

Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор)

С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Detoxication in Critical Conditions: an Insight into the Scientific Problem in the XXI Century (Review)

Sergey E. Khoroshilov, Artem V. Nikulin

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

Эндогенная интоксикация как типовой патологический процесс была и остается одной из ключевых проблем во всех областях медицины, и, прежде всего в реаниматологии. Накопление эндогенных токсических веществ является неотъемлемым компонентом любого критического состояния и сопровождается тяжелой травмой, генерализованные инфекции, деструктивные заболевания полостных органов. Утрата функции детоксикационных систем при полиорганной недостаточности влечет за собой прогрессирование эндотоксикоза и нарушение транспорта кислорода, в том числе и в самих органах детоксикации, тем самым замыкается порочный круг танатогенеза.

Эндогенная интоксикация — мультидисциплинарная проблема, являющаяся областью интересов разных направлений современной медицинской науки, экспериментальной патофизиологии и биомедицинской технологии. Благодаря этому в клиническую практику внедряются новые эффективные методы эфферентного лечения критических состояний. В Научно-исследовательском институте общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН (ныне ФНКЦ РР) на протяжении многих лет ведется изучение теоретических и прикладных вопросов, направленных на решение проблемы эндотоксикоза. В представленном обзоре мы постарались обобщить основные результаты деятельности Института в данном направлении.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, эфферентное лечение; детоксикация

Endogenous intoxication as a typical pathological process has always been one of the key issues in all areas of medicine, especially in intensive care. Accumulation of endogenous toxic substances is an integral component of any critical condition. It accompanies severe trauma, generalized infections and destructive diseases of the cavity organs. The loss of the function of detoxification systems in multi-organ failure causes the progression of endotoxemia and the disruption of oxygen transport (in the organs of detoxification as well), hence closing the vicious cycle of thanatogenesis.

Endogenous intoxication is a multidisciplinary problem being a matter of interest in different areas of modern medical science, experimental pathophysiology and biomedical technology. As a result new effective methods of efferent treatments of critical conditions are introduced into clinical practice. For many years theoretical and applied issues aimed at solving the problem of endotoxemia have been the focus of studies in the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology of the Russian Academy of Medical Sciences (now the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology). In the presented review we have tried to generalize the main results of the Institute's activities in this direction.

Keywords: endogenous intoxication; efferent treatment; detoxification

DOI:10.15360/1813-9779-2017-5-85-108

Введение

В сфере интересов токсикологии как самостоятельного раздела реаниматологии лежит дей-

Introduction

The action of toxic substances that enter the organism exogenously is studied in toxicology as an

Адрес для корреспонденции:

Сергей Хорошилов
E-mail: intensive@list.ru

Артём Никулин
E-mail: artemka41-8@mail.ru

Correspondence to:

Sergey Khoroshilov
E-mail: intensive@list.ru

Artem Nikulin
E-mail: artemka41-8@mail.ru

ствие токсических веществ, поступающих экзогенным путем. Современная токсикология располагает многочисленными данными о токсикокинетике и механизмах экзогенных отравлений, биотрансформации ядов и их элиминации. Разработана подробная классификация отравляющих веществ и алгоритмы лечебных мероприятий в зависимости от их физико-химических свойств и путей поступления. Эндогенная интоксикация и по сей день является неразрешенной проблемой. Одним из первых опытов обсуждения возможности диагностики и лечения эндогенной интоксикации явился международный симпозиум, прошедший в 1994 году в Санкт-Петербурге под одноименным названием. Под эндогенной интоксикацией понималось накопление в жидкостных компартментах конечных или промежуточных продуктов нормального или извращенного метаболизма, приводящее к нарушению сначала специфической, а затем неспецифической функции клеток. Любое критическое состояние сопровождается накоплением токсических веществ в большем или меньшем количестве, что вызывает повреждение клеточных мембран, расстройство внутриклеточного метаболизма, разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях, и в конечном итоге приводит к тканевой (гистотоксической) гипоксии. Как правило интоксикация начинает играть ведущую роль в патогенезе многих системных заболеваний, тяжелой инфекции или сочетанной травмы, поэтому разработка комплекса эфферентных методов лечения при критических состояниях является одной из приоритетных направлений в научно-исследовательской деятельности НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, в лаборатории гипоксии критических состояний под руководством чл.-корр. РАМН В. В. Мороза. Результатом деятельности научных сотрудников лаборатории за последние годы стало теоретическое обоснование и клиническое внедрение экстракорпорального лечения сепсиса, определен алгоритм применения эфферентных методов при тяжелой сочетанной травме (ТСТ), сформулированы принципы медикаментозной нефропротекции и раннего применения заместительной почечной и печеночной терапии при критических состояниях. Научные изыскания в этом направлении продолжают изучаться эффективность высоко- и сверхпроницаемых мембран для гемодиализа (ГД) и гемодильтрации (ГДФ), селективных и комбинированных методик (селективная гемосорбция липополисахарида, искусственная печень, гепарин-индуцированный липаферез и др.).

Интоксикация: дефиниция, классификация, механизмы. Диссертационная работа чл.-корр. РАН Виктора Васильевича Мороза [1] посвящена фундаментальной проблеме — коррек-

independent section of resuscitation. Modern toxicology has numerous data on the toxicokinetics and mechanisms of exogenous poisoning, biotransformation of poisons and their elimination. A detailed classification of toxic substances and algorithms of curative interventions has been developed depending on their physical and chemical properties and routes of entry. To the present time endogenous intoxication has been an unresolved problem. An international symposium held in 1994 in St. Petersburg was one of the first exercises in the possibility of diagnosis and treatment of endogenous intoxication. Endogenous intoxication was determined as the accumulation of the final or intermediate products of normal or perverse metabolism in the fluid compartments resulting in a disruption of the specific and later the non-specific cell function. Any critical condition is accompanied by the accumulation of toxic substances in greater or lesser amounts, which causes damage to cell membranes, an intracellular metabolism disorder, an uncoupling of oxidation and phosphorylation in the mitochondria with the ultimate outcome being tissue (histotoxic!) hypoxia. As a rule, the intoxication has become a key factor in the pathogenesis of many systemic diseases, severe infection and combined trauma. Development of a complex of efferent treatment methods in critical conditions remains the one of the priority areas in the research activities of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology (in the Laboratory of Hypoxia in Critical Conditions under the guidance of V.V. Moroz, a Corresponding Member of the RAMS). The activity of the Laboratory's scientists in recent years has resulted in a theoretical substantiation and clinical implementation of the extracorporeal treatment of sepsis, the algorithm for the use of efferent methods in severe combined trauma (SCT), principles for the drug nephroprotection and the early use of renal and hepatic replacement therapy in critical illness. There are ongoing studies in following areas: the efficacy of highly permeable and superpermeable membranes for hemodialysis (HD) and hemodiafiltration (HDF), clinical studies that employ selective and combined methods (selective hemosorption of lipopolysaccharide, artificial liver, heparin-induced lipapheresis, etc.).

Intoxication: definition, classification and mechanisms. The subject of the doctoral thesis of Victor Vasilyevich Moroz, a Corresponding Member of the RAS [1] was the fundamental issue of correcting hypoxia in critical conditions. For the first time the concepts of detoxification and disintoxication were clearly defined. Detoxification should be understood as the removal of toxic substances from the body in an unchanged form. Disintoxication involves their destruction in the body to safer substances that are further eliminated by natural organs of detoxification (primarily,

ции гипоксии при критических состояниях. В ней впервые четко были определены понятия детоксикация и дезинтоксикация. Под «детоксикацией» следует понимать удаление токсических веществ из организма в неизменном виде, к «дезинтоксикации» относится разрушение их непосредственно в организме до более безопасных веществ с последующей элиминацией естественными органами детоксикации, прежде всего почками и печенью. Тем не менее, неоднозначность термина «токсин» создает в научных публикациях терминологическую путаницу, и как синонимы используется множество понятий.

Определение термина «эндогенные токсические субстанции» (ЭТС) охватывает широкий спектр веществ с массой молекулы от одного (катион водорода) до миллионов (гаптенные белки) Дальтон, и лишь малая часть из них химически идентифицирована. Поэтому можно значительно расширить круг состояний, подпадающих под понятие интоксикации. Например, оксид водорода, т.е. вода, — структурный и функциональный компонент каждой клетки, который при этом проявляет «токсические» свойства, накапливаясь при целом ряде состояний (острая почечная недостаточность, отек легких, гиперволемиа, застойная сердечная недостаточность, гипергидратация при легочной гипертензии, анасарка и др.) Источником ЭТС могут служить как собственные клетки, так и микроорганизмы — патогенные или симбионтные. Последние в норме колонизируют ЖКТ, легкие, мочевыделительные пути и кожу. Задача, стоящая перед эфферентной медициной, сводится к удалению вещества, избыток которого нарушает нормальное течение физиологических процессов. При этом с точки зрения технологии удаления совершенно не важно, существует ли это вещество в норме, поступило оно извне или явилось продуктом извращенного синтеза.

По преимущественному пути поступления ЭТС в кровоток можно выделить несколько механизмов интоксикации.

1) Продукционный механизм — избыточное поступление продуктов нормального метаболизма при сохранной функции органов элиминации. Пример — продукционная азотемия при белковом катаболизме у больных сепсисом или при тяжелой сочетанной травме.

2) Резорбционный механизм — поступление в кровоток продуктов клеточного распада из очага тканевой деструкции или продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Пример — травматический рабдомиолиз при синдроме длительного сдавления, деструктивный панкреатит. Особая разновидность — транслокация эндотоксина микроорганизмов при несостоятельности гистогематических барьеров (абдоминальный сепсис при третичном перитоните).

kidney and liver). Nevertheless, the ambiguity of the term «toxin» creates terminological confusion in scientific publications, and many concepts are used as synonyms.

The definition of the term «endogenous toxic substances» (ETS) covers a broad range of substances with a molecule mass from one Dalton (hydrogen cation) to millions Dalton (haptenic proteins), and only a small fraction of them have been chemically identified. Therefore, the range of conditions falling under the concept of intoxication can be significantly expanded. For example, hydrogen oxide (water) is a structural and functional component of each cell, which at the same time exhibits «toxic» properties when accumulating in a number of conditions (acute renal failure, pulmonary edema, hypervolemia, congestive heart failure, hyperhydration in pulmonary hypertension, anasarca, etc.). Both own cells and microorganisms (pathogenic or symbiotic) can be the source of ETS. The latter normally colonize the gastrointestinal tract, lungs, urinary tract and skin. The task facing efferent medicine is reduced to the removal of a substance the excess of which disrupts the normal course of physiological processes. At the same time, as far as the removal technology is concerned, it is not at all important whether this substance is normal, has come from the outside or was a product of a perverse synthesis.

There are several mechanisms of intoxication identified by the primary route of ETS entering the bloodstream:

1) The production mechanism: an excessive supply of products of normal metabolism with the function of elimination organs unimpaired, for example, production azotemia in protein catabolism in patients with sepsis or in severe combined trauma.

2) The resorption mechanism: the entry into the bloodstream of cellular decay products from a source of tissue destruction or the products of vital activity of microorganisms, for example, traumatic rhabdomyolysis in long-term compression syndrome or destructive pancreatitis. The translocation of endotoxin of microorganisms with insufficiency of histohematological barriers (abdominal sepsis with tertiary peritonitis) is a special variety of this mechanism.

3) The reperfusion mechanism: products of unfinished metabolism from tissues, which have been subject to prolonged ischemia, enter the bloodstream, for example, ischemic rhabdomyolysis in the syndrome of positional compression, restoration of blood circulation after successful resuscitation or operations with artificial circulation;

4) The retention mechanism: a delay in excretion of substances of any origin as a result of the failure of natural detoxification organs, for example, an impairment of the nitrogen excretory function of kidneys (uremia), obstructive jaundice, etc.

3) Реперфузионный механизм — поступление в кровотоки продуктов незавершенного метаболизма из тканей, подвергшихся длительной ишемии. Пример — ишемический рабдомиолиз при синдроме позиционного сдавления, восстановление кровообращения после успешной реанимации, операции с искусственным кровообращением;

4) Ретенционный механизм — задержка выведения веществ любого происхождения в результате несостоятельности естественных органов детоксикации. Пример — нарушение азотвыделительной функции почек (уремия), механическая желтуха и т.д.

Необходимым условием для развития любой интоксикации является попадание ЭТС в кровотоки и их распространение по водным секторам организма. Объем распределения ЭТС зависит от их физико-химических свойств, главными из которых являются молекулярная масса и водо(жиро)-растворимость. Эти характеристики являются ключевыми при выборе методов экстракорпоральной детоксикации. Условной границей веществ малой молекулярной массы является 500 Да — проницаемость клеточных мембран. Это все молекулярные элементы (см. периодическую таблицу Менделеева), мочевины, креатинина, глюкозы, аминокислоты. Методом устранения низкомолекулярной интоксикации является гемодиализ. Существует лишь одна эндогенная низкомолекулярная интоксикация — уремия, развивающаяся при острой или хронической почечной недостаточности. Вещества, обладающие большой молекулярной массой, являются полимерами или белками (циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины, факторы свертывания). Размер их молекул превышает 50–60 тыс. Да. Они эффективно удаляются плазмаферезом. Их накопление характерно для многих иммунопатологических процессов, однако в реаниматологии эти вещества не играют существенной роли. Наконец, самая большая группа соединений — вещества «средней молекулярной массы» с размером молекулы от 0,5 до 50 тыс. Да. Химический состав молекул средней массы (МСМ) весьма неоднороден и объединяет гетерогенную группу веществ. Сюда попадают регуляторные гормоны, биоактивные пептиды, незавершенные продукты разрушения бактериальных клеток, белкового катаболизма и аутолиза, миоглобин. Именно средние молекулы являются наиболее важной точкой приложения при проведении экстракорпоральной детоксикации при критических состояниях. Современными разработками для устранения этой проблемы являются сверхпроницаемые диализаторы и плазмосепараторы с высоким диффузионным клиренсом по МСМ, что сделало возможным эффективное удаление этих

A prerequisite for the development of any intoxication is the ingress of ETS into the bloodstream and their spread through the water sectors of the organism. The volume of the ETS distribution depends on their physicochemical properties, with the main being the molecular mass and the water (fat) solubility. These characteristics determine the choice of methods of extracorporeal detoxification. The conditional boundary of low molecular weight substances is 500 Da (the permeability of cell membranes). These are all molecular elements (see Mendeleev's periodic table), urea, creatinine, glucose, and amino acids. Hemodialysis is a method of eliminating low molecular weight intoxication. There is only one endogenous low-molecular intoxication (the uremic one) that develops in acute or chronic renal failure. Substances of high molecular weight are polymers or proteins (circulating immune complexes, immunoglobulins, coagulation factors). The size of their molecules exceeds 50 000–60 000 Da. They are efficiently removed by plasmapheresis. Their accumulation is typical for many an immunopathological process, but these substances do not play a significant role in resuscitation. Finally, the largest group of compounds are substances of «average molecular weight» with a molecular size from 500 to 50 000 Da. The chemical composition of the average mass molecules (AMMs) is quite heterogeneous and combines heterogeneous substances. These include regulatory hormones, bioactive peptides, unfinished products of the bacterial cells destruction, protein catabolism and autolysis, myoglobin. The average mass molecules are the most important when performing extracorporeal detoxification in critical conditions. Ultra-highly permeable dialyzers and plasma separators with high diffusion clearance in the AMM are among topical methods for the elimination of the problem, which enable the efficient removal of these molecules in the dialysis regime without loss of endogenous water.

