогда как показатель тяжести печеночной недостаточности (в данном случае – по Федорову: легкая, средняя, тяжелая) – результат лечения, т.е. можно судить о том, в какой степени комплекс лечебных мероприятий изменил прогноз.

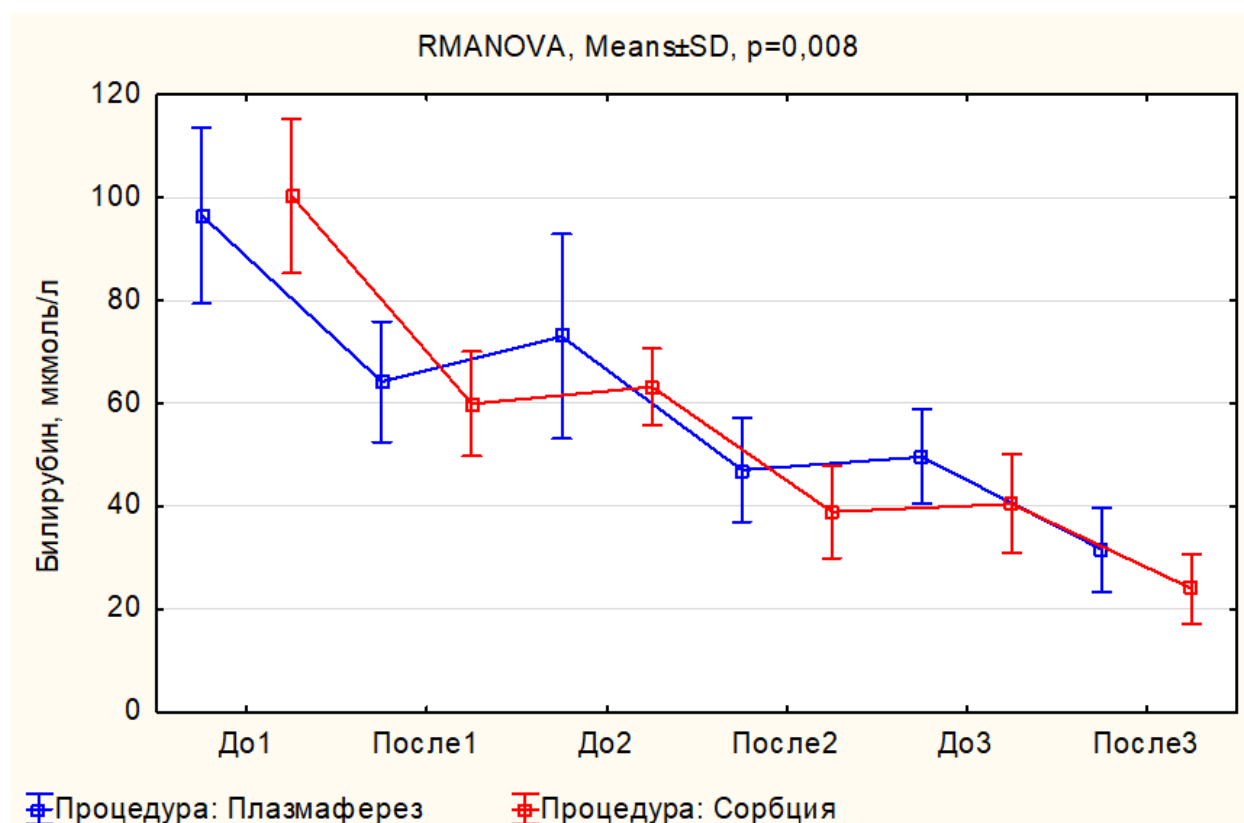
Таким образом, постепенно прогрессирующая печеночная недостаточность порождает целый комплекс нарушений гомеостаза. Печень обладает множеством незаменимых функций и недостаточность этого органа значительно ухудшает прогноз течения заболевания. Быстрое устранение причины развития гнойно-септических осложнений возможно не во всех случаях, а, как правило, и после этого сохраняется потребность во временном замещении некоторых функций печени. Большим потенциалом при этом обладают методы экстракорпоральной гемокоррекции.

## **5.2. Сравнительная эффективность селективной адсорбции и обменного плазмафереза при печеночной недостаточности.**

При тяжёлой печеночной недостаточности в составе комплексной терапии применяют обменный плазмаферез, неселективную и селективную гемосорбцию. Наибольшее распространение, благодаря своей доступности, приобрел обменный плазмаферез. Широкому распространению этого метода способствовала возможность его выполнения в различных вариантах – фильтрационный, гравитационный. Неселективная же сорбция в настоящее время несколько утратила свою актуальность в силу ряда причин: недостаточная биосовместимость и сорбционная емкость, повреждение форменных элементов крови, малая доступность таких сорбентов несмотря на их относительно невысокую стоимость.

В то же время появились современные селективные сорбенты, которые обладают рядом преимуществ. Мы провели комплексную сравнительную оценку обменного плазмафереза и комбинированного каскадного метода детоксикации – плазмофильтрации с последующей селективной сорбцией на сорбенте “PlasorbaBR-350”.

Эффективность в снижении билирубина сорбции и плазмафереза представлены на рис. 5.10.



**Рисунок 5.10 - Динамика общего билирубина при проведении обменного плазмафереза и селективной сорбции.**

Несмотря на то, что и селективная адсорбция, и обменный плазмаферез выраженно снижают концентрацию общего билирубина, различия в динамике были статистически значимы ( $p=0,008$ ).

После проведения сорбции снижение концентрации билирубина было более выражено, чем после плазмафереза (сравнение эффекта первой процедуры): 40,3% против 33,5%. К началу второй процедуры плазмафереза (интервал между процедурами составлял 2 дня) отмечалось возвратное повышение концентрации общего билирубина на 13,7%, причем такой синдром «рикошета» был наиболее выражен именно между 1-2 процедурами. Также обращает на себя внимание значительная вариабельность концентрации общего билирубина у больных, получавших плазмаферез. Такую изменчивость мы можем объяснить тем, что вторая степень печеночной недостаточности используемой классификации (по Федорову), к которой была отнесена большая часть пациентов, подразумевает под собой весьма широкий диапазон структурных и функциональных нарушений в печени. В связи с этим, у ряда

больных (со значительным нарушением функции печени) было отмечено значительное нарастание билирубина в крови между процедурами, поскольку дотоксикационная функция печени (наряду с другими функциями), восстанавливалась очень медленно.

В то же время, при проведении селективной сорбции, синдром «рикошета» был не выражен – рост концентрации к началу второй процедуры 5,5%. Это связано, по нашему мнению, с интенсивным проведением процедур (ежедневно или через сутки у некоторых больных).

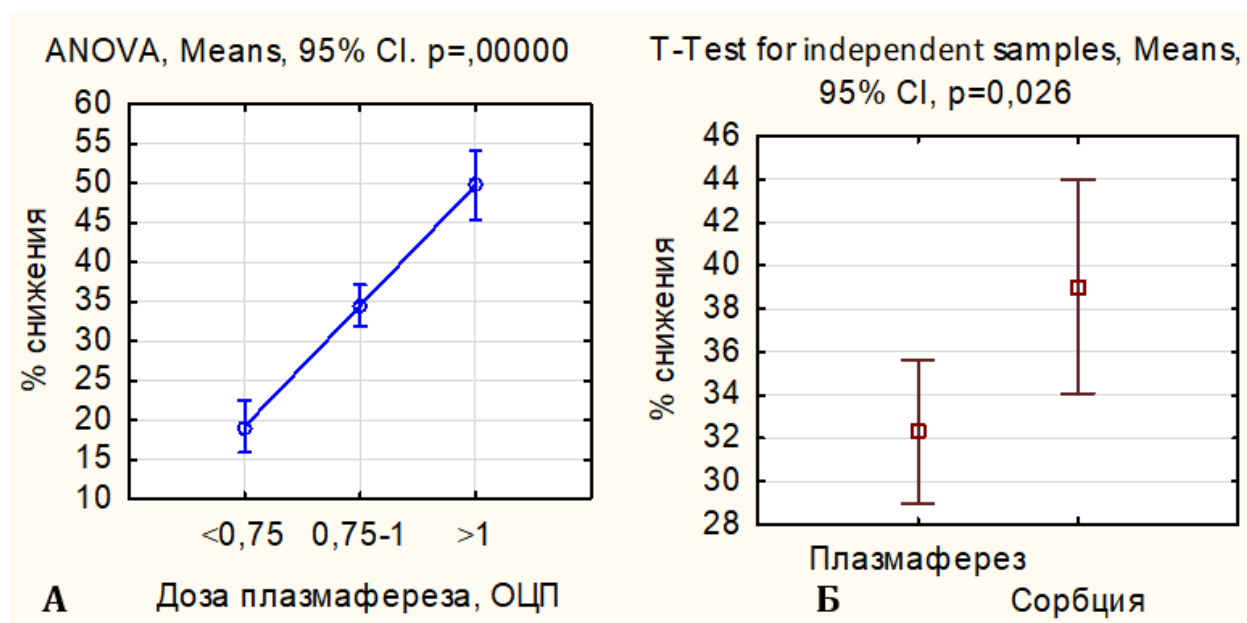
Снижение общего билирубина (после курса из трех процедур) при проведении обменного плазмафереза составило 67,3% от исходного уровня, а при проведении сорбции – 76,1%. Крайне важным обстоятельством также является тот факт, что сорбции проводились ежедневно или через сутки (процедуры, как правило не проводились в день оперативного вмешательства). Таким образом, при проведении сорбции снижение уровня общего билирубина на 76% было достигнуто за 3-4 дня. Проведение плазмафереза требовало интенсивного замещения белков плазмы крови и плазменных факторов гемостаза, что делало невозможным интенсивное проведение процедур: ежедневно с замещением больших объемов плазмы. В результате снижение общего билирубина на 67% было достигнуто вдвое больший интервал времени – 6-8 суток.

Интенсивный режим экстракорпоральной терапии недостижим при применении плазмафереза у большинства больных. Это выгодно отличает селективную сорбцию от плазмафереза.

При проведении сорбции необходимая доза процедуры была достигнута у всех пациентов – перфузия составляла 1,8–2,4 ОЦП и длилась 3–5 часов. Нежелательных явлений, связанных с проведением процедур мы не отметили, клинически значимых гемодинамических реакций не отметили.

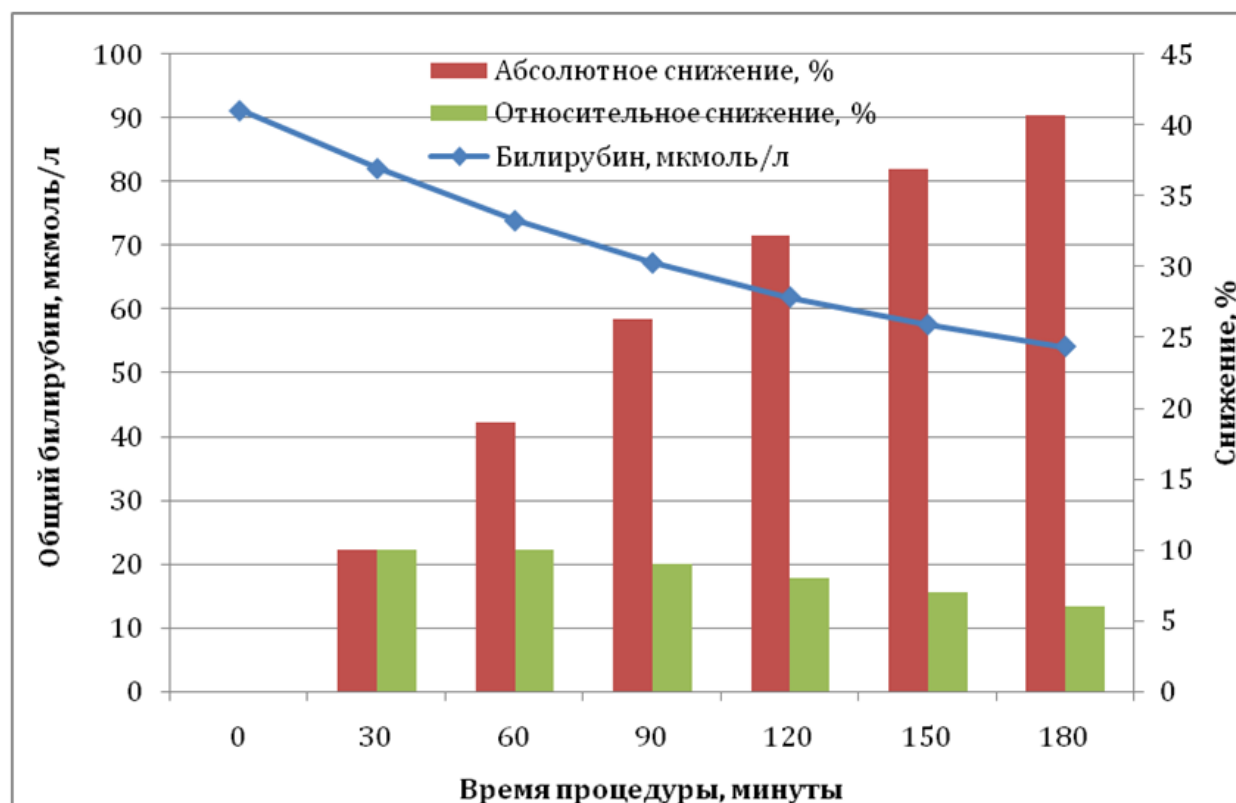
При проведении плазмафереза исходная гипопротеинемия, а также гемодинамические реакции не позволили достичь необходимой дозы процедуры у некоторых больных. При этом эффективность процедуры

(в данном случае снижение концентрации общего билирубина, по отношению к исходному уровню) сильно зависели ( $p < 0,0001$ ) от дозы процедуры (Рис. 3.11). Удаление менее 0,75 ОЦП сопровождалось снижением уровня билирубина лишь на 19,1%, удаление 0,75-1 ОЦП – на  $34,5 \pm 7,2\%$ , а более 1 ОЦП – на  $49,8 \pm 8,3\%$ . Однако больше одного объема ОЦП удалось удалить лишь у 18% больных, у половины больных (50%) удалили 0,75-1 объема ОЦП, а у 32% – менее 0,75 объема ОЦП. Таким образом, при проведении первой процедуры плазмафереза среднее снижение концентрации общего билирубина (по отношению к исходному уровню) составило  $33,5\% \pm 12,67$ , а при проведении сорбции –  $40,3 \pm 13,37\%$  ( $p=0,026$ ) (Рис. 5.11).



**Рисунок 5.11. Зависимость снижения уровня билирубина от дозы плазмафереза (А) и среднее снижение при проведении плазмафереза и сорбции (Б).**

В то же время, если при проведении плазмафереза величина снижения билирубина –относительно постоянная, то при проведении сорбции, она постепенно уменьшается, что обусловлено истощением сорбционной емкости картриджа (Рис. – 5.12).



**Рисунок 5.12. - Динамика билирубина, а также относительное и абсолютное снижение концентрации билирубина во время сорбции.**

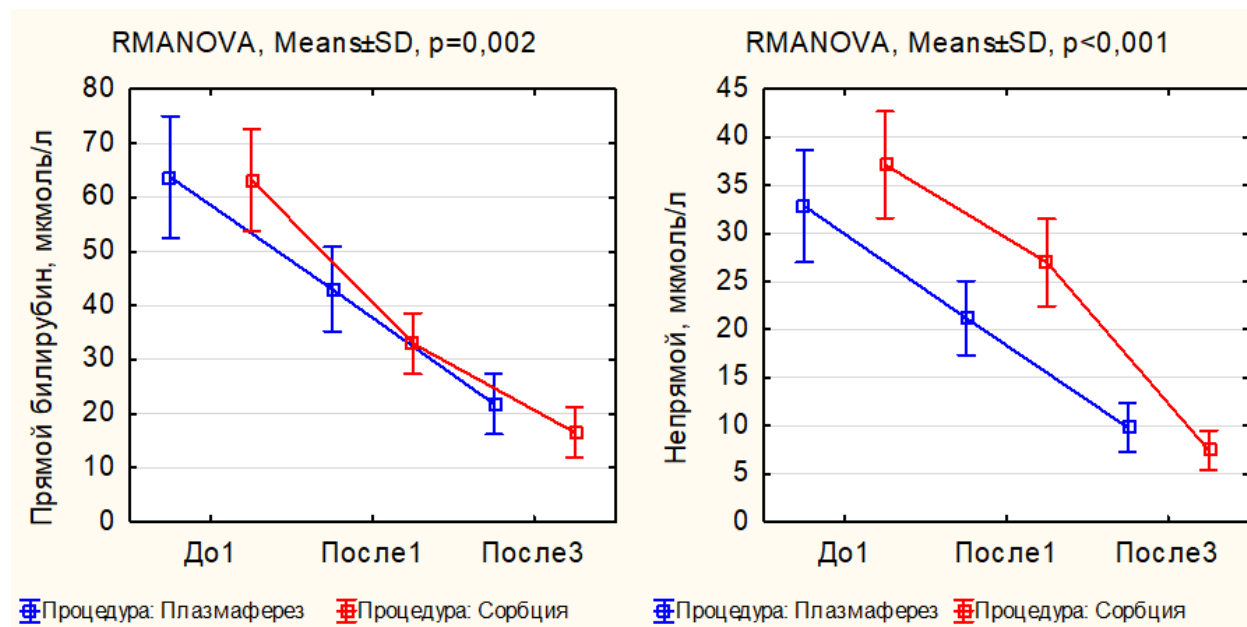
Очевидно, что величина относительного снижения концентрации общего билирубина (динамика между двумя последовательными измерениями) и, соответственно, прирост абсолютного снижения (т.е. снижение по отношению к исходному уровню) через 2,5-3 часа процедуры постепенно снижаются. Однако при проведении процедуры следует принимать во внимание, что чем ниже исходная концентрация сорбируемых субстанций в крови пациента и чем ниже скорость перфузии плазмы через картридж, тем дольше будет сохраняться сорбционная способность картриджа. Мы старались поддерживать скорость перфузии плазмы на уровне 25-40 мл/мин. Однако этот показатель определялся двумя основными параметрами: скоростью кровотока в экстракорпоральном контуре (что, в свою очередь определяется сосудистым доступом, гемодинамическими реакциями пациента и др.) а также скоростью сепарации крови в плазмофилт্রে. Таким образом, время процедуры – величина непостоянная и подбирается индивидуально в зависимости от других



параметров. Сорбционная емкость сохраняется на приемлемом уровне у большинства больных в течение 3-5 часов.

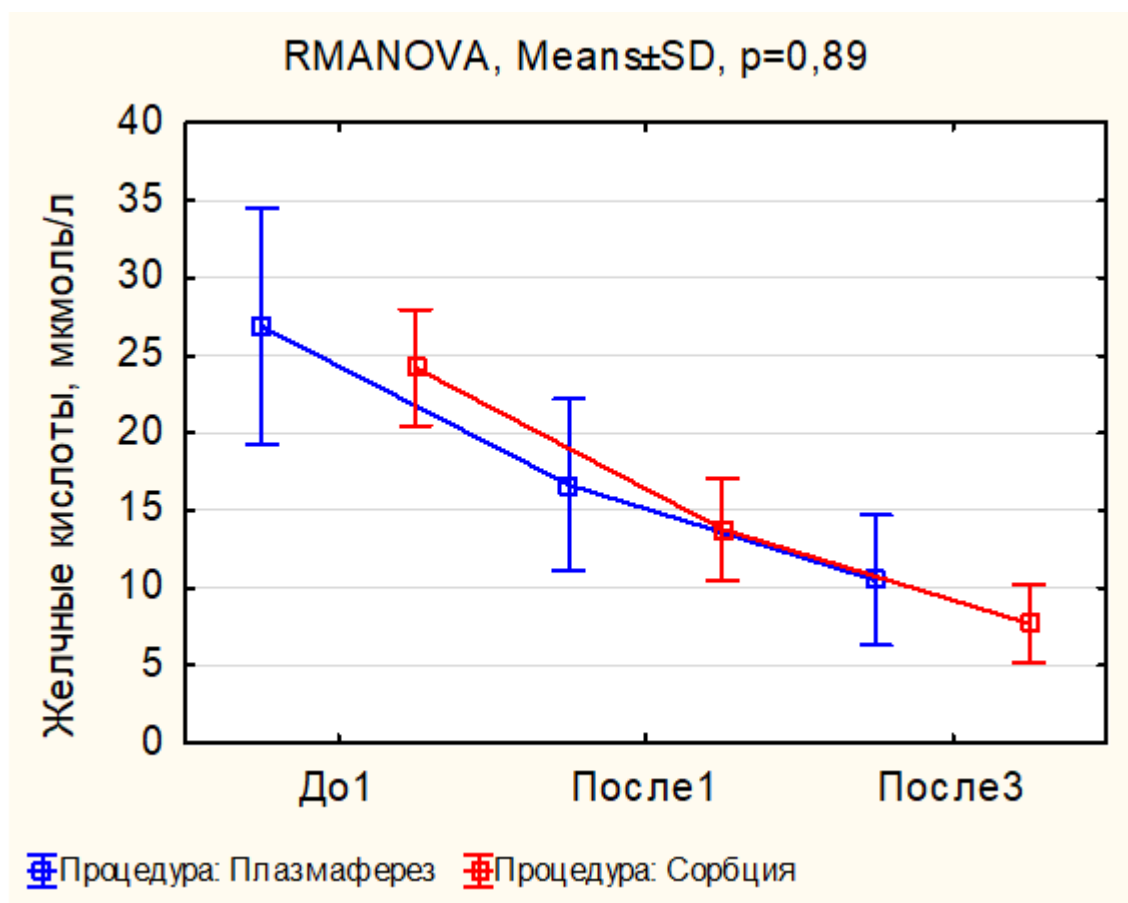
Чтобы провести сравнительную оценку эффективности обменного плазмафереза и селективной сорбции при печеночной недостаточности, мы детально проанализировали ряд показателей. Мы мониторировали эффект после первой процедуры, а также после курса из трех процедур.

При проведении обменного плазмафереза снижение как прямого, так и непрямого билирубина происходило в равной степени – после первой процедуры снижение прямого билирубина составило 33%, непрямого – 35%, суммарное после курса составило 66% и 70%, соответственно. При проведении сорбции преимущественно снижался прямой билирубин - 48% против 27% снижения непрямого билирубина. В то же время, в результате интенсивного проведения процедур сорбции, снижение и прямого, и непрямого билирубина было даже несколько более выражено, чем при проведении плазмафереза: 74% и 80%, соответственно (Рис. 5.13). При этом различия в динамике и прямого, и непрямого билирубина между группами были статистически значимы:  $p=0,002$  и  $p<0,001$ , соответственно.



**Рисунок 5.13-Динамика фракций билирубина в крови при проведении обменного плазмафереза и сорбции.**

Обе процедуры также обладают значительным потенциалом в снижении уровня желчных кислот в крови (Рис. 5.14).

