

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ**  
**ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**


**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный специалист  
Анестезиолог - реаниматолог  
Департамента здравоохранения  
Города Москвы

**УТВЕРЖДЕНО**

Решением Бюро  
Ученого медицинского совета  
Департамента здравоохранения  
Города Москвы № 10



 Д.Н. Проценко  
» июль 2017г.

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ  
ГЕМОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ**

**Методические рекомендации № 26**

Москва – 2017

УДК: 616.94-002.7-08:615.38-091.359.7

ББК: 55.14+53я7

О-62

**Организация-разработчик:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

**Оптимизация методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных с тяжелым сепсисом. – М., 2017. – с. 20.**

**Составители:** д-р мед. наук Г.В. Булава, д-р мед. наук Н.В. Боровкова, д-р мед. наук М.А. Годков, Н.Н. Салина, канд. мед. наук Е.В. Клычникова, канд. мед. наук Г.А. Бердников, канд. мед. наук Ю.В. Андреев, канд. мед. наук Л.В. Марченкова.

**Рецензент:** д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Т.А. Старовойтова.

**Предназначение:** для врачей отделений реанимации и интенсивной терапии, хирургии.

Данный документ является собственностью  
Департамента здравоохранения города Москвы  
и не подлежит тиражированию и распространению  
без соответствующего разрешения

© Коллектив авторов, 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

Нормативные ссылки .....	4
Список сокращений .....	4
Введение .....	5
Прогностическое значение маркеров воспалительного процесса .....	6
Методы экстракорпоральной гемокоррекции в лечении сепсиса. Плазмофильтрация .....	11
Постоянная вено-венозная гемофильтрация .....	13
Оценка эффективности применения селективной адсорбции эндотоксина в комплексном лечении больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком .	14
Заключение .....	15
Список использованных источников .....	16

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

Методические рекомендации РАСХИ «Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям» от 2004 г.

Международные рекомендации по ведению больных с сепсисом – рекомендации Европейского общества интенсивной терапии (*ESICM*, 2001), интернациональной организации Сепсис – Форум (*ISF*, 2003), конференции экспертов медицинских обществ (2001 *SCCME/SICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ	– интерлейкин
ИЛ-2R	– рецептор к ИЛ-2
ЛПС	– липополисахарид
ЛСБ	– липополисахарид-связывающий белок
ПВВГФ	– постоянная вено-венозная гемофильтрация
ПКТ	– прокальцитонин
ПСП	– пресепсин
ПФ	– плазмофильтрация
СВР	– системная воспалительная реакция
СПФ	– стандартная плазмофильтрация
СРБ	– С-реактивный белок
ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
ФНО- $\alpha$	– фактор некроза опухоли-альфа

## ВВЕДЕНИЕ

Сепсис и септический шок с развивающейся при этом полиорганной недостаточностью являются нередкими и часто смертельными осложнениями многих хирургических заболеваний и тяжелой сочетанной травмы. В основе патогенеза сепсиса лежит неадекватная воспалительная реакция, реализуемая медиаторами, продукция которых запускается бактериальным токсином (облигатный липополисахарид – ЛПС стенки грамотрицательных бактерий) [3, 4].

Циркулирующий эндотоксин воздействует на многие биологические системы организма, активируя клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, нейтрофилы), эндотелиоциты, системы комплемента и коагуляции, провоцируя высвобождение множества медиаторов [5–7].

Выделяют следующие основные проблемы диагностики: схожесть клинических и лабораторных проявлений асептической системной воспалительной реакции (СВР) и сепсиса; генетически обусловленные различия и особенности иммунного ответа на повреждение и инфицирование; влияние проводимого лечения на динамику лабораторных показателей, отражающих активность воспалительного процесса; дефицит весомой доказательной базы в отношении молекулярных маркеров сепсиса [9–11].

Ранняя диагностика сепсиса в значительной части случаев затруднена. Установлено, что каждый час задержки применения эффективной антибактериальной терапии в течение 6 часов снижает выживаемость пациентов на 7,6%. Диагностика сепсиса должна быть комплексной и срочной. Под комплексностью следует подразумевать применение самого широкого диапазона исследований с целью определения локализации первичного очага инфекции. Срочность подразумевает выполнение этих исследований в максимально сжатые сроки.