There are complementary approaches (clinical and laboratory ones) traditionally used for the diagnosis of endogenous intoxication. The clinical evaluation of intoxication is subjective and largely depends on the knowledge and experience of the physician, which complicates early diagnosis and development of unified approaches to treatment. The availability of laboratory studies depends on the equipment of a particular hospital, whereas the non-uniformity of the tests applied reduces their informative content in general when choosing a detoxification method. Based on the clinical picture, there are three degrees of severity of intoxication. The severity of organ dysfunction is considered as the criteria, such as hemodynamic disorders, central nervous system dysfunction, respiratory failure, decreased diuresis, and adipsia to the ongoing therapy. Unfortunately, these criteria are not specific and do not take into account the premorbid background, the

молекул в режиме диализа без потерь эндогенной воды.

Для диагностики эндогенной интоксикации традиционно используют дополняющие друг друга подходы — клинический и лабораторный. Клиническая оценка интоксикации субъективна и во многом зависит от знаний и опыта лечащего врача, что затрудняет раннюю диагностику и выработку единых подходов к лечению. Доступность лабораторных исследований зависит от оснащения конкретного стационара, а неоднородность применяемых тестов снижает в целом их информативность при выборе метода детоксикации. На основании клинической картины выделяют три степени тяжести интоксикации. В качестве критериев принимается выраженность органной дисфункции: расстройства гемодинамики, нарушение функции центральной нервной системы, наличие дыхательной недостаточности, снижение диуреза, рефрактерность к проводимой терапии. К сожалению эти критерии не являются специфичными и не учитывают преморбидный фон, характер основного заболевания и функциональные резервы конкретного организма. По нашему мнению, более удачной является классификация хирургического эндотоксикоза, принятая в ЦВКГ им. А. А. Вишневого [2], градация тяжести проводится с учетом исходного состояния организма, характера очага (источника) интоксикации, лабораторных показателей — количества лейкоцитов, содержания МСМ, мочевины, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Тем не менее, ее применение ограничено больными хирургического профиля, и оценка непосредственных результатов проводимой экстракорпоральной детоксикации по ней также затруднительна.

Широкое распространение получило лабораторное определение ЭТС оптическим методом. Он основан на измерении оптической плотности безбелкового супернатанта биологической жидкости при длинах волн 190–302 нм. В результате получается относительная величина, характеризующая концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ). Регистрация спектра в данной зоне ультрафиолетовой части позволяет произвести комплексную оценку более 200 молекул ЭТС, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме. Однако четкой корреляции между плазменным уровнем ВНиСММ и тяжестью эндогенной интоксикации нет. Концентрация любого вещества в плазме крови определяется скоростью его поступления в кровотоки, характером распределения и темпом выведения. Например, эритроциты играют существенную роль в транспорте ЭТС, что подтверждается ухудшением электрофоретической подвижности эритроцитов при любой эндогенной интоксикации [3]. Для отражения соотношения

nature of the underlying disease and the functional reserves of a particular organism. In our opinion, the classification of surgical endotoxemia used in the A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, is more successful [2]: the severity grading is performed considering the initial state of the organism, the nature of the source of intoxication, laboratory indicators (the number of leukocytes, the content of AMM, urea, and products of lipid peroxidation (LPO)). Nevertheless, the use is limited to patients with surgical profile. Besides, it is difficult to evaluate the immediate results of extracorporeal detoxification.

The laboratory determination of ETS by the optical method has become widespread. It is based on the measurement of the optical density of the protein-free supernatant of a biological fluid at wavelengths 190–302 nm. As a result, a relative value is obtained that identifies the concentration of substances of low and average molecular weight (SLAMM). The registration of the spectrum in this area of the ultraviolet zone allows a complex evaluation of more than 200 ETC molecules formed during normal and disturbed metabolism. However, there is no clear correlation between the plasma level of SLAMM and the severity of endogenous intoxication. The concentration of any substance in the blood plasma is determined by the rate of its entry into the bloodstream, the nature of the distribution and the rate of excretion. For example, red blood cells play an important role in the ETS transport, which is confirmed by the deterioration of the electrophoretic mobility of erythrocytes in any endogenous intoxication [3]. The researchers in the Institute of General Reanimatology have suggested an integral index (the index of the syndrome of endogenous intoxication (ISEI)) to reflect the relationship between the accumulation and removal of SLAMM. When calculating the index the sorption capacity of the erythrocyte membrane, the accumulation and transport of SLAMM in plasma and their natural elimination in urine are taken into account. The authors have identified three variants of endogenous intoxication depending on the level of the ISEI: compensated, sub- and decompensated, which corresponded to the severity of abdominal and obstetric sepsis in the examined patients [4]. At high ISEI values, the authors recommend an early initiation of renal replacement therapy.

Extracorporeal detoxication in severe combined trauma. Intoxication is one of the leading pathogenetic mechanisms in traumatic disease at all stages of its development and has a combined nature. With the SCT the destruction of muscles is accompanied by the release and resorption of the products of cytolysis. Myoglobin is the most obvious and important biochemical indicator of traumatic rhabdomyolysis. Its concentration reliably correlates with the severity

между накоплением и выведением ВНиСММ сотрудниками НИИ общей реаниматологии был предложен интегральный показатель — индекс синдрома эндогенной интоксикации (ИСЭИ), при расчете которого учитывают сорбционную способность эритроцитарной мембраны, накопление и транспорт ВНиСММ в плазме и их естественную элиминацию с мочой. В зависимости от уровня ИСЭИ авторы выделяют три варианта эндогенной интоксикации — компенсированную, суб- и декомпенсированную, которые соответствовали тяжести абдоминального и акушерского сепсиса у обследованных больных [4]. При высоких значениях ИСЭИ авторы рекомендуют раннее начало заместительной почечной терапии.

Экстракорпоральная детоксикация при тяжелой сочетанной травме. Интоксикация является одним из ведущих патогенетических механизмов травматической болезни на всех этапах ее развития, нося комбинированный характер. При ТСТ разрушение мышечных массивов сопровождается высвобождением и резорбцией продуктов цитолиза. Миоглобин — наиболее очевидный и важный биохимический показатель травматического рабдомиолиза. Его концентрация надежно коррелирует с тяжестью органной дисфункции и выраженностью системного воспалительного ответа при ряде хирургических и гематологических заболеваний [5].

Рабдомиолиз представляет собой деструкцию поперечно-полосатой мускулатуры с резорбцией продуктов цитолиза в интерстициальное пространство и системный кровоток.

Этиологические факторы рабдомиолиза:

- Механическая травма
- Лекарства и токсиканты
- Чрезмерная физическая нагрузка
- Гипертермия
- Ишемия скелетной мускулатуры
- Длительное неподвижное состояние
- Инфекции (вирусные и бактериальные)
- Электролитные и эндокринные нарушения
- Генетические аномалии
- Заболевания соединительной ткани

Несмотря на многообразие причин и факторов, приводящих к некрозу скелетной мускулатуры, механизм этого состояния един и сводится к деструкции миоцита и попаданию клеточного содержимого в кровообращение. Миоглобин — один из самых важных и опасных средномолекулярных токсинов (ММ 18,8 кДа), образующихся при разрушении скелетных мышц. В норме миоглобин в следовых количествах определяется в плазме крови, откуда удаляется путем клубочковой фильтрации, но высокая концентрация миоглобина в моче в условиях кислой среды вызывает образование нерастворимых конгломератов, блокирующих пассаж фильтрата по канальцам.

ty of organ dysfunction and the severity of the systemic inflammatory response in a number of surgical and hematological diseases [5].

Rhabdomyolysis is a destruction of the striated muscle with resorption of cytolytic products in the interstitial space and systemic blood flow.

Etiological factors of rhabdomyolysis are as follows:

- Mechanical injury
- Drugs and toxicants
- Excessive physical activity
- Hyperthermia
- Skeletal muscle ischemia
- Prolonged motionless state
- Infections (viral and bacterial)
- Electrolyte and endocrine disorders
- Genetic abnormalities
- Connective tissue diseases

Despite the variety of causes and factors that result in necrosis of skeletal muscles, the mechanism of this condition is universal and is defined as the myocyte destruction and the entry of cellular contents into the circulation. Myoglobin is one of the most important and dangerous medium-molecular toxins (Mm 18.8 kDa) formed during the destruction of skeletal muscles. Normally myoglobin is determined in the blood plasma in trace amounts from where it is removed by glomerular filtration, but a high concentration of myoglobin in the urine under acidic conditions causes the formation of insoluble conglomerates that block the filtrate passage through the tubules. Intracanalicular hypertension causes the leakage of the filtrate into the renal interstitium, and interstitial edema develops. Ischemia of the tubular epithelium can lead to acute tubular necrosis.

Massive decay of myocytes results in the release of the potassium ion (the main intracellular electrolyte) into the bloodstream. Hyperkalemia in conditions of hypovolemia, acidosis and developing renal failure may be life-threatening as causes intracardiac blockade, so it requires immediate treatment.

Phosphorus is released from the damaged muscles and in kidney failure leads to the formation of tissue deposits from calcium-phosphorus complexes and to the development of hypocalcemia in the early period of rhabdomyolysis. Massive calcifications can be observed in the areas of myonecrosis, and in a number of cases heterotopic ossification is observed. Decreased serum calcium levels in hyperkalemia can cause heart rhythm disturbances, muscle spasms and convulsions. In the late post-compression period calcium leaves the depot leading to hypercalcemia.

Reperfusion of myolysis sites is accompanied by the nucleosides entry into the blood (the products of the catabolism of nucleic acids). As a result purines and uric acid accumulate. Their precipitation also contributes to tubular obstruction.

Внутриканальцевая гипертензия приводит к утечке фильтрата в почечной интерстиций, развивается интерстициальный отек. Ишемия тубулярного эпителия может привести к острому канальцевому некрозу.

Массивный распад миоцитов приводит к выходу в кровотоки основного внутриклеточного электролита — иона калия. Гиперкалиемия в условиях гиповолемии, ацидоза и развивающейся почечной недостаточности может носить жизнеугрожающий характер, вызывая внутрисердечную блокаду, и требует незамедлительного лечения.

Фосфор высвобождается из поврежденных мышц и при почечной недостаточности приводит к образованию тканевых депозитов из кальций-фосфорных комплексов и развитию гипокальциемии в раннем периоде рабдомиолиза. В участках мионекроза могут наблюдаться массивные кальцинаты, а в ряде случаев выявляется гетеротопическая оссификация. Снижение уровня сывороточного кальция на фоне гиперкалиемии может вызвать нарушения сердечного ритма, мышечные спазмы и судороги. В позднем посткомпрессионном периоде кальций покидает депо, приводя к гиперкальциемии.

Реперфузия участков миолиза сопровождается поступлением в кровь нуклеозидов — продуктов катаболизма нуклеиновых кислот. В результате накапливаются пурины и мочевая кислота, преципитация которых также способствует канальцевой обструкции.

Резорбция продуктов клеточного распада закономерно приводит к развитию системного воспалительного ответа неинфекционного генеза. В дальнейшем, при условии повреждения анатомических барьеров, на третьей стадии травматической болезни развиваются инфекционные осложнения и сепсис. Это состояние вызывается и поддерживается повышенной продукцией медиаторов воспаления. Гипоксическое повреждение слизистой оболочки кишечника может привести к транслокации кишечной микрофлоры и развитию абдоминального сепсиса, а при проникновении бактерий в кровотоки — возникновению других инфекционных осложнений.

Диагностика рабдомиолиза, осложненного миоглобинурической ОПН, строится прежде всего на анализе клинических симптомов, лабораторных данных и результатов лучевого исследования.

1) Клинические критерии: жалобы на мышечные боли, лихорадку, потемнение мочи и снижение темпа мочеотделения, в анамнезе заболевания и жизни — наличие триггерных или предрасполагающих факторов (травма, ишемия, прием лекарственных препаратов, сахарный диабет, атеросклероз, наследственные заболевания, операции в условиях искусственного кровообращения), в локальном статусе — отек и уплотнение в области предпола-

Resorption of products of cellular decay naturally results in the development of a systemic inflammatory response of non-infectious genesis. In the future, if anatomic barriers are damaged, infectious complications and sepsis develop in the third stage of the traumatic illness. This condition is caused and supported by the increased production of inflammatory mediators. Hypoxic damage to the intestinal mucosa can lead to translocation of the intestinal microflora and the development of abdominal sepsis, and other infectious complications if bacteria penetrate the bloodstream.

Diagnosis of rhabdomyolysis, which is complicated by myoglobinuric arthritis, is primarily based on the analysis of clinical symptoms, laboratory data and the results of radiation research.

1) Clinical criteria: complaints of muscle pain, fever, darkening of the urine and a decrease in the rate of urination, trigger factors or predisposing factors (trauma, ischemia, medication, diabetes, atherosclerosis, hereditary diseases, artificial circulation) in the patient's medical history, in the local status — edema and compaction in the area of suggested compression, disturbed pulsation of the main vessels.

2) Laboratory data: cytolytic laboratory syndrome (hypermyoglobinemia, increased CPK, LDH, AST, ALT, hyperkalemia, hyperphosphatemia), metabolic acidosis, plasma hyperosmolarity, increased concentrations of nitrogen metabolism products (creatinine, urea nitrogen, uric acid), myoglobinuria, positive NGAL (serum and urine) test.