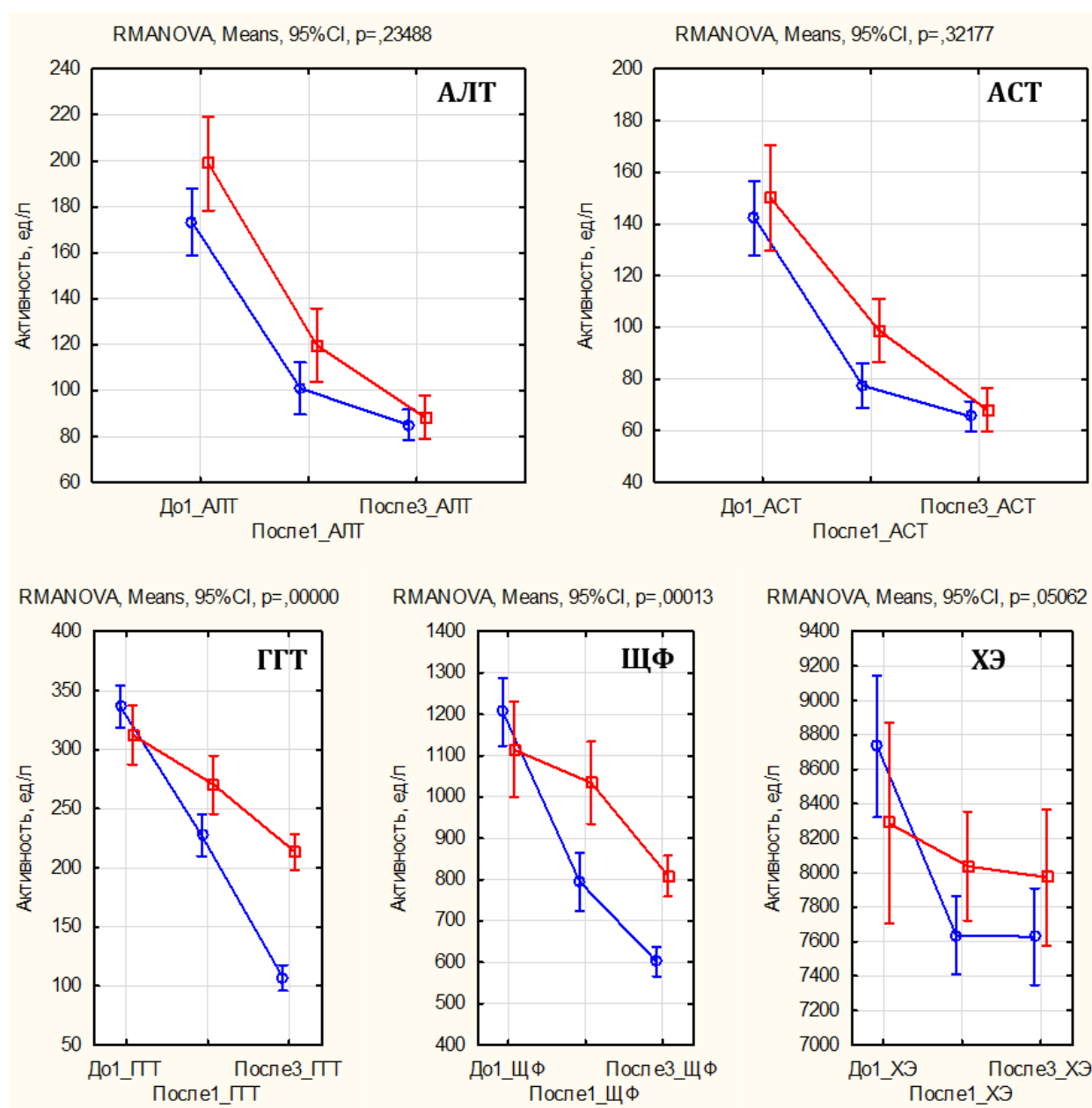


**Рисунок 5.14 - Динамика желчных кислот в крови при проведении обменного плазмафереза и сорбции.**

При проведении обменного плазмафереза снижение уровня желчных кислот после первой процедуры составило 38%, после курса процедур – 61%, а при проведении сорбции – 43% и 69%.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, в результате проведения курса процедур сорбции было достигнуто несколько более выраженное снижение концентрации желчных кислот в крови.

Мы также проанализировали динамику активности ферментов в крови (Рис. 5.15).



**Рисунок 5.15 - Динамика активности ферментов в крови при проведении обменного плазмафереза и сорбции (плазмаферез, сорбция).**

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 удалял АЛТ и АСТ, различия между группами не достигли необходимого уровня статистической значимости:  $p = 0,235$  и  $p = 0,322$  соответственно.

Это свидетельствует в пользу того, что в данном сорбционном картридже также происходит сорбция аминотрансфераз. При этом снижение ГГТ при проведении значительно менее выражено, чем при проведении плазмафереза –  $p < 0,0001$ .

Щелочная фосфатаза и ХЭ 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.

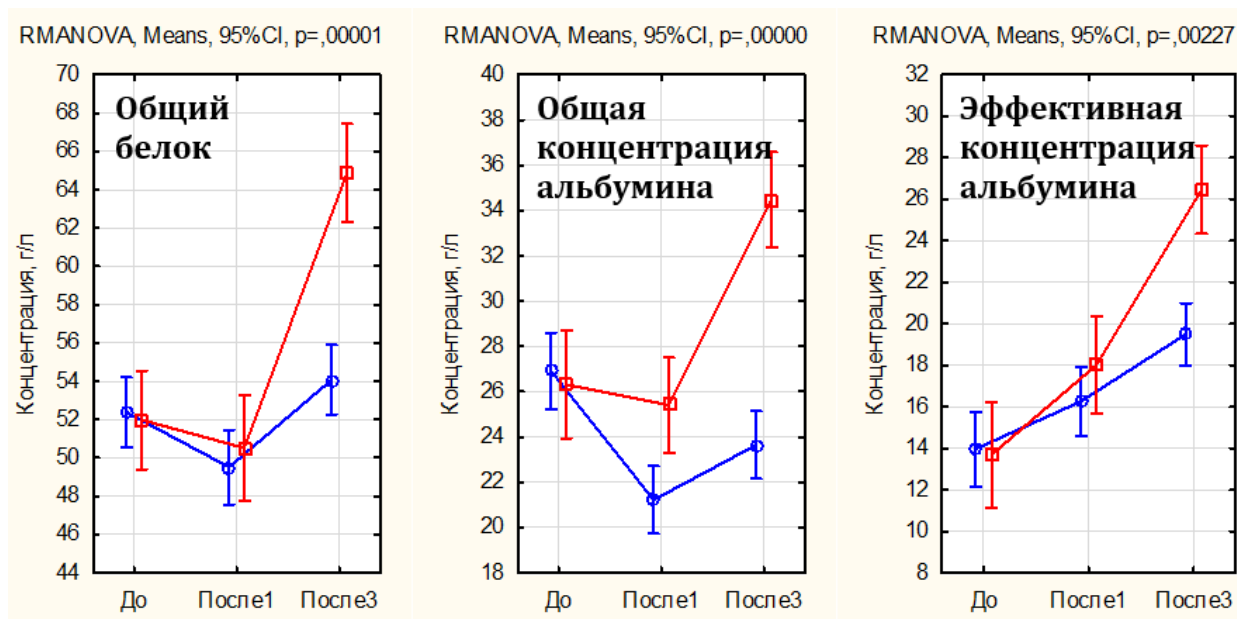
Снижение активности ЩФ в результате курса процедур, по-видимому, носит опосредованный характер и не связан непосредственно с проведением сорбции.

Обменный плазмаферез является неселективной процедурой и значительно снижает активность ЩФ и ХЭ непосредственно после первой процедуры – 34% и 13% соответственно.

В результате курса процедур снижение ЩФ составило 50%, а концентрация ХЭ постепенно возвращалась к исходному уровню, в итоге снижение активности этого фермента составило 13%.

Различия между группами с динамикой ЩФ были статистически значимы –  $p = 0,001$ , а ХЭ не значимы –  $p = 0,05$ .

Особенности динамики белков крови представлены на рисунке 5.16.



**Рисунок 5.16-Динамика общего белка, общей и эффективной концентрации альбумина при проведении обменного плазмафереза и сорбции (плазмаферез, сорбция).**

При оценке динамики общего белка крови необходимо учитывать тот факт, что при проведении обменного плазмафереза проводилось восполнение удаленной плазмы «капля за каплю», а также переливались препараты альбумина. В результате после первой процедуры концентрация общего белка снизилась на 6%, а альбумина – на 21%. После курса процедур концентрация общего белка возросла на 3% по отношению к исходному уровню, а альбумина снизилась на 12%. Таким образом, в результате проведения курса плазмафереза сохранялась гипопроteinемия, а также диспротеинемия, о чем свидетельствовал альбумин-глобулиновый коэффициент: после первой процедуры он составил 0,75, а после курса – 0,77.

Непосредственно при проведении сорбции мы не вводили препараты плазмы крови или альбумина. Эти препараты использовались планово в составе комплексной терапии при наличии показаний. Проведение первого сеанса сопровождалось незначительным снижением концентрации общего белка на 3% и альбумина на 4%. После курса процедур эти показатели значительно возросли на 25% и 31%. В результате выраженность гипопроteinемии значительно снизилась, главным образом, за счет повышения концентрации

альбумина и уменьшения диспротеинемии, о чем свидетельствовала динамика альбумин-глобулинового индекса, который после первой процедуры составил 1,03, а после курса процедур – 1,13.

Различия в динамике как общего белка, так и альбумина при проведении обменного плазмафереза и сорбции были статистически значимы –  $p=0,0001$  и  $p<0,0001$ , соответственно.

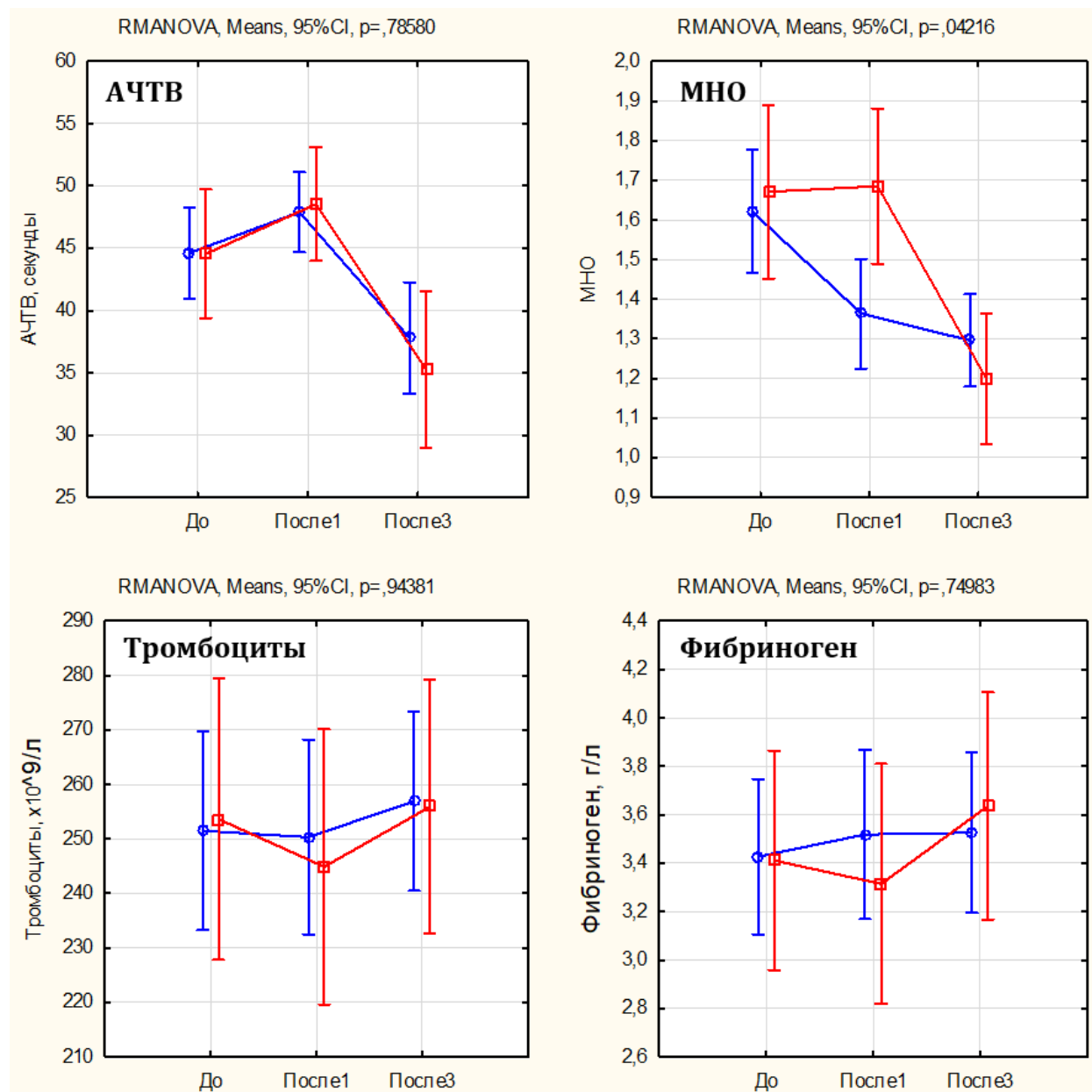
Важную роль в развитии как эндогенной, так и экзогенной интоксикации играет транспортная функция альбумина. Этому протеину принадлежит ведущая роль в связывании гидрофобных токсинов. Большая часть непрямого билирубина в крови человека образует комплексы с альбумином. Когда концентрация непрямого билирубина значительно возрастает и полностью насыщает высокоаффинные участки альбумина, он проникает через гематоэнцефалический барьер, вызывая развитие токсической энцефалопатии. При этом важным показателем служит не только общая, но и эффективная концентрация альбумина, которая отражает количество молекул, активные центры которых не блокированы токсическими субстанциями.

При проведении плазмафереза эффективная концентрация альбумина возрастала на 16% после первой процедуры и на 40% после курса. Такое значительное увеличение эффективной концентрации альбумина на фоне относительно стабильной общей концентрации способствовало росту резервной связывающей способности альбумина (отношению эффективной концентрации к общей): после первой процедуры этот показатель составил 0,77, а после курса – 0,82.

Сорбция также сопровождалась ростом эффективной концентрации альбумина: на 32% после первой процедуры и на 93% после курса процедур. В результате значительно увеличилась резервная связывающая способность альбумина, которая составила 0,71 после первой процедуры и 0,8 – после курса.

Различия в динамике эффективной концентрации альбумина были статистически значимы –  $p=0,003$ .

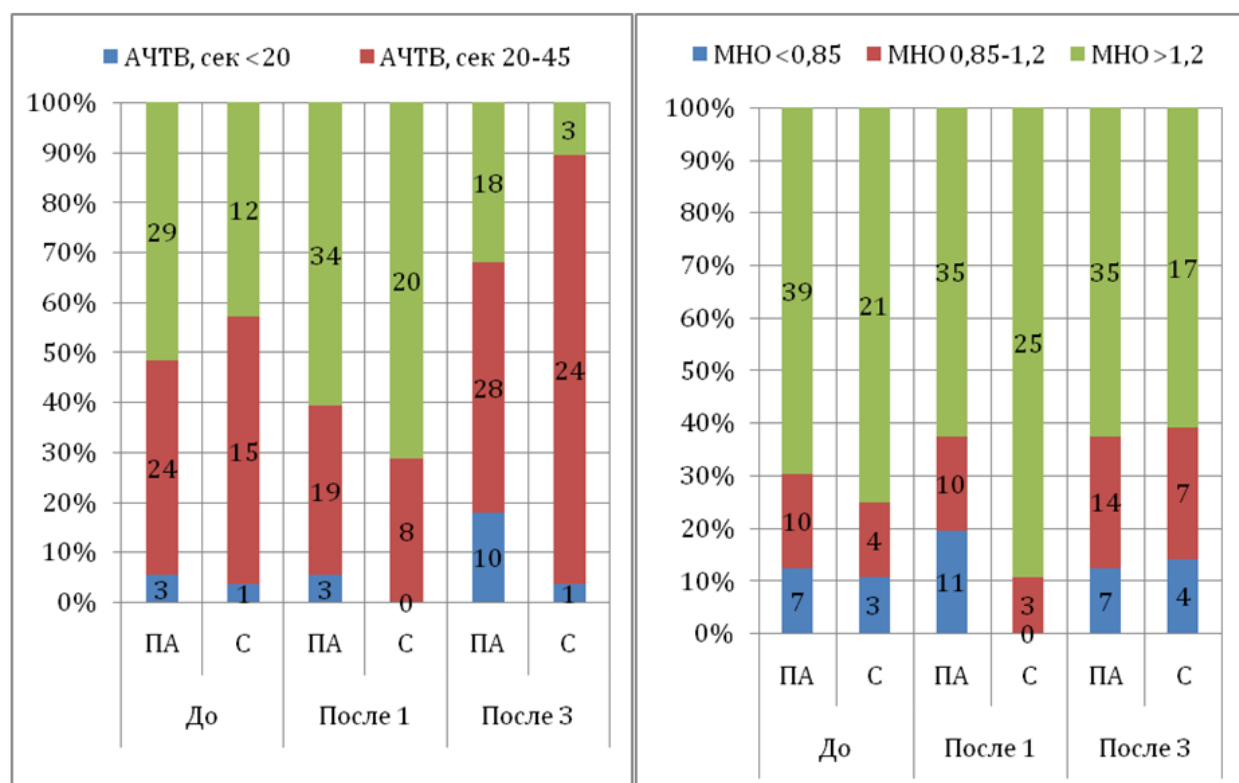
Как мы показали ранее, развитие печеночной недостаточности сопровождается нарушением гемостаза. Мы оценили основные параметры гемостаза на фоне проведения процедур экстракорпоральной гемокоррекции (Рис. 5.17).



**Рисунок 5.17- Динамика показателей гемостаза при проведении обменного плазмафереза и сорбции (плазмаферез, сорбция).**

После проведения первой процедуры обменного плазмафереза АЧТВ возросло на 7%, а после сорбции – на 9%; после курса процедур снизилось на 15% и 21% соответственно. При этом различия между группами в динамике АЧТВ не достигли необходимого уровня статистической значимости –  $p = 0,786$ . Динамика МНО

несколько отличалась. Введение препаратов плазмы во время обменного плазмафереза сопровождалось снижением МНО на 16% после первой процедуры и 20% после курса. При проведении первой процедуры сорбции МНО практически не менялось, а лишь имело незначительную тенденцию к росту - 9%. Тем не менее, после курса процедур МНО значительно снизилось, причем, более значительно, чем при проведении плазмафереза – 28%. Различия в динамике МНО между группами были статистически не значимы  $p = 0,422$ . Уровни тромбоцитов и фибриногена оставались относительно стабильными и различия в динамике этих показателей между группами не различались –  $p = 0,944$  и  $p = 0,75$  соответственно. Динамика АЧТВ и МНО, как интегральных показателей оценки гемостаза, заслуживает более детальной оценки (Рис. 5.18).



**Рисунок 5.18 - Динамика количества больных (абсолютного количества и долей) с повышенным, пониженным или нормальным показателем АЧТВ и МНО.**

Очевидно, что несмотря на то, что средние показатели АЧТВ у больных, получавших обменный плазмаферез и сорбцию, после курса процедур не



различались, доля больных с нормальными показателями АЧТВ после курса сорбции была значительно больше, чем после курса плазмафереза – 87,5% против 50% соответственно (Рис. 5.17). В динамике же МНО такой тенденции мы не отметили – доли больных с нормальными значениями были практически равны – по 25%. Это свидетельствует о глубоких нарушениях функции печени. Тем не менее, и обменный плазмаферез, и селективная сорбция в значительной мере способствовали нормализации этого показателя (Рис. 5.17).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

На протяжении многих веков считалось, что разлитой перитонит является смертельным осложнением заболеваний органов брюшной полости. Даже в середине XX столетия К.С. Симонян в своей известной монографии «Перитонит» (1971) писал: «...пессимальный прогноз при перитоните – это единственное, что не вызывает сомнений» [86].

К сожалению, летальность при распространенном перитоните и сейчас остается крайне высокой, а при развитии абдоминального сепсиса и органной дисфункции приближается к абсолютной [2, 22, 68, 77, 141, 173, 179, 190, 202, 261, 271, 280, 289, 294, 315, 373, 378].

Внедрение в клиническую практику агрессивных хирургических методик (этапный лаваж, лапаростомия и др.) позволило добиться снижения летальности при распространенном перитоните.[26, 44, 93, 95, 146, 163, 226, 301, 338, 364]. Вместе с тем при осложненном течении перитонита, абдоминальном сепсисе и полиорганной недостаточности летальность все еще может достигать абсолютных значений [25, 70, 76].

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[180, 258, 347]. На современном этапе развития медицинской науки у хирургов, реаниматологов и трансфузиологов 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.

Целью проведенного исследования являлось улучшение результатов лечения больных абдоминальным сепсисом путем разработки и внедрения патогенетически обоснованного комплекса селективных сорбционно-фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

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.

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 д.м.н., профессор А.В. Ватазин).

Протокол настоящего исследования утвержден решением ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и получил одобрение локального этического комитета.

Исследование проведено у 334 пациентов с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости. Среди пациентов было 124 женщины (37,1%) и 210 мужчин (62,9%). Средний возраст составлял  $52,4 \pm 9,8$  лет.

21,6% больных были пожилого и старческого возраста. Все больные получали лечение по единой схеме, которая включала в себя различные виды хирургических операций и методы экстракорпоральной гемокоррекции, которые мы применяли по показаниям.

Причинами развития гнойно-септических осложнений являлись: острые хирургические заболевания органов брюшной полости у 264 больных (79%), травма живота у 60 больных (18%), осложнения плановых операция у 17 больных (5,1%), акушерско-гинекологическая патология у 13 женщин (3,9%), забрюшинная флегмона (в результате панкреонекроза у 47 больных, 14,1%, урологическая патология у 13 больных, 3,9%), холангит был у 10 больных (3%).

Пациенты были включены в исследование до проведения каких-либо процедур экстракорпоральной детоксикации: на момент поступления или при постановке диагноза «сепсис».

У всех пациентов был диагностирован сепсис на основании критериев «Сепсис-3». Под понятием сепсис мы подразумевали жизнеугрожающую органную дисфункцию, вызванную нарушением регуляции ответа организма на инфекционный процесс. [306, 331]. Тяжесть органной дисфункции оценивали по шкале SOFA (Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score) при 2 и более баллах диагностировали сепсис.

Пациенты с септическим шоком были идентифицированы при наличии следующих критериев: сохраняющаяся гипотензия, требующая введение вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления  $\geq 65$  мм рт. ст.; уровень лактата в сыворотке  $> 2$  ммоль/л (18 мг/дл), несмотря на адекватное восполнение объема циркулирующей крови.

Больные, включенные в исследование, имели развернутую картину полиорганной недостаточности с дисфункцией нескольких органов или систем. При этом, среднее количество баллов по шкале SOFA составило  $7,1 \pm 1,4$  балла, а по шкале APACHE II –  $18,2 \pm 5,1$ .

Большинство больных (86,5% – 289 пациентов) были оперированы в стационарах Московской области и переведены в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в связи с развитием гнойно-септических осложнений уже после развития полиорганной недостаточности.

При лечении гнойно-септических осложнений заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства мы придерживались активной хирургической тактики. По показаниям лечение дополнялось различными вариантами экстракорпоральной гемокоррекции.

Самым частым острым хирургическим заболеванием, осложнившимся перитонитом был острый аппендицит – 14,4% (48) больных. Вторым по частоте острым хирургическим заболеванием, осложнившимся перитонитом, была язва желудка или двенадцатиперстной кишки – всего 46 (13,8%) пациентов.

У 39 пациентов (11,7%) причиной развития разлитого гнойного перитонита был дивертикулез, осложнившийся перфорацией. При этом у 7 больных был дивертикул подвздошной кишки.

У 31 больного (9,3%) перитонит был осложнением острой кишечной непроходимости. Все больные были прооперированы в стационарах по месту жительства на 2-7 сутки от начала заболевания.

У 10 больных (3%) причиной разлитого гнойного перитонита был сегментарный мезентериальный тромбоз. Все больные были оперированы с нечеткой клинической картиной острого живота на фоне выраженной интоксикации на 2-4 сутки от начала заболевания.

У 60 больных причиной развития перитонита была травма органов брюшной полости: 34 – закрытая травма живота, 26 – проникающее ножевое ранение. В большинстве случаев травма носила комплексный характер с повреждением нескольких органов, чем были обусловлены значительная тяжесть состояния и сложность лечения таких пациентов.

У 17 больных (5,1%) перитонит был осложнением плановых операций. Трое больных перенесли гемиколэктомию. У двоих из этих больных показанием к операции была болезнь Крона тяжелого течения, рефрактерная к консервативной терапии. На девятые сутки у одного больного появилась клиническая картина острой кишечной непроходимости, острого живота. На релапаротомии выявлена странгуляция петли тощей кишки, осложнившаяся множественными перфорациями и развитием перитонита. Больному была выполнена резекция пораженного участка с формированием первичного анастомоза, назоинтестинальная интубация тонкого кишечника. У двух больных на пятые-шестые сутки послеоперационного периода отмечена клиническая картина острого живота, газ в свободной брюшной полости (дренажи к тому моменту были удалены). На операции выявлена несостоятельность швов анастомоза. Была сформирована трансверзостома. В послеоперационном периоде у всех больных в связи с продолженным перитонитом выполнялись этапные санации брюшной полости.