Проблемы профилактики развития и коррекции нарушений гомеостаза при сепсисе не всегда удается решить с помощью адекватной хирургической тактики, рациональной антибактериальной терапии, целенаправленной инфузионной терапии, иммунотерапии. В этих случаях важную роль играют методы экстракорпоральной гемокоррекции. Анализ структуры летальных исходов обнаруживает прямую зависимость между частотой гнойно-септических осложнений, тяжестью эндотоксикоза, органной дисфункции и показателем летальности. Становится очевидным, что улучшение результатов лечения хирургических больных во многом определяется эффективностью детоксикационной терапии [14–17].

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Вероятность развития гнойно-септического процесса при различных травмах и заболеваниях, тяжесть его течения и исход, а также степень обусловленного им эндотоксикоза базируются на несостоятельности или избыточности реагирования иммунной системы на тот или иной патологический процесс [2, 5, 6]. Адекватный ответ иммунной системы обеспечивает, с одной стороны, эффективную защиту организма от инфекционных агентов, а с другой стороны, нормальное протекание процессов репарации поврежденных органов и тканей. Неадекватный иммунологический ответ на повреждения (заболевания) является патогенетической основой различных гнойно-септических осложнений. В этой связи основное внимание при выборе тактики ранней диагностики сепсиса и прогноза его развития уделяется лабораторным показателям состояния иммунной системы.

Панель лабораторных исследований, рекомендуемых для тестирования адекватности иммунологических реакций при сепсисе и при развитии воспалительного ответа, весьма широка. Различные авторы рекомендуют в качестве высокоинформативных биомаркеров: С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), пресепсин (ПСР), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-10 и т.д.), липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) и ряд других аналитов. Концентрация этих белков в крови существенно повышается при развитии септических осложнений (в том числе и сепсиса), но, кроме того, их уровень может повышаться после тяжелой механической и термической травмы, острой кровопотери, на фоне развития ряда других видов патологии, сопровождающихся развитием как локальной воспалительной реакции, так и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [6, 7].

Дифференциальная диагностика ССВО и сепсиса представляет определенные сложности. Это обусловлено тем, что, во-первых, у значительной части больных, несмотря на наличие выраженной клинической картины сепсиса, не удается получить бактериального роста гемокультур и, таким образом, нет возможности установить этиологическую причину септического состояния [8, 12]. Во-вторых, при ССВО, не связанном с инфекцией, также происходит индукция синтеза ряда белков острой фазы (например, СРБ), а также ряда про- и противовоспалительных цитокинов.

Кроме того, необходимо учитывать определенную этапность индукции выработки биомаркеров на различных стадиях воспа-

лительного процесса. В этой связи следует иметь в виду, что однократное повышение значений того или иного маркера ССВО может быть зарегистрировано как на стадии роста данного показателя (активация ССВО), так и на стадии его снижения (затухание ССВО). Наиболее информативным является динамическое наблюдение за изменением показателей реактивности иммунной системы.

Вместе с тем одни биомаркеры характеризуют ранние стадии ССВО, в то время как выработка иных маркеров активизируется на более поздних стадиях развития заболевания. Это обосновывает комплексное использование различных маркеров ССВО и сепсиса.

СРБ – острофазный белок с пентамерной структурой, являющийся одним из наиболее часто применяемых маркеров воспаления, отражающих течение воспалительной реакции. СРБ продуцируется гепатоцитами под действием провоспалительных цитокинов, иммунных комплексов, инфекционных агентов и частиц некротизированной ткани. Концентрация СРБ повышается в первые 4–6 часов от начала патологического процесса (табл. 1). Наиболее часто этот маркер используется для диагностики острых воспалительных состояний и некротических процессов, а также для оценки эффективности лечебных мер [18–20]. Исходное повышение СРБ связано преимущественно с индукцией острой фазы воспаления и с «неинфекционным» ССВО. Последующее постепенное снижение значений СРБ может длиться долго и отражает динамику репаративных процессов. При присоединении инфекции уровень СРБ может повышаться дополнительно, однако такое повышение не может быть гарантированным индикатором присоединения инфекции [13].