3) Radiation examination: echographic signs of edema and dystrophy in muscle mass, loss of muscle structure and striation in the zone of probable damage, CT- or MRI-signs of destruction of soft tissues.

Suggested ways of treatment for rhabdomyolysis are conservative (infusion therapy, achievement of alkalosis, saluretics), surgical (surgical treatment), and early efferent therapy.

Extracorporeal detoxification is a very powerful and effective way of removing tissue decay products. However, it should be applied only after performing conservative measures and complete surgical sanitation of the lesion sites. The choice of a method and a regime of efferent treatment is based on the nature of the substances causing intoxication and the kinetic parameters reflecting the phase of injury/illness, the rate of resorption of toxins and the preservation of the natural mechanisms of elimination.

Plasmapheresis is a simple and available method of removing tissue degradation products in the «vascular phase» of the toxins distribution. Depending on the equipment available in a clinical center both plasmafiltration and gravitational plasmapheresis can be used. Plasmofiltration can be performed without equipment both in the field and in the stages of medical evacuation. Since the molecular value of myoglobin corresponds to the spectrum of AMM, it can be

гаемого позиционного сдавления, нарушенная пульсация магистральных сосудов.

2) Лабораторные данные: цитолитический лабораторный синдром (гипермиоглобинемия, рост КФК, ЛДГ, АсАТ, АлАТ, гиперкалиемия, гиперфосфатемия), метаболический ацидоз, гиперосмолярность плазмы, повышение концентрации продуктов азотистого обмена (креатинина, азота мочевины, мочевой кислоты), миоглобинурия, позитивный NGAL-тест сыворотки и мочи.

3) Лучевое исследование: эхографические признаки отека и дистрофии в мышечных массах, потеря структурности и исчерченности мышц в зоне вероятного повреждения, РКТ- или МРТ-признаки деструкции мягких тканей.

Лечение при рабдомиолизе — консервативное (инфузионная терапия, достижение алкалоза, салуретики), оперативное (хирургическая обработка), раннее эфферентное.

Экстракорпоральная детоксикация это весьма мощный и эффективный способ удаления продуктов тканевого распада, однако прибегать к нему следует только после выполнения консервативных мероприятий и полноценной хирургической санации очагов деструкции. Выбор метода и режима эфферентного лечения проводится исходя из характера веществ, вызывающих интоксикацию, и кинетических параметров, отражающих фазу травмы/болезни, скорость резорбции токсинов и сохранность естественных механизмов элиминации.

Плазмаферез — простой и доступный метод удаления продуктов тканевого распада в «сосудистую фазу» распределения токсинов. В зависимости от доступности аппаратуры и оснащенности клинического центра может быть использована как плазмофильтрация, так и гравитационный плазмаферез. Плазмофильтрация может быть выполнена безаппаратным способом и в полевых условиях, и на этапах медицинской эвакуации. При этом, поскольку молекулярная величина миоглобина соответствует спектру МСМ, его удаление из организма возможно и с помощью фильтрационных методов детоксикации [6]. В педиатрии плазмаферез нашел применение как эффективный метод борьбы с острым внутрисосудистым гемолизом [7]. Гемофильтрация с высокими объемами замещения жидкости помимо конвекционного удаления продуктов цитолиза оказывает стабилизирующее действие на гемодинамику. Применение сверхвысокопроницаемых мембран (с высокой точкой отсечки по молекулярной массе) обеспечивает диффузионный клиренс по веществам средней массы, что повышает как эффективность, так и переносимость (безопасность) экстракорпорального воздействия.

Резорбция продуктов клеточного распада при тяжелой сочетанной травме (ТСТ) приводит к развитию системного воспалительного ответа

removed from the organism by filtration methods of detoxification [6]. In pediatrics plasmapheresis has been used as an effective method for controlling acute intravascular hemolysis [7]. Hemofiltration with high volumes of fluid replacement (in addition to the convection removal of cytolysis products) has a stabilizing effect on hemodynamics. The use of ultra-high-permeability membranes (with a high cut-off point for molecular weight) provides diffusion clearance for medium-weight substances, thus increasing both the efficacy and the tolerability (safety) of extracorporeal exposure.

Unfortunately, resorption of cellular decay products in severe combined trauma (SCT) leads to the development of a systemic inflammatory response (SIR), which is initially non-infectious. The impaired barrier function of the intestinal mucosa can result in the translocation of intestinal microflora and the development of abdominal sepsis [8], and with bacteria penetrating the bloodstream, in other infectious complications. A.M. Ilchenko, an employee at the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, performed a study of the extracorporeal detoxification in victims with massive crushing of soft tissues in SCT [9]. 41 victims (78.8%) of 52 victims showed traumatic toxicosis in the early post-traumatic period and 11 victims (21.2%) developed septic shock. The decision to conduct hemofiltration and plasmapheresis in the first group was taken in the laboratory diagnosis of early signs of endogenous intoxication expressed in increased concentrations of myoglobin (more than 700.0 ng/ml), CPK more than 900 IU/l, AMM more than 0.8 opt. units. Plasmapheresis in the early stages of medical care (Days 1–3) allowed the affected patients to have a decrease in CPK by 19%, the myoglobin content by 25%, and the average molecules by 26%. Hemodiafiltration using ultra-high-permeability membranes (EMiC₂) in the early post-traumatic period promoted a more significant decrease in the CPK concentration (by 32%), a 44% decrease in the myoglobin content and a 37% increase in the average molecules. In addition, the victims who received plasmapheresis surgery showed a decrease in the total protein, which was not observed with HDF. The high efficacy of early application of HDF and plasmapheresis in victims with SCT with massive crushing of soft tissues enabled a significant reduction in the lethality (9.6%) and the development of infectious complications. The replacement dose in patients with septic shock should be selected taking into account the severity of the systemic inflammatory response, the level of intoxication, hemodynamic disorders and gas exchange disorders [10].

It is necessary to emphasize the need for timely (early) use of efferent methods in the treatment of the toxic resorptive state. Patients affected with SCT with massive crushing of soft tissues after stabi-

(СВО), который изначально носит неинфекционный характер. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника может привести к транслокации кишечной микрофлоры и развитию абдоминального сепсиса [8], а при проникновении бактерий в кровотоки — возникновению других инфекционных осложнений. Сотрудником НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (Ильченко А. М.) была проведена работа, посвященная экстракорпоральной детоксикации у пострадавших с массивным размождением мягких тканей при ТСТ [9]. У 41 (78,8%) из 52 пострадавших выявлены проявления травматического токсикоза в раннем посттравматическом периоде и у 11 (21,2%) — развитие септического шока. Решение о проведении гемодифльтрации и плазмафереза в первой группе принималось при лабораторной диагностике ранних признаков эндогенной интоксикации, выразившихся в повышенных концентрациях миоглобина — более 700,0 нг/мл, КФК — более 900 МЕ/л, МСМ — более 0,8 опт. ед. Проведение плазмафереза на ранних этапах оказания медицинской помощи (1–3 сутки) позволило достичь у пострадавших снижения КФК на 19%, содержания миоглобина — на 25%, средних молекул — на 26%. Гемодифльтрация с использованием сверхвысокопроницаемых мембран (EMiC₂) в раннем посттравматическом периоде способствовала более значимому снижению концентрации КФК (на 32%), уменьшению содержания миоглобина (на 44%) и средних молекул (на 37%). Кроме того, у пострадавших, получавших операции плазмафереза, отмечено уменьшение общего белка, чего не наблюдалось при ГДФ. Высокая эффективность раннего применения ГДФ и плазмафереза у пострадавших при ТСТ с массивным размождением мягких тканей позволило существенно снизить летальность (9,6%) и развитие инфекционных осложнений. Выбор дозы замещения у больных с септическим шоком должен осуществляться с учетом выраженности системного воспалительного ответа, уровня интоксикации, гемодинамических нарушений и нарушений газообмена [10].

Следует подчеркнуть необходимость своевременного (раннего) применения эфферентных методов при лечении токсико-резорбтивного состояния. Пострадавшим с ТСТ при массивном размождении мягких тканей после стабилизации гемодинамики в раннем посттравматическом периоде (1–3 сутки) показано проведение: гемодифльтрации — в условиях высокоспециализированного лечебного учреждения и плазмафереза — на этапах, приближенных к месту получения травмы, с целью коррекции последствий массивного цитолиза. Это позволяет снизить риск летальных осложнений в отдаленном периоде после травмы. У пострадавших с уже развившимися ин-

ализации гемодинамики в раннем посттравматическом периоде (Days 1–3) should receive the following treatments: hemodiafiltration (in a highly specialized medical institution) and plasmapheresis (at the stages close to the place of injury, in order to correct the consequences of massive cytolysis). This allows the reduction of the risk of fatal complications in the long-term after the injury. In patients with already developed infectious complications of SCT the use of hemofiltration in a short time contributes to the stabilized hemodynamics and the reduced manifestations of endogenous intoxication. The proposed algorithm has a high level of detoxification efficiency and allows a significant improvement of the results of treatment with SCT.

Disintoxication in the treatment of sepsis.

Physicochemical methods of disintoxication aimed to inactivate toxins directly in the body are still widely used in most clinics in Russia. Methods of physical and chemical modification of blood have been used in the treatment of sepsis for decades. The ultraviolet and laser irradiation of the blood has a bactericidal and immunomodulating effect, with the photomodification of the blood performed through a light guide installed in the venous bed. In the thesis research by O. M. Shevtsova [11] the effects of intravascular laser (IVL) and the ultraviolet irradiation of blood have been demonstrated. They are manifested in decreasing the viscosity of blood and improving the deformability of erythrocytes. There is also a positive effect of plasmapheresis on hemostasis: the levels of SFMCs and fibrinogen decreased, the spontaneous aggregation of platelets decreased combined with the increase in fibrin degradation products, which, in the opinion of the authors, is a sign of deblocking of the microcirculatory bed. A study was conducted on the efficacy of IVL in combination with hyperbaric oxygenation (HBO) at the Regional Campus of the Research Institute of General Reanimatology in Novokuznetsk. Clinical observations were performed in 80 surgical patients with purulent-septic complications. They were divided into two groups: in Group 1 the treatment was supplemented by IVL sessions using the helium-neon laser from the first postoperative day, in Group 2 IVL was supplemented with HBO one session per day for three days in a row. The control group included 18 patients who underwent the HBO. Central hemodynamics was studied by the method of computer tetrapolar rheography, metabolites of carbohydrate metabolism and products of lipid peroxidation were determined. In patients of the second group there was an increase in the cardiac stroke volume after the sessions of IVL reaching 65.6 ml by the second HBO session, compared with the initial value of 47.8 ml ($P<0.05$). There was no significant influence of the IVL on the level of AMM. After the IVL sessions the content of cerulo-

фекционными осложнениями ТСТ применение гемофильтрации позволяет в короткие сроки стабилизировать гемодинамику и снизить проявления эндогенной интоксикации. Предлагаемый алгоритм характеризуется высоким уровнем детоксикационной эффективности и позволяет существенно улучшить результаты лечения ТСТ.

Дезинтоксикация в лечении сепсиса. В большинстве клиник России широкое распространение до сих пор имеют физико-химические методы дезинтоксикации, направленные на инактивацию токсинов непосредственно в организме. Многие десятилетия при лечении сепсиса применялись методы физической и химической модификации крови. Бактерицидным и иммуномодулирующим эффектом обладает ультрафиолетовое и лазерное облучение крови, при этом фотомодификация крови производится через световод, установленный в венозном русле. В диссертационном исследовании Шевцовой О. М. [11] доказаны эффекты внутрисосудистого лазерного (ВЛОК) и ультрафиолетового облучения крови, проявляющиеся в уменьшении вязкости крови и улучшении деформируемости эритроцитов. Также показано положительное влияние плазмафереза на гемостаз — снижался уровень РФМК, фибриногена, уменьшалась спонтанная агрегация тромбоцитов в сочетании с ростом продуктов деградации фибрина, что, по мнению авторов, является признаком деблокирования микроциркуляторного русла. На базе Филиала НИИ общей реаниматологии в г. Новокузнецке проведено исследование эффективности ВЛОК в сочетании с гипербарической оксигенацией (ГБО). Клинические наблюдения проведены у 80 хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями, которые были разделены на две группы: в 1 группе комплекс лечения дополнялся сеансами ВЛОК гелий-неоновым лазером с первых послеоперационных суток, во 2 группе ВЛОК дополнялось ГБО по одному сеансу в день три дня подряд. В контрольную группу вошло 18 больных, которым выполняли ГБО. Исследовалась центральная гемодинамика методом компьютерной тетраполярной реографии, определялись метаболиты углеводного обмена, продукты перекисного окисления липидов. У больных 2 группы отмечено увеличение ударного объема сердца после сеансов ВЛОК, достигающего ко второму сеансу ГБО 65,6 мл по сравнению с исходным значением 47,8 мл ($p < 0,05$). Достоверного влияния ВЛОК на уровень МСМ обнаружено не было. После сеансов ВЛОК нормализовалось содержание церулоплазмينا в плазме крови, а также пероксидазы и гликогена в нейтрофилах у больных с исходно низкими значениями, что отражает восстановление антиоксидантной активности крови. В 1 и 2 группах нормализовался лактат-приурватный

plasmin in the blood plasma, as well as peroxidase and glycogen in neutrophils in patients with initially low values was normalized, which reflects the restoration of the antioxidant activity of the blood. In groups 1 and 2 the lactate-priuroval coefficient was normalized, which was the result of correcting hypoxia and energy deficiency. The inclusion of the IVL in the treatment in the postoperative period in patients with a low antioxidant activity and high levels of free radical reactions helped prevent the toxic effect of hyperbaric oxygen and reduce the lethality by 7%. Nevertheless, according to modern data of domestic and foreign researchers, the photomodification of blood does not have independent significance and does not affect the survival of patients with severe sepsis and septic shock.