У четырех больных после резекции сигмовидной кишки по поводу ворсинчатой опухоли на 3–7-е сутки развилась несостоятельность швов анастомоза, каловый перитонит. На операции выполнена санация, резекция участка кишки, формирование одностольной стомы, дренирование брюшной полости. Впоследствии у больных было выполнено 2–5 санационных релапаротомий.

У шести больных после формирования кишечного анастомоза при закрытии стомы произошел некроз мобилизированной части кишки, осложнившийся развитием калового перитонита. На операции резецировали некротизированный участок кишки, заглушали дистальную часть. Вновь была выведена стома. Проводились этапные санации брюшной полости. Повторное закрытие стомы выполнено через 9–17 месяцев.

У 2 больных после спленэктомии и каудальной резекции поджелудочной железы развился панкреонекроз, осложнившийся забрюшинной флегмоной, кишечной непроходимостью и перфорацией тонкого кишечника. Во время первичной операции была произведена некрсеквестрэктомия, дренировано забрюшинное пространство. Далее проводились этапные программные санации (от 2 до 4). Тем не менее у этих больных послеоперационный период осложнился развитием динамической кишечной непроходимости, перфорацией тонкой кишки. У одного больного впоследствии сформировался тонкокишечный наружный свищ, который постепенно самостоятельно закрылся через 15 месяцев после выписки из стационара.

Еще у двух больных нагноилась гематома с образованием абсцесса и прорывом в свободную брюшную полость. У одного больного гематома образовалась после резекции желудка по Бильрот-II (в модификации Бальфура), у второго – после транспеченочного дренирования желчных протоков. На операции выполнена санация и дренирование гнойника, санация и дренирование брюшной полости. Продолженное течение фибринозно-

гнойного перитонита потребовало проведения 3-5 санационных релапаротомий.

У 13 женщин (3,9%) причиной развития перитонита стали акушерско-гинекологические заболевания (эндометрит после криминального аборта, экстирпации матки с повреждением сигмовидной кишки, пельвиоперитонит и др.).

У 18% (60) больных причиной сепсиса послужила обширная забрюшинная флегмона, которая в большинстве случаев (14,1% - 47 пациентов) была обусловлена панкреонекрозом, а в 3,9% (13 пациентов) – воспалительными заболеваниями почек и мочеточников.

Наконец, у 3% (10) больных причиной сепсиса был гнойный холангит.

В своей работе мы придерживались активной хирургической тактики (этапный лаваж брюшной полости, лапаростомия), которую дополняли широким спектром методов экстракорпоральной гемокоррекции, осуществляя, таким образом, комплексную терапию, направленную как на устранение первичного очага инфекции, так и на коррекцию развившихся гнойно-септических осложнений и органной дисфункции.

В посевах биологических жидкостей (крови, мокроте, раневом отделяемом или отделяемом по дренажам) чаще всего встречались представители госпитальной флоры, обладающие значительной резистентностью к антибактериальным препаратам.

Изолированная грамотрицательная микрофлора была 50% больных, грамположительная – у 43%, грибковая – 6% больных. Причем в раневом отделяемом грамотрицательная флора была у 71% больных. Смешанная (грамположительная и грамотрицательная флора была у 36% больных. Следует подчеркнуть высокую частоту встречаемости грибов (которые в большинстве случаев были представлены грибами рода *Candida*) как в виде монокультуры, так и в ассоциации с бактериями. Среди грамотрицательных бактерий лидировали *Klebsiella* (29%) и *E. coli* (23%).



Среди дифференцированных до вида (что было возможно в 98% случаев) грамположительных бактерий лидировал *Enterococcus*.

Доминирование грамотрицательной флоры, по нашему мнению, обусловлено не только локализацией процесса, но и значительной резистентностью к антибактериальным препаратам. При этом, если грамположительные бактерии сохранили высокую чувствительность к линезолиду, ванкомицину и тигециклину, то чувствительность грамотрицательных бактерий даже к современным антибиотикам была значительно ниже.

Как было показано в разделе 2.1, у многих больных была развернутая картина СПОН, который в настоящее время является неотъемлемым компонентом сепсиса. В связи с этим хирургическое лечение мы дополняли широким спектром методик экстракорпоральной гемокоррекции: ГФ – 374 процедуры, ГДФ – 145 процедур, СПФА – 56 процедур, селективной адсорбцией эндотоксина – 78 процедур, плазмаферезом – 121 процедура и селективной поддержкой печени – 71 процедура.

Стандартная антикоагуляция при проведении ГФ, СПФА, гравитационного плазмафереза, селективной адсорбции эндотоксина и процедуры поддержки печени заключалась в болюсном введении 3000 ед. нефракционированного гепарина на старте процедуры, далее инфузоматом вводилась поддерживающая доза: 20 ед. на кг массы тела в час. При этом следует принимать во внимание, что у многих больных развился синдром ДВС и больные имели значительные нарушения гемостаза. Помимо этого, процедуры экстракорпоральной гемокоррекции часто проводились до и после хирургических операций. В связи с этим, чтобы снизить риск геморрагических осложнений, дозу гепарина подбирали индивидуально, придерживаясь целевых значений времени активированного свертывания 150–180 с (максимум – 240 с) или АЧТВ – 50–60 с (максимум – 100 с). Кровь для измерения показателей гемостаза брали из экстракорпорального контура до линии гепарина.

При проведении гравитационного плазмафереза в качестве антикоагулянта мы применяли 4% раствор цитрата натрия в соотношении 1:16.

У больных с острым почечным повреждением, синдромом малого сердечного выброса и респираторным дистресс синдромом мы применяли различные варианты вено-венозной ГФ. Процедуры проводили на аппаратах “Hygieiaplus”, “Lynda”, “Prisma” и “Prismaflex”. Мы придерживались тактики средне- и высокодозных процедур в продленном их варианте и режиме постдилюции. Так, 74,4% процедур были проведены в продленном варианте (более суток), средняя продолжительность составила  $48,9 \pm 12,8$  часов (минимум – 28, максимум – 78 часов). Остальные 25,6% процедур были проведены в полупродленном варианте (более 12, но менее 24 часов), средняя продолжительность составила  $17,9 \pm 3,1$  часа (минимум 13, максимум 23 часа).

Целевая доза ГФ составляла у большинства больных составляла 30–40 мл/кг/час. Обеспеченная доза в этом интервале была достигнута у 76,3% больных, при этом средняя доза составила  $37,3 \pm 3,3$  мл/кг/час. У 9% больных обеспеченная доза гемофильтрации составляла менее 30 мл/кг/час и составила в среднем  $25,7 \pm 2,4$  мл/кг/час при минимуме 22 мл/кг/час. У 14,7% больных обеспеченная доза была выше 40 мл/кг/час и составила в среднем  $48,8 \pm 5$  мл/кг/час при максимуме 68 мл/кг/час.

Темп и целевой объем дегидратации подбирали индивидуально с зависимости от показателей гемодинамики, биоимпедансометрии и выраженности гипергидратации. Средний объем дегидратации за процедуру составил  $3,89 \pm 1,97$  л.

В качестве субституата использовали сбалансированные полиэлектролитные растворы на основе бикарбонатного буфера “Primasol 4” (калий 4 ммоль/л) или, в случае гиперкалиемии, “Primasol 2” (калий 2 ммоль/л).

В комплексной терапии сепсиса мы также применяли гибридную методику – СПФА. Процедуру проводили на аппарате “Lynda” с комплектом оригинального расходного материала. Методика заключается в сепарации

плазмы, которая поступает в адсорбирующую колонку на основе макропористой стироловой синтетической смолы в виде белых микросфер объемом 140 г и общей площадью эффективной поверхности 700 м<sup>2</sup> – «Mediasorb». Данный картридж обладает способностью сорбции широкого спектра биологически активных молекул: ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-16, ИЛ-18, ФНО $\alpha$ , МІР $\alpha$ , МІР $\beta$  (Macrophage inflammatory protein- $\alpha$ , - $\beta$ ), MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1), RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), ENA-78 (Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78), ангиогенин, тканевой фактор, TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases), VEGF (Vascular endothelial growth factor), ICAM-1 (Inter cellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1), EGF (Epidermal growth factor), растворимый формы тромбомодулина и Е-селектина, HMGB1 (high-mobility group protein B1). После обработки плазмы крови в сорбционном картридже, она смешивается с клетками крови и далее последовательно поступает в гемофильтр.

Селективную сорбцию эндотоксина выполняли при наличии системной эндотоксинемии. Мы применяли сорбционные картриджи для прямой экстракорпоральной гемоперфузии Toraymyxin PMX-20R и Altesco LPS Adsorber.

Сорбционный картридж Toraymyxin PMX-20R содержит полипропиленовые волокна, которые ковалентно связаны с  $\alpha$ -хлороацетоамидеметилированным полистерином и полимиксином Б в массовом соотношении к матрице 0,5. Полимиксин Б инактивирует эндотоксин путем связывания липида А – облигатного компонента молекулы ЛПС. Картридж Altesco LPS Adsorber представляет собой сорбционную колонку, где роль матрицы 20 пористых полиэтиленовых пластин с суммарной площадью поверхности 3,3 м<sup>2</sup>. Роль лиганда, селективно связывающего эндотоксин, при этом выполняет нетоксичный синтетический пептид НАЕ 27.

Пациентам с печеночной недостаточностью мы проводили сеансы поддержки функции печени на аппарате OctoNova с набором оригинального

расходного материала. Данный метод представляет собой вариант процедуры плазмосорбции. Плазма после сепарации на плазмофилт্রে поступает в сорбционный картридж, содержащий 350 мл ионно-обменной смолы на основе сополимера стирола и дивинилбензола. После плазма вновь смешивается с клетками крови и возвращается пациенту.

Фильтрационный плазмаферез проводили на плазмофилтрах OP-08W. Гравитационный дискретный плазмаферез проводили на аппарате Naemonetics PCS-2 режиме «TPE» (терапевтический плазмообмен). У каждого реципиента было выполнено 3-4 сеанса плазмафереза. За один сеанс плазмафереза в среднем удаляли  $2,3 \pm 0,5$  л плазмы. Замещение удаленной плазмы выполнялось эквивалентным объемом донорской плазмы крови, а также дополнительным внутривенным введением препаратов альбумина и кристаллоидов. Объем восполнения подбирали индивидуально, ориентируясь на выраженность диспротеинемии, показатели гемостаза и гемодинамику.

В работе нами использован широкий спектр клинико-лабораторных данных, позволявших определить показания и оценить эффективность применяемых методов экстракорпоральной гемокоррекции.

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 посеvy 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 и 120 минут инкубации со штаммом *Staphylococcus aureus* 209Р. Индекс переваривания (ИП) рассчитывали по формуле: 
$$\text{ИП} = (\text{ФИ120} - \text{ФИ30}) / \text{ФИ30} \times 100.$$

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, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) определяли методом иммуноферментного анализа. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiskan MCC 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 нмс помощью наборов реактивов «ЗОНД-Альбумин» на анализаторе АКЛ-01.

Концентрацию эндотоксина исследовали при помощи геле-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 фазово-интерференционном микроскопе «Цитоскан», где источником света служит лазер с длиной волны 633 нм.

Для проведения анализа получали взвесь 50-100 живых тромбоцитов, которые помещали в камеру Горяева, рабочая поверхность которой имеет зеркальное напыление. После оседания клеток, проводили съемку штатным 30-кратный микрообъективом с числовой апертурой 0,65 и увеличением в канале регистрации 500х.

В основе принципа действия микроскопа, содержащего идентичные объективы в сигнальном и реперном плечах, лежит сравнение волнового фронта, прошедшего через объект, с опорным, отраженным от высококачественного зеркала. Преобразование сигнала состоит в его дискретизации с последующей записью распределения фаз. В результате обратного преобразования цифрового массива в видимое изображение, получали фазовый портрет клеток. В результате визуализации фазово-интерференционного образа клетки рассчитывали морфометрические показатели отдельных клеток: диаметр, периметр, высота, площадь, объем.

Агрегационную способность тромбоцитов исследовали на анализаторе тромбоцитов «АЛАТ-2». В качестве активаторов использовали АДФ, коллаген, ристоцетин.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке. Количественные данные, имеющие нормальное распределение представлены как среднее  $\pm$  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 Манна – 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 (AUCROC), 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  $\chi^2$ .

Анализ проводили в программах SPSSv.24, Statisticav. 10, GraphPadPrism 6. Критическим уровнем значимости считали значения p-value менее  $< 0,05$ .

Известно, что методы экстракорпоральной гемокоррекции обладают значительным потенциалом воздействия на течение системной воспалительной реакции. Это особенно важно на ранних стадиях процесса, и может иметь ключевое значение в предотвращении прогрессирования полиорганной недостаточности.

Прежде всего, мы изучили показатели иммунитета у больных с гнойно-септическими осложнениями, в частности, цитокиновый статус при гнойно-септических осложнениях. Цитокины, как медиаторы межклеточных взаимодействий нативного и адаптивного иммунитета, играют ключевую роль в развитии системной воспалительной реакции. Исследования были проведены до применения процедур экстракорпоральной гемокоррекции.

Мы установили, что цитокиновый профиль меняется по мере прогрессирования инфекционного процесса. ФНО $\alpha$ , продуцируемый макрофагами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, активированными Т-клетками и др., активирует макрофаги, гранулоциты и цитотоксические клетки, повышает проницаемость капилляров, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию, индуцирует синтез белков острой фазы и экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости. В нашем исследовании у всех больных концентрация этого цитокина была значительно больше нормы. Общая динамика была статистически значима. При

прогрессировании тяжести состояния концентрация ФНО $\alpha$  сначала значительно увеличивалась, а затем имела статистически незначимую тенденцию к снижению, оставаясь значительно выше, чем на начальных этапах процесса.

Известно, что ИФН- $\gamma$  продуцируется Т-клетками, естественными киллерами, эпителиоцитами и фибробластами. Продукция этого цитокина способствует экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, активации макрофагов, адгезии лимфоцитов к эпителию, а также поляризации дифференцировки Т-хелперов в сторону Th<sub>1</sub>. Общая динамика ИФН- $\gamma$  была статистически значима: при увеличении количества баллов АРАСНЕ II более 10, концентрация этого цитокина возрастала значительно, после чего оставалась относительно стабильной с монотонной тенденцией к росту.

ИЛ-2, синтезируемый Т-клетками, является ключевым фактором пролиферации и дифференцировки Т-клеток, активации НК-клеток, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Несмотря на монотонную тенденцию к росту, общая динамика этого цитокина была статистически незначима.

ИЛ-4, продуцируемый Т-хелперами 2-го типа и тучными клетками, способствует дифференцировке Th<sub>0</sub> в Th<sub>2</sub>, а также является фактором созревания В-клеток. Противовоспалительное действие ИЛ-4 связано со способностью ингибированием продукции макрофагами провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$  и ИЛ-6). Общая динамика этого цитокина была статистически значима и отличалась от ранее описанных цитокинов. При прогрессировании септического процесса отмечается сначала выраженное повышение концентрации, а затем снижение. Причем при развитии тяжелых осложнений (АРАСНЕ II > 30 баллов) отмечается выраженное снижение продукции этого цитокина.

ИЛ-6 синтезируется Т-хелперами 2-го типа, В-клетками, фибробластами, макрофагами. Общая динамика этого цитокина была статистически значима. По мере прогрессирования сепсиса концентрация ИЛ-6 значительно растет, затем остается относительно стабильной. Однако у больных в крайне тяжелом



состоянии (APACHE II > 30 баллов) концентрация ИЛ-6 выражено снижается, тем не менее оставаясь значительно повышенной.

ИЛ-8, синтезируемый моноцитами, фибробластами, мощный хемоаттрактант для гранулоцитов и моноцитов, способствует выделению кислородных радикалов. Общая динамика этого цитокина была статистически значима. При прогрессировании инфекционного процесса концентрация ИЛ-8 значительно возрастает и затем остается повышенной.

ИЛ-10 – один из основных противовоспалительных цитокинов, синтезируется Т-хелперами 2-го типа, моноцитами, Т-регуляторными клетками и др., подавляет дифференцировку Т-клеток в хелперные клетки 1-го типа, является инактиватором макрофагов. Общая динамика этого цитокина была статистически значима. По мере прогрессирования септического процесса концентрация этого цитокина значительно увеличивается, затем остается стабильно повышенной, а затем у пациентов в крайне тяжелом состоянии (APACHE II > 30 баллов) происходит выраженное снижение концентрации.

Практически у всех больных концентрации цитокинов были значительно выше нормы. При оценке цитокинового статуса также важно оценить различия концентраций цитокинов относительно друг друга.

Наши исследования показали, что при любой тяжести состояния концентрация ИЛ-2 не достигала верхней границы нормы (а у ряда больных была вообще ниже порога чувствительности реактивов), а концентрация ИФН- $\gamma$  сначала увеличивалась по мере ухудшения состояния, а затем оставалась стабильной. Динамика других цитокинов была иная. При умеренной тяжести состояния (APACHE II  $\leq$  10) и тяжелом состоянии (APACHE II 11–20 баллов) происходило относительно равномерное увеличение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов. При выраженной тяжести состояния (APACHE II 21–30 баллов) концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ ) увеличивается, тогда как провоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) остается стабильной. При крайней тяжести (APACHE II 31–40 баллов) концентрация ИЛ-8 и ФНО $\alpha$  остается относительно стабильной, ИЛ-6 –

несколько снижается, при этом обоим концентрация противовоспалительных цитокинов снижается значительно. Такая динамика явно свидетельствует о дисрегуляции течения системной воспалительной реакции. Помимо преобладания провоспалительного ответа над противовоспалительным, обращает на себя внимание резкое смещение субпопуляционного состава Т-хелперов в сторону клеток 1-го типа при крайне тяжелом состоянии, о чем свидетельствует соотношение профильных цитокинов ИЛ-10 / ИФН- $\gamma$ : АРАСНЕ II < 10 баллов – 1,27; 11–20 баллов – 1,48; 21–30 баллов – 1,35; 31–40 баллов – 0,55. Также важным аспектом является «истощающий» эффект тяжелой генерализованной инфекции: концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 у крайне тяжелых пациентов (АРАСНЕ II 31–40 баллов) были ниже, чем при меньшей тяжести состояния (АРАСНЕ II 21–30 баллов).

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).

У большинства больных мы отметили естественное повышение числа лейкоцитов – в среднем  $17 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ , при этом доля лимфоцитов была в норме и составляла в среднем  $27 \pm 3,2\%$ . При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов мы выявили изменения, характерные для генерализованной бактериальной инфекции: относительно высокую долю CD3<sup>+</sup> клеток преимущественно за счет хелперной субпопуляции, повышение индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. 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. Несмотря на то, что доля

нейтрофилов крови была в пределах нормы ( $63 \pm 6,6\%$  от числа лейкоцитов), у некоторых больных мы отметили нарушения фагоцитарной и бактерицидной активности, что было наиболее характерно для больных в тяжелом состоянии.

У больных в тяжелом состоянии (при количестве баллов APACHE > 20) снижалась ФА нейтрофилов, что отражалось в замедлении фагоцитоза и снижении ИП. Также снижалась бактерицидная активность нейтрофилов. Подобные изменения указывают на тяжелые нарушения в системе нативного иммунитета.

Для оценки системной эндотоксинемии у больных с гнойно-септическими осложнениями мы изучали концентрацию ЛПС. 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, ЛПС в крови может косвенно указывать на эффективность проводимой терапии и развитие осложнений. Наши исследования подтвердили этот тезис: после операций, выполненных по поводу разлитого перитонита, при благоприятном течении послеоперационного периода отмечается постепенное снижение активности эндотоксина в крови. 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. Помимо этого, терапия антибиотиками с выраженным бактерицидным действием, сопровождается наблюдением временное увеличение концентрации ЛПС в крови.

В целом, исследования показали, что 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.

Дальнейшие исследования были направлены на оценку эффективности сорбционно-фильтрационных методик в коррекции системной воспалительной реакции, в частности, различных вариантов ГФ. Небольшие размеры молекул цитокинов способствуют их конвекционному транспорту через мембрану гемофильтра. При этом, по мере увеличения дозы ГФ, растет и клиренс цитокинов. Однако клиренс цитокинов зависит от дозы ГФ – зависимость не линейная. При повышении дозы с 25 до 35 мл/кг/час происходит значительное повышение эффективности снижения плазменной концентрации ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ . В то же время, дальнейшее повышение дозы уже не сопровождается подобным ростом эффективности. Перспективным направлением повышения эффективности снижения плазменных концентраций цитокинов является сочетание конвекционного массопереноса и сорбции. Некоторые мембраны, например AN69, обладают способностью сорбировать цитокины. Нами был проведен сравнительный анализ применения мембраны из полифенилена, AN69 и сочетанном применении ГФ на мембране из полифенилена и селективного сорбционного картриджа на основе ионообменной смолы (СПФА). Исследования показали, что при применении ГФ за счет только конвекционного массопереноса удастся достичь значительного снижения основных цитокинов через 12–24 часа процедуры. Использование мембраны с способностью к сорбции (AN69) позволяет повысить эффективность процедуры и достичь более выраженного снижения концентрации цитокинов. Однако сорбционная емкость мембраны невысока – она практически истощается за 6–12 часов процедуры. Дополнение же ГФ с использованием мембраны из полифенилена селективным сорбционным картриджем, позволяет добиться выраженного снижения концентрации цитокинов. При этом высокая сорбционная емкость картриджа способствует эффективному удалению цитокинов и через 12–24 часа проведения процедуры. Это может быть полезно при отсутствии полного контроля за очагами инфекции и постоянном поступлении ЛПС и других медиаторов в системную циркуляцию.

Нами установлено, что различные варианты ГФ способствуют небольшому, но статистически значимому снижению концентрации ЛПС в крови. В то же время, статистически значимых различий между вариантами ГФ мы не отметили. При применении ГФ на мембране AN69 в первые 6 часов наблюдается выраженное снижение концентрации ЛПС, однако при более длительном времени проведения процедуры сорбционная способность снижается и не отличается от несорбирующих мембран. Как было установлено, картридж Mediasorb, который используется при проведении СПФА не сорбирует ЛПС – различий со стандартной ГФ мы не отметили.

Большую вариабельность концентрации ЛПС через 12 часов от начала процедуры мы можем объяснить тем фактом, что молекула эндотоксина не одинакова у разных грамотрицательных бактерий: длина полисахаридной цепи О-антигена может сильно отличаться. В связи с большой вариабельностью размера молекулы ЛПС эффективность ГФ в снижении уровня эндотоксинемии не постоянна: у некоторых больных мы не отметили значимой динамики концентрации. В связи с этим, перспективным подходом является применение высокоселективных сорбентов, которые, во-первых, обладают значительно большим потенциалом с снижению концентрации ЛПС, а во-вторых, удаляют молекулы ЛПС всех грамотрицательных бактерий, связываясь с консервативной частью молекулы.

Селективная сорбция эндотоксина закономерно приводила к снижению как концентрации, так и активности (ЕАА) ЛПС в крови. В основной группе измерения проводились до первой и после 2 сорбций; в группе сравнения измерения сделаны на момент включения в исследование, а также на второй день лечения.

У больных группы сравнения динамика концентрации ЛПС в крови зависела от многих факторов: течения послеоперационного периода (гладкое или с развитием осложнений), общей динамики активности септического процесса на фоне терапии, применения различных вариантов ГФ при наличии показаний. В итоге, на вторые сутки, в целом, не было достигнуто снижения

концентрации ЛПС. В то же время, у всех больных основной группы в результате сорбции было достигнуто выраженное снижение концентрации ЛПС. Динамика снижения концентрации ЛПС у больных основной группы свидетельствует о необходимости применения минимум двух процедур. При этом у ряда больных мы отмечали выраженный подъем концентрации ЛПС на следующие сутки после сорбции.