**Таблица 1 – Диагностические характеристики маркеров сепсиса**

Биомаркер	Cut-off	Чувствительность	Специфичность	AUC ROC
ПКТ	0,96 (0,5, 1,7) нг/мл	0,79 (0,75, 0,83)	0,78 (0,74, 0,81)	0,85 (0,82, 0,88)
СРБ	84 (38, 140) мг/л	0,75 (0,69, 0,79)	0,67 (0,58, 0,73)	0,77 (0,73, 0,81)
ПСП	600 (415, 647) пг/мл	0,84 (0,70, 0,88)	0,77 (0,68, 0,84)	0,88 (0,85, 0,88)

ПКТ – это промежуточный продукт образования кальцитонина, который синтезируется С-клетками поджелудочной железы. Уровень ПКТ возрастает в течение 6–12 часов при воспалительных процессах, вызванных бактериальными и грибковыми инфекциями (см. табл. 1). В норме уровень ПКТ не превышает 0,1 нг/мл. При бактериемии уровень ПКТ достигает значений 2 нг/мл и более [13, 20]. Высокий уровень ПКТ при бактериемии является предвестником развития сепсиса и/или полиорганной недостаточности [13, 18].

Однако повышение концентрации ПКТ может регистрироваться как при асептическом, так и инфекционном характере ССВО, на фоне механической или термической травмы, острого панкреатита и ряда других патологических состояний. Это связано с тем, что синтез ПКТ в мононуклеарных клетках активируется провоспалительными цитокинами, уровень которых при ССВО существенно повышается [19, 20]. Вместе с тем длительное время полужизни ПКТ (25–30 часов) затрудняет оперативный мониторинг течения сепсиса с помощью данного показателя. В отличие от СРБ ПКТ не реагирует на вирусную инфекцию [14]. Эта особенность ПКТ позволяет использовать его в качестве достаточно эффективного маркера локальных бактериальных инфекций и сепсиса.

Наиболее высокие концентрации СРБ и ПКТ регистрируются у пациентов с септическим шоком. Для прогнозирования исхода следует исследовать эти показатели в динамике, так как однократное исследование малоинформативно. В настоящее время уровень ПКТ используется для оценки эффективности лечения антибактериальными препаратами. Однако проведенное масштабное исследование ( $n = 621$ ) для оценки эффективности мониторинга ПКТ с целью снижения интенсивности антибиотикотерапии позволило сделать вывод о том, что диагностические уровни ПКТ для дифференциации между ССВО, сепсисом и тяжелым сепсисом должны быть установлены [21].

За последние годы появились публикации о высокой диагностической и прогностической значимости ПСП. ПСП (*sCD-14-ST*) – это белок, связанный с активацией фагоцитоза. Уровень ПСП повышается через 30–60 минут после септицемии, при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но практически не повышается при вирусных. Уровень ПСП соответствует показателям степени тяжести пациентов, определяемым согласно шкалам *APACHE-II*, *SOFA*, *MEDS* (табл. 2) [14, 20–21, 29]. При мониторинге терапии сепсиса концентрация ПСП быстро (в течение 1,5–2 часов) снижается или повышается, отражая изменения тяжести инфекционного процесса, что позволяет оперативно управлять антибиотикотерапией и прогнозировать развитие сепсиса [22–28].

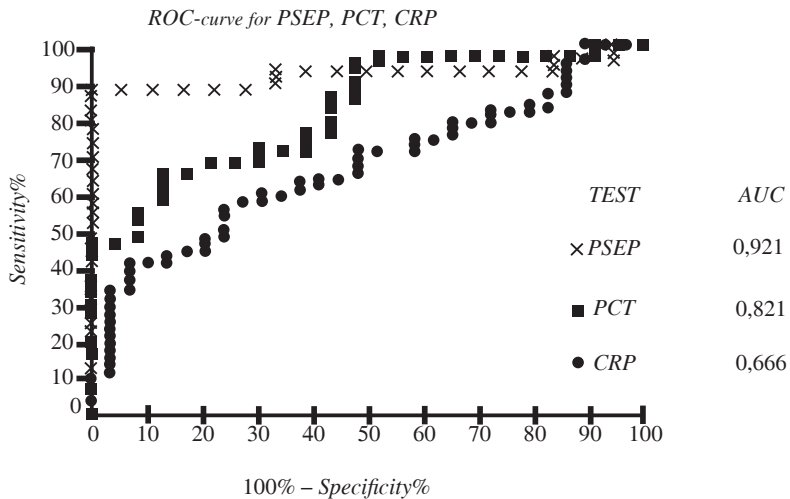
При развитии септических осложнений панкреонекроза уровни ПСП повышаются за 2–3 суток до клинической манифестации септических состояний (рис. 1). Вместе с тем при вирусных инфекциях и при воспалительных процессах, не связанных с системными инфекциями, уровни ПСП не изменяются. Метаанализы результатов многочисленных исследований показали, что ПСП имеет более



высокую клиническую специфичность, чем ПКТ (см. табл. 1). В целом ПСП является более чувствительным маркером сепсиса, чем ПКТ.