Electrolysis of isotonic sodium chloride solution followed by a subsequent intravenous infusion was called indirect electrochemical disintoxication. Sodium hypochlorite formed during electrolysis is an unstable compound. It rapidly decomposes in the absence of oxidizing substances and releases «active oxygen», while hydroxylating xenobiotics and practically all organic substances (bilirubin, ammonia, urea, acetone, etc.) in the body. It is believed that indirect electrochemical oxidation simulates the function of the cytochrome P-450 biocatalyst. Sodium hypochlorite is a compound with a low molecular weight, so it diffuses freely in the extracellular sector and can damage the cell membranes. A number of significant drawbacks hinder the use of this method in the treatment of critical patients: unpredictability and instability of the composition of the resulting solution, non-selectivity of the action of active oxygen species, unavoidable damage to blood cells and membranes of other cells, oxidation of clotting factors and injectable drugs, and inactivation of biologically active substances. Thus, disintoxication is an uncontrolled and difficultly predictable process. The use of physicochemical methods in the treatment of critical patients can be justified only by the exhaustion of therapeutic options or the inaccessibility of other more effective methods, which, however, is not uncommon in Russian clinics. We should emphasize that to date physicochemical disintoxication is not a field of scientific interests of the Institute in view of the indicated shortcomings. Nevertheless, the technical simplicity and relative cheapness make these methods the only ones available for the vast majority of regional health facilities. This allows us to present the results of a study by a group of authors from Nizhny Novgorod [12]. It contains extensive material on the treatment of postoperative complications in patients with purulent inflammatory diseases of the abdominal cavity (cholangitis, pancreatic necrosis, peritonitis), which were given an ozonized isotonic sodium chloride solution and a sodium hypochlorite solution in combination with

коэффициент, что является результатом коррекции гипоксии и энергодефицита. Включение ВЛОК в комплекс лечения в послеоперационном периоде у больных с низкой антиоксидантной активностью и высоким уровнем свободно-радикальных реакций позволило предотвратить токсический эффект гипербарического кислорода и снизить летальность на 7%. Тем не менее, по современным данным отечественных и зарубежных исследователей, фотомодификация крови не имеет самостоятельного значения и не влияет на выживаемость больных тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Электролиз изотонического раствора натрия хлорида с последующей внутривенной инфузией получил название непрямого электрохимической дезинтоксикации. Образующийся при электролизе гипохлорит натрия является неустойчивым соединением, в отсутствие окисляющих веществ быстро разлагается, выделяя «активный кислород», а в организме гидроксигирует ксенобиотики и практически все органические вещества — билирубин, аммиак, мочевины, ацетон и пр. Считается, что не прямое электрохимическое окисление имитирует функцию биокатализатора цитохрома P-450. Гипохлорит натрия представляет собой соединение с малой молекулярной массой, поэтому он свободно диффундирует во внеклеточном секторе и может повреждать клеточные мембраны. Ряд существенных недостатков сдерживают применение этого метода в лечении критических больных: непредсказуемость и нестабильность состава получаемого раствора, неизбирательность действия активных форм кислорода, неизбежное повреждение форменных элементов крови и мембран других клеток, окисление факторов свертывания и вводимых лекарственных средств, инактивация биологически активных веществ. В связи с этим дезинтоксикация — малоконтролируемый и труднопредсказуемый процесс. В лечении критических больных применение физико-химических методов может быть оправдано лишь исчерпанием лечебных возможностей или недоступностью других более эффективных методов, что, впрочем, не редкость в российских клиниках. Подчеркнем, что на сегодняшний день физико-химическая дезинтоксикация не является областью научных интересов Института ввиду указанных недостатков. Тем не менее, техническая простота и относительная дешевизна делают эти методы единственно доступными для подавляющего большинства региональных ЛПУ. С этих позиций считаем возможным привести результаты работы, проведенной группой авторов из Нижнего Новгорода [12]. В ней изложен обширный материал по лечению послеоперационных осложнений у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями брюшной поло-

the UVR of blood and discrete plasmapheresis. In the thesis the results of four randomized controlled trials were combined. In Study 1 128 patients with acute cholecystitis complicated with acute cholangitis were examined. All of them had cholecystectomy performed with the drainage of the choledochus duct through the stump of the bladder duct according to Halstead-Pikovskiy. Traditional methods of treatment were supplemented by the intravenous administration of the ozonized isotonic sodium chloride solution with the ozone concentration in the solution of 2 mg/l for 5–7 days after the surgery, which reduced the level of endotoxemia. This was evidenced by a decrease in the level of total bilirubin relative to the baseline state by a factor of 2, LII by 70%; the plasma SLAMM by 31%; ISEI by 62.5%; AST by 30%, and ALT by 34.7%; an increase of 68% from the initial state of SLAMM in the urine. The drip introduction in choledochus duct of the 0.06% solution of sodium hypochlorite in a volume of 40 ml at a rate of 50 drops per minute for 4-5 days after the operation allowed the reduction of the titer of gram-negative microorganisms by four times, i.e. practically to normal values. The duration of the patients' stay in the RICU was reduced from 10.2 ± 0.074 to 4.7 ± 0.095 days, and the duration of inpatient treatment was shortened from 13.47 ± 0.16 to 8.57 ± 0.15 days.

The Study 2 involved 180 patients with diffuse peritonitis. It was shown that intravenous sodium hypochlorite in combination with ultraviolet irradiation of autoblood stimulates the T-cell link of immunity. This was confirmed by an increase in the absolute number of T-lymphocytes by Day 13 after the surgical treatment by 48.2%, the level of T-active lymphocytes by 66.6%, an increase in the T-suppressor content by four times against the constant number of T-helpers, and by a decrease in immunoregulatory of the index by 56.6%. In addition, the combination of the IECO and the blood UVR increased the number of B-lymphocytes by 22.2% and activated their functional activity in the form of an increase in the IgM content by 90.8%.

The Study 3 included 120 patients with destructive pancreatitis. They were treated with sodium hypochlorite, ozonized sodium chloride solution, the blood UVR and discrete plasmapheresis. The use of these methods in the preoperative period in patients with the infected pancreatic necrosis prevented worsening of the patients' condition on Day 1 after the operation. Compared with the control, hemodynamics remained stable during the surgery and after the transfer from the operating room; the concentrations of bilirubin, transaminases, urea, LII, ISEI, plasma SLAMM, erythrocytes and urine were preserved at the initial level, normal values of diuresis; there was no deterioration in the immunological status in comparison with the control group.

сти (холангит, панкреонекроз, перитонит), которым применяли озонированный изотонический раствор хлорида натрия и раствор гипохлорита натрия в сочетании с УФО крови и дискретным плазмаферезом. В диссертационной работе были объединены результаты 4-х рандомизированных контролируемых исследований. В исследовании № 1 обследовано 128 больных с острым холециститом, осложненных острым холангитом. Всем им была выполнена холецистэктомия с дренированием холедоха через культю пузырного протока по Холстеду-Пиковскому. Традиционные методы лечения дополнялись внутривенным введением озонированного изотонического раствора хлорида натрия с концентрацией озона в растворе 2 мг/л в течение 5–7 суток после операции, что снижало уровень эндотоксемии. Об этом свидетельствовали: уменьшение относительно исходного состояния уровня общего билирубина в 2 раза, ЛИИ – на 70%; ВНиСММ плазмы – на 31%; ИСЭИ – на 62,5%; АсАТ – на 30%, а АЛАТ – на 34,7%; повышение на 68% от исходного состояния ВНиСММ в моче. Капельное введение в холедох 0,06% раствора гипохлорита натрия в объеме 40 мл со скоростью 50 капель в минуту в течение 4–5 суток после операции позволило снизить титр грамотрицательных микроорганизмов в 4 раза, т.е. практически до нормальных значений. Сроки пребывания больных в ОРИТ были сокращены с $10,2 \pm 0,074$ до $4,7 \pm 0,095$ суток, а сроки стационарного лечения – с $13,47 \pm 0,16$ до $8,57 \pm 0,15$ суток.

В исследование № 2 включено 180 больных с диффузным перитонитом. Показано, что внутривенное введение гипохлорита натрия в сочетании с ультрафиолетовым облучением аутокрови стимулирует Т-клеточное звено иммунитета. Это подтверждалось увеличением абсолютного количества Т-лимфоцитов к 13 суткам после оперативного лечения на 48,2%, уровня Т-активных лимфоцитов – на 66,6%, повышением содержания Т-супрессоров в 4 раза на фоне неизменного числа Т-хелперов, снижением иммунорегуляторного индекса на 56,6%. Кроме того, сочетание НЭХО и УФО крови повышало количество В-лимфоцитов на 22,2% и активизировало их функциональную активность в виде роста содержания IgM на 90,8%.

В исследование №3 вошли 120 больных деструктивным панкреатитом. В комплекс лечения в исследуемых группах включили гипохлорит натрия, озонированный раствор натрия хлорида, УФО крови и дискретный плазмаферез. Применение этих методов в предоперационном периоде при инфицированном панкреонекрозе предотвратило ухудшение состояния больных в 1 сутки после операции. По сравнению с контролем сохранялась стабильность гемодинамики во время операции и после перевода из операционной, со-

The Study 4 included 60 patients with diffuse peritonitis of various etiologies. It was shown that discrete plasmapheresis should be combined with the transfusion of autoerithrocytic mass previously treated in the hemocone by the ozonated isotonic sodium chloride solution. This results in the reduced numbers of LII by 3.4 times, the plasma SLAMM by 63%, the red blood cells SLAMM by 20% compared to the baseline level; the content of SLAMM in urine increases by 41%. With the standard technique of discrete plasmapheresis there is only a significant decrease in the level of the plasma SLAMM observed, while the levels of the SLAMM of erythrocytes and urine remain unchanged. The study of the excretory function of the kidneys showed that the level of urea is reduced by 23.6%, the creatinine of blood by 28.6% compared to those before the session, the magnitude of creatinine clearance is increased by 40.8% and diuresis is increased by 50%. When two sessions of plasmapheresis are used following the usual method, there is no dynamics of indices of the excretory function of the kidneys, in addition to the amount of diuresis.

Detoxification in sepsis and its complications.

Bacterial infection initiates inflammation through the activation of biochemical and cellular cascades causing the production of endogenous mediators and effector immune cells. The role of this response is to maintain homeostasis and to limit the spread and growth of microorganisms at the focus of infection. At the present the model of endotoxin stimulation of cells is considered to be the most studied in the pathogenesis of bacterial sepsis [13]. Endotoxin directly and indirectly affects endothelial cells and activates polymorphonuclear neutrophils. On the surface of the endothelium the production of free oxygen radicals is enhanced, which contributes to the development of intravascular coagulation in the microcirculatory channel. Endotoxin is involved in the formation of microvascular thromboses (that increase ischemia of organs and tissues), and, in turn, causes the development of organ disturbances. Disseminated thrombosis of microvessels is formed, which results in the development of circulatory hypoxia. The conditions of hemocoagulation and fibrinolysis in 100 patients with widespread peritonitis were studied in detail in the thesis by E. Khandazhapov, where the signs of DIC were detected in all patients [14]. Contact activation through endotoxemia leads to the production of bradykinin (a powerful vasodilator, which also increases the permeability of the endothelium and thereby increases the extravasation of the fluid). In this case the gel matrix of the interstitial space «swells» disrupting the diffusion of metabolites and oxygen; this effect has been proved experimentally and clinically [15]. Endotoxemia and hyperconcentration of inflammation mediators («mediator storm») cause disorders of central hemodynamics due

хранялась на исходном уровне концентрация билирубина, трансаминаз, мочевины, ЛИИ, ИСЭИ, ВНиСММ плазмы, эритроцитов и мочи, нормальная величиной диуреза; отсутствовало ухудшение показателей иммунологического статуса, как это имело место в контрольной группе.

В исследование № 4 вошло 60 больных диффузным перитонитом различной этиологии. Показано, что дискретный плазмаферез целесообразно дополнять переливанием аутоэритроцитарной массы, предварительно обработанной в гемаконе озонированным изотоническим раствором натрия хлорида. В результате уменьшаются: ЛИИ в 3,4 раза, ВНиСММ плазмы на 63%, ВНиСММ эритроцитов на 20% по сравнению с исходным уровнем и повышается содержание ВНиСММ в моче на 41%. При обычной методике дискретного плазмафереза наблюдается лишь достоверное уменьшение уровня ВНиСММ в плазме, показатели же уровня ВНиСММ эритроцитов и мочи остаются неизменными. Изучение выделительной функции почек показало, что уровень мочевины снижается на 23,6%, креатинин крови — на 28,6% по сравнению с таковыми до сеанса, величина клиренса креатинина увеличивается на 40,8% и диурез увеличивается на 50%. При применении же двух сеансов плазмафереза по обычной методике, динамики показателей выделительной функции почек, кроме величины диуреза, не наблюдается.

Детоксикация при сепсисе и его осложнениях. Бактериальная инфекция инициирует воспаление через активацию биохимического и клеточного каскадов, вызывая продукцию эндогенных медиаторов и эффекторных иммунных клеток. Роль этого ответа заключается в поддержании гомеостаза и ограничении распространения и роста микроорганизмов в очаге инфекции. Наиболее изученной в настоящее время в патогенезе бактериального сепсиса считается модель эндотоксиновой стимуляции клеток [13]. Эндотоксин прямо и опосредованно воздействует на эндотелиальные клетки и активирует полиморфноядерные нейтрофилы. На поверхности эндотелия усиливается продукция свободных кислородных радикалов, что способствует развитию внутрисосудистой коагуляции в микроциркуляторном русле. Эндотоксин участвует в формировании микроваскулярных тромбозов, усиливающих ишемию органов и тканей, и вызывает, в свою очередь, развитие органных нарушений. Формируется диссеминированный тромбоз микрососудов, что приводит к развитию циркуляторной гипоксии. Состояние гемокоагуляции и фибринолиза у 100 больных распространенным перитонитом предметно изучено в диссертационной работе Хандажапова Э. Д., где признаки ДВС были выявлены у всех больных [14]. Контактная активация через эндотоксинемию ведет к продукции брадикинина — мощного

to direct myocardial depression and vasoplegia [6]. The main component of the mediator cascade are cytokines (peptides with multiple paracrine and distance effects synthesized by macrophages). TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8 are the key mediators of the inflammatory cascade. These are the primary mediators of a systemic inflammatory response. Their increased levels indicate a pronounced antigenic stimulation of immune cells [16]. The increase in the ratio of IL-1 β /TNF- α to 10 cu and higher, a decrease in the activity of C3 and C4 fractions of the complement, and a low IgG level indicate immunodepression and are prognostic factors of lethality.