Снижение концентрации и активности ЛПС в крови в результате селективной сорбции сопровождалось снижением концентрации провоспалительных цитокинов – ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, при этом концентрация ИФН- $\gamma$  снизилась не столь выражено. Концентрация ИЛ-10 также изменилась незначительно. Таким образом, можно говорить о способности сорбции ЛПС опосредованно снижать активность системной воспалительной реакции.

Мы не отметили изменений в количестве нейтрофилов крови. Тем не менее, в результате сорбции ЛПС значительно выросла их индуцированная бактерицидность, на фоне незначительного снижения спонтанной. Таким образом, функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов увеличился.

Фагоцитарная активность нейтрофилов после сорбции ЛПС также выросла: значительно увеличилась доля клеток, вступивших в фагоцитоз и количество захваченных единиц через 30 минут инкубирования. Через два часа инкубирования увеличилось количество клеток, завершивших фагоцитоз, в результате ИП значительно вырос.

Существенный изменений субпопуляционного состава лимфоцитов мы также не отметили. Однако у пациентов после ЛПС сорбции происходило снижение доли клеток, экспрессирующих молекулу CD95 – рецептор Fas-сигнальной трансдукции апоптоза, и рост доли CD3-клеток, экспрессирующих HLA-DR.

В целом, проведенные исследования показали информативность и прогностическую значимость выбранных критериев, а также эффективность

филтрационно-сорбционных методов экстракорпоральной гемокоррекции при абдоминальном сепсисе.

Нарушения гемостаза и развивающийся на этом фоне синдром ДВС являются неотъемлемым компонентом СПОН, нарушая тканевой метаболизм и способствуя прогрессированию гипоксии. Комплексная оценка состояния звеньев гемостаза и физиологического резерва компенсаторных возможностей, а также своевременная патогенетически обусловленная терапия развившихся нарушений, могут значительно повысить эффективность терапии. В этой связи мы сравнили основные показатели гемостаза у здоровых добровольцев и больных с сепсисом, развившимся в результате гнойно-септических осложнений заболеваний органов брюшной полости и тяжелым сепсисом (сепсисом, осложненным СПОН).

У больных с сепсисом на момент поступления изменения соответствовали значительному увеличению потенциала свертывания крови за счет плазменных звена как внутреннего, так и внешнего путей: снижение АЧТВ и ПТИ, повышение уровня фибриногена. Активация свертывающей системы сопровождалась ответной активацией противосвертывающей системы, мы отметили повышение содержания антитромбина III. В результате снижение АЧТВ и ПТИ оставалось в пределах нормы у большинства пациентов. Содержание тромбоцитов было несколько снижено по сравнению со здоровыми добровольцами, тем не менее оставалось в пределах нормальных значений. При этом агрегационная активность тромбоцитов была повышена.

При развитии полиорганной недостаточности у больных происходило прогрессирование синдрома ДВС истощение компенсаторных механизмов и развитие коагулопатии потребления: удлинение АЧТВ, увеличение ПТИ; уменьшение уровня фибриногена и тромбоцитов, значительное снижение их агрегационной способности. Параллельно мы детально проанализировали морфофункциональные свойства тромбоцитов у здоровых людей и больных с гнойно-септическими осложнениям на разных стадиях процесса с помощью компьютерной цитоморфометрии и соотнесли морфофункциональные типы

тромбоцитов с их фазово-интерференционными портретами. На основе проведенных нами исследований установлено, что у относительно здоровых людей 63% тромбоцитов представлены клетками без признаков функциональной активностей – 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 неактивированных 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.

Течение нарушений гемостаза, в частности, синдрома ДВС имеет тесную связь с патогенезом сепсиса и системной воспалительной реакции. Воспалительные медиаторы и бактериальные токсины не только инициируют каскад коагуляционных реакций, но и активируют фибринолитическую систему. Тем не менее, у большинства больных с сепсисом, не отягощенным полиорганной недостаточностью, показатели АЧТВ и ПТИ были в пределах нормальных значений. В то же время, на фоне умеренного снижения количества тромбоцитов, и изменении их морфометрические показатели, значительно возрастает их агрегационная способность.

У больных с 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.

При изучении морфометрии тромбоцитов мы отметили большую неоднородность популяционного состава клеток, чем при неосложненном сепсисе. Поскольку оптические характеристики клеток зависят от состояния их внутриклеточной среды, можно заключить, что на фоне высокого уровня секреторной активности тромбоцитов при сепсисе, при дальнейшем тяжелом течении генерализованного инфекционного процесса, происходит истощение функционального потенциала клеток, опустошение гранул и значительный рост доли дегенеративно измененных клеток. Данное состояние отягощается тромбоцитопенией, значительным снижением агрегационной способности тромбоцитов, снижением концентрации. В результате у больных с полиорганной недостаточностью развивается характерная клиническая картина тяжелого проявления синдрома ДВС.

Полученные нами 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.

Хорошо известна эффективность обменного плазмафереза при синдроме ДВС. Мы изучили влияние метода на показатели гемостаза, включая морфометрические и функциональные показатели тромбоцитов.

В целом, больным была свойственна тромбоцитопения ( $155 \pm 11 \times 10^9/\text{л}$ ) и значительное снижение агрегационных свойств тромбоцитов ( $22 \pm 2,9\%$ ), повышенное содержание фибриногена ( $5,5 \pm 0,4 \text{ г/л}$ ) и сниженное содержание антитромбина III ( $75 \pm 7,6\%$ ). При этом МНО и АЧТВ были выше нормы ( $1,89 \pm 0,08$  и  $58 \pm 4,6$  с соответственно).

После курса высокообъемного плазмафереза мы отметили выраженную тенденцию всех показателей к нормализации. Статистически значимо повысилось число тромбоцитов ( $196 \pm 12 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,0001$ ) и их агрегационная способность ( $36 \pm 4,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ), снизилась концентрация

фибриногена ( $3,8 \pm 0,5$  г/л,  $p < 0,0001$ ), возросло содержание антитромбина III ( $107 \pm 10,9\%$ ,  $p < 0,0001$ ). В результате снизились показатели АЧТВ и МНО ( $47 \pm 4,5$  с,  $p < 0,0001$ ;  $1,5 \pm 0,3$ ,  $p < 0,0001$ ). В результате курса плазмафереза в четыре раза сократилась доля клеток функционально неполноценных тромбоцитов IV типа и увеличилась доля активированных клеток III типа, также возросла доля неактивированных клеток I типа.

Параллельно мы провели сравнительный анализ эффективности изолированной ГФ и СПФА в коррекции нарушений гемостаза. Исходно у больных были отмечены значительные отклонения от нормы: тромбоциты  $185 \pm 9 \times 10^9$ /л, агрегационная способность тромбоцитов  $24 \pm 2,3\%$ , фибриноген плазмы крови  $5,4 \pm 0,4$  г/л, антитромбин III  $72 \pm 6,5\%$ , МНО  $2,2 \pm 0,06$ , АЧТВ  $65 \pm 5,1$  с. Гемофильтрация и СПФА сопровождались значительной тенденцией к нормализации показателей гемостаза –  $p < 0,0001$  по отношению к исходному уровню. При этом дополнение стандартной ГФ (на несорбирующей мембране) селективным фильтром, сорбирующим воспалительные медиаторы и молекулы адгезии, приводит к более выраженной динамике параметров гемостаза. У больных несколько увеличилось содержание тромбоцитов, однако, различия между группами были статистически незначимы. В то же время, СПФА по сравнению с ГФ в большей степени увеличило агрегационную способность тромбоцитов. Помимо этого, после проведения СПФА мы отметили большую выраженность снижения фибриногена, а также рост активности антитромбина III в крови. В итоге, нормализация интегральных показателей внутреннего и внешнего путей свертывания крови – АЧТВ и МНО была более выражена при проведении СПФА.

Улучшение функции тромбоцитов нашло отражение с изменением их цитоморфометрических показателей при проведении и ГФ, и СПФА (диаметр, периметр, высота, площадь –  $p < 0,001$ , объем –  $p = 0,051$ ), и СПФА (все параметры –  $p < 0,0001$ ). При этом в динамике всех показателей, мы отметили преимущество СПФА перед изолированной ГФ.

Изменение средних морфометрических показателей у больных отражают изменения популяционного состава. В целом, и при проведении ГФ, и СПФА мы наблюдали позитивные тенденции, главными из которых мы 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 ГФ. Преимущества СПФА перед ГФ обусловлены, на наш взгляд, главным образом, способностью в большей способности снижения циркулирующих воспалительных медиаторов в крови. Известно, что эндотелий и циркулирующие клетки являются как продуцентами, так и акцепторами цитокинов, а также растворимых форм молекул адгезии. Таким образом, между этими структурными компонентами гемостаза существует несомненная связь. Повышенная продукция воспалительных медиаторов при тяжелых гнойно-септических процессах способствует активации эндотелия и тромбоцитов, что в конечном итоге приводит к дисфункции этих клеток и дизрегуляции адаптационно-компенсаторных механизмов гемостаза.

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

Нарушения функции печени различной степени тяжести являются нередким осложнением острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости. Развитие печеночной недостаточности значительно ухудшает прогноз и ассоциировано с ростом летальности. Основная сложность в лечении таких пациентов обусловлена комплексом развившихся тяжелых метаболических нарушений, нарушений гемостаза, эндогенной интоксикацией и др., которые способствуют развитию послеоперационных осложнений.

На фоне развернутой картины СПОН крайне трудно оценить истинный функциональный резерв массы сохранных гепатоцитов. При детальной оценке

функциональных показателей мы установили, что по мере нарастания тяжести печеночной недостаточности, экскреторная недостаточность (проявляющаяся умеренно выраженным холестатическим синдромом) дополняется тяжелым цитолитическим синдромом, а впоследствии печеночно-клеточной (белково-синтетической, детоксикационной) недостаточностью, а также мезенхимально-воспалительным синдромом.

Экстракорпоральная гемокоррекция - адьювантный метод лечения в данном случае. 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.

При тяжелой печеночной недостаточности в составе комплексной терапии наибольшее распространение благодаря своей доступности приобрел обменный плазмаферез. Широкому распространению этого метода способствовала возможность его выполнения в различных вариантах – фильтрационный, гравитационный. Неселективная же сорбция в настоящее время несколько утратила свою актуальность в силу ряда причин: недостаточная биосовместимость и ограниченная сорбционная емкость, повреждение форменных элементов крови, малая доступность таких сорбентов несмотря на их относительно невысокую стоимость. В то же время, появились современные селективные сорбенты, которые обладают рядом преимуществ. Мы провели комплексную сравнительную оценку обменного плазмафереза и комбинированного каскадного метода детоксикации – плазмофильтрации с последующей селективной сорбцией на сорбенте “Plasorba BR-350”.

Несмотря на то, что и селективная адсорбция и обменный плазмаферез выраженно снижают концентрацию общего билирубина, различия в динамике были статистически значимы ( $p=0,008$ ).

При после проведении сорбции снижение концентрации билирубина было более выражено, чем при проведении плазмафереза (сравнение эффекта первой процедуры): 40,3% против 33,5%. К началу второй процедуры плазмафереза (как правило, интервал между процедурами составлял 2 суток) отмечалось возвратное повышение концентрации общего билирубина на 13,7%. Характерно, что синдром «рикошета» был наиболее выражен именно между 1-2 процедурами. При проведении селективной сорбции синдром «рикошета» был незначительным. Рост концентрации билирубина к началу второй процедуры составил 5,5%. Снижение общего билирубина (после курса из трех процедур) при проведении обменного плазмафереза составило 67,3% от исходного уровня, при проведении сорбции – 76,1%. При проведении сорбции необходимая доза процедуры была достигнута у всех пациентов – перфузия составляла 1,8–2,4 объема ОЦП и длилась 3–5 часов. Нежелательных явлений, связанных с проведением процедур, мы не отметили, клинически значимых гемодинамических реакций также не было.

Эффективность плазмафереза (в данном случае снижение концентрации общего билирубина, по отношению к исходному уровню) напрямую зависела ( $p < 0,0001$ ) от дозы процедуры. Так, удаление менее 0,75 ОЦП сопровождалось снижением уровня билирубина лишь на 19,1%, удаление 0,75–1 ОЦП – на  $34,5 \pm 7,2\%$ , а более 1 ОЦП – на  $49,8 \pm 8,3\%$ . Вместе с тем объем плазмафереза более 1 ОЦП был достижим только у 18% больных, у половины больных (50%) удалили 0,75–1 ОЦП, а у 32% – менее 0,75 ОЦП. Таким образом, при проведении первой процедуры плазмафереза среднее снижение концентрации общего билирубина (по отношению к исходному уровню) составило  $33,5\% \pm 12,67$ , а при проведении сорбции –  $40,3 \pm 13,37\%$  ( $p=0,026$ ).

При проведении обменного плазмафереза снижение уровня желчных кислот после первой процедуры составило 38%, после курса процедур – 61%, а при проведении сорбции – 43% и 69%. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, в результате проведения курса процедур

сорбции было достигнуто несколько более выраженное снижение концентрации желчных кислот в крови.

Мы установили также, что селективная сорбция и плазмаферез сопровождались значительным снижением активности аминотрансфераз и ГГТ. Так, после проведения первого сеанса обменного плазмафереза снижение АЛТ, АСТ и ГГТ составило 42%, 46%, 33% соответственно. Проведение первой сорбции снижало концентрацию указанных ферментов на 40%, 34% и 14%, соответственно, а после курса из трех процедур – на 56%, 55% и 32% соответственно.

Щелочная фосфатаза и ХЭ активно не сорбируются в картридже. Снижение активности этих ферментов после первой процедуры селективной сорбции составило 7% и 3% соответственно, а после курса из трех процедур – 27% и 4% соответственно. Снижение активности ЩФ в результате курса процедур, по-видимому, носит опосредованный характер.

Обменный плазмаферез является неселективной процедурой и значительно снижает активность ЩФ и ХЭ непосредственно после первой процедуры – на 34% и 13%, соответственно. В результате курса процедур селективной сорбции снижение ЩФ составило 50%, ХЭ – 13%.

Важную роль в развитии как эндогенной, так и экзогенной интоксикации играет транспортная функция альбумина. Этому протеину принадлежит ведущая роль в связывании гидрофобных токсинов. Большая часть непрямого билирубина в крови человека образует комплексы с альбумином. Когда концентрация непрямого билирубина значительно возрастает и полностью насыщает высокоаффинные участки альбумина, он проникает через гемато-энцефалический барьер, вызывая развитие токсической энцефалопатии. При этом важным показателем служит не только общая, но и эффективная концентрация альбумина, которая отражает количество молекул, активные центры которых не блокированы токсическими субстанциями.

При проведении плазмафереза эффективная концентрация альбумина возрастала на 16% после первой процедуры и на 40% после курса. Такое

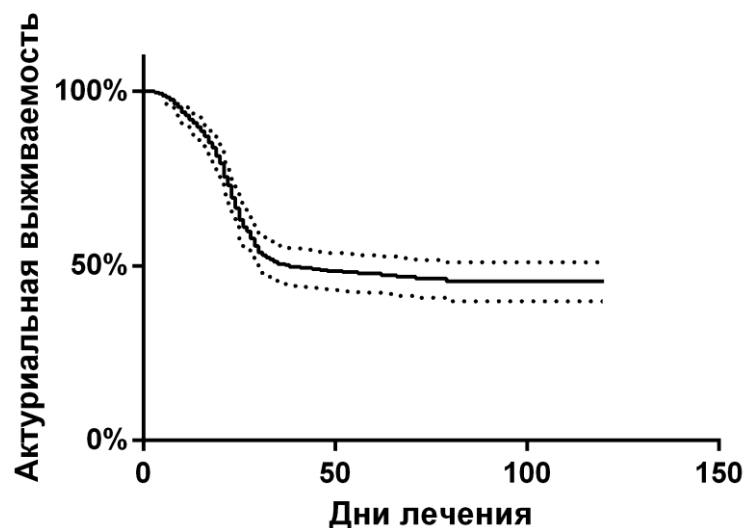
значительное увеличение эффективной концентрации альбумина на фоне относительно стабильной общей концентрации способствовало росту резервной связывающей способности альбумина (отношению эффективной концентрации к общей): после первой процедуры этот показатель составил 0,77, а после курса – 0,82.

Сорбция также сопровождалась ростом эффективной концентрации альбумина: на 32% после первой процедуры и на 93% после курса процедур. В результате значительно увеличилась резервная связывающая способность альбумина, которая составила 0,71 после первой процедуры и 0,8 – после курса.

Медиана общего время наблюдения (период госпитализации) составила 38 (интерквартильный размах 22; 71) дней, максимум – 120 дней. Всего умерло 178 пациентов. Из 156 выживших пациентов 156 были выписаны из стационара, 42 были переведены на долечивание в другие хирургические или терапевтические отделения стационаров Московской области.

Общая летальность составила 53, 29% или 1,151 (95% ДИ 0,991; 1.329) на 100 пациенто/дней наблюдения (инцидентность) (Рис. 6.1).

Летальность была максимальной на протяжении первого месяца лечения. Так выживаемость на 28 сутки составила 57,78% (95% ДИ 52,29; 62,87), инцидентность с 1-е по 28-е сутки составила 2,128 (95% ДИ 1,798; 2,502) на 100 пациенто-дней, а с 29-е по 12-е сутки – 0,289 (95% ДИ 0,207; 0,395) на 100 пациенто-дней.



**Рисунок 6.1 - Общая летальность больных с гнойно-септическими заболеваниями. Пунктиром обозначены границы 95% доверительного интервала.**

У больных с гнойно-септическими осложнениями происходят выраженные нарушения иммунного гомеостаза, что проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией.

При этом, чем тяжелее состояние, тем выше уровень гиперцитокинемии можно наблюдать: по мере увеличения количества баллов по шкале APACHE II увеличивается концентрации ФНО $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10.

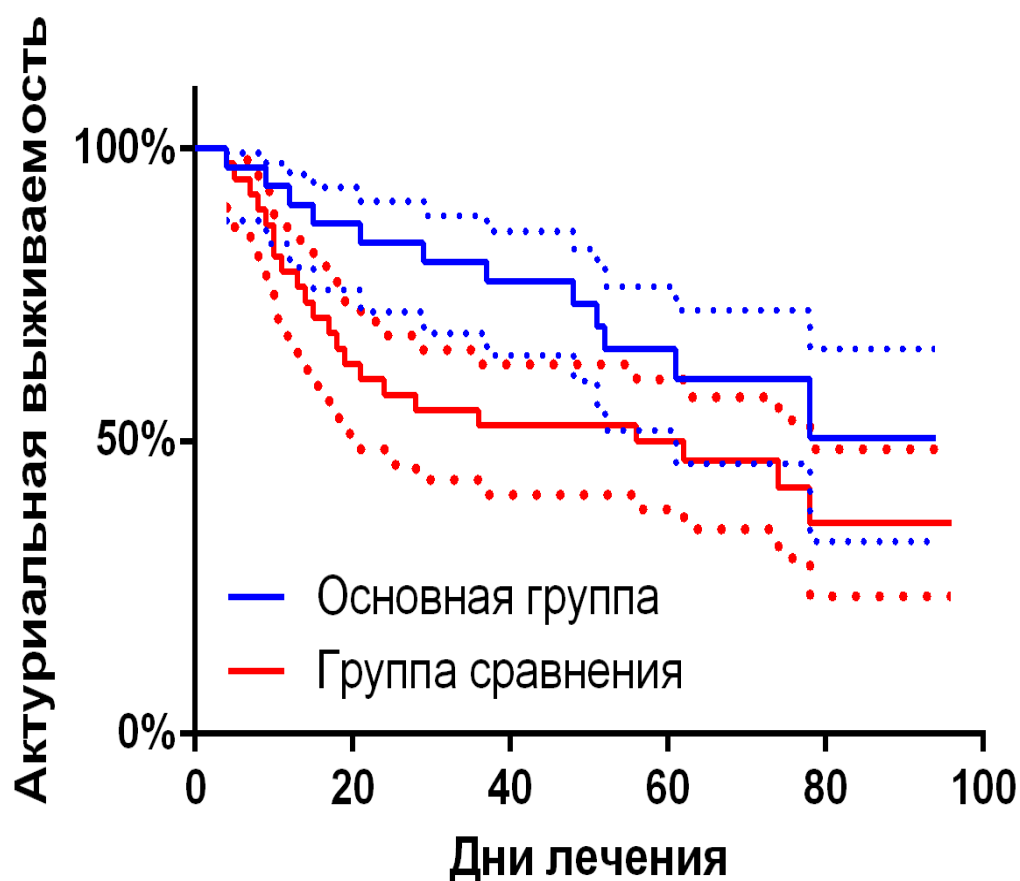
Вместе с тем в клеточном звене иммунитета имеется выраженная зависимость: при количестве баллов по APACHE II более 20 мы наблюдали тенденцию к снижению активности клеток: фагоцитарной и бактерицидной активности фагоцитов, повышение апоптопической активности лимфоцитов.

Учитывая, что высокие концентрации ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 ассоциированы с повышенным риском смерти, ГФ в дозе 35–50 мл/кг/час и СПФА обладают большим протективным эффектом, чем низкообъемная ГФ менее 35 мл/кг/час. Это позволяет снизить риск смерти в 1,15 (95% ДИ 1,06; 121;  $p = 0,0097$ ) и 1,25 (95% ДИ 1,11; 1,54,  $p = 0,0001$ ) соответственно.

Основным бактериальным токсином при грамотрицательной инфекции является эндотоксин. Как мы показали выше, ГФ и СПФА обладают потенциалом снижения концентрации циркулирующего ЛПС, однако в отличие от прямой ЛПС-сорбции не способны быстро снизить тяжесть системной эндотоксинемии.

Применение сорбции эндотоксина значительно повысило выживаемость больных, снизив риск смерти в 1,67 раз (95% ДИ 1,34; 1,89;  $p < 0,0001$ ), logrank  $p = 0,0267$ ; Breslow  $p = 0,0108$  (Рис. 6.2).