**Таблица 2 – Лабораторные и клинические признаки риска развития септических осложнений в 1-е-3-и сутки от начала заболевания или травмы [29]**

	Среднее	95% доверительный интервал	<i>P</i> -value
ПКТ, нг/мл	1,44	0,66–2,24	0,0065
ИЛ-6, пг/мл	125	80–213	0,0123
СРБ, мг/л	148,3	93,7–190,4	0,0315
ПСП, пг/мл	782	559–932	<0,0001
<i>APACHE-II</i>	14	11–17	<0,0001
<i>SOFA</i>	4	3–5	0,0005
<i>MEDS</i>	8	6–9	<0,0001



**Рисунок 1 – ROC-кривые для пресепсина, прокальцитонина, С-реактивного белка. (Третье международное совещание по пресепсину. 17 сентября 2016 г., Рим, Италия)**

При сепсисе имеет место неотрегулированная экспрессия различных цитокинов, для которой характерен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Важную роль в развитии генерализованного воспалительного каскада при сепсисе играют такие цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и его растворимый рецептор (ИЛ-2R), ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 [1, 11].

При длительно сохраняющемся дисбалансе цитокинов или развивается гиперактивный воспалительный процесс, приводящий к формированию ранней полиорганной дисфункции, или воспаление принимает ареактивный характер, клинически проявляющийся торпидным течением септического процесса, приводящим к органной дисфункции в более поздние сроки [2].

Спектр биологического действия цитокинов проявляется в многообразных изменениях метаболизма, гемопоэза, свойств сосудистой стенки, функции регуляторных систем, в том числе центральной нервной и иммунной систем. Поэтому с учетом индивидуальной реактивности пациентов несомненный интерес представляет оценка изменений концентрации цитокинов в ранние сроки от начала заболевания для определения характера реагирования организма на повреждающие воздействия и прогноза развития септических осложнений.

ИЛ-6 относится к числу провоспалительных цитокинов, продуцируемых *T*- и *B*-лимфоцитами, эндотелиальными клетками. Активный синтез ИЛ-6 начинается сразу после воздействия на клетки иммунной системы различных медиаторов, бактерий, вирусов и митогенов. Быстрая и выраженная реакция на всю эту многообразную группу эндогенных и экзогенных веществ указывает на то, что данный цитокин относится к категории ранних медиаторов. Период полувыведения ИЛ-6 – 45 минут, поэтому, измеряя его содержание в сыворотке крови в динамике, можно контролировать развитие острого воспалительного ответа на хирургическую агрессию, травму или инфекции. В зависимости от того, развивается эта реакция быстро или медленно, можно прогнозировать степень риска развития септического осложнения и его исход (см. табл. 2). Уровень ПСП возрастает до повышения концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ .

ИЛ-10 относится к числу противовоспалительных цитокинов. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные *T*-хелперы. ИЛ-10 ингибирует продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами, в том числе ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . В ряде случаев, например под влиянием иммунных комплексов, продукция ИЛ-10 резко усиливается. При этом избыток ИЛ-10 ведет к

снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций.

Наиболее информативным оказалось измерение растворимых рецепторов к ИЛ-2, которые при патологических состояниях в большинстве случаев находятся в периферической крови и связывают избыток ИЛ-2 в кровяном русле. ИЛ-2R играет решающую роль в регуляции иммунного ответа. Связывание ИЛ-2 с его рецептором (ИЛ-2R) на поверхности *T*-лимфоцита запускает серию внутриклеточных сигнальных процессов, в результате которых происходят активация и пролиферация покоящихся *T*-клеток с образованием субпопуляций *T*-хелперов, *T*-супрессоров и цитотоксических *T*-лимфоцитов, которые реализуют иммунный ответ [30, 31].

