

# ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Л. Е. Шукевич, Ю. А. Чурляев, Е. В. Григорьев,  
Д. Л. Шукевич, К. Н. Кондюков, А. С. Разумов

ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»,  
ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ», г. Кемерово  
Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, г. Новокузнецк

## A Differential Approach to Choosing Extracorporeal Detoxification Methods for Abdominal Sepsis

L. Ye. Shukevich, Yu. A. Churlyayev, Ye. V. Grigoryev, D. L. Shukevich, K. N. Kondyukov, A. S. Razumov

Kemerovo Regional Clinical Hospital;  
Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation;  
Branch of the Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

Патогенетически обоснован дифференцированный подход к выбору методов экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении абдоминального сепсиса с позиции синдрома эндогенной интоксикации с целью повышения эффективности лечебных мероприятий. У 51 больного с диагнозом абдоминальный сепсис охарактеризован синдром эндогенной интоксикации в зависимости от накопления веществ низкой и средней молекулярной массы в организме (плазма, эритроциты) и их физиологической элиминации с мочой. По оригинальной формуле осуществлен расчет интегрального показателя — индекса синдрома эндогенной интоксикации, коррелирующего с балльной оценкой тяжести состояния по общепринятым шкалам APACHE II и SOFA и отражающего тяжесть эндотоксикоза. В зависимости от значений индекса синдрома эндогенной интоксикации, а так же суммы баллов по шкалам APACHE II и SOFA больные разделены на три клинико-патогенетических варианта синдрома эндогенной интоксикации. В зависимости от варианта течения синдрома эндогенной интоксикации авторами предложен дифференцированный подход к выбору методов эфферентной терапии при абдоминальном сепсисе: при субкомпенсированном варианте — высокообъемный плазмаферез, при декомпенсированном — продленная вено-венозная гемофильтрация, что позволило улучшить результаты лечения и снизить летальность.

A differential approach to choosing the methods of extracorporeal detoxification in the complex treatment of abdominal sepsis in the context of endogenous intoxication in order to enhance the efficiency of medical measures was pathogenetically substantiated. In 51 patients diagnosed as having abdominal sepsis, the latter was characterized as the endogenous intoxication syndrome in relation to the accumulation of low and medium molecular-weight substances (plasma and red blood cells) in the body and their physiological elimination with urine. An original formula was used to calculate the integral marker - the endogenous intoxication index correlating with the routine severity rating scales APACHE II and SOFA and reflecting the severity of endotoxiosis. According to the values of the endogenous intoxication index and to the sum of scores by the APACHE II and SOFA scales, the patients were divided into 3 groups of the clinicopathogenetic types of endogenous intoxication. According to the type of endogenous intoxication, the authors proposed a differential approach to choosing the modes of efferent therapy for abdominal sepsis: high-volume plasmapheresis in the subcompensated type and prolonged venovenous hemofiltration, which improved the results of treatment and reduced mortality rates.

Абдоминальный сепсис (АС) и синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) остаются одними из наиболее актуальных проблем современной реаниматологии. Летальность среди больных АС колеблется от 30 до 70 %, а при развитии септического шока достигает 100 %. Важнейшими компонентами клинико-лабораторных проявлений сепсиса являются эндотоксикоз и СЭИ, которые регистрируются у 100 % больных. Традиционно используемые в практической медицине клинико-лабораторные тесты, хотя и высокоэффективны в диагностике эндотоксикоза, но

не позволяют количественно оценить динамику накопления, распределения и выведения эндогенно-токсических субстанций (ЭТС) в различных биологических средах организма — плазма, эритроциты и моча. Основными индукторами эндотоксикоза являются продукты усиленного неферментного протеолиза с высокой функциональной активностью — вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ), образующиеся в условиях катаболизма, гипоксии и жизнедеятельности патогенной микрофлоры. Вместе с тем, на сегодняшний день в лите-

Таблица 1

## Нозологическая структура исследуемых больных

Нозология	Количество больных	
	абс.	%
Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки	10	19,3
Острая кишечная непроходимость	14	29,3 %
Инфицированные формы деструктивного панкреатита	9	18,2 %
Гемоперитонеум	4	9,3 %
Деструктивный холецистит	7	14,8 %
Тромбоз мезентериальных сосудов с некрозом кишки	2	3,7 %
Деструктивный аппендицит	5	5,4 %
Всего...	51	100