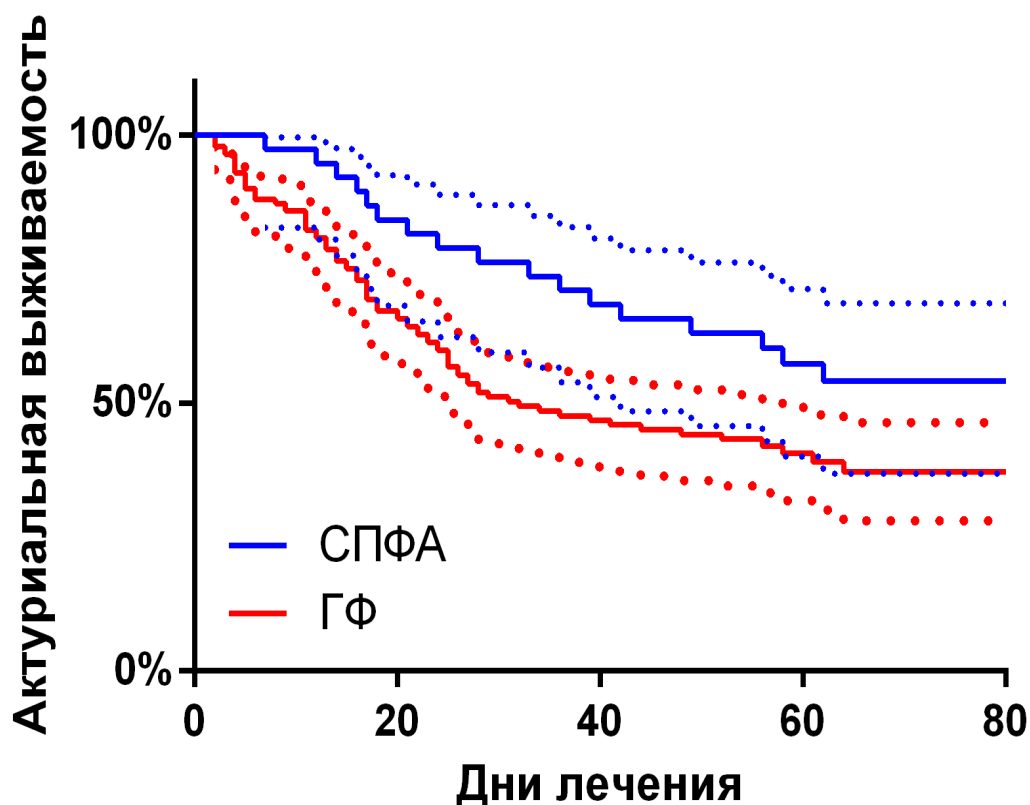




**Рисунок 6.2 - Выживаемость в двух группах больных с системной эндотоксинемией (основная – больные, получившие ЛПС-сорбцию).**

**Пунктиром обозначены границы 95% доверительных интервалов.**

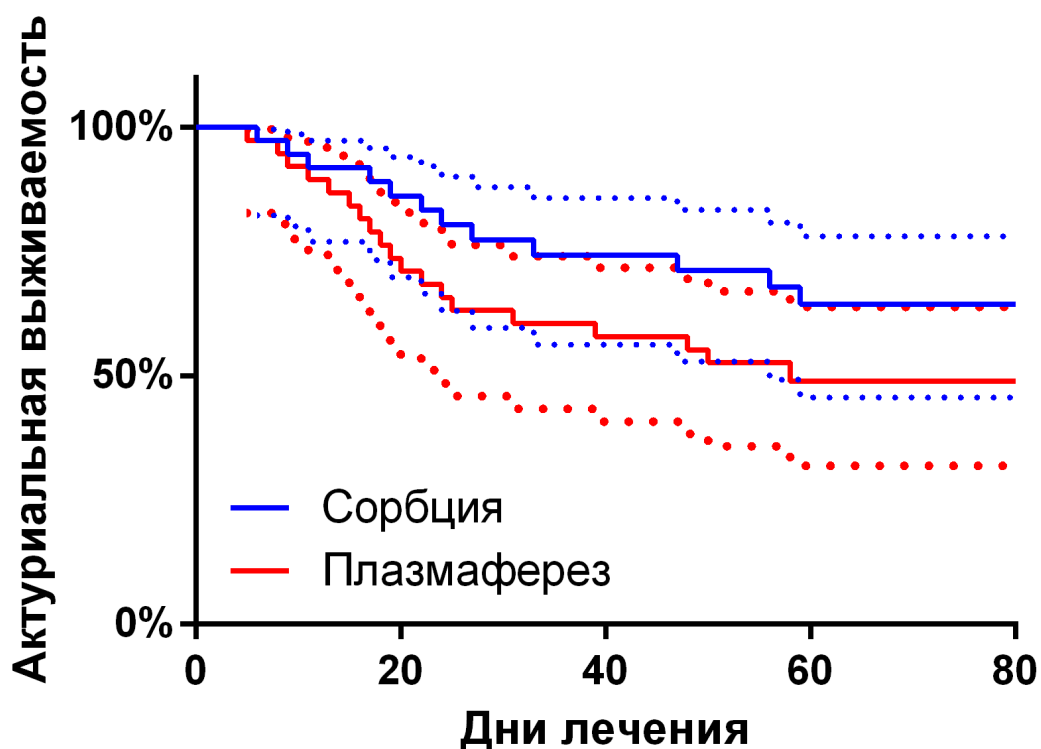
Нами проведено 374 сеансов ГФ и 56 сеансов СПФА. Более выраженные способности картриджа Mediasorb, который используется при проведении СПФА, снижать уровень системной цитокинемии даже по сравнению с ГФ даже на гемофильтрах с сорбирующей мембраной AN69 способствовали повышению выживаемости больных: logrank  $p = 0,0271$ ; Breslow  $p = 0,0114$  (Рис. 6.3).



**Рисунок 6.3. - Летальность при применении гемофильтрации и сочетанной плазмофильтрации и адсорбции. Пунктиром обозначены границы 95% доверительных интервалов.**

У 71 больного течение гнойно-септических заболеваний осложнилось печеночной недостаточностью. Развитие печеночной недостаточности в 1,73 (95%ДИ 1,17; 2,04;  $p = 0,001$ ) раза увеличивало риск смерти.

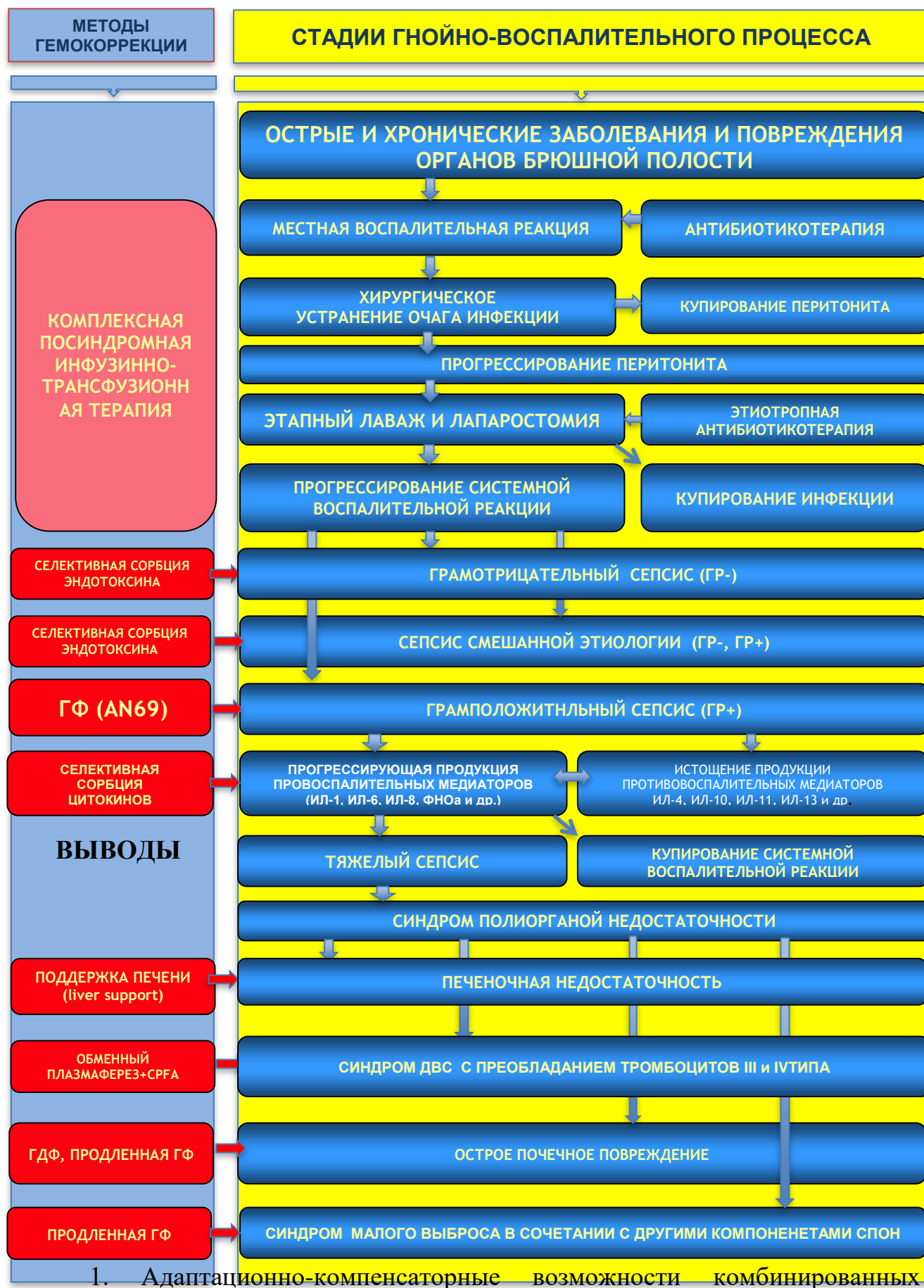
И обменный плазмаферез, и плазмосорбция обладают хорошим потенциалом в снижении тяжести печеночной недостаточности. Выживаемость при применении сорбции была несколько выше, но различия не достигли необходимо уровня статистической значимости: logrank  $p = 0,14$ ; Breslow  $p = 0,125$  (Рис. 6.4).



**Рисунок 6.4 - Выживаемость в двух группах больных с печеночной недостаточностью. Пунктиром обозначены границы 95% доверительных интервалов.**

Проведенные нами исследования позволили разработать следующий алгоритм применения методов экстракорпоральной гемокоррекции при полиорганной недостаточности (Рис. 6.5).

Рисунок 6.5. Алгоритм применения методов гемокоррекции.



филтратионно-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 грамтрицательном 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 (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8).

4. Применении ГФ способствует значительному снижению концентрации основных провоспалительных цитокинов. Использование мембран с сорбционной способностью позволяет повысить эффективность процедуры и достичь более выраженного снижения концентрации цитокинов. Дополнение ГФ селективной адсорбцией цитокинов 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 детоксикационном 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 ГФ 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 СОКРАЩЕНИЙ**

95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал

$\alpha_{\text{макс}}$  – угол наклона кривой агрегации

АДФ – аденозиндифосфат

АЛТ – аланинаминотрансфераза

$A_{\text{макс}}$  – амплитуда агрегатограммы

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГДФ – гемодиафильтрация

ГФ – гемофильтрация

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИЛ – интерлейкин

ИП – индекс переваривания

ИФН- $\gamma$  – интерферон-гамма

ЛПС – липополисахарид

МНО – международное нормализованное отношение

НСТ – нитросиний тетразолий

ОЦП – объем циркулирующей плазмы

ПТИ – протромбиновый индекс

$PaO_2$  – парциальное давление кислорода в артериальной крови

$C_{\text{макс}}$  – скорость образования агрегата

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

СПФА – сочетанная плазмофильтрация и адсорбция

ФА – фагоцитарная активность

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

ФЧ – фагоцитарное число

ХЭ – холинэстераза

ЩФ – щелочная фосфатаза



ANOVA – analysis of variance

APACHE II – acute physiology and chronic health evaluation II

AUC – area under curve

CARS – compensatory anti-inflammatory response

EAA – endotoxin activity assay

FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

LAL – limulus amebocyte lysate

MARS – molecular adsorbent recirculating system

MODS II – multiple organ dysfunction score

RMANOVA – repeated measures analysis of variance

ROC – receiver operating characteristic

R<sub>макс</sub> – радиус агрегатов

SAPS II – simplified acute physiology score II

SIRS – systemic inflammatory response syndrome

SOFA – sequential (sepsis-related) organ failure assessment score

CPFA – coupled plasma filtration and adsorption

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айрапетян А.Д. Осложнения при использовании полипропиленовой сетки «Марлекс» при вторичной ринопластике / А.Д. Айрапетян // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.- 2011. - № 3.- С. 74-77.
2. Акимкин В.Г. Особенности эпидемиологии и профилактики септических инфекционных осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля / В.Г. Акимкин, Г.М. Климова, В.М. Ключев [и соавт.] // Терапевтический архив.- 2006.- Т. 78, № 11.- С. 30-34.
3. Антоненков Г.М. Перитонеальный диализ в лечении разлитого перитонита / Г.М. Антоненков, М.П. Беляев. // Хирургия.- 1973.- № 7.- С. 70–72.
4. Афанасьева А.Н. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А.Н. Афанасьева, И.Н. Одинцова, В.В. Удут // Анестезиология и реаниматология.- 2007.- № 4.- С. 67-71.
5. Багненко С.Ф. Плазмаферез и гемофильтрация при лечении полиорганной недостаточности / С.Ф. Багненко, М.И. Громов // Эфферентная терапия.- 2009. -Т. 15,№ 3-4.- С. 19-27.
6. Бархатова Н. Эффективные методы детоксикации при лечении генерализованной инфекции и сепсиса / Н. Бархатова // Непрерывное медицинское образование и наука. 2015.- Т. 10, № S3.- С. 132-133.
7. Берген И.Г. Ультразвуковая санация брюшной полости при перитоните / И.Г. Берген, И.В. Колесникова, Е.А. Павлов // Бюллетень Северного государственного медицинского университета.- 2009.- Т.22, № 1.- С. 93-94.
8. Богомягкова Т.М. Этапная тактика хирургического лечения больных третичным перитонитом и тяжелым абдоминальным сепсисом / Т.М. Богомягкова, Ф.В. Галимзянов, М.И. Прудков // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2009.- Т.26, № 3.- С. 63-66.

9. Бокарев М.И. Сравнительная оценка различных способов лечения абдоминальной инфекции, осложненной распространенным перитонитом / М.И. Бокарев, А.И. Мамыкин, А.В. Варданян [и соавт.] // Хирург.- 2013.- № 8.- С. 28-35.
10. Бокерия Л. А.. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии / Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовский.- 3-е издание, перераб. и доп.- М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ, 2016 . - 804 с.
11. Бондаренко А.Г. Роль минимально инвазивных санаций брюшной полости в комплексном лечении распространённого перитонита / А.Г. Бондаренко, Х.М. Байчоров, А.А. Завражнов [и соавт.] // Кубанский научный медицинский вестник.- 2013.- № 7.- С. 64-68.
12. Быков А. Лапаростомия при распространенном гнойном перитоните и ведение послеоперационной раны брюшной стенки / А. Быков, Г.Ф. Жигаев, Е.Н. Цыбиков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009.- № 3.- С. 313-314.
13. Быков А.Д. Лапаростомия при распространенном гнойном перитоните, практические рекомендации по диагностике и комплексному лечению РГП / А.Д. Быков, Г.Ф. Жигаев, В.Е. Хитрихеев, В.П. Будашеев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2010.- № 3.- С. 33-35.
14. Вазина И.Р. Летальность и причины смерти обожженных / И.Р. Вазина, С.Н. Бугров // Российский медицинский журнал.- 2009.- № 3.- С. 14-16.
15. Ватазин А.В. Послеоперационный перитонит. Хирургические концепции и методы экстракорпоральной гемокоррекции / А.В. Ватазин, А.М. Фомин, А.И. Лобаков, А.Б. Зулькарнаев.- М.:Бином, 2014.- 416с.
16. Венгеров Ю.Я. Сепсис. Анализ современных концепций / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, А.П. Угринова [и соавт.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.- 2016.- Т.14, № 1. С.- 119-127.

- 17.Винник Ю.С. Современные методы санации брюшной полости при распространенном перитоните / Ю.С. Винник, С.В. Якимов, В.А. Арапова, С.С. Дунаевская // Современные проблемы науки и образования. -2015.- № 6-0.- С. 55.
- 18.Вишневская А.Н. Лапароскопия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита / А.Н. Вишневская, К.В. Стегний, В.Г. Раповка // Тихоокеанский медицинский журнал.- 2011.- № 1.- С. 34-36.
- 19.Власов А.П. Метаболические нарушения при остром панкреатите / А.П. Власов, С.Г. Анашкин, Т.И. Григорьева, И.В. Потянова// Анналы хирургической гепатологии.- 2013.- Т. 18, № 2.- С. 90-94.
- 20.Воронков Д.Е. Комплексная терапия распространенного перитонита / Д.Е. Воронков, А.В. Костырной // Вестник неотложной и восстановительной медицины.- 2012.- Т. 13, № 2.- С. 231-233.
- 21.Воронова Е.А. Современные представления о классификации механической желтухи / Е.А. Воронова, Р.А. Пахомова // Современные проблемы науки и образования.- 2015.- № 6.- С. 298.
- 22.Гаврилин С.В. Посттравматический сепсис у пострадавших с крайне высокой прогнозируемой летальностью / С.В. Гаврилин, А.Н. Петров, С.В. Недомолкин [и соавт.] // Инфекции в хирургии.- 2014. -Т. 12, № 3.- С. 30.
- 23.Гаин Ю.М. Абдоминальный компартмент-синдром / Ю.М. Гаин, В.Г. Богдан, О.В. Попков // Новости хирургии.- 2009.- Т. 17, № 3.- С. 168-182.
- 24.Гейниц А.В. Новые возможности санации брюшной полости при гнойном перитоните (экспериментальное исследование) / А.В. Гейниц, Р.Д. Мустафаев, Г.В. Тихов // Московский хирургический журнал.- 2013.- Т.29, № 1.- С. 12-20.
- 25.Гельфанд Б.Р. Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, П.В. Подачин [и соавт.]// Медицина неотложных состояний.- 2015.- Т.70, № 7.- С. 41-50.

26. Глазков Ю.С. Метод лапаростомии при лечении перитонита / Ю.С. Глазков, С.С. Бабкин, Ю.В. Кривоносов, А.Ш. Усеинов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии.- 2008.- Т. 1, № 1.- С. 79-80.
27. Гольц М.Л. Клинико-диагностические аспекты сепсиса как системной воспалительной реакции в инфекционной патологии / М.Л. Гольц, В.Х. Фазылов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.- 2016.- № 2 (15).- С. 90-95.
28. Гостищев В.К. Перитонит / В.К. Гостищев, В.П. Сажин, А.А. Авдовенко.- М.: Гэотар Медицина, 2002.- 240с.
29. Греков И. И. Материалы к вопросу о лечении разлитых гнойных перитонитов / И. И. Греков // Русский врач.- 1914.- № 1.- С. 6--18.
30. Гринёв М.В. Шок как универсальный патогенетический процесс при критических состояниях организма / М.В. Гринёв // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 2007.- Т. 166, № 4.- С. 92-97.
31. Даминова Н.М. Этиопатогенез, классификация, диагностика и лечение послеоперационного перитонита / Н.М. Даминова, З.Х. Газиев, М.Б. Назаров // Здравоохранение Таджикистана.- 2016.- Т.331, № 4.- С. 65-74.
32. Джугурян А.С. Сравнительный анализ частоты возникновения гнойных осложнений в зависимости от метода санации брюшной полости при распространенном перитоните / А.С. Джугурян, Е.Ж. Покровский // Виноградовские чтения. Актуальные проблемы хирургии, травматологии, анестезиологии и реаниматологии материалы конференции молодых учёных. Российский университет дружбы народов: сб. тр., отв. за вып. Н. В. Лебедев. М., 2016.- С. 41-42.
33. Дубровин И.А. Лапароскопия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита / И.А. Дубровин, И.Н. Климович, С.С. Маскин [и соавт.] // Современные проблемы науки и образования.- 2014.- № 1.- С. 158.
34. Жариков А.Н. Компьютерная экспертная система определения прогноза течения послеоперационного перитонита и выбора метода хирургического

- лечения / А.Н. Жариков, В.Г. Лубянский, И.В. Кобзев, А.В. Кандаев // Сибирское медицинское обозрение.- 2014.- Т.87, № 3.- С. 48-54.
- 35.Жариков А.Н. Этапное хирургическое лечение с временной лапаростомией у больных послеоперационным перитонитом / А.Н. Жариков, В.Г. Лубянский, А.Р. Алиев [и соавт.] // Московский хирургический журнал.- 2015.- Т.41, № 1.- С. 10-14.
- 36.Здзитовецкий Д.Э. Анализ частоты распространенного перитонита и результатов его лечения в многопрофильном стационаре / Д.Э. Здзитовецкий, Р.Н. Борисов // Современные проблемы науки и образования.- 2012.- № 2.- С. 47.
- 37.Земляков Д.С. Хирургическая тактика при многочисленных реоперациях у больных с разлитым гнойным перитонитом / Д.С. Земляков, А.Г. Арутюнян, В.А. Гольбрайх // Аспирантский вестник Поволжья.- 2016.- № 1-2.- С. 139-144.
- 38.Ивличев А.В. Особенности течения сепсиса по данным реанимационного отделения ГУЗ со «СГКБ №2 им. В.И. Разумовского» г. Саратова / А.В. Ивличев, М.С. Чувашова, Е.П. Ляпина [и соавт.] // Саратовский научно-медицинский журнал.- 2016.- Т. 12, № 2.- С. 222.
- 39.Каримов Ш.И. Дифференцированная терапия при распространенном перитоните / Ш.И. Каримов, Б.Д. Бабаджанов, Б.Д. Дурманов [и соавт.] // Хирургия.- 1993.- № 7.- С. 35–38.
- 40.Карсакбаев У.П. Роль и место эфферентных методов детоксикации в лечении перитонита / У.П. Карсакбаев // Медицинский журнал Западного Казахстана.- 2011.- Т.31, № 3.- С. 95-97.
- 41.Карташова Э.В. Открытый метод лечения перитонитов / Э.В. Карташова, А.И. Обьедко // Бюллетень медицинских интернет-конференций.- 2014.- Т. 4, № 5.- С. 827.
- 42.Кемеров С.В. Новые аспекты лечения общего гнойного перитонита. Этиология, патогенез, клиника, лечение, профилактика / С.В. Кемеров.- Екб.: ООО Полиграфист, 2005.- 256 с.

43. Кондратенко П.Г. Лапаростомия и программированные санации брюшной полости в комплексном лечении перфоративной язвы, осложненной разлитым гнойным перитонитом / П.Г. Кондратенко, Е.А. Койчев // Украинский журнал хирургии.- 2013.- Т.20, № 1.- С. 80-85.
44. Коршунов М.В. Метод амортизирующей лапаростомии в лечении перитонитов различной этиологии / М.В. Коршунов // Вестник Российского государственного медицинского университета.- 2006.- № 2.- С. 137-138.
45. Кочетков А.В. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости / А.В. Кочетков, М.С. Гудиллов // Новости хирургии.- 2015.- Т. 23, № 1.- С. 105-111.
46. Ларичев А.Б. Видеолапароскопические технологии в этапной санации брюшной полости при распространенном гнойном перитоните / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2015.- № 2.- С. 44-49.
47. Ларичев А.Б. Об определении показаний к этапной санации брюшной полости при распространённом гнойном перитоните / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский, А.С. Джугурян, А.А. Дыленок // Вестник экспериментальной и клинической хирургии.- 2013.- Т. VI, № 3 (20).- С. 334-341.
48. Ларичев А.Б. Приоритеты эндовидеохирургии в лечении распространённого гнойного перитонита с субкомпенсированной полиорганной дисфункцией / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 2014.- Т. 173, № 1.- С. 089-092.
49. Ларичев А.Б. Результаты лечения распространенного гнойного перитонита с декомпенсацией полиорганной дисфункции / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский, А.А. Дыленок // Новости хирургии.- 2013.- Т. 21, № 5.- С. 50-57.
50. Ларичев А.Б. Этапный перитонеальный лаваж при распространенном гнойном перитоните: изменения гемодинамики и функции дыхания / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11.- Медицина. 2014.- № 3. С.- 85-96.

51. Левит А. Л. Шкала оценки полиорганной дисфункции у хирургических больных / А. Л. Левит, М. И. Прудков, О. В. Коркин, Н. Е. Разжигаева // Анестезиол. и реаниматол.- 2000.- № 3.- С. 26--28.
52. Литвин А.А. Анализ различных тактических подходов в хирургическом лечении тяжелого острого панкреатита / А.А. Литвин, А.Н. Лызилов // Проблемы здоровья и экологии.- 2011.- Т.28, № 2.- С. 47-55.
53. Лифшиц Ю.З. Исторические аспекты и новые возможности улучшения результатов лечения больных генерализованным перитонитом / Ю.З. Лифшиц, В.Л. Валецкий, П.А. Зайченко [и соавт.] // Хирургия Украины.- 2014.- Т.50, № 2.- С. 84-88.
54. Лифшиц Ю.З. Лапаростомия в сочетании с вакуум-терапией в комплексном лечении вторичного генерализованного перитонита / Ю.З. Лифшиц, П.А. Зайченко, В.Л. [и соавт.] Валецкий // Хирургия Украины.- 2012.- Т.42, № 2.- С. 037-040.
55. Лобанов Ю.С. Динамика периферической микроциркуляции и признаки венозной недостаточности при различных режимах интраоперационного пневмоперитонеума / Ю.С. Лобанов, К.Г. Шаповалов // Забайкальский медицинский вестник.- 2015.- № 4.- С. 87-91.
56. Майоров В.М. Оценка эффективности малоинвазивных вмешательств в лечении острого деструктивного панкреатита / В.М. Майоров, З.А. Дундаров, С.В. Свистунов // Новости хирургии.- 2011.- Т. 19, № 6.- С. 45-50.
57. Макоха Н.С. Открытый метод лечения разлитого гнойного перитонита / Н.С. Макоха // Хирургия.- 1984.- № 8.- С. 124–129.
58. Малков И.С. Лапароскопическая санация брюшной полости в комплексном лечении больных с распространённым перитонитом / И.С. Малков, Е.К. Салахов // Казанский медицинский журнал.- 2012.- Т. 93, № 2.- С. 287-289.
59. Мишнев О.Д. Перитонит: клинико-патолого-анатомические сопоставления, вопросы классификации, патогенеза и танатогенеза / О.Д. Мишнев, А.И. Щеголев, О.А. Трусков [и соавт.] // Российский медицинский журнал.- 2006.- № 5.- С. 40-44.