I. I. Yakovleva, working with the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, has done a thesis on the optimization of renal replacement therapy in patients with sepsis and septic shock by using extended HDF [17]. 66 patients with severe sepsis were treated, 38 of those were in need of inotropic support. All patients, irrespective of the ARF, were treated with renal replacement therapy. Patients had high concentrations of the circulating TNF- α , lactate, cortisol and thyroxine. It was found that during the HDP a significant amount of TNF- α is removed by filtration (8.92 mg/day) and partial adsorption on the haemofilter membrane (10,977 ng/min), as well as cortisol and thyroxine without a significant decrease in the concentration of hormones in the blood plasma. The role of blood elements in the transport of hormones was proved by the separate determination of the plasma concentration of hormones before and after the hemofiltration and eluting them from the erythrocyte sediment. It was shown that the intake of a significant amount of exogenous lactate in the replacement solution aggravates hyperlactatemia, which requires additional administration of sodium hydrogencarbonate. When studying the kinetics of urea and creatinine, it was found that the HDP provides an adequate control of azotemia regardless of the level of metabolism and the supply of nitrogen carriers with food. In 72% of patients with septic shock and the preserved contractile ability of the myocardium under the influence of HDF a significant improvement in the indices of systemic hemodynamics and oxygen transport was obtained. In 58% of patients with acute parenchymal lung injury gas exchange was improved with an increase in the oxygenation index, a decrease in the intrapulmonary shunt, alveolar-arterial difference, and oxygen pressure in the alveoli. The use of the constant HDF in complex therapy enabled the reduction of mortality to 43.9%.

The obtained experimental and clinical data on the high efficacy of large replacement volumes in septic shock was used as a prerequisite for the next study performed by R. E. Pavlov in the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology [18]. Re-

вазодилатора, который также увеличивает проницаемость эндотелия и тем самым повышает экстравазацию жидкости. При этом гель-матрикс интерстициального пространства «набухает», нарушая диффузию метаболитов и кислорода; этот эффект доказан экспериментально и клинически [15]. Эндотоксинемия и гиперконцентрация медиаторов воспаления («медиаторная буря») вызывают расстройства центральной гемодинамики за счет прямой депрессии миокарда и вазоплегии [6]. Основным компонентом медиаторного каскада являются цитокины, представляющие собой пептиды с множественными паракринными и дистанционными эффектами, синтезируемые макрофагами. Ключевые медиаторы воспалительного каскада — TNF- α , интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8). Это первичные медиаторы системного воспалительного ответа, повышение уровня которых говорит о выраженной антигенной стимуляции иммунных клеток [16]. Рост отношения IL-1 β /TNF- α до 10 у.е. и выше, снижение активности С3- и С4-фракций комплемента, низкий уровень IgG свидетельствуют об иммунодепрессии и являются прогностическими факторами летальности.

Сотрудником НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского И. И. Яковлевой выполнено диссертационное исследование, посвященное оптимизации заместительной почечной терапии у больных сепсисом и септическим шоком путем применения продленной ГДФ [17]. Проведено лечение 66 больных с тяжелым сепсисом, в инотропной поддержке нуждалось 38 человек. Всем больным независимо от наличия ОПН проводили заместительную почечную терапию. У больных регистрировалась высокая концентрация циркулирующего TNF- α , лактата, кортизола и тироксина. Установлено, что во время ГДФ удаляется существенное количество TNF- α посредством фильтрации (8,92 мкг/сут) и частичной адсорбции на мембране гемофильтра (10,977 нг/мин), а также кортизол и тироксин без существенного снижения концентрации гормонов в плазме крови. Раздельным определением плазменной концентрации гормонов до и после гемофильтра и элюированием их с осадка эритроцитов доказана роль форменных элементов крови в транспорте гормонов. Доказано, что поступление значительного количества экзогенного лактата в составе замещающего раствора усугубляет гиперлактатемию, что требует дополнительного введения гидрокарбоната натрия. При исследовании кинетики мочевины и креатинина установлено, что ГДФ обеспечивает адекватный контроль азотемии независимо от уровня метаболизма и поступления носителей азота с питанием. У 72% больных с септическим шоком и сохранной контрактильной способностью миокар-

sults of the treatment of 60 hemodynamically unstable patients with severe sepsis are presented. Patients were treated with the HVHF with a dose of substitution of 90 ml/kg/h. According to the bioimpedance spectroscopy data, initial water-sectoral disturbances were recorded in all patients in the form of an increase in the total fluid content due to intracellular space and a simultaneous decrease in the volume of circulating blood. The cause of the uncontrolled trans-sectoral fluid movement was an increase in vascular permeability, as well as a disturbance of osmotic and oncotic balance [19]. As a result the content of extracellular water decreased from 15.7% to 4.5%, and the VBC increased by 19% from the initial value. In the comparison group, water-sectoral disturbances persisted longer, and infusion therapy caused an increase in the FV with persistent hypovolemia. The HVHF made it possible to significantly change the gas exchange after 6 hours: a significant increase in oxygen delivery was observed (from 419 \pm 49 to 560 \pm 78 ml/min/m²), however, with an increase in its consumption (from 172 \pm 31 to 196.0 \pm 22 ml/min/m²), which indicates the restoration of microcirculation and perfusion of internal organs, including kidneys, as indicated by a significant increase in the urine output by minute. According to foreign authors, the condition of renal function in critical states is of fundamental importance: with the preservation of diuresis, despite azotemia, there is an almost two-fold increase in survival rate compared to patients in the anuric phase of acute renal failure (ARF). The renal blood flow, hence the water-discharge function of the kidneys, clearly reflect the state of visceral microcirculation as a whole. An original study by S. E. Khoroshilov, a leading scientific researcher of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, showed that the effect of nephroprotection on mortality in ARF of circulatory genesis (the treated sample was 176 patients divided into three groups) [4]. In the comparison group ($n=46$) the ARF was diagnosed based on oliguria and the growth of nitrogenous slags. The dialysis treatment started according to traditional indications. Nephroprotective therapy was given to 75 patients of Group II with the purpose to restore glomerular filtration and eliminate hypoxia of the tubular epithelium. Organ perfusion was potentiated with osmotically active substances (mannitol, 20% glucose solution, hypertonic NaCl solution). Patients of Group III (55 people) had the early diagnosis of ARF performed for natriuresis and excreted fractions of sodium, urea and creatinine. They had a strong positive correlation between the glomerular filtration rate and the concentration of urine sodium ($k=0.79$ for $P<0.05$); therefore, renal replacement therapy was initiated when medication had been inefficient during 24 hours. That strategy pursued two complementary goals: the replacement (prosthetics) of the lost kidney function and, at the same time, modeling

да под влиянием ГДФ получено существенное улучшение показателей системной гемодинамики и транспорта кислорода. У 58% больных с острым повреждением легких отмечено улучшение газообмена с ростом индекса оксигенации, уменьшением внутрилегочного шунта, альвеолярно-артериальной разницы и давления кислорода в альвеолах. Применение в комплексной терапии постоянной ГДФ позволило снизить летальность до 43,9%.

Полученные экспериментальные и клинические данные о высокой эффективности больших объемов замещения при септическом шоке послужили предпосылкой для следующего исследования, выполненного в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Павловым Р. Е. [18]. Приведены результаты лечения 60 гемодинамически нестабильных больных с тяжелым сепсисом. Больным выполняли ВОГФ с дозой замещения 90 мл/кг/ч. По данным биоимпедансной спектроскопии, исходные водно-секторальные нарушения регистрировались у всех больных в виде увеличения содержания общей воды за счет внутриклеточного пространства и одновременным уменьшением объема циркулирующей крови. Причиной неконтролируемого транссекторального перемещения жидкости явилось увеличение сосудистой проницаемости, а также нарушение осмотического и онкотического равновесия [19], в результате которой снижалось содержание внеклеточной воды с 15,7 до 4,5%, а ОЦК вырос на 19% от исходного значения. В группе сравнения водно-секторальные нарушения сохранялись дольше, а инфузионная терапия приводила к росту ОЖ при сохраняющейся гиповолемии. Проведение ВОГФ позволило уже через 6 часов существенно изменить газообмен — отмечено значимое увеличение доставки кислорода (с 419 ± 49 до 560 ± 78 мл/мин/м²), сопровождавшееся, однако, и увеличением его потребления (с 172 ± 31 до $196,0 \pm 22$ мл/мин/м²), что свидетельствует о восстановлении микроциркуляции и перфузии внутренних органов, в том числе почек, о чем говорил достоверный рост минутного диуреза. По данным зарубежных авторов, состояние почечной функции при критических состояниях имеет принципиальное значение: сохранность диуреза, несмотря на азотемию, сопровождается ростом выживаемости почти в два раза по сравнению с больными в анурической фазе острой почечной недостаточности (ОПН). Почечный кровоток, а значит, и водовыделительная функция почек наглядно отражают состояние висцеральной микроциркуляции в целом. В оригинальном исследовании ведущего научного сотрудника НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского С. Е. Хорошилова доказано влияние нефропротекции на летальность при ОПН циркуляторного генеза на опыте лечения 176 больных, которые были разделены на 3 группы [4]. В группе сравнения ($n=46$) диа-

of the excretory function of the kidneys in order to preserve the functional reserve. The latter can be regarded as a means of preventing acute renal damage: the frequency of anuric form of ARF in Group III patients was significantly lower and amounted to 20.1%. In patients with neoliguric form of arthritis, a lethal outcome was observed in 38.9% of cases, and in the development of anuric arthritis in 59.9% of cases ($P<0.05$). The overall mortality rate for early initiation of renal replacement therapy was 41.8%, which is 1.8 times lower than in Group I ($P<0.05$).

Detoxification in abdominal (gram-negative) sepsis. The main inducer of the systemic inflammatory response in gram-negative sepsis is endotoxin (lipopolysaccharide of the outer wall of gram-negative bacteria released when the bacterial cell is destroyed). It includes an obligate part (lipid A), a central oligosaccharide (cortex) and an optional hydrophilic O-antigen of a quite variable length, due to which the molecular mass of endotoxin ranges from 10 to 1,000 kDa. Because of the wide range of molecular size it is not possible to say beforehand how effective the convective removal of endotoxin may be with plasmapheresis or hemofiltration. The number of bacterial bodies in the intestine is an order of magnitude greater than the number of cells in the human body. It justifies the reputation of this digestive organ as an «undrained abscess» and a source of multi-organ failure [11]. Violation of the barrier-mechanical function of the mucous membrane results in the translocation of endogenous microflora and endotoxin, which can trigger a septic process even when the elements of the cell wall of an unviable microflora enter the bloodstream. Functional properties of the peritoneal cover as a component of hematoperitoneal transport are determined by the properties of various branches of the microcirculatory bed. The criterion for the permeability of histohematological barriers is the ratio of the concentration of the substance in the tissue to its concentration in the blood serum. In the dissertation thesis study by E. V. Grigoriev, (employed by the Regional Campus of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology), the results of treatment of 146 patients with abdominal sepsis were analyzed. The study was focused on hematoperitoneal transport (the content of acute inflammatory phase proteins (lactoferrin, albumin, α -2-macroglobulin, plasminogen/plasmin)). The «serum-peritoneal exudate» permeability coefficients were calculated, as well as the AMM in serum, erythrocytes, urine and peritoneal exudate [20]. First the author established that the damage to the hematoperitoneal transport of proteins in the acute phase of inflammation is one of the key factors in the development of abdominal sepsis. Local application of Perforane (the emulsion with gas transmission properties) proved effective in patients with advanced purulent peritonitis in the stage of multiple

ноз ОПН ставился на основании олигурии и роста азотистых шлаков, а диализное лечение начинали по традиционным показаниям. У 75 больных II группы проводили нефропротективную терапию, целью которой явилось восстановление клубочковой фильтрации и устранение гипоксии канальцевого эпителия. Органную перфузию потенцировали осмотически активными веществами (маннитол, 20%-й раствор глюкозы, гипертонический раствор NaCl). У больных III группы, куда вошли 55 человек, проводили раннюю диагностику ОПН по натрийурезу и экскретируемым фракциям натрия, мочевины и креатинина. У них была установлена сильная положительная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и концентрацией натрия мочи ($k=0,79$ при $p<0,05$), поэтому заместительную почечную терапию начинали при неэффективности медикаментозного лечения в течение 24 часов, что преследовало две взаимодополняющие цели — замещение (протезирование) утраченной функции почек и, одновременно, моделирование выделительной функции почек с целью сохранения функционального резерва. Последнее можно расценивать как средство профилактики острого почечного повреждения: частота анурической формы ОПН у больных III группы была достоверно ниже и составила 20,1%. У больных с неолитической формой ОПН летальный исход наблюдался в 38,9% случаев, а при развитии анурической ОПН — 59,9% случаев ($p<0,05$). Общая летальность при раннем начале заместительной почечной терапии составила 41,8%, что в 1,8 раза ниже показателя в I группе ($p<0,05$).