Таблица 2

## Распределение больных основной группы по тяжести сепсиса (n=51)

Группы больных по тяжести сепсиса	n = 51	
	абс.	%
I подгруппа — больные с сепсисом	24	47
II подгруппа — больные с тяжелым сепсисом	19	37
III подгруппа — больные с септическим шоком	8	16
Итого...	51	100

ратуре нет единого подхода к методологии регистрации динамики накопления, распределения и элиминации ВНиСММ при различной тяжести сепсиса и СЭИ. Многие авторы для оценки тяжести эндотоксикоза рекомендуют определять ВНиСММ в диапазоне длин волн 254 и 280 нм и, как правило, только в плазме, что является недостаточно объективным. Наиболее значимый спектр ВНиСММ лежит в диапазоне длин волн от 246 до 290 нм, а определение данных веществ только в крови не позволяет оценить их элиминацию [1, 2, 3]. Актуальность создания новых подходов к скрининговой диагностике эндотоксикоза очевидна, поскольку накопление в организме ЭТС вовлекает в патологический процесс все органы и системы с нарушением жизненно важных функций организма, формируя синдром полиорганной недостаточности (СПОН), что приводит к усугублению тяжести состояния больного и повышению летальности [4, 5, 6]. Представляет интерес разработка программ дифференцированного интенсивного пособия, направленного на купирование эндотоксикоза и, следовательно, на профилактику и лечение СПОН. В этом плане наиболее перспективными остаются методы экстракорпоральной детоксикации и непрерывной коррекции гомеостаза, такие как фильтрационный плазмообмен и диализно-фильтрационные методы: продленные гемофильтрация и гемодиализ-фильтрация. Однако в современной литературе нет единого мнения о порядке выбора тех или иных методов при различной тяжести сепсиса и СЭИ, что послужило поводом к проведению предлагаемого исследования.

Цель исследования: патогенетически обосновать дифференцированную экстракорпоральную детоксикацию в комплексной терапии абдоминального сепсиса с позиции синдрома эндогенной интоксикации для улучшения результатов лечения.

## Материалы и методы

Проспективное исследование проведено у 83 человек. Из них 51 — больные с АС, находившиеся на лечении в клинике реаниматологии и интенсивной терапии Кемеровской областной клинической больницы (г. Кемерово) и на клинических базах филиала ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН (г. Новокузнецк).

Контрольная группа (n=32, средний возраст 34±5 года) — относительно здоровые доноры-добровольцы, у которых исследовали кровь и мочу на содержание ВНиСММ по стандартной методике. Основная группа: больные (n=51, средний возраст 49±6 лет) с диагнозом разлитого гнойного перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом.

Сепсис диагностировали на основании критериев Чикагской согласительной конференции АССР/SCCM (R. Bone, 1992). На основании полученных клинико-лабораторных данных рассчитывали интегральные индексы оценки функционального состояния больного и органных дисфункций: шкалы APACHE II (W. Knaus et al., 1985) и SOFA (J. L. Vincent et al., 1999).

Определение степени тяжести СЭИ дополняли специальными методами регистрации накопления и распределения ВНиСММ в различных биологических средах организма. С этой целью исследование проводили в трех средах: плазме, эритроцитах и моче с использованием метода осаждения ВНиСММ раствором тетрафторуксусной кислоты с последующей спектрофотометрией на спектрофотометре SF 20 (Финляндия) с шагом длины волны 4 нм (исследование в диапазоне длин волн от 246 до 290 нм) (Малахова М. Я., 1990).

Репрезентативность исследования обеспечена стандартизацией пациентов по возрасту и полу, принципам интенсивной терапии (хирургическая санация и дренирование очага инфекции, антибактериальная терапия, нутритивная поддержка, респираторная поддержка, инфузионная терапия).

По клинико-лабораторным критериям тяжести сепсиса все больные основной группы были разделены на три подгруппы (табл. 2).