60. Морозов Д.А. Синдром интраабдоминальной гипертензии / Д.А. Морозов, Ю.В. Филиппов, С.Ю. Городков, С.А. Ключев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 2011.- Т. 170, № 1.- С. 97-101.
61. Муздубаева Б.Т. Современные дефиниции сепсиса / Б.Т. Муздубаева // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей.- 2016. -№ 3. С.- 79-83.
62. Муминов С. Усовершенствование классификации желчного перитонита / С. Муминов, К.М. Курбонов, Н.А. Расулов, А.А. Каюмов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.- 2015.- № 2. С.- 33-37.
63. Нестеров С.С. Метод дренирования брюшной полости при разлитом гнойном перитоните / С.С. Нестеров // Хирургия.- 1981.- № 5.- С. 98–99.
64. Нихинсон Р.А. диффузного перитонита / Р.А. Нихинсон, Е.П. Данилина, А.Г., Гитлина В.Р. Кембель // Хирургия.- 1994.- № 11.- С. 22–25.
65. Панченко Л.Ф. Механизмы антиэндотоксиновой защиты печени / Л.Ф. Панченко, С.В. Пирожков, Н.Н. Теребилина [и соавт] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2012. № 2.- С. 62-69
66. Паршиков В.В. Применение ненатяжной пластики брюшной стенки и синтетических эндопротезов условиях бактериальной контаминации / В.В. Паршиков, В.А. Ходак, А.А. Самсонов [и соавт.] // Раны и раневые инфекции.- 2014.- № 2.- С. 9-15.
67. Пасечник И.Н. Синдром внутрибрюшной гипертензии в хирургии: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения / И.Н. Пасечник, Р.Р. Губайдуллин // Тольяттинский медицинский консилиум.- 2012.- № 3-4.- С. 74-81.
68. Плоткин Л.Л. Эпидемиология абдоминального сепсиса / Л.Л. Плоткин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 2006.- Т. 165, № 4.- С. 23-26.
69. Резницкий П.А. Современная диагностика и хирургическое лечение осложнений дивертикулита ободочной кишки / П.А. Резницкий, П.А. Ярцев //

Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.- 2017.- Т. 6, № 1.- С. 41-50.

- 70.Савельев В. С. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение практическое руководство / В. С., Савельев Б. Р. Гельфанд.- 2-е изд., доп. и перераб.- М.: МИА, 2011.- 360с.
- 71.Савельев В.С. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов [и соавт.] // Анналы хирургии.- 2013.- № 2.- С. 48-54.
- 72.Савельев В.С. Оценка тяжести поражения органов брюшной полости при перитоните / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов [и соавт.] // Инфекции в хирургии.- 2013.- Т. 11, № 2.- С. 5-9.
- 73.Савельев В.С. Ошибки выбора тактики хирургического лечения распространенного перитонита / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, П.В. Подачин, С.В. Чубченко // Анналы хирургии.- 2008.- № 1.- С. 26-32.
- 74.Савельев В.С. Программируемые релапаротомии в лечении распространенного перитонита. варианты тактических решений / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд [и соавт.] // Инфекции в хирургии.- 2009.- Т. 7, № 4.- С. 26-31.
- 75.Савельев В.С. Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд [и соавт.] // Анналы хир.- 1996.- №2.- С. 25–29 .
- 76.Савельев В.С. Хирургический сепсис: клинико-патолого-анатомические аспекты / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, О.Д. Мишнев, А.И. Щеголев // Архив патологии.- 2007.- Т. 69, № 4.- С. 59-63.
- 77.Савина В.А. Актуальные вопросы эпидемиологии сепсиса / В.А. Савина, Е.Н. Колосовская, В.Ф. Лебедев // Медицинский альманах.- 2014.- Т.34, № 4.- С. 20-22.
- 78.Савченко А.А. Особенности цитокиновой регуляции респираторного взрыва нейтрофилов крови в прогнозе развития абдоминального сепсиса у больных распространенным гнойным перитонитом / А.А. Савченко, А.Г. Борисов,

- Д.Э. Здзитовецкий, И.И. Гвоздев // Медицинская иммунология.-2016.- Т. 18, № 5.- С. 475-482.
- 79.Савчук Б. Д. Гнойный перитонит / Б. Д. Савчук.- М.: Медицина, 1979.- с. 192
- 80.Сажин В.П. Что такое сепсис: 25-летний опыт развития концепции / В.П. Сажин, А.М. Карсанов, С.С. Маскин, О.В. Ремизов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2017.- № 1.- С. 82-87.
- 81.Салахов Е.К. Лапароскопическая санация брюшной полости в лечении перитонита / Е.К. Салахов // Вестник хирургической гастроэнтерологии.- 2016.- № 3.- С. 167.
- 82.Салахов Е.К. Программированные лапароскопические санации брюшной полости у больных с распространенными формами перитонита / Е.К. Салахов, А.П. Власов // Фундаментальные исследования.- 2014.- № 4-1.- С. 158-162.
- 83.Салахов Е.К. Профилактика компартмент-синдрома после абдоминальных хирургических операций / Е.К. Салахов, К.К. Салахов // Казанский медицинский журнал.- 2016.- Т. 97, № 1.- С. 84-89.
- 84.Салахов Е.К. Способы санации брюшной полости при распространенных формах перитонита / Е.К. Салахов, А.П. Власов // Современные проблемы науки и образования.- 2014.- № 1.- С. 157.
- 85.Салахов Е.К. Функциональное состояние печени и почек при применении мининвазивных хирургических технологий в лечении перитонита / Е.К. Салахов, А.П. Власов // Вестник Мордовского университета.- 2016.- Т. 26, № 3.- С. 402-410.
- 86.Симонян К. С. Перитонит/ К. С. Симонян.- М.: Медицина, 1971.- 300с.
- 87.Соколов Ю.Ю. Вариант классификации острого аппендицита и перитонита у детей / Ю.Ю. Соколов, С.А. Коровин // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.- 2013.- Т. 3, № 1.- С. 28-31.
- 88.Суковатых Б.С. Показания, противопоказания и технология лечения распространенного гнойного перитонита с применением

- иммобилизированной формы гипохлорита натрия / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, П.А. Иванов // Новости хирургии.- 2011.- Т. 19, № 5.- С. 84-89.
89. Теодорович О.В. Лапароскопическая радикальная нефрэктомия в сравнении с открытой хирургией / О.В. Теодорович, Н.Б. Забродина, Г.Г. Борисенко [и соавт.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.- 2008.- Т. 1, № 8.- С. 30
90. Терещенко О.А. Синдром эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом / О.А. Терещенко, А.А. Боташев, Ю.В. Помещик [и соавт.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии.- 2012.- Т.5, № 4.- С. 722-726.
91. Тимербулатов В.М. Синдром интраабдоминальной гипертензии / В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов // Анналы хирургии.- 2008.- № 6.- С. 16-19.
92. Тутченко Н.И. Лапароскопические технологии в лечении перитонита при неотложных оперативных вмешательствах / Н.И. Тутченко, А.В. Васильчук, С.Н. Пиотрович, Д.В. Ярошук // Хирургия Украины.- 2014.- № Т. 50, №2.- С. 91-94.
93. Филенко Б.П. Разработка метода высокочастотной инсуффляции лекарственного аэрозоля для лечения перитонита и профилактики спаечного процесса в брюшной полости / Б.П. Филенко, С.М. Лазарев, И.И. Борсак // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 2009.- Т. 168, № 5.- С. 47-51.
94. Хорошилов С.Е. Эфферентные технологии в лечении сепсиса / С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин, Е.С. Бажина // Медицина и высокие технологии.- 2016.- № 2.- С. 63-67.
95. Хрипун А.И. Способ коррекции внутрибрюшной гипертензии при лечении перитонита методом программированных релапаротомий / А.И. Хрипун, Г.Б. Махуова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2010.- № 2.- С. 116-120.

96. Чёрненькая Т.В. Чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, выделенных из крови реанимационных больных многопрофильного стационара скорой помощи / Т.В. Чёрненькая, Л.А. Борисова, Т.Ю. Воробьёва [и соавт.] // Антибиотики и химиотерапия.- 2011.- Т. 56.- № 5-6.- С. 30-36.
97. Шаповалова Н.В. Подходы к рационализации процесса классификации состояний больных острым распространенным перитонитом / Н.В. Шаповалова, Е.А. Афанасьева, В.В. Мищук, О.М. Шевцова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.- 2007.- Т. 6, № 4.- С. 935-938.
98. Шевцова О.М. Активная детоксикация в лечении абдоминального сепсиса / О.М. Шевцова, Н.В. Шаповалова, Ю.В. Струк // Вестник экспериментальной и клинической хирургии.- 2010.- Т. 3, № 1.- С. 22-34.
99. Штурич И.П. Лапаростомия и этапные санации брюшной полости в лечении тяжелых форм распространенного перитонита / И.П. Штурич // Вестник Витебского государственного медицинского университета.- 2005.- Т. 4, № 3.- С. 5-13.
100. Шуркалин Б.К. Способы завершения операции при перитоните / Б.К. Шуркалин, А.Г. Кригер, В.А. Горский [и соавт.] // Хирургия.- 2000.- № 2.- С. 33-37.
101. Щербук Ю.А. Патогенез и лечение шока различной этиологии / Ю.А. Щербук, С.Ф. Багненко, Б.И. Джурко. - Руководство для врачей.- С-Пб:Изд-во СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2010.- 536 с.
102. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность, как звенья одной цепи. / М.Ю. Яковлев // Бюлл. ВНИЦ РАМН.- 2005.- №1.- С. 15-18.
103. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность / М.Ю. Яковлев // Труды РОП.- 2006.- Т. 1.- С. 437-440.

104. Яковлев С.В. Нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами: как с ними бороться? / С.В. Яковлев // ConsiliumMedicum.- 2008.- Т. 10, № 1.- С. 44-49.
105. Якубцевич Р.Э. Сепсис в интенсивной терапии: современные аспекты диагностики / Р.Э. Якубцевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.- 2016.- Т53, № 1.- С. 11-16.
106. Ярустовский М.Б. Современные методы детоксикации в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии / М.Б. Ярустовский // Анналы хирургии.- 2013.- № 2.- С. 13-21.
107. Abdul Cader R. Coupled Plasma Filtration and Adsorption (CPFA): A Single Center Experience / C.R. Abdul, G.H. Abdul, R. Mohd / Nephrourol Mon. – 2013. – Vol.5, №4. – P.891-896
108. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done / E. Abraham // JAMA.- 2016.- Vol.315, №8.- P.757-759
109. Acosta S. Vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction for open abdomen therapy - a systematic review / S. Acosta, M. Björck, U. Petersson // Anaesthesiol Intensive Ther.- 2017.- Vol.49, №2.- P.139-145
110. Adani G.L. Selective bilirubin removal by plasma treatment with Plasorba BR-350 for early cholestatic graft dysfunction / Adani G.L., Lorenzin D., Currò G., Sainz-Barriga M. [et al.] // Transplant Proc.- 2007.- Vol.39, №6.- P.1904-1906
111. Adib-Conquy M. Host inflammatory and anti-inflammatory response during sepsis / M. Adib-Conquy, J.M. Cavaillon // Pathol Biol (Paris).- 2012.- Vol.60, №5.- P.306-313
112. Alberto L. Screening for sepsis in general hospitalized patients: a systematic review / L. Alberto, A.P. Marshall, R. Walker, L.M. Aitken // J Hosp Infect.- 2017.- Vol.96, №4.- P.305-315
113. Alexandraki I. Gram-negative versus Gram-positive bacteremia: what is more alarmin(g)? / I. Alexandraki, C. Palacio // Crit Care.- 2010.- Vol.14, №3.- P.161

114. Alverdy J.C. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection / J.C. Alverdy, S.K. Hyoju, M. Weigerinck, J.A. Gilbert // *Br J Surg.*- 2017.- Vol.104, №2.- P.e14-e23
115. Amin B. Effects of pneumoperitoneum of laparoscopic cholecystectomy on the coagulation system of patients: a prospective observational study / B. Amin, C. Zhang, W. Yan [et al.] // *Chin Med J (Engl).*- 2014.- Vol.127, №14 .- P.2599-2604
116. Angenete E. Laparoscopic Lavage Is Feasible and Safe for the Treatment of Perforated Diverticulitis With Purulent Peritonitis: The First Results From the Randomized Controlled Trial DILALA / E. Angenete, A. Thornell, J. Burcharth [et al.] // *Ann Surg.*- 2016.- Vol. 263, №1.- P.117-122
117. Ani C. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008 / C. Ani, S. Farshidpanah, A. Bellinghausen Stewart, H.B. Nguyen // *Crit Care Med.*- 2015.- Vol. 43, №1.- P.65-77
118. Arai M. A novel technique for managing open abdomen with the combined use of mesh-mediated traction and the bilateral anterior rectus abdominis sheath turnover flap method: how to do it / M. Arai, S. Kushimoto, S. Kim [et al.] // *Surg Today.*- 2015.- Vol. 45, №10.- P.1335-1339
119. Artigas A. State of the art in the clinical treatment of endotoxic shock / A. Artigas, P. Piccinni // *Blood Purif.*- 2014.- Vol.37, Suppl 1.- P.2-4
120. Atema J.J. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in non-trauma patients / J.J. Atema, S.L. Gans, M.A. Boermeester // *World J Surg.*- 2015.- Vol.39, №4.- P. 912-925
121. Bader F.G. Diffuse postoperative peritonitis -- value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy / F.G. Bader, M. Schröder, P. Kujath [et al.] // *Eur J Med Res.*- 2009.- Vol.3, 14, №11.- P. 491-496.
122. Balk R. Roger C. Bone, MD and the evolving paradigms of sepsis / R. Balk // *Contrib Microbiol.*- 2011.- Vol.17.- P.1-11.
123. Bañares R. Liver support systems: will they ever reach prime time? / R. Bañares, M.V. Catalina, J. Vaquero // *Curr Gastroenterol Rep.*- 2013.- Vol.15, №3.- P.312.

124. Bañares R. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial / R. Bañares, F. Nevens, F.S. Larsen [et al.] // *Hepatology*.- 2013.- Vol.57, №3.- P. 1153-1162.
125. Barreto M.F. Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization / M.F. Barreto, M.S. Dellaroza, G. Kerbaux, C.M. Grion // *Rev Esc Enferm USP*.- 2016.- Vol.50, №2.-P. 302-308.
126. Barretti P. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis / P. Barretti, J.V. Doles, D.G. Pinotti, R. El Dib // *BMC Infect Dis*.- 2014.- Vol.14.- P.445.
127. Bauer M. The liver in sepsis: patterns of response and injury. / M. Bauer, A.T. Press, M. Trauner // *Curr Opin Crit Care*.- 2013.- Vol.19, №2.- P. 123-127.
128. Bejan C. Clinical features and evolution of organ dysfunctions in sepsis / C. Bejan, I. Loghin, F. Roşu [et al.]// *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*.- 2014.- Vol.118, №1.- P. 71-74.
129. Bell J.M. Australian Group on Antimicrobial Resistance Australian Enterobacteriaceae Sepsis Outcome Programme annual report, 2014 / J.M. Bell, J.D. Turnidge, G.W. Coombs [et al.] // *Commun Dis Intell Q Rep*.- 2016.- Vol.40, №2.- E229-235.
130. Bello G. New membranes for extracorporeal blood purification in septic conditions / G. Bello, F. Di Muzio, R. Maviglia, M. Antonelli // *Minerva Anesthesiol*.- 2012.- Vol.78, №11.- P. 1265-1281.
131. Berlot G. Effects of the volume of processed plasma on the outcome, arterial pressure and blood procalcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treated with coupled plasma filtration and adsorption / G. Berlot, A. Agbedjro, A. Tomasini // *Blood Purif*. – 2014. – Vol.37, №2. – P.146-151
132. Biagioni E. Endotoxin activity levels as a prediction tool for risk of deterioration in patients with sepsis not admitted to the intensive care unit: a pilot observational study / E. Biagioni, C. Venturelli, D.J. Klein [et al.] // *J Crit Care*.- 2013.- Vol.28, №5.- P. 612-617.



133. Blanco J. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study / J. Blanco, A. Muriel-Bombín, V. Sagredo [et al.] // *Crit Care*.- 2008.- Vol.12, №6.-R158.
134. Boisramé-Helms J. Endothelial dysfunction in sepsis / J Boisramé-Helms., H. Kremer, V. Schini-Kerth, F. Meziani // *Curr Vasc Pharmacol*. 2013.- Vol. 11, №2.- P. 150-160.
135. Bollmann M.D. Effect of bicarbonate and lactate buffer on glucose and lactate metabolism during hemodiafiltration in patients with multiple organ failure / M.D. Bollmann, J.P. Revelly, L. Tappy [et al.] // *Intensive Care Med*.- 2004.- Vol.30, №6.- P. 1103-1110.
136. Bradley M.J. Independent predictors of enteric fistula and abdominal sepsis after damage control laparotomy: results from the prospective AAST Open Abdomen registry / M.J. Bradley, J.J. Dubose, T.M. Scalea [et al.] // *JAMA Surg*.- 2013.- Vol.148, №10.- P. 947-954.
137. Brandenburg K. Peptides with dual mode of action: Killing bacteria and preventing endotoxin-induced sepsis / K. Brandenburg, L. Heinbockel, W. Correa, K. Lohner // *Biochim Biophys Acta*.- 2016.- Vol.1858, №5.- P. 971-979.
138. Braun E. redominance of Gram-negative bacilli among patients with catheter-related bloodstream infections / E. Braun, K. Hussein, Y. Geffen [et al.] // *Clin Microbiol Infect*.- 2014.- Vol.20, №10.-O627-629.
139. Brown K.A. Targeting cytokines as a treatment for patients with sepsis: A lost cause or a strategy still worthy of pursuit? / K.A. Brown, G.A. Brown, S.M. Lewis [et al.] // *Int Immunopharmacol*.- 2016.- Vol.36.- P.291-299.
140. Buddeberg B.S. Puerperal sepsis in the 21st century: progress, new challenges and the situation worldwide / B.S. Buddeberg, W. Aveling // *Postgrad Med J*.- 2015.- Vol.91, №1080.- P. 572-578.
141. Carter C. Sepsis care: getting it right every time / C. Carter, K. Crimmons, S. Viveash // *Nurs Stand*.- 2016.- Vol. 31, №3.- P. 18-20.
142. Castegren M. Initial levels of organ failure, microbial findings and mortality in intensive care-treated primary, secondary and tertiary sepsis / M. Castegren, M.

- Jonasson, S. Castegren [et al.] // Crit Care Resusc.- 2015.- Vol.17, №3.- P. 174-181.
143. Champion K. Endotoxin neutralization as a biomonitor for inflammatory bowel disease / K. Champion, L. Chiu, J. Ferbas, M. Pepe // PLoS One.- 2013.- Vol. 8, №6.- e67736.
144. Chen X.C. Epidemiology and microbiology of sepsis in mainland China in the first decade of the 21st century / X.C. Chen, Y.F. Yang, R. Wang [et al.] // Int J Infect Dis.- 2015.- Vol.31.- P.9-14.
145. Chen Y. Comparison of Outcomes between Early Fascial Closure and Delayed Abdominal Closure in Patients with Open Abdomen: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Chen, J. Ye, W. Song, J. Chen [et al.] // Gastroenterol Res Pract.- 2014.- Vol.2014.- 784056.
146. Chintaman . Urobag zipper laparostomy in intraperitoneal sepsis / Chintamani, V. Singhal // Trop Doct.- 2003.- Vol.33, №2.- P. 123-124.
147. Chousterman B.G. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. / B.G. Chousterman, F.K. Swirski, G.F. Weber // Semin Immunopathol.- 2017.- Vol.39, №5.- P. 517-528.
148. Christodoulou S. Lipid peroxidation in Gram-negative bacteremia modulates the risk for septic shock and infections by resistant *Klebsiella pneumoniae* / S. Christodoulou, E. Kyriazopoulou, M. Chrysanthakopoulou // Eur J Clin Microbiol Infect Dis.- 2017.- Vol.36, №11.- P.2171-2177
149. Cirocchi R. A historical review of surgery for peritonitis secondary to acute colonic diverticulitis: from Lockhart-Mummery to evidence-based medicine / R. Cirocchi, S. Afshar, S. Di Saverio [et al.] // World J Emerg Surg.- 2017.- Vol.12.- P.14.
150. Cirocchi R. What is the effectiveness of the negative pressure wound therapy (NPWT) in patients treated with open abdomen technique? A systematic review and meta-analysis / R. Cirocchi, A. Birindelli, W.L. Biffl [et al.] // J Trauma Acute Care Surg.- 2016.- Vol.81, №3.- P. 575-584.

151. Cirocchi R. Laparoscopic lavage versus surgical resection for acute diverticulitis with generalised peritonitis: a systematic review and meta-analysis / R. Cirocchi, Di S. Saverio, D.G. Weber [et al.] // Tech Coloproctol.- 2017.- Vol.21, №2.- P. 93-110.
152. Cirocchi R. Laparoscopic peritoneal lavage: a definitive treatment for diverticular peritonitis or a ""bridge"" to elective laparoscopic sigmoidectomy?: a systematic review / R. Cirocchi, S. Trastulli, N. Vettoretto [et al.] // Medicine (Baltimore).- 2015.- Vol.94, №1.- e334.
153. Clark A. Acute kidney injury after burn / A. Clark, J.A. Neyra, T. Madni [et al.] // Burns.- 2017.- Vol.43, №5.- P. 898-908.
154. Coccolini F. The open abdomen, indications, management and definitive closure / F. Coccolini, W. Biffl, F. Catena [et al.] // World J Emerg Surg.- 2015.- Vol.10.- P.32.
155. Coccolini F. IROA: International Register of Open Abdomen, preliminary results / F. Coccolini, G. Montori, M. Ceresoli [et al.] // World J Emerg Surg.- 2017.- Vol. 12.- P.10.
156. Colbert J.F. Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis / J.F. Colbert, E.P. Schmidt // Clin Chest Med.- 2016.- Vol.37, №2.- P. 263-275.
157. Cross A.S. Anti-endotoxin vaccines: back to the future / A.S. Cross // Virulence.- 2014.- Vol.5, №1.- P. 219-225.
158. Cross A.S. Development of an anti-endotoxin vaccine for sepsis / A.S. Cross // Subcell Biochem.- 2010.- Vol.53.- P.285-302.
159. Cross G. The epidemiology of sepsis during rapid response team reviews in a teaching hospital / G. Cross, I. Bilgrami, G. Eastwood [et al.] // Anaesth Intensive Care.- 2015.- Vol.43, №2.- P. 193-198.
160. Cruz D.N. New trends in polymyxin B hemoperfusion: from 2006 to 2013 / D.N. Cruz // Blood Purif.- 2014.- Vol.37, Suppl 1.- P.9-13.