Детоксикация при абдоминальном (грамотрицательном) сепсисе. Основным индуктором системного воспалительного ответа при грамотрицательном сепсисе является эндотоксин — липополисахарид наружной стенки грамнегативных бактерий, который выделяется при разрушении бактериальной клетки. В его состав входит облигатная часть — липид А, центральный олигосахарид (кор) и факультативный гидрофильный О-антиген весьма вариабельной длины, за счет чего молекулярная масса эндотоксина колеблется от 10 до 1000 кДа. Широкий диапазон размера молекул не позволяет сказать заранее, насколько эффективно будет конвекционное удаление эндотоксина при плазмаферезе или гемофильтрации. Количество бактериальных тел в кишечнике на порядок превышает число клеток человеческого организма и оправдывает репутацию этого органа пищеварения как «недренированного абсцесса» и источника полиорганной недостаточности [11]. Нарушение барьерно-механической функции слизистой оболочки приводит к транслокации эндогенной микрофлоры и эндотоксина, что может запустить септический процесс даже при попадании в кровотоки элементов клеточной стенки не-

organ failure. As an addition to enteric detoxification (with intestinal decompression, enteral lavage and enterosorption), intraperitoneal perfusion of Perftorane increases the sanitizing effect of surgery and reduces the need for repeated sanitization of the abdominal cavity by 44.4%. Localization of the primary focus of bacterial infection in the urinary tract contributes to an early involvement of the kidneys in the pathological process, due to which the development of multi-organ failure in urosepsis is characterized by a colossal mortality (up to 80–90%). The study [21] was focused on the treatment of patients with purulent-inflammatory urological diseases. The early use of HDF before the development of anuric stage in the ARF prevented the development of irreversible polyorganic lesions in 87.0% patients with severe urosepsis, reduced the number of hemodialysis per patient to 1–2 sessions (in the control group 5–12 sessions), reduced the mortality rate in comparison with of the control group by 25.8% ($P<0.05$). With the early dialysis /HDF (when signs of acute renal failure have not yet developed), «extrarenal indications» for detoxification are implied. This concept is not quite accurate but it may found in many Russian and foreign sources of recent years. Indeed, a preemptive removal of mediators of a systemic inflammatory response can prevent or inhibit the development of multiple organ failure, which is in good agreement with the «cytokine» theory of sepsis. In recent years, Russian resuscitators have been capable to selectively bind endotoxin circulating in the bloodstream. Most positive result was achieved when the cascade of mediator reactions was terminated early — at the stage of endotoxemia, when the process had not yet gone out of control. Our own studies revealed clinical benefits from the early use of selective lipopolysaccharide sorbents in patients with endotoxemia and septic shock [22]. Early diagnosis of sepsis included the mandatory determination of procalcitonin in all patients, which made it possible to clarify the bacterial origin of the systemic inflammatory response. LAL test is commonly performed to identify endotoxemia. The level of endotoxemia above 2.0 EU/ml with a clinical picture of a systemic inflammatory response in the absence of unsanitary foci of infection is considered as a recommendation for a hemosorption. In patients without a detailed picture of the multiple organ failure (MOF), lipopolysaccharide sorption results in immediate clinical and laboratory effects (the improvement of central (based on the data of transpulmonary thermodilution) and peripheral hemodynamics, reduction of endotoxin load, reduction of the LII and fever). The dose of cardiotoxic support is significantly reduced, in some cases the content of extravascular water in the lungs decreases, which improves arterial oxygenation [23]. The data obtained by monitoring the vollemic status by the thermodilution method correlates with the re-

жизнеспособной микрофлоры. Функциональные свойства брюшинного покрова как компонента гематоперитонеального транспорта определяются свойствами различных отделов микроциркуляторного русла. Критерием проницаемости гистогематических барьеров служат соотношения концентрации данного вещества в ткани и его концентрации в сыворотке крови. В диссертационном исследовании сотрудника филиала НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Григорьева Е. В. проанализированы результаты лечения 146 больных абдоминальным сепсисом, у которых изучалось состояние гематоперитонеального транспорта по содержанию белков острой фазы воспаления (лактоферрин, альбумин, α -2-макроглобулин, плазминоген/плазмин) с расчетом коэффициентов проницаемости «сыворотка крови — перитонеальный экссудат», а также по МСМ в сыворотке крови, эритроцитах, моче и перитонеальном экссудате [20]. Автором впервые установлено, что повреждение гематоперитонеального транспорта белков острой фазы воспаления является одним из ведущих факторов в развитии абдоминального сепсиса. Местное применение перфторана — эмульсии с газотранспортными свойствами — оказалось эффективным у больных с распространенным гнойным перитонитом в стадии полиорганной недостаточности. Как дополнение к энтеральной детоксикации, включающей декомпрессию кишечника, энтеральный лаваж и энтеросорбцию, внутрибрюшинная перфузия перфторана повышает санирующий эффект оперативного вмешательства и позволяет снизить необходимость в повторных санациях брюшной полости на 44,4%. Локализация первичного очага бактериальной инфекции в мочевыводящих путях способствует раннему вовлечению в патологический процесс почек, за счет чего развитие полиорганной недостаточности при уросепсисе характеризуется колоссальной летальностью — до 80-90%. Исследование [21] посвящено лечению больных гнойно-воспалительными урологическими заболеваниями. Раннее применение ГДФ до развития анурической стадии ОПН позволило предупредить развитие необратимых полиорганных поражений у 87,0% больных тяжелым уросепсисом, уменьшить количество гемодиализов на одного больного до 1–2 сеансов (в контрольной группе — 5–12 сеансов), снизить летальность по сравнению с контрольной группой на 25,8% ($p < 0,05$). При раннем выполнении диализа/ГДФ, когда еще не развились признаки ОПН, говорят о «внепочечных показаниях» к детоксикации, это не совсем точное понятие широко встречается в отечественных и зарубежных источниках последних лет. Действительно, упреждающее удаление медиаторов системного воспалительного ответа может предотвратить или сдержать развитие полиорганной

sults of non-invasive measurements of water sectors in our early studies. A number of patients failed to achieve a clinically significant effect due to the late sorption, when endotoxemia goes to the background, while the triggered mediator cascade becomes most important. The increasing intoxication and the progression of MOF in these patients served as an indication for HVHF. Unfortunately, the high cost of lipopolysaccharide sorbents and the lack of the possibility for objective laboratory control of endotoxemia still make selective hemosorption a very complicated task for the vast majority of Russian health facilities. Activation of the mediator cascade during sepsis damages the endothelium and causes significant microcirculatory disorders that precede hemodynamic disorders: an increase and then a decrease in cardiac output, a decrease in peripheral vascular resistance, an increase in endothelial permeability, pulmonary hypertension, redistribution of organ blood flow, and a decrease in myocardial contractility. The result of pathophysiological effects realized at the microcirculatory level is that in a significant cohort of patients the infection is complicated by the development of sepsis (accompanied by MOF according to SEPSIS-3 classification) and septic shock, which both are considered as the main causes of death in Intensive Care Units (ICU). Treatment of abdominal sepsis involves surgical sanitation of the infectious focus and antimicrobial therapy, but intensive treatment should be supplemented with extracorporeal detoxification methods to restore tissue perfusion. The study of microcirculation in critically ill patients has long been of interest to researchers. A method for video microscopy of sublingual microvessels has been developed, which enables tracking the dynamics of microcirculatory disorders near the patient's bed, including in response to the therapeutic effect. The connection of revealed circulatory disturbances in sublingual microvessels with blood flow through the mesenteric vessels was proved, and these disorders correlate with the severity of the state of patients with sepsis. Even more accurate information is provided by the method of spectral-polarization analysis of images, which allows visualization of capillary perfusion. A number of studies confirm the possibility of evaluating the organ blood flow based on data obtained by studying the microcirculation of peripheral tissues using laser Doppler flowmetry. For example, A. A. Kosovskikh and Yu. A. Churlyayev (the Regional Campus of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology) analyzed changes in the functional state of the capillary bed of the skin with diffuse purulent peritonitis complicated by abdominal sepsis, with a quantitative assessment of the level of perfusion [24]. The authors showed that disorders of the microcirculation of the skin correlate with changes in the mean value of the microcirculation parameter of the small intestine wall. The thesis

недостаточности, что удачно согласуется с «цитокиновой» теорией сепсиса. В последние годы у российских реаниматологов появилась возможность избирательно связывать эндотоксин, циркулирующий в кровеносном русле. Положительного результата можно добиться, если оборвать каскад медиаторных реакций в самом начале, на этапе эндотоксинемии, когда процесс еще не принял неуправляемый характер. В научно-исследовательской работе Хорошилова С. Е. и Никулина А. В. обобщен собственный опыт применения селективных сорбентов липополисахарида у больных с эндотоксинемией и септическим шоком [22]. Ранняя диагностика сепсиса предусматривала обязательное определение прокальцитонина у всех больных, что позволяло уточнить бактериальное происхождение системного воспалительного ответа. Для выявления эндотоксинемии проводился LAL-тест. Показанием для проведения гемосорбции мы считаем уровень эндотоксинемии выше 2,0 EU/ml с клинической картиной системного воспалительного ответа при отсутствии несанированных очагов инфекции. У больных без развернутой картины ПОН сорбция липополисахарида приводит к непосредственным клиническим и лабораторным эффектам — улучшению центральной (данные транспульмональной термодилуции) и периферической гемодинамики, уменьшению эндотоксиновой нагрузки, снижению ЛИИ и лихорадки. Значимо сокращается доза кардиотонической поддержки, в ряде случаев снижается содержание внесосудистой воды в легких, за счет чего улучшается артериальная оксигенация [23]. Данные, полученные при мониторинговании волемического статуса термодилуционным методом, соотносятся с результатами неинвазивного измерения водных секторов в наших ранних исследованиях. У ряда больных не удалось достичь клинически значимого эффекта ввиду позднего выполнения сорбции, когда эндотоксинемия уходит на второй план, а ведущее значение приобретает запущенный медиаторный каскад. Рост интоксикации и прогрессирование ПОН у этих больных служили показанием для ВОГФ. К сожалению, высокая стоимость сорбентов липополисахарида и отсутствие возможности объективного лабораторного контроля эндотоксинемии пока делают очень сложной селективную гемосорбцию для подавляющего большинства отечественных ЛПУ.

Активация медиаторного каскада при сепсисе приводит к повреждению эндотелия и значимым нарушениям микроциркуляции, которые предшествуют гемодинамическим расстройствам: увеличению, а затем и снижению сердечного выброса, снижению периферического сосудистого сопротивления, повышению проницаемости эндотелия, легочной гипертензии, перераспреде-

by D. L. Shukevich on «Extended replacement renal therapy for abdominal sepsis» was based on the analysis of the dynamics of endogenous intoxication, hypoxia and multiple organ failure (both with the generally accepted intensive treatment and with its complementation by hemofiltration). Objective criteria for the early initiation of prolonged renal replacement therapy with abdominal sepsis were for the first time substantiated, developed and implemented in practice to fulfil at the maximum level the organoprotective effect of the therapy: the prevention of the development and progression of multiple organ failure [6].

The data obtained in the thesis by E. S. Bazhina, an employee of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, confirmed the pronounced disorders of tissue perfusion with abdominal sepsis [25]. They are characterized by a decrease in the linear and volume velocities of the blood flow dependent on the severity of patients. This, together with the analysis of the spectral characteristics of the Doppler, confirms the development of arteriolo-venular shunting in septic shock. It was shown that one of the mechanisms of the positive effect of efferent treatment is the improvement of tissue perfusion, which can be used both as a target of therapeutic effect, and as a control of the treatment efficacy. In order to control the effectiveness of treatment, it was suggested to evaluate tissue perfusion by ultrasound dopplerography. It is an easy method to use at the patient's bed, with quick results that do not require expensive consumables. The degree of separation between macro- and microcirculation determines the possibility of tissue perfusion restoration using efferent treatment methods, such as selective hemosorption of endotoxin or «non-selective» hemodiafiltration.

Renal replacement therapy in patients with cardiovascular diseases. In addition to injury and infection, SIR can be induced by artificial circulation (IC): the contact elements, the coagulating blood system and the complement contact the surface of foreign materials and oxygen in the oxygenator. The postoperative MOF remains the most common cause of patients dying after surgical interventions, which prompted G. P. Plotnikov to study this problem in detail [26]. The analysis of extensive clinical material (1.129 case histories) was performed retrospectively. The prospective study involved 220 patients operated under IC conditions for coronary artery disease and acquired heart defects. The author established non-laboratory events and factors with a high prognostic significance (52–71%) leading to the development of MOF in the postoperative period, namely: multifocal vascular lesion, the IC duration > 150 min, the operation duration > 300 min, the severity of condition upon admission to resuscitation on the APACHE II scale > 18 points; blood loss > 10 ml/kg

нию органного кровотока и снижению сократительной способности миокарда. Патофизиологические эффекты, реализуемые на микроциркуляторном уровне, ведут к тому, что у значительной части больных сепсис осложняется развитием септического шока и полиорганной недостаточности, которая является основной причиной гибели этих больных. Лечение абдоминального сепсиса предусматривает хирургическую санацию инфекционного очага и антимикробную терапию, однако интенсивное лечение должно дополняться методами экстракорпоральной детоксикации с целью восстановления тканевой перфузии. Изучение микроциркуляции у критически тяжелых больных давно привлекает внимание исследователей. Разработан метод видеомикроскопии подъязычных микрососудов, позволяющий у постели больного отслеживать динамику микроциркуляторных нарушений, в том числе в ответ на лечебное воздействие. Доказана связь выявляемых нарушений кровообращения в сублингвальных микрососудах с кровотоком по брыжеечным сосудам, причем эти нарушения коррелируют с тяжестью состояния больных с сепсисом. Еще более точную информацию предоставляет метод спектрально-поляризационного анализа изображений, позволяющий визуализировать капиллярную перфузию. Ряд исследований подтверждают возможность оценки органного кровотока на основе данных, полученных при изучении микроциркуляции периферических тканей методом лазерной доплеровской флоуметрии. Так, в работе сотрудников филиала НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского А. А. Косовских и Ю. А. Чурляева проведен анализ изменений функционального состояния капиллярного русла кожи при разлитом гнойном перитоните, осложненным абдоминальным сепсисом, с количественной оценкой уровня перфузии [24]. Авторами было показано, что нарушения микроциркуляции кожи коррелируют с изменениями среднего значения параметра микроциркуляции стенки тонкой кишки. В диссертации Шукевича Д. Л. «Продленная заместительная почечная терапия при абдоминальном сепсисе» на основании анализа динамики эндогенной интоксикации, гипоксии и полиорганной недостаточности как на фоне общепринятого интенсивного лечения, так и с его дополнением гемофильтрацией, впервые теоретически обоснованы, разработаны и практически реализованы объективные критерии раннего начала продленной заместительной почечной терапии при абдоминальном сепсисе, применение которых позволяет максимально реализовать ее органопротективный эффект — предупреждение развития и прогрессирования полиорганной недостаточности [6].

Данные, полученные в диссертационном исследовании сотрудника НИИ общей реанимато-

and hemotransfusion >2 doses of donor erythrocyte mass and plasma. These events and factors registered enable the start of preventive organ replacement therapy without waiting for laboratory markers of dysfunction in organs and systems to manifest. The hydrodynamic status determined by the method of transpulmonary thermodilution (an increase in EVLWI>8.0, PVPI>3.5 with GEDVI<700 ml/m²) is a pathogenetic justification for the early onset of permanent venous-venous hemofiltration, which makes it possible to level out the manifestations of acute lung damage, renal failure, metabolic disorders and prevent the transformation of organ dysfunction into the failure in more than 70% of cases. Incidentally, substitutive renal therapy can be performed directly during the IC, which in a number of cases can prevent the development of postoperative ARF or the progression of CKD in patients with pre-existing chronic kidney disease [27].