С целью повышения информативности цифрового материала, а так же улучшения интерпретации данных в динамике, нами предложен интегральный показатель — индекс синдрома эндогенной интоксикации (ИСЭИ), отражающий как накопление ВНиСММ в организме (плазма, эритроциты), так и элиминацию их с мочой. ИСЭИ рассчитывается по оригинальной формуле:

Клинико-лабораторная характеристика вариантов синдрома эндогенной интоксикации ( $M \pm m, n=51$ )

Показатели	Вариант течения СЭИ		
	компенсированный (n=24)	субкомпенсированный (n=19)	декомпенсированный (n=8)
ИСЭИ (у.е.)	3,8±0,3*#	12,8±0,8*#	20,3±1,2*#
SOFA(баллы)	1,3±0,2*	6,0±1,2*	12,0±2,1*
APACHE-II (баллы)	4,1±0,6*	17,0±2,1*	32,6*
Прогнозируемая летальность, %	Не более 5	30–54	80–100

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  достоверность различия показателей между подгруппами; # – достоверность различия с нормой, ИСЭИ – индекс синдрома эндогенной интоксикации.

$$\text{ИСЭИ} = \frac{\sum \text{плазма} \times \sum \text{эритроциты}}{\sum \text{мочи}}$$

где  $\sum$  плазма – сумма экстинкций ВНиСММ в плазме крови,  $\sum$  эритроциты – сумма экстинкций ВНиСММ на эритроцитах,  $\sum$  мочи – сумма экстинкций ВНиСММ в моче.

Контрольное значение индекса составляет  $5,32 \pm 0,48$  у.е. В случае превалирующего накопления ЭТС и увеличения значения числителя формулы, ИСЭИ повышается. При превалировании элиминации ЭТС с мочой и увеличении числового значения знаменателя, ИСЭИ приобретает значения ниже контрольного.

Статистическая обработка проводилась с использованием методов параметрической статистики с учетом нормального распределения переменных. Для оценки типа распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова, для исследования достоверности различия – критерий Фишера, для исследования связи между явлениями – коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости меньше 0,05.

Для определения взаимосвязи ИСЭИ и тяжести состояния больного с АС, оцененного с помощью общепризнанных интегральных шкал APACHE II и SOFA проведен расчет коэффициента корреляции, в результате которого выявлена умеренная прямая связь:  $r = 0,56, p < 0,05$  между изменениями значений ИСЭИ и количества баллов по шкале APACHE II и  $r = 0,63, p < 0,05$  между изменениями значений ИСЭИ и количества баллов по шкале SOFA. Это позволило считать разработанный ИСЭИ достаточно информативным и обоснованным для использования в диагностике и оценке эффективности терапии СЭИ при АС (табл. 3).

Полученные результаты позволяют отнести больных I подгруппы с наличием очага инфицирования и признаков синдрома системного воспалительного ответа по классификации Bone к пациентам с сепсисом. II подгруппа (больные с наличием признаков системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции – шкала SOFA  $6,0 \pm 1,2$  балла) может быть причислена к категории «тяжелый сепсис». III подгруппа с декомпенсированным вариантом эндогенной интоксикации по наличию клинико-лабораторных признаков тяжелого сепсиса и снижения АД менее 90 мм рт. ст., резистентного к проведению инфузионной терапии – к категории «септический шок».

## Результаты и обсуждение

Как следует из представленной таблицы, статистически достоверные различия между I, II и III подгруппами больных с АС затрагивали все клинико-лабораторные показатели объективной оценки тяжести состояния и органной дисфункции. В I подгруппе больных ИСЭИ был достоверно ниже нормы ( $p < 0,05$ ) и составлял  $3,8 \pm 0,3$ , а вариант течения эндотоксикоза считали компенсированным за счет активного и эффективного включения системы естественной детоксикации (выделение

ВНиСММ с мочой). Клинически и лабораторно эндотоксикоз не был выраженным, сумма баллов по шкале APACHE-II не превышала  $4,1 \pm 0,6$ , SOFA –  $1,3 \pm 1$  балла. Летальных исходов не было.

Значения ИСЭИ  $12,8 \pm 0,8$  характеризовали II подгруппу пациентов с субкомпенсированным СЭИ, где наблюдалось преобладание накопления ВНиСММ в организме над их выведением (рис. 1). Органная дисфункция затрагивала систему выведения ЭТС и, следовательно, снижение содержания ВНиСММ в моче. Состояние больных расценивали как тяжелое. ПОН не регистрировалась, однако компенсаторно-адаптационные механизмы работали с большим напряжением (APACHE-II  $17 \pm 2,1$ , SOFA 6), летальность в подгруппе – 25,7%.