161. Czupryna P. Patients with sepsis in infectious diseases department in years 1997-2010 - epidemiology and clinical features / P. Czupryna, A. Garkowski, A. Moniuszko [et al.] // *Przegl Epidemiol.*- 2013.- Vol.67, №3.- P. 429-34, 535-538.
162. Dabrowski W. Continuous veno-venous hemofiltration to adjust fluid volume excess in septic shock patients reduces intra-abdominal pressure / W. Dabrowski, E. Kotlinska-Hasiec, D. Schneditz [et al.] // *Clin Nephrol.*- 2014.- Vol.82, №1.- P. 41-50.
163. Daher R. Laparoscopic treatment of complicated colonic diverticular disease: A review / R. Daher, E. Barouki, E. Chouillard // *World J Gastrointest Surg.*- 2016.- Vol. 8, №2.- P. 134-142.
164. Darmon M. Balancing the ""humors"" in severe sepsis: still a role for extracorporeal therapies? / M. Darmon, S.M. Bagshaw, L.G. Forni // *Intensive Care Med.*- 2015.- Vol.41, №6.- P. 1132-1134.
165. de Costa A. Making a virtue of necessity: managing the open abdomen / A. de Costa // *ANZ J Surg.*- 2006.- Vol.76, №5.- P. 356-363.
166. de Mattos A.A. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis: a new step in management? / A.A. de Mattos, A.M. Costabeber, L.C. Lionço, C.V. Tovo // *World J Gastroenterol.*- 2014.- Vol.20, №39.- P. 14079-14086.
167. De Waele J.J. How to deal with an open abdomen? / J.J. De Waele, M. Kaplan, M. Sugrue [et al.] // *Anaesthesiol Intensive Ther.*- 2015.- Vol.47, №4.- P. 372-378.
168. Delaloye J. Host innate immune responses to microbial pathogens / J. Delaloye, T. Calandra // *Curr Vasc Pharmacol.*- 2013.- Vol.11, №2.- P. 123-132.
169. Demetriades D. Management of the open abdomen / D. Demetriades, A. Salim // *Surg Clin North Am.*- 2014.- Vol.94, №1.- P. 131-153
170. DiLeo M.V. A simple mathematical model of cytokine capture using a hemoadsorption device / M.V. DiLeo, J.A. Kellum, W.J. Federspiel // *Ann Biomed Eng.*- 2009.- Vol.1, №37.- P.222-229
171. Doklešćić S.K. Secondary peritonitis - evaluation of 204 cases and literature review / S.K. Doklešćić, D.D. Bajec, R.V. Djukić [et al.] // *J Med Life.*- 2014.- Vol.7, №2.- P. 132-138.

172. Dutton W.D. Critical care issues in managing complex open abdominal wound / W.D. Dutton, J.J. Diaz, R.S. Miller // *Journal of Intensive Care Medicine*.- 2012.- Vol. 27, № 3. P.- 161-171.
173. Elfeky S. The epidemiologic characteristics, temporal trends, predictors of death, and discharge disposition in patients with a diagnosis of sepsis: A cross-sectional retrospective cohort study / S. Elfeky, P. Golabi, M. Otgonsuren [et al.] // *J Crit Care*.- 2017.- Vol.39.- P.48-55.
174. Ergönül Ö. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality / Ö. Ergönül, M. Aydın, A. Azap [et al.] // *J Hosp Infect*.- 2016.- Vol.94, №4.- P. 381-385.
175. Fang L. Directed evolution of an LBP/CD14 inhibitory peptide and its anti-endotoxin activity / L. Fang, Z. Xu, G.S. Wang [et al.] // *PLoS One*.- 2014.- Vol. 9, №7.-e101406
176. Farthmann E.H. Principles and limitations of operative management of intraabdominal infections / E.H. Farthmann, U. Schöffel // *Wrlld J. Surg.* – 1990. – Vol. 14. No. 2. – P. 210–217.
177. Filiponi T.C. How to choose the ideal renal replacement therapy in sepsis? / T.C. Filiponi, M. de Souza Durão Jr. // *Shock*.- 2013.- Vol.39 Suppl 1.- P.50-53.
178. Fiusa M.M. Causes and consequences of coagulation activation in sepsis: an evolutionary medicine perspective / M.M. Fiusa, M.A. Carvalho-Filho, J.M. Annichino-Bizzacchi, E.V. De Paula // *BMC Med*.- 2015.- Vol.13.- P.105.
179. Fleischmann C. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis / C. Fleischmann, D.O. Thomas-Rueddel, M. Hartmann [et al.] // *Dtsch Arztebl Int*.- 2016.- Vol.113, №10.- P. 159-166.
180. Formica M. Coupled plasma filtration adsorption / M. Formica // *Contrib Nephrol*.- 2007.- №156.- P.405-410
181. Forni L.G., Ricci Z., Ronco C. Extracorporeal renal replacement therapies in the treatment of sepsis: where are we? / L.G. Forni, Z. Ricci, C. Ronco // *Semin Nephrol*.- 2015.- Vol.35, №1.- P. 55-63.

182. Fry D.E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues / D.E. Fry // *Am Surg.*- 2012.- Vol.78, №1.- P. 1-8.
183. Gamkrelidze M. Myocardial dysfunction during septic shock (review) / M. Gamkrelidze, N. Intskirveli, K. Vardosanidze [et al.] // *Georgian Med News.*- 2014.- Vol., №237.- P. 40-46.
184. García Iñiguez J.A. Complications of the management of secondary peritonitis with contained-open abdomen. Comparison of the Bogota's bag vs polypropylene mesh / J.A. García Iñiguez, C.F. Orozco, M.I. Muciño Hernández [et al.] // *Rev Gastroenterol Mex.*- 2004.- Vol.69, №3.- P. 147-155.
185. Gohil S.K. Impact of Policies on the Rise in Sepsis Incidence, 2000-2010 / S.K. Gohil, C. Cao, M. Phelan [et al.]// *Clin Infect Dis.*- 2016.- Vol.62, №6.- P. 695-703.
186. Goodwin A.J. Frequency, cost, and risk factors of readmissions among severe sepsis survivors / A.J. Goodwin, D.A. Rice, K.N. Simpson, D.W. Ford // *Crit Care Med.*- 2015.- Vol.43, №4.- P. 738-746.
187. Griffen M. A minimally invasive approach to bile peritonitis after blunt liver injury / M. Griffen, J. Ochoa, B. R. Boulanger // *Am. Surg.*- 2000.- Vol. 66, N 3. P. 309–312.
188. Guerville M. Gastrointestinal and hepatic mechanisms limiting entry and dissemination of lipopolysaccharide into the systemic circulation / M. Guerville, G. Boudry // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*- 2016.- Vol.311, №1.-G1-G15.
189. Guo X. Mechanism of continuous venovenous hemofiltration combined with ulinastatin for the treatment of septic shock / X. Guo, Z. Wang, Y. Liu [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.*- 2015.- Vol.35, №8.- P. 1189-1192, 1196.
190. Gupta S. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes / S. Gupta, A. Sakhuja, G. Kumar [et al.] // *Chest.*- 2016.- Vol.150, №6.- P. 1251-1259.

191. Gsge C. Therapy concepts for diffuse peritonitis: When laparoscopic lavage and when open abdomen? / C. Gsge, R. Schwab, A. Willms // Chirurg.- 2016.- Vol.87, №1.- P. 34-39.
192. Haak B.W. The role of the gut microbiota in sepsis / B.W. Haak, W.J. Wiersinga // Lancet Gastroenterol Hepatol.- 2017.- Vol.2, №2.- P. 135-143.
193. Hampe H.M. Physician-led sepsis quality improvement team / H.M. Hampe // Crit Care Nurs Q.- 2015.- Vol.38, №2.- P. 188-199.
194. Hasper D. Adsorption therapy in sepsis / D. Hasper, J.C. Schefold, A. Jrres // Med Klin Intensivmed Notfmed.- 2015.- Vol.110, №4.- P. 272-277.
195. He C. Coupled plasma filtration adsorption combined with continuous venovenous hemofiltration treatment in patients with severe acute pancreatitis / C. He, L. Zhang, W. Shi [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2013. – Vol.47, №1. – P.62-68
196. Hernndez-Palazn J. Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis / J. Hernndez-Palazn, D. Fuentes-Garca, S. Burguillos-Lpez [et al.] // Med Intensiva.- 2013.- Vol.37, №7.- P. 461-467.
197. Hofmann A.T. Delayed closure of open abdomen in septic patients treated with negative pressure wound therapy and dynamic fascial suture: the long-term follow-up study / A.T. Hofmann, S. Gruber-Blum, M. Lechner [et al.] // Surg Endosc.- 2017.- Vol.31, №11.- P.4717-4724
198. Honore P.M. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS--a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review / P.M. Honore, R. Jacobs, O. Joannes-Boyau [et al.] // ASAIO J.- 2013.- Vol.59, №2.- P. 99-106.
199. Honor P.M. Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design / P.M. Honor, J.R. Matson // Crit Care.- 2002.- Vol.6, №5.- P. 394-396.
200. Honor P.M. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury / P.M. Honor, R. Jacobs, W. Boer [et al.] // Blood Purif.- 2012.- Vol.33, №1-3.- P. 44-51

201. Hua J. Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis / J. Hua, J. Gong, L. Yao [et al.] // *Am J Surg.*- 2014.- Vol.208, №1.- P. 143-150.
202. Huang C.T. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Surgical Intensive Care Units in Northern Taiwan / C.T. Huang, Y.J. Tsai, P.R. Tsai [et al.]// *Medicine (Baltimore).*- 2015.- Vol.94, №47.-e2136.
203. Huet O. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis / O. Huet, L. Dupic, A. Harrois, J Duranteau. // *Front Biosci (Landmark Ed).*- 2011.- Vol.16.- P.1986-1995.
204. Hurley J.C. Towards clinical applications of anti-endotoxin antibodies; a re-appraisal of the disconnect / J.C. Hurley // *Toxins (Basel).*- 2013.- Vol.5, №12.- P. 2589-2620.
205. Hussain M.S. Anti-endotoxin effects of terpenoids fraction from *Hygrophila auriculata* in lipopolysaccharide-induced septic shock in rats / M.S. Hussain, F. Azam, K.F Ahamed. [et al.] // *Pharm Biol.*- 2016.- Vol.54, №4.- P. 628-636.
206. Hut'an M. Rupture of the laparotomy incision and its suture using Ventrofilm / M. Hut'an, M. Salapa, R. Vandriaková, V. Poticný // *Rozhl Chir.*- 2001.- Vol.80, №3.- P. 124-127.
207. Ikeda T. Usefulness of the endotoxin activity assay as a biomarker to assess the severity of endotoxemia in critically ill patients / T. Ikeda, K. Ikeda, S. Suda, T. Ueno // *Innate Immun.*- 2014.- Vol.20, №8.- P. 881-887.
208. Ince C. The endothelium in sepsis / C. Ince, P.R. Mayeux, T. Nguyen [et al.] // *Shock.*- 2016.- Vol.45, №3.- P. 259-270.
209. Jing F. The influence of high volume hemofiltration on extra vascular lung water and alveolar-arterial oxygen pressure difference in patients with severe sepsis / F. Jing, J. Wang, M. Li, Y.F. Chu [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*- 2015.- Vol.19, №20.- P. 3792-3800.
210. Joannes-Boyau O. Hemofiltration: The case for removal of sepsis mediators from where they do harm / O Joannes-Boyau., P.M. Honore, W. Boer // *Crit Care Med.*- 2006.- Vol.34, №8.- P. 2244-2246.



211. Jörres A. Acute kidney injury: choice of the initial modality for renal replacement therapy / A. Jörres // *Med Klin Intensivmed Notfmed.*- 2015.- Vol.110, №4.- P. 251-255.
212. Judd W.R. Clinical and economic impact of a quality improvement initiative to enhance early recognition and treatment of sepsis / W.R. Judd, D.M. Stephens, C.A. Kennedy // *Ann Pharmacother.*- 2014.- Vol.48, №10.- P. 1269-1275.
213. Kalam K. Risk factors for carbapenem resistant bacteraemia and mortality due to gram negative bacteraemia in a developing country / K. Kalam, F. Qamar, S. Kumar [et al.] // *J Pak Med Assoc.*- 2014.- Vol.64, №5.- P. 530-536.
214. Karakoc C. Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia / C. Karakoc, R. Tekin, Z. Yeşilbağ, A. Cagatay // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*- 2013.- Vol.17, №7.- P. 951-957.
215. Karantonis F.F. Evaluation of the effects of laparotomy and laparoscopy on the immune system in intra-abdominal sepsis--a review / F.F. Karantonis, N. Nikiteas, D. Perrea [et al.] // *J Invest Surg.*- 2008.- Vol.21, №6.- P. 330-339.
216. Karapolat S. Prevention of pulmonary complications of pneumoperitoneum in rats / S. Karapolat, S. Gezer, U. Yildirim [et al.] // *J Cardiothorac Surg.*- 2011.- Vol.6.- P.14.
217. Kaukonen K.M. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis / K.M. Kaukonen, M. Bailey, D. Pilcher [et al.] // *N Engl J Med.*- 2015.- Vol.372, №17.- P. 1629-1638.
218. Kaushik M. Minimally Invasive Management of Complicated Diverticular Disease: Current Status and Review of Literature / M. Kaushik, J.S. Bhullar, S. Bindroo [et al.] // *Dig Dis Sci.*- 2016.- Vol.61, №3.- P. 663-672.
219. Kayaoğlu H.A. Effect of antibiotic lavage in adhesion prevention in bacterial peritonitis / H.A. Kayaoğlu, N. Ozkan, E. Yenidoğan, R.D. Köseoğlu // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*- 2013.- Vol.19, №3.- P. 189-194.
220. Kempker J.A. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis / J.A. Kempker, G.S. Martin // *Clin Chest Med.*- 2016.- Vol.37, №2.- P. 165-179.

221. Khanal N. Comparison of outcomes by modality for critically ill patients requiring renal replacement therapy: a single-centre cohort study adjusting for time-varying illness severity and modality exposure / N. Khanal, M.R. Marshall, T.M. Ma [et al.] // *Anaesth Intensive Care*.- 2012.- Vol.40, №2.- P. 260-268.
222. Kiewiet J.J. Treatment of secondary peritonitis: slow progress / J.J. Kiewiet, O. van Ruler, J.B. Reitsma, M.A. Boermeester // *Ned Tijdschr Geneesk*.- 2009.- Vol.153.- A386.
223. Kim S.H. Cynandione A attenuates lipopolysaccharide-induced production of inflammatory mediators via MAPK inhibition and NF- $\kappa$ B inactivation in RAW264.7 macrophages and protects mice against endotoxin shock / S.H Kim., T.H. Lee, S.M. Lee [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood)*.- 2015.- Vol.240, №7.- P. 946-954.
224. Kirkpatrick A.W. Clinical review: Intra-abdominal hypertension: does it influence the physiology of prone ventilation? / A.W. Kirkpatrick, P. Pelosi, J.J. De Waele [et al.] // *Crit Care*.- 2010.- Vol.14, №4.- P. 232.
225. Klein Klouwenberg P.M. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria / P.M. Klein Klouwenberg, D.S. Ong, M.J. Bonten, O.L Cremer. // *Intensive Care Med*.- 2012.- Vol.38, №5.- P. 811-819.
226. Kollmar O. Surgical concepts for treatment of severe sepsis / P.M. Klein Klouwenberg, D.S. Ong, M.J. Bonten, O.L. Cremer // *Anaesthesist*.- 2003.- Vol.52 Suppl 1.- S14-15.
227. Koperna T. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection / T. Koperna, F. Schulz // *Wrlld J. Surg*.- 2000.- Vol. 24, N 1.- P. 32–37.
228. Korotkyi V.M. The pneumoperitoneum course forecasting and surgery tactic in the group of patients with acute and chronic cholecystitis and concomitant pathology of cardiovascular system / V.M. Korotkyi, S.O Soliaryk., A.M. Tsyganok, O.M. Sysak // *Lik Sprava*.- 2012.- Vol., №1-2.- P. 89-94.

229. Korth J. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation / J. Korth, J. Kukalla, P.M. Rath [et al.] // BMC Nephrol.- 2017.- Vol.18, №1.- P. 164.
230. Kowalczyk A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis / A. Kowalczyk, P. Kleniewska, M. Kolodziejczyk [et al.] // Arch Immunol Ther Exp (Warsz).- 2015.- Vol.63, №1.- P. 41-52.
231. Krawczyk M. Prolonged cholestasis triggered by hepatitis A virus infection and variants of the hepatocanalicular phospholipid and bile salt transporters / M. Krawczyk, F. Grünhage, M. Langhirt [et al.] // Ann Hepatol.- 2012.- Vol.11, №5.- P. 710-714.
232. Krezalek M.A. The intestinal microbiome and surgical disease / M.A. Krezalek, K.B. Skowron, K.L. Guyton [et al.] // Curr Probl Surg.- 2016.- Vol.53, №6.- P. 257-293.
233. Kujath P. The value of different lavage treatment patterns in diffuse peritonitis / P. Kujath, C. Eckmann, H. Esnaashari, H.P. Bruch // Zentralbl Chir.- 2007.- Vol.132, №5.- P. 427-432.
234. Kusano T. A novel anti-histone H1 monoclonal antibody, SSV monoclonal antibody, improves lung injury and survival in a mouse model of lipopolysaccharide-induced sepsis-like syndrome / T. Kusano, K.C. Chiang, M. Inomata [et al.] // Biomed Res Int.- 2015.- Vol.2015.- 491649.
235. Kushi H. Hemoperfusion with an immobilized polymyxin B column reduces the blood level of neutrophil elastase / H. Kushi, T. Miki, J. Nakahara [et al.] // Blood Purifcat. – 2006. – Vol. 24, No. 2. – P. 212–217.
236. Lai H. Association between duration of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery and hepatic injury: a meta-analysis / H. Lai, X. Mo, Y. Yang [et al.] // PLoS One.- 2014.- Vol.9, №8.-e104067.
237. László I. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care / I. László, D. Trásy, Z. Molnár, J. Fazakas // J Immunol Res.- 2015.- Vol.2015.- 510436.

238. Leckie P. Extracorporeal liver support / P. Leckie, A. Davenport, R. Jalan // Blood Purif. 2012.- Vol.34, №2.- P. 158-163.
239. Lee C.Y. Prognostic factors and monomicrobial necrotizing fasciitis: gram-positive versus gram-negative pathogens / C.Y. Lee, L.T. Kuo, K.T. Peng [et al.] // BMC Infect Dis.- 2011.- Vol.11.- P.5.
240. Leguit P. Zip closure of the abdomen / Leguit P. // Neth. J. Surg.- 1982.- Vol. 34.- P. 40.
241. Leligdowicz A. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock / A. Leligdowicz, P.M. Dodek, M. Norena [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. 2014.- Vol.189, №10. P. - 1204-1213.
242. Lentini P. A pilot study comparing pulse high volume hemofiltration (pHVHF) and coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in septic shock patients. / P. Lentini, D. Cruz, F. Nalesso [et al.] // G. Ital. Nefrol. – 2009. – Vol. 26, №6. – P.695-703
243. Lenz K. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update / K. Lenz, R. Buder, L. Kapun, M. Voglmayr // Therap Adv Gastroenterol.- 2015.- Vol.8, №2.- P. 83-100.
244. Leppäniemi A. Management of abdominal sepsis--a paradigm shift? / A. Leppäniemi, E.J. Kimball, I. De Laet [et al.] // Anaesthesiol Intensive Ther. 2015.- Vol.47, №4.- P. 400-408.
245. Leppäniemi A. Surgical management of abdominal compartment syndrome; indications and techniques / A. Leppäniemi // Scand J Trauma Resusc Emerg Med.- 2009.- Vol.17.- P.17.
246. Leppäniemi A.K. Laparostomy: why and when? / A.K. Leppäniemi// Crit Care.- 2010.- Vol.14, №2.- P. 216.
247. Liao X. Current epidemiology of sepsis in mainland China / X. Liao, B. Du, M. Lu [et al.] // Ann Transl Med.- 2016.- Vol.4, №17.- P. 324.
248. Liaskou E. Innate immune cells in liver inflammation / E. Liaskou, D.V. Wilson, Y.H. Oo // Mediators Inflamm.- 2012.- Vol.2012.- 949157.

249. Liaudet L. Cardiovascular dysfunction in sepsis: from basic mechanisms to clinical management / L. Liaudet // *Curr Vasc Pharmacol.*- 2013.- Vol.11, №2.- P. 121-122.
250. Lima C.X. Therapeutic Effects of Treatment with Anti-TLR2 and Anti-TLR4 Monoclonal Antibodies in Polymicrobial Sepsis / C.X. Lima, D.G. Souza, F.A. Amaral [et al.] // *PLoS One.*- 2015.- Vol.10, №7.-e0132336
251. Lv S. Anti-TNF- $\alpha$  therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis / S. Lv, M. Han, R. Yi [et al.] // *Int J Clin Pract.*- 2014.- Vol.68, №4.- P. 520-528.
252. Lyle N.H. Barriers to the effective treatment of sepsis: antimicrobial agents, sepsis definitions, and host-directed therapies / N.H. Lyle, O.M. Pena [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.*- 2014.- Vol.1323.- P.101-114.
253. MacFie J. Surgical sepsis / J. MacFie // *Br J Surg.*- 2013.- Vol.100, Suppl 6.- S36-9.
254. Maddison L. Sublingual microcirculatory changes during transient intra-abdominal hypertension--a prospective observational study in laparoscopic surgery patients / L. Maddison, K.M. Riigor, J. Karjagin, J. Starkopf // *Clin Hemorheol Microcirc.*- 2014.- Vol.57, №4.- P. 367-374.
255. Malan M. Anti-inflammatory and anti-endotoxin properties of peptides derived from the carboxy-terminal region of a defensin from the tick *Ornithodoros savignyi* / M. Malan, J.C. Serem, M.J. Bester [et al.] // *J Pept Sci.*- 2016.- Vol.22, №1.- P. 43-51.
256. Malard B. Adsorption as a Contributor for Inflammatory Mediators Removal by Different Hemofiltration Membranes: A Pilot Study / B. Malard, N. Florens, C. Lambert, L. Juillard // *Artif Organs.*- 2017.- Vol.41, №6.- P. 545-555.
257. Mandrioli M. Advances in laparoscopy for acute care surgery and trauma / M. Mandrioli, K. Inaba, A. Piccinini [et al.] // *World J Gastroenterol.*- 2016.- Vol.22, №2.- P. 668-680.
258. Mao H.J. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. / H.J. Mao // *Int J Artif Organs.*- 2009.- Vol.1, №32.- P.31-38

259. Mari F.S. The use of 'closed laparostomy' using bioabsorbable mesh in prevention of abdominal compartment syndrome / F.S. Mari, A. Brescia, G. Nigri [et al.] // *Am Surg.* - 2013.- Vol.79, №4.- P. 437-439.
260. Marshall J.C. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis / J.C. Marshall // *Contrib Nephrol.* - 2010.- Vol.167.- P.1-13.
261. Martin G.S. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G.S. Martin, D.M. Mannino, S. Eaton, M. Moss // *N Engl J Med.* - 2003.- Vol.348, №16.- P. 1546-1554.
262. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes / G.S. Martin // *Expert Rev Anti Infect Ther.* - 2012.- Vol.10, №6.- P. 701-706.
263. Martinez de Tejada G. Lipoproteins/peptides are sepsis-inducing toxins from bacteria that can be neutralized by synthetic anti-endotoxin peptides / G. Martinez de Tejada, L. Heinbockel, R. Ferrer-Espada [et al.] // *Sci Rep.* - 2015.- Vol.5.- 14292.
264. Martín-López A. Tertiary peritonitis: as difficult to define as it is to treat / A. Martín-López, S. Castaño-Ávila, F.J. Maynar-Moliner [et al.] // *Cir Esp.* - 2012.- Vol.90, №1.- P. 11-16.
265. Maruccio G. CPFA (coupled plasma filtration absorption) treatment of septic shock. A retrospective study of nine patients. / G. Maruccio, A. Montanaro, P. Schiavone [et al.] // *G. Ital. Nefrol.* - 2012. - Vol.29, Suppl. 54. - S.149-150
266. Maynar J. Direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized cartridge in severe sepsis due to intestinal perforation: hemodynamic findings and clinical considerations in anticoagulation therapy / J. Maynar, F. Martínez-Sagasti, M. Herrera-Gutiérrez [et al.] // *Rev Esp Quimioter.* - 2013.- Vol.26, №2.- P. 151-158.
267. Mayr F.B. Epidemiology of severe sepsis / F.B. Mayr, S. Yende, D.C. Angus // *Virulence.* - 2014.- Vol.5, №1.- P. 4-11.
268. McDermott F.D. Minimally invasive and surgical management strategies tailored to the severity of acute diverticulitis / F.D. McDermott, D. Collins, A. Heeney, D.C. Winter // *Br J Surg.* - 2014.- Vol.101, №1.-e90-99.