High mortality in patients with myocardial infarction is associated with the development of cardiogenic shock. The prolonged and significant hypoperfusion with cardiogenic shock followed by the restored peripheral circulation causes the release of inflammatory mediators into the systemic circulation and the development of MOF. In patients with cardiogenic shock emergency angioplasty is a life-saving operation. To prevent MOF an early (within 12 hours after revascularization) use of extended hemofiltration is an option; it may significantly reduce the dose of cardiotoxic support, reduce the manifestations of acute lung damage and the clinical manifestations of a systemic inflammatory response [28]. This is a promising field of using extracorporeal detoxification, which requires further study.

Replacement treatment of acute liver failure.

The high prevalence of viral hepatitis, the hepatotoxic effect of many medications and the extensive surgical interventions on the liver are the main factors in the development of acute hepatic failure (AHF). The problem of treating a fulminant course is particularly urgent as the life of patients is limited to a few days. As a rule, AHF is not a monoorganic disease. It joins in as a component of multiple organ failure and significantly worsens the prognosis. Being the main «metabolic reactor» of the body, the liver has not only a large functional reserve, but also good regenerative capabilities. However, the liver regeneration through hypertrophy and hyperplasia of hepatocytes is relatively slow. Lethal outcomes may be prevented by temporary prosthetics of the liver detoxification function in the duration while its function is being restored. The detoxification methods described above prove to be ineffective due to the fact that in AHF both hydrophilic and hydrophobic ETSs accumulate in the course of the treatment. The latter are connected with plasma proteins and cause the depletion of the binding capacity of albumin. Increasing encephalopathy

логии им. В. А. Неговского Е. С. Бажиной, подтверждают наличие выраженных расстройств тканевой перфузии при абдоминальном сепсисе [25]. Они характеризуются снижением показателей линейной и объемной скоростей кровотока соответственно тяжести состояния больных, что в совокупности с анализом спектральных характеристик доплерограмм подтверждает положение о развитии артериоло-венулярного шунтирования при септическом шоке. Показано, что одним из механизмов положительного воздействия эфферентного лечения является улучшение тканевой перфузии, которую можно использовать как в качестве мишени лечебного воздействия, так и в качестве контроля эффективности лечения. С целью контроля эффективности лечения предложена оценка тканевой перфузии путем ультразвуковой доплерографии — простой в применении, проводимый у постели больного метод с быстрым получением результатов, не требующей дорогостоящих расходных материалов. Степень разобщения между макро- и микроциркуляцией определяет возможность восстановления тканевой перфузии при использовании эфферентных методов лечения, таких как селективная гемосорбция эндотоксина или «неселективная» гемодиализация.

Заместительная почечная терапия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Помимо травмы и инфекции, провоцировать СВО может искусственное кровообращение (ИК), при котором происходит контакт форменных элементов, свертывающей системы крови и комплемента с поверхностью чужеродных материалов и кислородом в оксигенаторе. Послеоперационная ПОН остается наиболее частой причиной смерти больных после хирургических вмешательств, что побудило Г. П. Плотникова детально изучить эту проблему [26]. Ретроспективно проведен анализ обширного клинического материала (1129 историй болезни). В проспективное исследование вошло 220 больных, оперированных в условиях ИК по поводу ИБС и приобретенных пороков сердца. Автором установлены внелабораторные события и факторы, с высокой прогностической значимостью (52–71%) приводящие к развитию ПОН в послеоперационном периоде, а именно: мультифокальное сосудистое поражение, длительность ИК >150 мин, продолжительность операции >300 мин, тяжесть состояния при поступлении в реанимацию по шкале APACHE II >18 баллов; кровопотеря >10 мл/кг и гемотрансфузия >2 доз донорской эритроцитарной массы и плазмы. Регистрация этих событий и факторов позволяет начинать превентивную органозаместительную терапию, не ожидая появления лабораторных маркеров дисфункций по органам и системам. Гидродинамический статус, определяемый методом транспульмональной термодилуции (повышение EVLWI >8,0,

is determined by the accumulation of neurotoxins (ammonia, methyl mercaptans), the synthesis of false neurotransmitters from aromatic amino acids and enhanced GABAergic transmission of nerve impulses in the brain; the disrupted liver metabolism of nitric oxide results in vasodilation and slowing down of the glomerular filtration rate, which together determines a clinical picture. Albumin dialysis developed and implemented in clinical practice in the 1990s of the last century, gives a solution to the problem of removing both hydrophilic and hydrophobic toxins due to a combination of sorption removal of toxins and diffusion mass transfer.

In the thesis by A.V. Nikulin the results of the treatment of 52 patients and those affected with AHF were analyzed [29]. The concentrations of bilirubin and creatinine in the blood plasma of patients and in the solution of donor albumin were studied. The transport ability of albumin was also calculated. When calculating the kinetic model of albumin dialysis, the maximum clearance for unconjugated bilirubin at low blood flow rates and albumin flow was revealed. With a significant predominance of the conjugated fraction of bilirubin, the maximum removal of ETSs is mediated by high flows of blood, albumin and dialysis solution. During albumin dialysis an increase in the binding reserve and effective concentration of serum albumin was observed on average by 27%, which indicates an improvement in its transport properties. Direct clinical effects of detoxification were shown as follows: a decrease in encephalopathy, stabilization of hemodynamics, an increase in diuresis. The best results were found in patients with a slow increase in the postdialysis level of bilirubin. At the same time the loss of the detoxification capacity of the liver was prevalent, while the protein-synthetic and disintoxication functions were relatively preserved. Mortality in these patients was 41%, which was significantly higher compared to the comparison group where there was no extracorporeal treatment. Temporary elimination of intoxication as a result of albumin dialysis stabilizes the function of the remaining hepatic tissue (a «bridge» to regeneration or transplantation). The persistence of the treatment results depends on the possibility of restoring the liver function, as well as the safety of functions of other organs and systems. The persistence of the laboratory effect of DT (a slow rate of recovery of the pre-dialysis level of bilirubin) may indicate a more favourable outcome of the disease. Rapid recovery of the initial level of hyperbilirubinemia was observed in the case of hepatodepression (the loss of all liver functions in MOF). In these cases, the effect of albumin dialysis was insufficient and unstable, while the 28-day mortality was 80%.

Detoxification in pancreatic necrosis. Endogenous intoxication is the main cause of death in pancreatic necrosis (a severe disease that continues

PVPI>3,5 при GEDVI≤700 мл/м²), является патогенетическим обоснованием раннего начала постоянной вено-венозной гемофильтрации, что позволяет нивелировать проявления острого повреждения легких, почечной недостаточности, метаболические расстройства и предотвратить трансформацию органных дисфункций в недостаточность более чем в 70% случаев. Кстати, заместительная почечная терапия может выполняться непосредственно во время ИК, что в ряде случаев позволяет предотвратить развитие послеоперационной ОПН или прогрессирование ХПН у больных с предрасполагающей хронической болезнью почек [27].

Высокая летальность у больных инфарктом миокарда связана с развитием кардиогенного шока. Длительная и значимая гипоперфузия при кардиогенном шоке с последующим восстановлением периферического кровообращения приводит к выбросу в системный кровоток медиаторов воспаления и развитию ПОН. При кардиогенном шоке выполнение экстренной ангиопластики является жизненно спасающей операцией. Для предотвращения ПОН возможно раннее (в течение 12 ч после ревазуляризации) применение продленной гемофильтрации, которая позволяет значимо снизить дозу кардиотонической поддержки, уменьшить проявления острого повреждения легких и клинические проявления системного воспалительного ответа [28]. Это перспективная область применения экстракорпоральной детоксикации, требующая дальнейшего изучения.

Заместительное лечение острой печеночной недостаточности. Высокая распространенность вирусных гепатитов, гепатотоксическое действие многих лекарственных средств, выполнение расширенных оперативных вмешательств на печени определяют являются основными факторами развития острой печеночной недостаточности (ОПечН). Проблема лечения ОПечН молниеносного течения особенно актуальна, так как жизнь пациентов ограничена несколькими днями. Как правило, ОПечН не является моноорганным заболеванием, ее присоединение как компонента полиорганной недостаточности значительно ухудшает прогноз. Как основной «метаболический реактор» организма, печень обладает не только большим функциональным резервом, но и хорошими регенераторными возможностями, однако регенерация печени за счет гипертрофии и гиперплазии гепатоцитов происходит относительно медленно. Предотвратить летальный исход позволяет временное протезирование детоксикационной функции печени на тот период, пока не восстановятся ее функциональные возможности. Описанные выше методы детоксикации оказываются малоэффективными в связи с тем, что при ОПечН накапливаются не

to take the lives of the population), despite the improvements in surgical techniques and modern approaches to intensive care.

Enzyme toxemia (specific for pancreatic necrosis) is one of the major aspects of endogenous intoxication. It causes the development of severe organ damage and disruption of vital functions of the body in the first week from a clinical manifestation. The failure of biological barriers at an early stage of the disease development results in activated pancreatic enzymes entering the systemic circulation. Lungs are the first target organ for the factors of pancreatic aggression. Enzymes of the pancreas that enter the bloodstream through the chest lymphatic duct primarily damage the pulmonary microcirculation system, therefore acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicates the course of pancreonecrosis in 30–35% of cases and significantly aggravates the course of the disease. The damaging potential of enzyme toxemia may be reduced by the method of plasmapheresis. In the work [30] it was shown that plasmapheresis is an effective method of eliminating pancreatic enzymes from systemic blood flow in the enzymatic phase of pancreatonecrosis. The method applied with an average volume of plasma substitution of 47.5% allows the reduction of the level of pancreatic α -amylase by 38.2%, the level of lipase by 36.4%. The frequency of development and the severity of ARDS grow with the increase in the period from the onset of the disease to plasmapheresis. Plasmapheresis in the enzymatic phase of the disease started within 48 hours from the onset of pancreatic necrosis, can prevent clinically significant damage to lungs. The use of plasmapheresis in intensive therapy started from Day 3 after the manifestation of the disease, enables the reduction of the frequency of ARDS by 23.5%. In general, the reduction of enzyme toxemia reduces a 14-day mortality by 11.7% and the duration of patients' stay in the department of resuscitation by 2 days.

Conclusion

When writing this review we aimed to demonstrate the scientific developments of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology in solving the problem of endogenous intoxication. In our opinion, there are no ineffective methods of treatment. There will be far fewer clinical failures if the therapeutic efforts in ICU are employed «in a right time», technologically correct manner strictly tied to medical indications. We are constantly aware of new pathophysiological mechanisms of endogenous intoxication. Based on the acquired knowledge and modern medical technology, we are revising traditional approaches to detoxification and are developing new areas of research. All above certainly warrants the continuation of a scientific searching.

только гидрофильные, но и гидрофобные ЭТС. Последние находятся в связи с белками плазмы и приводят к исчерпанию резерва связывающей способности альбумина. Накопление нейротоксинов — аммиака, метил-меркаптанов, синтез ложных нейротрансмиттеров из ароматических аминокислот и усиленная ГАМК-ергическая передача нервных импульсов в головном мозге определяют нарастающую энцефалопатию, а нарушение печеночного метаболизма оксида азота приводит к вазодилатации и замедлению скорости клубочковой фильтрации, что в совокупности и определяет клиническую картину ОПечН. Альбуминовый диализ, разработанный и внедренный в клиническую практику в 90-х годах прошлого столетия, позволяет решить проблему удаления как гидрофильных, так и гидрофобных токсинов благодаря сочетанию сорбционного удаления токсинов и диффузионного массопереноса. В диссертационной работе А. В. Никулина проанализированы результаты лечения 52 больных и пострадавших с ОПечН [29]. Изучалась концентрация билирубина, креатинина в плазме крови больных и растворе донорского альбумина, также рассчитывали показатели транспортной способности альбумина. При расчете кинетической модели альбуминового диализа выявлен максимальный клиренс по неконъюгированному билирубину при малых скоростях крови и потока альбумина. При значительном преобладании конъюгированной фракции билирубина альбуминовый диализ максимальное удаление ЭТС идет с высокими потоками крови, альбумина и диализирующего раствора. Во время альбуминового диализа отмечен рост резерва связывания и эффективной концентрации сывороточного альбумина в среднем на 27%, что говорит об улучшении его транспортных свойств. Показаны непосредственные клинические эффекты детоксикации — уменьшение энцефалопатии, стабилизация гемодинамики, рост диуреза. Наилучшие результаты лечения оказались у больных с медленным ростом постдиализного уровня билирубина. При этом ведущий характер имело выпадение детоксикационной способности печени, а белковосинтетическая и дезинтоксикационная функции оказались относительно сохранными. Летальность у этих больных составила 41%, что достоверно ниже по сравнению с группой, в которой экстракорпоральное лечение не проводилось. Временное устранение интоксикации в результате проведения альбуминового диализа приводит к стабилизации функции оставшейся печеночной ткани («мост» к регенерации или трансплантации). Стойкость результатов лечения зависит от возможности восстановления функции печени, а также сохранности функций других органов и систем. Стойкость лаборатор-

ного эффекта АлД — медленный темп восстановления преддиализного уровня билирубина — позволяет судить о более благоприятном исходе заболевания. Быстрое восстановление исходного уровня гипербилирубинемии наблюдалось в случае гепатодепрессии — выпадения всех функций печени в составе полиорганной недостаточности. В том случае эффект альбуминового диализа оказывался недостаточным и нестойким, а 28-дневная летальность составила 80%.

Детоксикация при панкреонекрозе. Эндогенная интоксикация является основной причиной летальности при панкреонекрозе — тяжелейшем заболевании, продолжающем уносить жизнь трудоспособного населения, несмотря на совершенствование хирургической техники и современные подходы интенсивного лечения.

Одним из ведущих компонентов эндогенной интоксикации является специфичная для панкреонекроза ферментная токсемия, обуславливающая развитие тяжелого органного повреждения и нарушение витальных функций организма в первую неделю от клинической манифестации. Результатом несостоятельности биологических барьеров на ранней стадии развития заболевания является попадание в системный кровоток активированных панкреатических энзимов. Первым органом-мишенью для факторов панкреатической агрессии становятся легкие. Ферменты поджелудочной железы, поступающие в кровь через грудной лимфатический проток, повреждают прежде всего систему легочной микроциркуляции, поэтому острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) осложняет течение панкреонекроза в 30–35% случаев и существенно отягощает течение заболевания. Снижение повреждающего потенциала ферментной токсемии достижимо методом плазмафереза. В работе [30] показано, что плазмаферез является эффективным методом элиминации ферментов поджелудочной железы из системного кровотока в ферментативной фазе панкреонекроза. Его применение с средним объемом плазмозамещения 47,5% позволяет снизить уровень панкреатической α -амилазы на 38,2%, липазы — на 36,4%. При этом частота развития и тяжесть ОРДС возрастает по мере увеличения срока от начала заболевания до проведения плазмафереза. Плазмаферез в ферментативной фазе заболевания, начатый в срок 48 ч от начала панкреонекроза, позволяет предотвратить клинически значимое повреждение легких. Применение плазмафереза в составе интенсивной терапии, начатой с третьих суток от манифестации заболевания, позволяет снизить частоту ОРДС на 23,5%. В целом, купирование ферментной токсемии приводит к снижению 14-ти дневной летальности на 11,7%, сроков пребывания больных в отделении реаниматологии — на 2 суток.