Кроме цитокинов в патогенезе развития септических осложнений определенную роль играет такое белковое соединение, как ЛСБ, продукция которого тесно связана с развитием воспаления.

ЛСБ – секретируемый белок, компонент острой фазы, усиливающий воспаление, с высокой аффинностью связывает бактериальный ЛПС и усиливает соединение с ним макрофагального рецептора *CD14*, обеспечивая тем самым первый этап в процессе моноцитарного иммунного ответа. Высокие уровни ЛСБ являются предикторами неблагоприятного исхода, включая респираторный дистресс-синдром и смерть, поэтому измерение его концентрации может выявить пациентов, которым необходимо усилить превентивные лечебные процедуры, направленные на уменьшение интоксикации и коррекцию иммунных нарушений.

Таким образом, спектр маркеров как локальных, так и генерализованных воспалительных процессов весьма широк. Выбор конкретных маркеров для определения характера патологии, прогноза и мониторинга гнойно-септических осложнений, а также контроля эффективности лечения должен проводиться на основе патогенетического, комплексного и этапного подходов.

## **МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ СЕПСИСА. ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ**

Показаниями для начала плазмофильтрации (ПФ) являются признаки полиорганной недостаточности (шкала *SOFA*  $\geq 2$  баллам), наличие реперфузионного синдрома на фоне интенсивной инфузионной терапии, признаки интоксикации (лейкоцитоз, выраженный сдвиг влево палочкоядерных нейтрофилов, появление юных форм).

ПФ у больных с гнойными осложнениями острых хирургических заболеваний и тяжелым сепсисом способствует: эффективно-

му снижению концентрации погибших лейкоцитов крови за счет элиминации продуктов распада клеток, улучшения лимфооттока и деблокады микроциркуляции; поддержанию гомеостаза, нормализации параметров иммунного статуса, снижению интоксикации и выраженности синдрома системной воспалительной реакции.

Применение ПФ не ограничено использованием стандартных плазмофильтров и систем гравитационного разделения компонентов крови. В настоящее время созданы плазмофильтры с различным размером пор, что позволяет увеличивать интенсивность плазмообмена в несколько раз при стандартном или меньшем объеме замещающих растворов. Одним из вариантов новой концепции является разработанный в Японии метод высокообъемного селективного плазмообмена с использованием плазмофильтра *EVACLIO*, который позволяет селективно удалять субстанции средней молекулярной массы до  $10^4$  Да: мочевину, билирубин, желчные кислоты, токсины, миоглобин, ФНО, ИЛ-1, 6, 8. Компоненты плазмы крови с высоким молекулярным весом, такие как иммуноглобулины, протромбин, фибриноген и другие факторы свертывания, противовоспалительные цитокины и прочие, остаются в кровотоке.

Главным отличием высокообъемного селективного плазмообмена от стандартной ПФ (СПФ) является наличие малых пор мембраны, с коэффициентом просеивания альбумина от 0,2 до 0,7, позволяющих за счет сохранения в кровотоке крупномолекулярных пептидов удалять большие объемы плазмы, не уменьшая общее содержание белка и альбуминов. При этом потребность в донорской плазме и замещающих растворах в 3 раза меньше, чем при обычном плазмообмене.

Применение СПФ способствует достоверному сокращению уровня ПКТ с 5,6 (0,5;34,2) до 4,68 (0,7;13,8) нг/мл, данный эффект сохранялся на протяжении 24 часов, составляя 4,1 нг/мл (0,7;13,8).

После процедур селективной плазмофильтрации достоверно снижается уровень СРБ – на 30,1%, интерлейкина-8 – на 28,5%, суммарное содержание циркулирующих иммунных комплексов – на 26,3%. Также отмечено уменьшение содержания палочкоядерных нейтрофилов на 23% от исходной величины, нормализация уровня лактата. Наблюдаются снижение процессов позднего апоптоза мононуклеаров, тенденция к снижению раннего апоптоза.

Проведение СПФ не влияет на содержание гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов. Благодаря размеру пор мембраны фильтра и адекватному замещению после всех процедур отмечается увеличение концентрации в плазме общего белка и альбумина с  $53,5 \pm 8,3$  до  $57,0 \pm 6,7$  г/л и с  $27,1 \pm 4,1$  до  $32,8 \pm 3,9$  г/л соответственно. Уровень

иммуноглобулинов остается стабильным в процессе высокообъемной ПФ и через 24 часа после ее окончания.