В III подгруппе больных тяжесть состояния определялась ПОН, а эндотоксикоз приобретал декомпенсированный вариант течения (ИСЭИ  $20,3 \pm 1,2$  и более) в результате значительного увеличения накопления ВНиСММ в плазме и эритроцитах, и резкого снижения их выведения с мочой (рис. 2). У этих пациентов на первый план выступали признаки вторичного поражения головного мозга, острая почечная недостаточность в стадии олигоанурии, сложные нарушения водно-электролитного обмена, нестабильная гемодинамика, требующая внутривенного введения катехоламинов, декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперосмолярный синдром (осмолярность плазмы –  $350 \pm 15$  мосм/л. Прогнозируемая летальность достигала 100%.

Учитывая неоднозначный характер эндотоксикоза и проявления ПОН при различных вариантах течения СЭИ у больных с АС, традиционную терапию дополняли методами детоксикации с целью повышения эффективности элиминации ЭТС (форсированный диурез, фильтрационный плазмообмен, продленная низкопоточная вено-венозная гемофильтрация) [7, 8, 9].

Следует отметить, что изолированная интерпретация значений ИСЭИ не является высокочувствительным и специфичным методом оценки показаний для проведения методов экстракорпоральной детоксикации. Однако в условиях рутинной клинической практики его использование в комплексной оценке тяжести состояния больного позволит ориентироваться в показаниях к методам детоксикации практически в режиме реального времени (воспро-

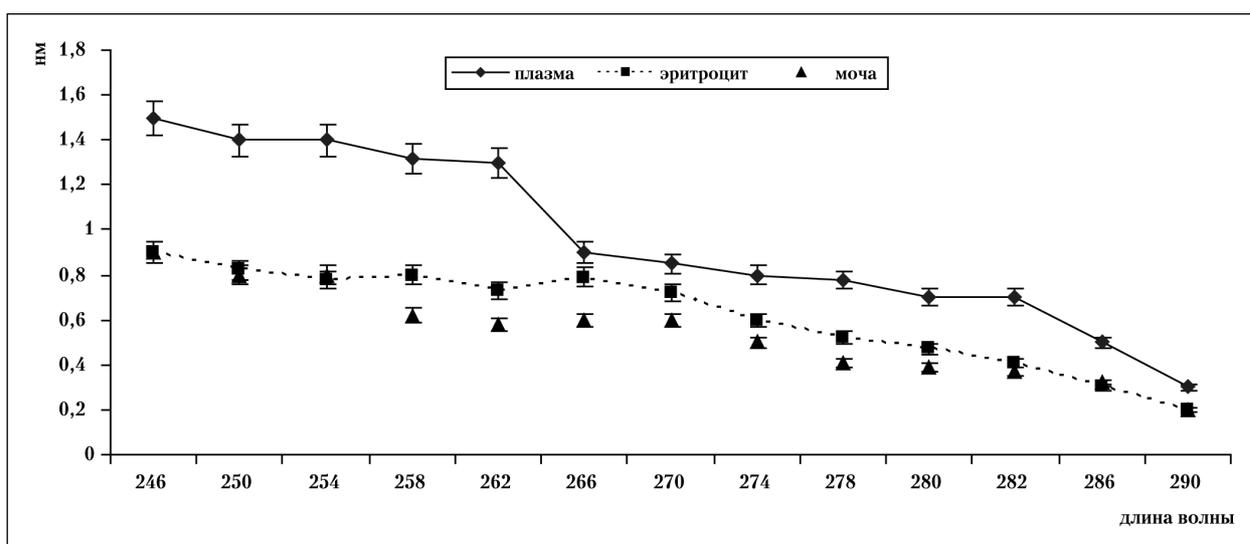


Рис. 1. Спектр ВНиСММ при субкомпенсированном варианте эндогенной интоксикации.