269. McPhail M.J. Current management of acute liver failure / M.J. McPhail, S. Kriese, M.A. Heneghan // *Curr Opin Gastroenterol.*- 2015.- Vol.31, №3.- P. 209-214.
270. Medlin S. Nutrition for wound healing / S. Medlin // *Br J Nurs.*- 2012.- Vol.21, №12.- S11-12, S14-15.
271. Mellhammar L. Sepsis Incidence: A Population-Based Study / L. Mellhammar, S. Wullt, Å. Lindberg [et al.] // *Open Forum Infect Dis.*- 2016.- Vol.3, №4.- ofw207.
272. Meng J.B. Effects of Early Continuous Venovenous Hemofiltration on E-Selectin, Hemodynamic Stability, and Ventilatory Function in Patients with Septic-Shock-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome / J.B. Meng, Z.Z. Lai, X.J. Xu [et al.] // *Biomed Res Int.*- 2016.- Vol.2016.- 7463130.
273. Menichetti F. Definition and classification of intra-abdominal infections / F. Menichetti, G. Sganga // *J Chemother.*- 2009.- Vol.21, Suppl 1.- P.3-4.
274. Mentula P. Prophylactic open abdomen in patients with postoperative intra-abdominal hypertension / P. Mentula, A. Leppäniemi // *Crit Care.*- 2010.- Vol.14, №1.- P. 111.
275. Mergulhão P.. The importance of source identification in septic patients / P. Mergulhão, J.A. Paiva // *Crit Care Med.*- 2011.- Vol.39, №12.- P. 2786-2787
276. Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives / H. Minasyan // *J Crit Care.*- 2017.- Vol.40, №.- P. 229-242
277. Mintziras I. High risk of fistula formation in vacuum-assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis-a retrospective analysis / I. Mintziras, M. Miligkos, D.K. Bartsch // *Langenbecks Arch Surg.*- 2016.- Vol.401, №5.- P. 619-625.
278. Mitoiu D. Intra-peritoneal chronic loculation in peritoneal dialysis patients - a new medical management approach / D. Mitoiu, C. David, I. Peride [et al.] // *Rom J Morphol Embryol.*- 2014.- Vol.55, №4.- P. 1409-1413.
279. Monti G. Clinical aspects of sepsis: an overview / G. Monti, G. Landoni, D. Taddeo [et al.] // *Methods Mol Biol.*- 2015.- Vol.1237.- P.17-33.

280. Moore J.X. Defining Sepsis Mortality Clusters in the United States / J.X. Moore, J.P. Donnelly, R. Griffin [et al.] // Crit Care Med.- 2016.- Vol.44, №7.- P. 1380-1387.
281. Muhammad Y. Use of the""bogota bag""for closure of open abdominal wound after exploratory laparotomy - our experience at Mayo Hospital Lahore / Y. Muhammad, K.M. Gondal, U.A. Khan // J Pak Med Assoc.- 2016.- Vol.66, №8.- P. 980-983.
282. Murphy J.B. IV. Treatment of Perforative Peritonitis: General Free Suppurative / J.B. Murphy // Ann Surg.- 1908.- Vol.47, №6.- P. 870-872.
283. Mutaftchiyski V.M. Open abdomen and VAC® in severe diffuse peritonitis / V.M. Mutaftchiyski, G.I. Popivanov, K.T. Kjoshev, S. Chipeva // J R Army Med Corps.- 2016.- Vol.162, №1.- P. 30-34.
284. Myers E. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis / E. Myers, M. Hurley, G.C. O'Sullivan [et al.] // Br J Surg.- 2008.- Vol.95, №1.- P. 97-101.
285. Nakamura H. Does pneumoperitoneum adversely affect growth, development and liver function in biliary atresia patients after laparoscopic portoenterostomy? / H. Nakamura, H. Koga, T. Okazaki [et al.] // Pediatr Surg Int.- 2015.- Vol.31, №1.- P. 45-51.
286. Nalesso F. Extracorporeal treatment of acute kidney injury during sepsis / F. Nalesso, A. Brendolan, M. Zanella, C. Ronco // G. Ital. Nefrol. – 2012. - Vol.29, Suppl 56. – S.35-40
287. Navez B. Laparoscopy in the acute abdomen / B. Navez, J. Navez // Best Pract Res Clin Gastroenterol.- 2014.- Vol.28, №1.- P. 3-17.
288. Novelli G. Management of sepsis during MARS treatment in acute on chronic liver failure / G. Novelli, V. Morabito, F. Pugliese [et al.] // Transplant Proc.- 2011.- Vol.43, №4.- P. 1085-1090.
289. Nusslag C. Issues of Acute Kidney Injury Staging and Management in Sepsis and Critical Illness: A Narrative Review / C. Nusslag, M.A. Weigand, M. Zeier [et al.] // Int J Mol Sci.- 2017.- Vol.18, №7.- pii: E1387.



290. Opal S.M. Endotoxins and other sepsis triggers / S.M. Opal // Contrib Nephrol.- 2010.- Vol.167.- P.14-24.
291. Opal S.M. The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host response: a brief history / S.M. Opal // Crit Care Nurs Clin North Am.- 2011.- Vol.23, №1.- P. 1-27.
292. Palevsky P.M. Renal replacement therapy in acute kidney injury / P.M. // Palevsky Adv Chronic Kidney Dis.- 2013.- Vol.20, №1.- P. 76-84.
293. Panagiotou A. Extracorporeal therapies in sepsis / A. Panagiotou, S. Gaiao, D.N. Cruz // J Intensive Care Med.- 2013.- Vol.28, №5.-281-295.
294. Pechholdová M. Sepsis-related mortality in the Czech Republic: multiple causes of death analysis / M. Pechholdová // Epidemiol Mikrobiol Imunol.- 2017.- Vol.66, №2.- P. 73-79.
295. Piraino B. Today's approaches to prevent peritonitis / B. Piraino // Contrib Nephrol.- 2012.- Vol.178.- P.246-250.
296. Powell N.J. Nutrition and the open abdomen / N.J. Powell, B. Collier // Nutr Clin Pract.- 2012.- Vol.27, №4.- P. 499-506.
297. Quenot J.P. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study / J.P. Quenot, C. Binquet, F. Kara [et al.] // Crit. Care. – 2013. – Vol. 17, No. 2. – P. R65.
298. Quyn A.J. The open abdomen and temporary abdominal closure systems--historical evolution and systematic review / A.J. Quyn, C. Johnston, D. Hall [et al.] // Colorectal Dis.- 2012.- Vol.14, №8.-e429-438.
299. Rademacher S. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure / S. Rademacher, M. Oppert, A. Jörres // Expert Rev Gastroenterol Hepatol.- 2011.- Vol.5, №5.- P. 591-599.
300. Radenkovic D.V. Interventional Treatment of Abdominal Compartment Syndrome during Severe Acute Pancreatitis: Current Status and Historical Perspective / D.V. Radenkovic, C.D. Johnson, N. Milic [et al.] // Gastroenterol Res Pract.- 2016.- Vol.2016.- 5251806.

301. Ragetly G.R. Septic peritonitis: treatment and prognosis / G.R. Ragetly, R.A. Bennett, C.A. Ragetly // *Compend Contin Educ Vet.*- 2011.- Vol.33, №10.- E1-5; quiz E6.
302. Rangappa P. Discovery of Mediators of Sepsis / P. Rangappa // *J Assoc Physicians India.*- 2015.- Vol.63, №3.- P. 122.
303. Reich H. Hemodynamic Consequences of Laparoscopy for Patients on Mechanical Circulatory Support / H. Reich, D. Ramzy, L. Czer [et al.] // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.*- 2015.- Vol.25, №12.- P. 999-1004
304. Ren H. Study of the effects of high volume hemofiltration on extra vascular lung water and alveolar-arterial oxygen exchange in patients with septic shock / H. Ren, J. Jiang, Y. Chu [et al.] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.*- 2014.- Vol.26, №9.- P. 609-614.
305. Ren H.S. High-volume hemofiltration combined with early goal-directed therapy improves alveolar-arterial oxygen exchange in patients with refractory septic shock / H.S. Ren, M. Li, Y.J. Zhang [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*- 2016.- Vol.20, №2.- P. 355-362.
306. Rhee C. New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical Implications and Controversies / C. Rhee, M. Klompas // *Infect Dis Clin North Am.*- 2017.- Vol.31, №3.- P.397-413
307. Ricci Z. Renal Replacement Therapy / Z. Ricci, S. Romagnoli, C. Ronco // *F1000Res.*- 2016.- Vol.5.- pii: F1000
308. Ricci Z. Technical advances in renal replacement therapy / Z. Ricci, C. Ronco // *Semin Dial.*- 2011.- Vol.24, №2.- P. 138-141.
309. Rimmelé T. Clinical review: blood purification for sepsis / T. Rimmelé, J.A. Kellum // *Crit Care.*- 2011.- Vol.15, №1.- P. 205.
310. Ronco C. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective / C. Ronco, D.J. Klein // *Crit Care.*- 2014.- Vol.18, №3.- P. 309.
311. Ronco C. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus / C. Ronco, Z. Ricci, D. De Backer [et al.] // *Crit Care.*- 2015.- Vol.19.- P.146.

312. Rosero O. Bacterial translocation: gap in the shield / O. Rosero, T. Kovács, P. Onody [et al.] // Orv Hetil.- 2014.- Vol. 155, №8.- P. 304-312.
313. Rossaint J. Pathogenesis of Multiple Organ Failure in Sepsis / J. Rossaint, A. Zarbock // Crit Rev Immunol.- 2015.- Vol.35, №4.- P. 277-291.
314. Rossi G.L. Laparoscopic peritoneal lavage for Hinchey III diverticulitis: is it as effective as it is applicable? / G.L. Rossi, R. Mentz, S. Bertone [et al.] // Dis Colon Rectum.- 2014.- Vol.57, №12.- P. 1384-1390.
315. Rüddel H. Sepsis: case numbers increasing worldwide but new strategies too / H. Rüddel, C. Weinmann, K. Reinhart // Anaesthesist.- 2016.- Vol.65, №8.- P. 629-631.
316. Ryan C.J. Multisorbent plasma perfusion in fulminant hepatic failure: effects of duration and frequency of treatment in rats with grade III hepatic coma / C.J. Ryan, T. Anilkumar, A.J. Ben-Hamida [et al.] // Artif Organs.- 2001.- Vol.25, №2.- P. 109-118.
317. Sagy M. Definitions and pathophysiology of sepsis / M. Sagy, Y. Al-Qaqaa, P. Kim // Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.- 2013.- Vol.43, №10.- P. 260-263.
318. Sakai Y. Polymethylmethacrylate membrane with a series of serendipity / Y. Sakai // Contrib Nephrol.- 2011.- Vol.173.- P.137-147.
319. Sakamoto Y. Usefulness of the endotoxin activity assay to evaluate the degree of lung injury / Y. Sakamoto, S. Inoue, T. Iwamura [et al.] // Yonsei Med J.- 2014.- Vol.55, №4.- P. 975-979.
320. Sartelli M. The management of intra-abdominal infections from a global perspective 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections / M. Sartelli, A. Chichom-Mefire, F.M. Labricciosa [et al.] // World J Emerg Surg.- 2017.- Vol.12.- P.29.
321. Sato M. Severity and prognostic assessment of the endotoxin activity assay in biliary tract infection / M. Sato, R. Matsuyama, T. Kadokura [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci.- 2014.- Vol.21, №2.- P. 120-127.
322. Sawa N. Direct hemoperfusion with a polymyxin B column versus vasopressin for gram negative septic shock: a matched cohort study of the effect on survival /

- N. Sawa, Y. Ubara, K. Sumida [et al.] // Clin Nephrol.- 2013.- Vol.79, №6.- P. 463-470.
323. Sawyer R.G. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection / R.G. Sawyer, J.A., Claridge A.B. [Nathens et al.] // N Engl J Med.- 2015.- Vol.372, №21.- P. 1996-2005.
324. Schneider A.G. Renal recovery after acute kidney injury: choice of initial renal replacement therapy modality still matters / A.G. Schneider, S.M. Bagshaw // Crit Care.- 2014.- Vol.18, №3.- P. 154.
325. Schultz J.K. One-year results of the SCANDIV randomized clinical trial of laparoscopic lavage versus primary resection for acute perforated diverticulitis / J.K. Schultz, C. Wallon, L. Bleicic [et al.] // Br J Surg.- 2017.- Vol.104, №10.- P.1382-1392
326. Semeraro N. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction / N. Semeraro, C.T. Ammollo, F., Semeraro M. Colucci // Thromb Res.- 2012.- Vol.129, №3.- P. 290-295.
327. Shankar-Hari M. Do we need a new definition of sepsis? / M. Shankar-Hari, C.S., Deutschman M. Singer // Intensive Care Med.- 2015.- Vol.41, №5.- P. 909-911.
328. Shiga H. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report / H. Shiga, H., Hirasawa O. Nishida [et al.] // Blood Purif.- 2014.- Vol.38, №3-4.- P. 211-218.
329. Shpektor A. Cardiogenic shock: the role of inflammation / A. Shpektor // Acute Card Care.- 2010.- Vol.12, №4.- P. 115-118.
330. Shum H.P. Extracorporeal blood purification for sepsis / H.P. Shum, W.W. Yan, T.M. Chan // Hong Kong Med J.- 2016.- Vol.22, №5.- P. 478-485.
331. Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] // JAMA.- 2016.- Vol.315, №8.- P. 801-810.

332. Sligl W.I. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes / W.I. Sligl, T. Dragan, S.W. Smith // *Int J Infect Dis.*- 2015.- Vol.37.- P.129-134.
333. Souza A.C. Microparticles: markers and mediators of sepsis-induced microvascular dysfunction, immunosuppression, and AKI / A.C. Souza, P.S. Yuen, R.A. Star // *Kidney Int.*- 2015.- Vol.87, №6.- P. 1100-1108.
334. Speicher P.J. Laparoscopy is safe among patients with congestive heart failure undergoing general surgery procedures / P.J. Speicher, A.M Ganapathi., B.R. Englum, S.N. Vaslef // *Surgery.*- 2014.- Vol.156, №2.- P. 371-378.
335. Stegmayr B. Septic shock with multiorgan failure: from conventional apheresis to adsorption therapies / B. Stegmayr, E.M. Abdel-Rahman, R.A. Balogun // *Semin Dial.*- 2012.- Vol.25, №2.- P. 171-175.
336. Stevens P. Vacuum-assisted closure of laparostomy wounds: a critical review of the literature / P. Stevens // *Int Wound J.*- 2009.- Vol.6, №4.- P. 259-266.
337. Strnad P. Liver - guardian, modifier and target of sepsis / P. Strnad, F. Tacke, A. Koch, C Trautwein. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*- 2017.- Vol.14, №1.- P. 55-66.
338. Strobel O. Surgical therapy of peritonitis / O. Strobel, J. Werner, M.W. Buehler // *Chirurg.*- 2011.- Vol.82, №3.- P. 242-248.
339. Sudduth C.L., Filtering authentic sepsis arising in the ICU using administrative codes coupled to a SIRS screening protocol / C.L. Sudduth, E.C. Overton, P.F. Lyu [et al.] // *J Crit Care.*- 2017.- Vol.39.- P.220-224.
340. Sun Z. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study / Z. Sun, H. Ye, X. Shen [et al.] // *Crit Care.*- 2014.- Vol.18, №2.- R70.
341. Surbatovic M. Cytokine profile in severe Gram-positive and Gram-negative abdominal sepsis / M. Surbatovic, N. Popovic, D. Vojvodic [et al.] // *Sci Rep.*- 2015.- Vol.5.- 11355.
342. Suzuki S. Carbon dioxide pneumoperitoneum led to no severe morbidities for the elderly during laparoscopic-assisted distal gastrectomy / S. Suzuki, T.

- Nakamura, T. Imanishi [et al.] // *Ann Surg Oncol.*- 2015.- Vol.22, №5.- P. 1548-1554.
343. Sykora R. Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock. / R. Sykora, J. Chvojka, A. Krouzecky [et al.] // *Shock.* – 2009. – Vol.31, №5. – P.473-480
344. Takahashi N. Multidisciplinary Treatment by Pneumonectomy, PMX and CHDF in a Case of Pulmonary Suppuration Complicated with Septic Shock / N. Takahashi, H. Ohsawa // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*- 2003.- Vol. 9, № 5.- P. 319–322.
345. Tan H.K. The acid-base effects of continuous hemofiltration with lactate or bicarbonate buffered replacement fluids / H.K. Tan, S. Uchino, R. Bellomo // *Int J Artif Organs.*- 2003.- Vol.26, №6.- P. 477-483.
346. Tani T. Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin B&immobilized fiber cartridge / T. Tani, H. Shoji, G. Guadagni // *Contrib Nephrol.*- 2010.- Vol. 167.- P. 35–44.
347. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns. / T. Taniguchi // *Contrib Nephrol.* 2010.- Vol.166.- P.134-141
348. Teichmann W. Peritonitis: attempt to evaluate therapeutic surgical options / W. Teichmann, C. Pohland, T. Mansfeld, B. Herbig // *Chirurg.*- 2008.- Vol.79, №4.- P. 282-289.
349. Terayama T. Polymyxin B Hemoperfusion for Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Terayama, K. Yamakawa, Y. Umemura [et al.] // *Surg Infect (Larchmt).*- 2017.- Vol.18, №3.- P. 225-233.
350. Tetikcok R. The Effect of Peritoneal Prednisolone Lavage in Bacterial Peritonitis: An Experimental Study / R. Tetikcok, H.A. Kayaoglu, Z. Ozsoy [et al.] // *Wounds.*- 2016.- Vol.28, №10.- P. 354-359.
351. Tian J.H. Bicarbonate- versus lactate-buffered solutions for acute continuous haemodiafiltration or haemofiltration / J.H. Tian, B. Ma, K. Yang [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.*- 2015.- №3.- CD006819.

352. Tiru B. The Economic and Humanistic Burden of Severe Sepsis / B. Tiru, E.K. DiNino, A. Orenstein [et al.] // Pharmacoeconomics.- 2015.- Vol.33, №9.- P. 925-937.
353. Toft P. Effect of plasmapheresis on the immune system in endotoxin&included sepsis / P. Toft, R., Schmidt A.C. Broechner [et al.] // Blood Purif.- 2008.- Vol. 26, №2. P. 145–150
354. Tomita K. Cardiac fibroblasts: contributory role in septic cardiac dysfunction / K. Tomita, M. Takashina, N. Mizuno [et al.] // J Surg Res.- 2015.- Vol.193, №2.- P. 874-887.
355. Trecarichi E.M. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey / E.M. Trecarichi, L. Pagano, A. Candoni [et al.] // Clin Microbiol Infect.- 2015.- Vol.21, №4.- P. 337-343.
356. Ueno T. Effect over time of endotoxin adsorption therapy in sepsis / T. Ueno, M. Sugino, H. Nemoto et al.// Ther. Apher. Dial.- 2005.- Vol. 9. P. 128–136
357. Utiyama E.M., Temporary abdominal closure with zipper-mesh device for management of intra-abdominal sepsis / E.M. Utiyama, A.R. Pflug, S.H. Damous [et al.] // Rev Col Bras Cir.- 2015.- Vol.42, №1.- P. 18-24.
358. van Ruler O. Surgical treatment of secondary peritonitis: A continuing problem. German version / O. van Ruler, M.A. Boermeester // Chirurg.- 2016.- Vol.87, №1.- P. 13-19.
359. Vennix S. Laparoscopic peritoneal lavage or sigmoidectomy for perforated diverticulitis with purulent peritonitis: a multicentre, parallel-group, randomised, open-label trial / S. Vennix, G.D., Musters I.M. Mulder [et al.] // Lancet.- 2015.- Vol.386, №10000.- P. 1269-1277.
360. Vermeulen J. Treatment of perforated diverticulitis with generalized peritonitis: past, present, and future / J. Vermeulen, J.F. Lange // World J Surg.- 2010.- Vol.34, №3.- P. 587-593.
361. Villa G. Renal Replacement Therapy / G. Villa, Z. Ricci, C. Ronco // Crit Care Clin.- 2015.- Vol.31, №4.- P. 839-848.

362. Villa G. Cytokine removal with high cut-off membrane: review of literature / G. Villa, J.J. Zaragoza, A Sharma. [et al.] // Blood Purif.- 2014.- Vol.38, №3-4.- P. 167-173.
363. Vincent J.L. Sepsis definitions: time for change / J.L. Vincent, S.M. Opal, J.C. Marshall, K.J. Tracey // Lancet.- 2013.- Vol.381, №9868.- P. 774-775.
364. Weber D.G. Damage control surgery for abdominal emergencies / D.G. Weber, C. Bendinelli, Z.J. Balogh // Br J Surg.- 2014.- Vol.101, №1.- e109-e118.
365. Wiesenthal J.D. Effect of pneumoperitoneum on renal tissue oxygenation and blood flow in a rat model / J.D. Wiesenthal, L.M. Fazio, A.E. Perks [et al.] // Urology.- 2011.- Vol.77, №6.- 1508.e9-15.
366. Willms A. The Open Abdomen Route by EuraHS: introduction of the data set and initial results of procedures and procedure-related complications / A. Willms, F. Muysoms, C. Gsgen [et al.] // Hernia.- 2017.- Vol.21, №2.- P. 279-289.
367. Willms A. Intensive care and health outcomes of open abdominal treatment: long-term results of vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction (VAWCM) / A. Willms, S. Schaaf, R. Schwab [et al.] I// Langenbecks Arch Surg.- 2017.- Vol.402, №3.- P. 481-492.
368. Wong S.S. Intravenous antibiotics with adjunctive lavage in refractory peritonitis / S.S. Wong, A.W. Yu, W.Y. Lau [et al.] // Perit Dial Int.- 2014.- Vol.34, №7.- P. 805-808.
369. Xu X. Extracorporeal blood therapy in sepsis and acute respiratory distress syndrome: the ""purifying dream"" / X. Xu, H. Dai, C. Jia, C. Wang // Chin Med J (Engl).- 2014.- Vol.127, №24.- P. 4263-4270.
370. Yamashita N. Anti-Semaphorin 3A neutralization monoclonal antibody prevents sepsis development in lipopolysaccharide-treated mice / N. Yamashita, A. Jitsuki-Takahashi, M. Ogawara [et al.]// Int Immunol.- 2015.- Vol.27, №9.- P. 459-466.
371. Yao G. Methodological studies on plasma endotoxin level and endotoxin inactivation capacity / G. Yao, N. Yang, X. Xue [et al.] // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.- 2004.- Vol.24, №6.- P. 581-584.



372. Yaroustovsky M. A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis. / M.Yaroustovsky, M. Abramyan, N. Krotenko [et al.] // Blood Purif. – 2015. – Vol.39, №1-3. – P.210-217
373. Yébenes J.C. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting / J.C. Yébenes, J.C. Ruiz-Rodriguez, R. Ferrer [et al.] Epidemiology // Ann Intensive Care.- 2017.- Vol.7, №1.- P. 19.
374. Yuan Y. The effect of different temporary abdominal closure materials on the growth of granulation tissue after the open abdomen / Y. Yuan, J. Ren, W. Zhang [et al.] // J Trauma.- 2011.- Vol.71, №4.- P. 961-965.
375. Zhang B. Evaluation of continuous venous-venous hemofiltration combined with coupled plasma filtration adsorption for treatment of systemic inflammation response syndrome with acute renal failure. / B. Zhang, W. Shi, C.S. He [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2010. – Vol.30, №6. – P.1272-1278
376. Zhang F. Neutrophil Dysfunction in Sepsis / F. Zhang, A.L. Liu, S. Gao [et al.] // Chin Med J (Engl).- 2016.- Vol.129, №22.- P. 2741-2744
377. Zhao P. Early Fluid Resuscitation and High Volume Hemofiltration Decrease Septic Shock Progression in Swine / P. Zhao, R. Zheng, L. Xue [et al.] // Biomed Res Int.- 2015.- Vol.2015:181845.
378. Zhou J. Population-Based Epidemiology of Sepsis in a Subdistrict of Beijing / J. Zhou, H. Tian, X. Du [et al.] // Crit Care Med.- 2017.- Vol.45, №7.- P. 1168-1176.