При применении селективной ПФ у больных с тяжелым сепсисом отмечается снижение уровня эндогенной интоксикации и показателей системного воспаления.

## **ПОСТОЯННАЯ ВЕНО-ВЕНОЗНАЯ ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ**

Современные представления о патогенезе сепсиса помимо использования ПФ требуют применения методов экстракорпоральной гемокоррекции при наличии тяжелого сепсиса, направленных на коррекцию жидкостного баланса, постоянную элиминацию низких и среднемолекулярных веществ. Таким методом является постоянная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ).

Показаниями для начала ПВВГФ служили: признаки прогрессирующей или сохраняющейся полиорганной недостаточности; острое почечное повреждение, острое повреждение легких или острый респираторный дистресс-синдром, сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелые нарушения электролитного и кислотно-основного балансов, а также необходимость контроля водного баланса. Срок начала первого сеанса гемофильтрации от поступления больного до начала гемофильтрации составляет 2 (2;3) суток. Доза фильтрации соответствует  $26,0 \pm 8,4$  мл/кг/ч. Противопоказаниями к проведению ПВВГФ являются продолжающееся кровотечение и крайне тяжелое состояние больного с некорригируемой гипотонией.

ПВВГФ – компонент интенсивной терапии тяжелого сепсиса, а не метод протезирования нарушенной функции почек. Исходя из этого, нецелесообразно ориентироваться только на маркеры почечного повреждения в качестве показаний для начала гемофильтрации.

Для предотвращения развития полиорганной дисфункции необходимо раннее начало постоянной заместительной почечной терапии – ПВВГФ. Коррекция водно-электролитного баланса, лактат ацидоза, удаление низко- и среднемолекулярных метаболитов (медиаторы воспаления, протеазы, компоненты комплемента и др.) наряду с проводимой интенсивной терапией могут давать органопротективный эффект.

Перспективным направлением дальнейшего применения постоянных методик заместительной почечной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом служат мембраны – высокопроницаемые для средних молекул, так называемые *HCO (High Cut-Off)* – мембраны с высоким коэффициентом отсечки.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ АДОРБЦИИ ЭНДОТОКСИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

В патогенезе сепсиса значимая роль принадлежит бактериальному эндотоксину или ЛПС. ЛПС, изменяя экспрессию более 300 генов, активирует эндотелиоциты и лейкоциты, которые продуцируют провоспалительные медиаторы (*TNF $\alpha$* , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), запускает процесс активации комплемента и свертывания крови. Провоспалительные цитокины, медиаторы воспаления вызывают высвобождение активных метаболитов кислорода, в том числе окиси азота, оказывающих повреждающее действие как на эндотелий, так и на клетки органов и тканей, что в конечном итоге приводит к органной дисфункции и недостаточности. В связи с этим возможность элиминации ЛПС с помощью селективной сорбции обосновывает такой методический подход. Для элиминации эндотоксина грамотрицательных бактерий и медиаторов воспалительного каскада проводят гемоперфузии с применением картриджей фирмы «Торей» (с полимиксином В, адсорбированным на полистироловой мембране *PMX-F*). Другая методика предполагает использование картриджей фирмы «Альтеко» с гемосорбентом, в котором сорбция ЛПС осуществляется посредством его связывания с синтетическим пептидом *HAЕ 27* с высокой аффинностью к эндотоксину: ЛПС-адсорбер – ЛПС-А (*Alteco® LPS Adsorber*).

В результате проведенного сравнительного анализа влияния селективной адсорбции эндотоксина на иммунологические параметры динамика изменений различалась при применении картриджей фирм «Торей» и «Альтеко». После использования колонок фирмы «Торей» увеличивалась концентрация иммуноглобулинов всех классов, тогда как после колонок фирмы «Альтеко» их концентрация снижалась. В обеих группах повысилось содержание циркулирующих иммунных комплексов. Показатели, отражающие активность системного воспалительного ответа, в сравниваемых группах менялись разнонаправленно: после применения колонок фирмы «Торей» средняя концентрация ПКТ снизилась в 1,6 раза, после колонок фирмы «Альтеко» – практически не изменилась. Аналогично изменялась концентрация СРБ.

Активные сорбционные методы в составе комплексного лечения больных с сепсисом оказывают положительное влияние на их общее состояние и сопровождаются снижением системного воспалительного ответа.