Заключение

При написании данного обзора мы стремились к обобщенному описанию научных разработок НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского в направлении решения проблемы эндогенной интоксикации. По нашему убеждению, неэффективных методов лечения не бывает. Клинических неудач станет значительно меньше, если ле-

чебное воздействие будет применять своевременно, методически правильно и строго по показаниям. Постоянно осознаются новые патофизиологические механизмы эндогенной интоксикации. На основе полученных знаний и современных медицинских технологий идет пересмотр традиционных подходов к детоксикации и разработка новых направлений нашей деятельности. Научный поиск безусловно будет продолжен и дальше.

Литература

1. Мороз В.В. Реаниматология – новый этап в медицине. *Вестник РАМН*. 1997; 10: 6-10.
2. Карандин В.И., Рожков А.Г., Царев М.И., Нагаев Р.М., Тихонов П.А. Оценка тяжести хирургического эндотоксикоза. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 49-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-5-49
3. Головецкий И.Я., Мороз В.В., Бирюкова Л.С., Козинец Г.И., Попова О.В. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у больных с тяжелыми формами интоксикации. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5-6): 75-79. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-75-79
4. Шукевич Д.Л., Переделкин Д.К., Григорьев Е.В., Разумов А.С., Чурляев Ю.А., Шукевич Л.Е. Продолжительная заместительная почечная терапия при тяжелом акушерском сепсисе. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 21-24. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-2-21
5. Лянгузов А.В., Колотилов Л.В., Загоскина Т.П. Рабдомиолиз у больных гемобластозами в процессе интенсивной химиотерапии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (4): 60-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-4-60
6. Божьев А.А., Постников А.А., Теребов С.Д., Хорошилов С.Е. Трансфузионная помощь на догоспитальном этапе и при чрезвычайных ситуациях. М.: Московский государственный университет печати; 2008: 110.
7. Андриянова О.И., Манеров Ф.К., Чурляев Ю.А., Хамин И.Г. Причины и лечение острой почечной недостаточности у детей. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (4): 70-75. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-4-70-75
8. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract. The «undrained abscess» of multiple organ failure. *Ann. Surg.* 1993; 218 (2): 111-119. DOI: 10.1097/0000658-199308000-00001. PMID: 8342990
9. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Ильченко А.М., Никулин А.В., Смирнова С.Г., Павлов Р.Е., Колесник А.В. Высокообъемная гемодиализация у пострадавшей с массивным размождением мягких тканей при тяжелой сочетанной травме. *Рос. мед. журнал*. 2010; 6: 51-53.
10. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Ильченко А.М., Никулин А.В., Смирнова С.Г., Павлов Р.Е. Экстракорпоральная детоксикация у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 16-19. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-5-16
11. Шевцова О.М., Шатовалова Н.В., Свиридова Т.Н., Струк Ю.В. Активная детоксикация в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 37-42. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-37
12. Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А., Макаров Н.А., Частов В.П., Мухин А.С., Петрова Л.А., Герасимова Е.Б. Комплексная детоксикация у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4/1): 71-74.
13. Ronco C., Piccini P., Rosner M. (eds.). Endotoxemia and endotoxin shock: disease, diagnosis, and therapy. Basel: Karger Publishers; 2010; 129.
14. Золотокрылина Е.С., Мороз В.В., Гридчик И.Е., Хандажапов Э.Д. Динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у больных с распространенным перитонитом. *Анестезиология и реаниматология*. 2001; 6: 34-39. PMID: 11855059
15. Рожков А.Г., Карандин В.И., Царев М.И., Нагаев Р.М., Макишанцев А.Ю. Депонирование жидкости и токсинов при тяжелых хирургических эндотоксикозах. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 33-38. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-1-33
16. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В., Жевлакова Ю.А., Кравцова А.С., Агаджанян К.В. Некоторые аспекты формирования системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 56-59. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-1-56
17. Яковлева И.И., Тимохов В.С., Лялик Г.В., Пестряков Е.В., Мороз В.В., Муравьев О.Б., Сергеев А.Ю. Высокообъемная гемодиализация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNF-6. *Анестезиология и реаниматология*. 2001; 2: 46-48. PMID: 11494901
18. Павлов Р.Е., Хорошилов С.Е., Смирнова С.Г., Ильченко А.М., Жолтиский А.В. Экстракорпоральная коррекция водно-секторальных нарушений при сепсисе, осложненном острой почечной недостаточностью. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2007; 4: 7-12.

References

1. Moroz V.V. Reanimatology: a new stage in medicine. *Vestnik RAMN*. 1997; 10: 6-10. [In Russ.]
2. Karandin V.I., Rozhkov A.G., Tsarev M.I., Nagayev R.M., Tikhonov P.A. Evaluation of the severity of surgical endotoxemia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2009; 5 (5): 49-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-5-49. [In Russ., In Engl.]
3. Golovetsky I.Ya., Moroz V.V., Biryukova L.S., Kozinets G.I., Popova O.V. Electrophoretic mobility of red blood cells in patients with severe forms of intoxication. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2007; 3 (6): 75-79. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-75-79. [In Russ., In Engl.]
4. Shukevich D.L., Peredelkin D.K., Grigoryev Y.V., Razumov A.S., Churlyayev Y.A., Shukevich L.E. Continuous renal replacement therapy for severe obstetric sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (2): 21-24. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-2-21. [In Russ., In Engl.]
5. Lyanguzov A.V., Kolotilov L.V., Zagoskina T.P. Rhabdomyolysis in patients with hemoblastoses during intensive chemotherapy. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2009; 5 (4): 60-65. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-4-60. [In Russ., In Engl.]
6. Bozhyev A.A., Postnikov A.A., Terebov S.D., Khoroshilov S.E. Transfusion care at prehospital and emergency situations. Moscow: Moskovsky Gosudarstvennyi Universitet Pechati; 2008: 110. [In Russ.]
7. Andriyanova O.I., Manerov F.K., Churlyayev Y.A., Khamin I.G. Causes and treatment of acute renal failure in children. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2007; 3 (4): 70-75. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-4-70-75. [In Russ., In Engl.]
8. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract. The «undrained abscess» of multiple organ failure. *Ann. Surg.* 1993; 218 (2): 111-119. DOI: 10.1097/0000658-199308000-00001. PMID: 8342990
9. Khoroshilov S.E., Karpun N.A., Ilchenko A.M., Nikulin A.V., Smirnova S.G., Pavlov R.E., Kolesnik A.V. High volume hemodiafiltration in a patient with massive crushing of soft tissues in severe combined trauma. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2010; 6: 51-53. [In Russ.]
10. Khoroshilov S.Y., Karpun N.A., Ilchenko A.M., Nikulin A.V., Smirnova S.G., Pavlov R.Y. Extracorporeal detoxification in victims with severe concomitant injury. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2009; 5 (5): 16-19. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-5-16. [In Russ., In Engl.]
11. Shevtsova O.M., Shapovalova N.V., Sviridova T.N., Struk Yu.V. Active detoxification in the treatment of abdominal sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2009; 5 (1): 37-42. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-37. [In Russ., In Engl.]
12. Veksler N.Yu., Boyarinov G.A., Makarov N.A., Chastov V.P., Mukhin A.S., Petrova L.A., Gerasimova E.B. Comprehensive detoxification in patients with pyoinflammatory diseases of abdominal organs. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2006; 2 (4/1): 71-74. [In Russ., In Engl.]
13. Ronco C., Piccini P., Rosner M. (eds.). Endotoxemia and endotoxin shock: disease, diagnosis, and therapy. Basel: Karger Publishers; 2010; 129.
14. Zolotokrylina E.S., Moroz V.V., Gridchik I.E., Khandazhapov E.D. Dynamics of indicators of blood coagulation and fibrinolysis in patients with diffuse peritonitis. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2001; 6: 34-39. PMID: 11855059. [In Russ.]
15. Rozhkov A.G., Karandin V.I., Tsarev M.I., Nagayev R.M., Makshantsev A.Y. Deposition of fluid and toxins in severe surgical endotoxemia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (1): 33-38. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-1-33. [In Russ., In Engl.]
16. Ustyantseva I.M., Khokhlova O.I., Petukhova O.V., Zhevlaikova Y.A., Kravtsova A.S., Agadzhanyan K.V. Some aspects of formation of a systemic inflammatory response in critically ill patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (1): 56-59. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-1-56. [In Russ., In Engl.]
17. Yakovleva I.I., Timokhov V.S., Lyalikova G.V., Pestryakov E.V., Moroz V.V., Muravyev O.B., Sergeev A.Yu. High-volume hemodiafiltration in

Reviews

19. Павлов Р.Е., Яковлева И.И. Водно-секторальные нарушения: патогенез, диагностика, экстракорпоральная коррекция. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 4: 81-85. PMID: 17929496
 20. Григорьев Е.В., Чурылаев Ю.А. Дифференцированная интенсивная терапия распространенного перитонита и абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (3): 36-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-3-36-40
 21. Коган М.И., Ушакова Н.Д. Принципы применения экстракорпоральных методов лечения у больных осложненными инфекциями верхних мочевыводящих путей. *Дальневосточный мед. журнал*. 2002; 2: 9-10.
 22. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Сорбционная терапия септического шока. Отчет о НИР. М.: НИИОР РАМН; 2011: 17.
 23. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83-87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83
 24. Косовских А.А., Чурылаев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Вартамян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18
 25. Бажина Е.С., Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Влияние экстракорпоральной детоксикации на тканевую перфузию при септическом шоке. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (5): 65-67. PMID: 26852583
 26. Барбараш Л.С., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Хаес Б.Л., Шукевич Л.Е., Чурылаев Ю.А., Григорьев Е.В. Обоснование ранней заместительной почечной терапии при полиорганной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (6): 29-33. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-6-29
 27. Табакьян Е.А., Партигулов С.А., Савушкина Т.Н., Лепилин М.Г., Акчурин Р.С. Гемофильтрация и гемодиализ в профилактике и лечении острой почечной недостаточности после операций на сердце с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 36-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-1-36
 28. Барбараш Л.С., Попков А.Н., Херасков В.Ю., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Эффективность заместительной почечной терапии при кардиогенном шоке, осложненном полиорганной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 32-35. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-32
 29. Никулин А.В., Хорошилов С.Е. Кинетическое моделирование альбуминового диализа при острой печеночной недостаточности. *Эфферентная терапия*. 2011; 17 (1): 9-13.
 30. Хорошилов С.Е., Марухов А.В., Никулин А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита: новый взгляд на испытанный метод. *Медицина (Алматы)*. 2017; 4 (178): 287-292.
- the treatment of sepsis and multiple organ failure: 2 methods of the elimination of TNF-alpha. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2001; 2: 46-48. PMID: 11494901. [In Russ.]
 18. Pavlov R.E., Khoroshilov S.E., Smirnova S.G., Ilchenko A.M., Zhilinsky A.V. Extracorporeal correction of aqueous-sectoral disorders in sepsis associated with renal insufficiency. *Rossiyskiy Mediko-Biologicheskyy Vestnik Imeni Akademika I.P.Pavlova*. 2007; 4: 7-12. [In Russ.]
 19. Pavlov R.E., Yakovleva I.I. Pathogenesis, diagnosis, and extracorporeal correction of water-electrolytic imbalance in critically ill patients. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2007; 4: 81-85. PMID: 17929496. [In Russ.]
 20. Grigoryev Y.V., Churlyayev Y.A. Differential intensive therapy for generalized peritonitis and abdominal sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2005; 1 (3): 36-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-3-36-40. [In Russ., In Engl.]
 21. Kogan M.I., Ushakova N.D. Principles of using extracorporeal methods of treatment in patients with complicated infections of the upper urinary tract. *Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2002; 2: 9-10. [In Russ.]
 22. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Sorption therapy of septic shock. Report on research activity. Moscow: NIOR RAMN; 2011: 17. [In Russ.]
 23. Khoroshilov S.Y., Karpun N.A., Polovnikov S.G., Nikulin A.V., Kuzovlev A.N. Selective hemosorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2009; 5 (6): 83-87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83. [In Russ., In Engl.]
 24. Kosovskikh A.A., Churlyayev Y.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (1): 18-22. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-18. [In Russ., In Engl.]
 25. Bazhina E.S., Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Influence of extracorporeal detoxification methods on tissue perfusion in septic shock. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015; 60 (5): 65-67. PMID: 26852583. [In Russ.]
 26. Barbarash L.S., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Haes B.L., Shukevich L.E., Churlyayev Y.A., Grigoryev Y.V. Rationale for early renal replacement therapy for multiple organ dysfunction. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (6): 29-33. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-6-29. [In Russ., In Engl.]
 27. Tabakyan E.A., Partigulov S.A., Savushkina T.N., Lepilin M.G., Akchurin R.S. Hemofiltration and hemodialysis in the prevention and treatment of acute renal failure after cardiac surgery under extracorporeal circulation. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (1): 36-40. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-1-36. [In Russ., In Engl.]
 28. Barbarash L.S., Popkov A.N., Kherasov V.Y., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. Efficiency of renal replacement therapy for cardiogenic shock complicated by multiorgan dysfunction. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2011; 7 (5): 32-35. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-32. [In Russ., In Engl.]
 29. Nikulin A.V., Khoroshilov S.E. Kinetic modeling of albumin dialysis in acute liver failure. *Efferentnaya Terapiya*. 2011; 17 (1): 9-13. [In Russ.]
 30. Khoroshilov S.E., Marukhov A.V., Nikulin A.V. Applying of plasma depletion in enzymatic phase of acute pancreatitis: new focus on proven method. *Meditsina (Almaty)*. 2017; 4 (178): 287-292. [In Russ.]

Поступила 05.07.17

Received 05.07.17