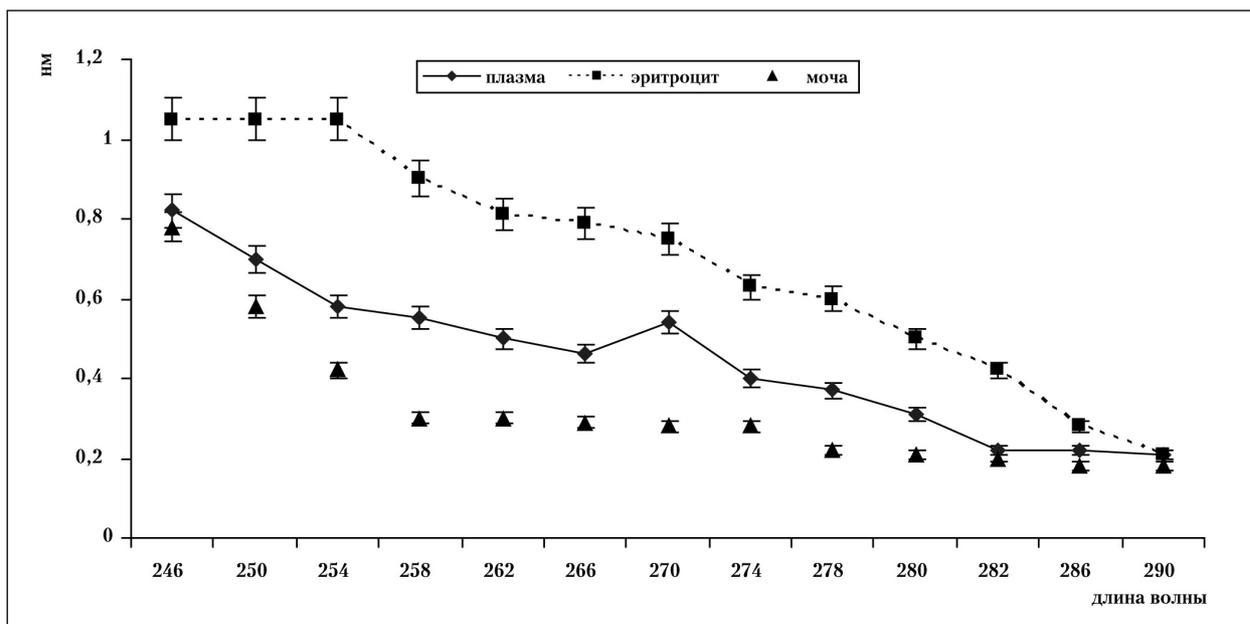


Рис. 2. Спектр ВНиСММ при декомпенсированном варианте эндогенной интоксикации.

изводимость данного показателя составляет не более 30 мин), а так же, ориентируясь на значения ИСЭИ в динамике, позволит проводить лабораторную оценку эффективности того или иного метода детоксикации [10].

Больные I подгруппы с АС и компенсированным вариантом течения СЭИ в активной детоксикации не нуждались, поскольку выделительная функция почек у них была сохранена на всем протяжении интенсивной терапии. Усиливая традиционную терапию методами форсированного диуреза, удавалось купировать СЭИ и системный воспалительный ответ на 3–4 сутки.

Во II и III подгруппах пациентов с субкомпенсированным и декомпенсированным синдромом эндогенной интоксикации в результате повышенного накопления в организме ВНиСММ и снижения эффективности выведения с мочой возникала необхо-

димость в дополнительной их элиминации с помощью методов экстракорпоральной детоксикации.

Так во II подгруппе с субкомпенсированным вариантом течения СЭИ с этой целью применяли высокообъемный фильтрационный плазмаферез с эксфузией аутоплазмы в среднем  $33 \pm 6$  мл/кг, на фоне проведения общепринятой терапии, направленной на ликвидацию очага инфекции, коррекцию нарушений гомеостаза. Восполнение ОЦП осуществляли кристаллоидными и коллоидными растворами (производными гидроксиэтилкрахмала, свежзамороженной плазмы) в объеме в среднем  $130 \pm 20\%$  от удаленной плазмы, ориентируясь на показатели системной гемодинамики. При нарастании ИСЭИ до исходных значений процедуру повторяли. Компенсация СЭИ в данной подгруппе наблюдалась в среднем через 3 суток, а купирование системного воспалительного ответа

через 7 дней от начала проведения плазмафереза. У 6 пациентов, где плазмаферез не применяли, прогрессировал эндотоксикоз, СЭИ переходил в стадию декомпенсации нарастали клинико-лабораторные проявления ПОН.

Следовательно, с целью коррекции декомпенсированной эндогенной интоксикации у больных III подгруппы, учитывая нестабильную гемодинамику, грубый дефицит основных параметров гомеостаза, использовали продленную низкопоточную вено-венозную гемофильтрацию с объемом предфильтрационного замещения  $35 \pm 5$  мл/кг/час на гемопротекторе PRISMA. Жидкостный дефицит определялся исходной степенью гидратации больного и тактикой инфузионной терапии с учетом диуреза и составлял в среднем  $1720 \pm 370$  мл/сутки. Длительность процедуры  $70 \pm 6$  часов и во многом определялась не только состоянием больного, но и максимальным временем работы сета — 72 часа. Первые достоверные изменения клинико-лабораторных показателей и общего состояния больного получены спустя 12 часов после начала процедуры. К этому времени объем замещения составлял  $30,2 \pm 7$  литров. К концу вторых суток процедуры (36 часов) отмечали достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей осмолярности плазмы, концентрации натрия в крови, азотемии и значительное, почти в два раза, уменьшение содержания ВНиСММ в биологических средах организма (снижение ИСЭИ с  $22 \pm 5$  до  $13 \pm 4$  у.е. при  $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными параметрами. Дальнейший анализ показал, что через  $65 \pm 4$  часа гемофильтрации, когда объем замещения составлял  $160 \pm 20$  литров, происходила нормализация основных клинико-лабораторных показателей гомеостаза и кислородного транспорта. При этом у всех пациентов отметили регресс энцефалопатии (динамика шкалы Глазго с исходных  $10,2 \pm 1,9$  до  $12,1 \pm 2,3$  баллов), увеличение темпа диуреза на  $45 \pm 13,2$  % от исходных, показатели системной гемодинамики стабилизировались с достоверным снижением дозировки катехоламинов. Вместе с тем, хочется отметить, что подобная динамика, наблюдаемая в комплексной терапии, носила характер временной стабилизации и не исключала необходимость

проведения дополнительных мероприятий по детоксикации. Так, у трех больных возникала необходимость проведения повторной процедуры спустя в среднем 2 дня после окончания первой. Данная необходимость была обусловлена невозможностью адекватной санации гнойного очага инфекции (тотальная некрофлегмона забрюшинного пространства на фоне инфицированного панкреонекроза), что приводило к повторному прогрессированию СЭИ и ПОН после завершения гемофильтрации. Умерло 3 больных, летальность в подгруппе — 37,5 %.

Представленные результаты исследования показывают, что дифференцированное применение методов экстракорпоральной детоксикации оказывает лечебный эффект, характеризующийся экстракорпоральной коррекцией гомеостаза и детоксикацией у больных с АС и способствует купированию системной воспалительной реакции и СЭИ, что в конечном итоге способствует снижению летальности.

## Выводы

1. Расчет индекса синдрома эндогенной интоксикации, отражающего накопление, распределение и элиминацию эндогенно-токсических субстанций позволяет определить клинико-патогенетический вариант течения синдрома эндогенной интоксикации.

2. Интегральный показатель — индекс синдрома эндогенной интоксикации определяет дифференцированный подход к выбору методов экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении абдоминального сепсиса: при компенсированном варианте эндогенной интоксикации предлагается форсированный диурез, при субкомпенсированном варианте — высокообъемный фильтрационный плазмаферез и при декомпенсированном — продленная вено-венозная гемофильтрация.

3. Применение дифференцированного подхода к выбору методов экстракорпоральной детоксикации в комплексной терапии абдоминального сепсиса способствует более быстрому купированию эндотоксикоза и, как следствие, регрессу ПОН, системной воспалительной реакции, а так же снижению летальности.

## Литература

1. Ярема И. В., Неустров Д. Г., Неустров Г. В., Чикина Н. А. Экспресс-диагностика токсичности биологических сред. Анестезиология и реаниматология 1998; 4: 29—31.
2. Гринев М. В. Хирургический сепсис. СПб.; 2001
3. Дорохин К. М., Спас В. В. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации. Анестезиология и реаниматология 1994; 1: 56—60.
4. Косточенко А. Л., Бельских А. Н., Тулунов А. Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. СПб.; 2000
5. Bone R. C. The pathogenesis of sepsis. Ann. Intern. Med. 1991; 15 (6): 457—469.
6. Das U. N. Critical advances in septicemia and septic shock. Crit. Care 2000; 4 (5): 290—296.
7. Чурляев Ю. А., Шукевич Л. Е., Григорьев Е. В., Шукевич Д. Л. Интенсивная терапия абдоминального сепсиса с позиции синдрома эндогенной интоксикации. Вестн. интенс. терапии 2003; 3: 23—29.
8. Уманский М. А., Пинчук Л. Б., Пинчук В. Г. Синдром эндогенной интоксикации. Киев: Здоровья; 1979
9. Малахова М. Я. Методы регистрации эндогенной интоксикации. СПб.: Издательство МАПО; 1995
10. Оболенский С. В., Малахова М. Я., Еришов А. Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии. Вестн. хирургии им. И. И. Грекова 1991; 3: 95—100.

Поступила 08.02.05