Применение селективной адсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом способствует уменьшению эндогенной интоксикации и выраженности синдрома СВР. Только в группе с использованием *PMX-F* отмечены достоверное снижение тяжести органной дисфункции, активности воспалительного процесса, восстановление численности основных популяций лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов.

Элиминация эндотоксина (ЛПС-А) способствует уменьшению антигенной нагрузки на иммунокомпетентные клетки и выраженности генерализованной воспалительной реакции. С другой стороны, увеличение апоптоза мононуклеаров способствует дисфункции иммунной системы.

При выборе стратегии применения методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных с тяжелым сепсисом необходимо рассматривать возможность их комплексного применения для элиминации веществ различной молекулярной массы, в том числе селективного удаления факторов, участвующих в патогенезе тяжелого сепсиса (бактериальный эндотоксин).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Спектр лабораторных маркеров ранней диагностики сепсиса и прогноза его развития достаточно широк и включает: ПСП, ПКТ, ИЛ-2R, ИЛ-6, ЛСБ, СРБ и ряд других показателей. Выбор конкретных маркеров должен проводиться на основе патогенетического, комплексного и этапного подходов.

2. Наибольшей информативной значимостью для ранней диагностики сепсиса обладают ПСП и ПКТ. Высокие уровни ПСП, а также избыточная продукция ИЛ-6, ЛСБ, ИЛ-2R на фоне высокой концентрации СРБ и недостаточной продукции ИЛ-10 указывают на высокую вероятность развития сепсиса и могут служить предикторами неблагоприятного исхода в 1-е-3-и сутки от начала заболевания. У пациентов с тяжелым сепсисом в венозной крови отмечается повышение концентрации лимфоцитов. При этом на поздних стадиях апоптоза предиктором развития сепсиса может служить увеличение концентрации лимфоцитов выше 0,6%.

3. ПФ у больных с тяжелым сепсисом помимо нормализации коагуляционного гомеостаза, параметров иммунного статуса способствует эффективному снижению концентрации погибших лейкоцитов капиллярной крови за счет элиминации продуктов распада клеток, улучшения лимфооттока и деблокады микроциркуляции,

что приводит к уменьшению интоксикации и выраженности синдрома СВР.

4. Использование селективной сорбции эндотоксина у пациентов с грамотрицательным сепсисом и септическим шоком сопровождается снижением выраженности генерализованной воспалительной реакции, о чем свидетельствует достоверное сокращение уровня активности эндотоксина, ПКТ, СРБ и ИЛ-2R. Элиминация эндотоксина (ЛПС-А) способствует снижению антигенной нагрузки на иммунокомпетентные клетки, восстановлению численности основных популяций лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов, что в конечном итоге способствует выживаемости пациентов.

5. Применение ПВВГФ у больных с сепсисом позволяет элиминировать низко- и среднемолекулярные метаболиты, нормализовать системную гемодинамику. Гемофильтрация должна применяться не только у больных с сепсисом и острой почечной недостаточностью как метод заместительной почечной терапии, но и у пациентов с тяжелым сепсисом без явлений острой почечной недостаточности для коррекции системного воспаления и органичных нарушений.

6. При выборе стратегии применения методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных с тяжелым сепсисом необходимо рассматривать возможность их комплексного применения с целью элиминации веществ различной молекулярной массы, учитывая возможность селективного удаления бактериального эндотоксина при грамотрицательном сепсисе. Сочетание методов экстракорпоральной гемокоррекции позволяет воздействовать на патогенетические механизмы развития и прогрессирования сепсиса, а также предупреждать возникновение тяжелых, а порой и тотальных осложнений синдрома полиорганной недостаточности.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). – M. Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH. – JAMA. 2016;315(8):801–810. doi:10.1001/JAMA. 2016. 0287.



2. Chen X.-h., Yin Y.-j., Zhang J.-x. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med*, Chen et al. – Vol 2. – № 2. –2011. – P. 88–92.

3. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – *SIR*-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи. *Бюлл. ВНИЦ РАМН*. 2005. – № 1. – С.15–18.

4. Reade M.C., Huang D.T., Bell D., Coats T.J. et al. Variability in management of early severe sepsis // *Emerg. Med. J.* 2010. – V. 7. – № 2, – P. 110–115.

5. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // *Физиология человека*, 2003. – Т. 1. – № 4. – С. 154–164.

6. Solomkin J.S., Bauman M.R., Neeson R.D. et al. Neutrophils dysfunction during the course of intra-abdominal infection // *Ann. Surg.*, 1981. – V. 194. – P. 9–7.

7. Triantafyllou M. and Triantafyllou K. Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. *Trends Immunol.* 2002;23:301–304.

8. Ронко К., Пиччини П., Рознер М.Г. Эндотоксемия и эндотоксический шок. Патогенез, диагностика и лечение. – М.: Издатель Балабанов И.В., 2012. – 132 с.

9. Antonelli M. Sepsis and septic shock: pro-inflammatory or anti-inflammatory state? *J. Chemother.* 1999 Dec;11(6):536–40.

10. Cavaillon J.M, Annane D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res.* 2006; 12(3):151–70.

11. Marshall J.C., Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit. Care* 2009. ed.37:2290–2298.

12. Руднов В.А. Сепсис: современные подходы к диагностике и интенсивной терапии (часть первая) // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2010. – № 7 ( 1). – С. 48–57.

13. Popov D.A., Ovseenko S.T., Vostrikova T.Yu. Procalcitonin as a predictor of bacteremia in the postoperative period of cardiac patients // *Anesthesiology and Reanimatology*. – 2014. – № 2. – P. 4–9.

14. Боровкова Н.В., Александрова И.В., Хватов В.Б. и др. Иммуномодулирующий эффект экстракорпоральной гемокоррекции у больных с хирургическим сепсисом // *Анестезиология и реаниматология*. – 2009. – № 3. – С. 37–40.

15. Кисляков В.А., Усков Ю.И., Гендлин Г.Е. и др. Выбор тактики применения и показания к раннему началу заместительной почечной терапии у больных с острым панкреатитом // *Нефрология и диализ*. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 197–204.

16. Ронко К., Д'Интини В., Белломо Р. и др. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. Пер. с англ. // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 2. – С. 87–91.

17. Ярустовский М.Б. Современные методы экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении сепсиса // Интенсивная терапия. – 2008. – № 1. – С. 6–10.

18. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б., Бражник Т.Б., Сергеева Н.А. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5. – № 1. – С. 17–24.

19. Кханна А.К., Meher С., Пракаш С. и др. Сравнение *Ranson*, Глазго, *Мох*, *SIRS*, *BISAP*, *APACHE-II*, *CTSI* партитур, *IL-6*, *СРБ* и прокальцитонина в прогнозировании тяжести, органной недостаточности, панкреонекроза и смертность при остром панкреатите. *HPB хирургии*; 2013 : 10. DOI: 10,1155 / 2013/367581.

20. Meher S., Мишра T.S., Sasmal P.K., Пат S., Шарма R., Разгром B., Саху M.K. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark* . 2015: 519534. DOI: 10,1155 / 2015/519534 Review.

21. Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(6):489–511.

22. Endo S., Takahashi G., Shozushima T. et al. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. *JJAAM*. 2012;23:27–38.

23. Вельков В.В. Пресеписин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилиум // Научно-практический журнал. – 2012, – № 2 (42),56–62.

24. Agilli M., Sener I., Yesildal F. et al. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin. *J. Investig Biochem*. 2012;1(1):55–57.

25. Faix J.D. Presepsin – The new kid on the sepsis block, *Clin Biochem*.2014;47(7–8):503–4).

26. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Jun 4 [Epub ahead of print].

27. Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med*, 2014,5,16–19.

28. Окамура И., Томэ Р. Пресеписин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса. «Лаборатория», 2014. – № 1. – С. 9–10.

29. Spanuth E., Ebelt H. Ivandic B. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with

early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2011. Poster 0333.

30. Козлов В.К., Винницкий Л.И. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса // Общая реаниматология, 2005. – I; 4. – С. 65–76. (18)

31. Boomer J.S. et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA 2011. – 306:2594–2605.

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ  
ГЕМОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ**

Заведующий  
редакционно-издательским отделом  
**В.Н. Александровский**

Редактирование:  
**Н.Г. Строилова**

Компьютерный набор и верстка:  
**Е.В. Степанова**

Тиражирование:  
**А.В. Николин**

Объем 1,25 п.л. Тираж 100 экз. Зак. № 702  
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского



