

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН»

УДК 616-089.5; 616-009.614; 616.6(575.3).616.94

*На правах рукописи*



**ДЖАББОРОВ НАВРУЗ ХУСЕЙНОВИЧ**

**МЕМБРАННЫЕ, СОРБЦИОННЫЕ, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ И ИХ КОМБИНАЦИИ  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЁЛОГО УРОСЕПСИСА**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

**по специальностям**

**3.1.20. Анестезиология и реаниматология**

**3.1.23. Урология**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,

академик АМТН РФ,

**Муродзода Алишер Мухтор**

**Научный консультант:**

к.м.н., доцент

**Сайдуллоев Лутфулло**

Душанбе – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>13</b>
<b>ГЛАВА 1. УРОЛОГИЧЕСКИЙ СЕПСИС: ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>21</b>
1.1. Урологический сепсис: этиология, классификация, патогенез, клиника, диагностика .....	21
1.2. Актуальные проблемы консервативного и хирургического лечения урологического сепсиса .....	41
1.3. Экстра- и интракорпоральные методы детоксикации в комплексном лечении урологического сепсиса .....	45
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>51</b>
2.1. Клиническая характеристика больных.....	51
2.2. Методы исследования .....	59
2.3. Используемые методики эфферентной детоксикации при уросепсисе .....	62
2.4. Статистические методы .....	65
<b>ГЛАВА 3. Особенности гомеостаза при уросепсисе (маркёры сепсиса, токсичность, перекисное окисление липидов и антиоксидантный стресс, гемостаз, реология, электролиты, кислотно-основное состояние, газы и кислородотранспортная функция крови) .....</b>	<b>66</b>
3.1. Показатели некоторых маркёров сепсиса, токсичности плазмы, перекисного окисления липидов и антиоксидантного стресса у больных с уросепсисом.....	67
3.2. Показатели гемостаза и реологии у пациентов с уросепсисом.....	80
3.3. Показатели электролитов, кислотно-основного состояния, газов и кислородотранспортной функции крови у пациентов с уросепсисом .....	86

<b>ГЛАВА 4. Хирургические, комбинированные методы консервативной терапии и экстракорпоральной коррекции при уросепсисе .....</b>	<b>93</b>
4.1. Хирургические аспекты в лечении уросепсиса .....	94
4.2. Консервативные подходы в комплексной интенсивной терапии уросепсиса .....	98
4.3. Сравнительный анализ показателей гомеостаза после проведения комплексной интенсивной, консервативной терапии в комбинации с различными методами экстракорпоральной коррекции .....	110
4.3.1. Показатели маркёров сепсиса и токсичности плазмы у пациентов с уросепсисом после комплексной интенсивной терапии с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb .....	111
4.3.2. Показатели гемостаза и реологии у пациентов с уросепсисом после комплексной интенсивной терапии с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb.....	125
4.3.3. Показатели электролитов, кислотно-основного состояния, газов и кислородотранспортной функции крови у больных с уросепсисом после комплексной интенсивной терапии .....	131
<b>ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>138</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>153</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>155</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>156</b>
<b>Публикации по теме диссертации .....</b>	<b>170</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БАВ - биологически активные вещества

ВВП - время выживания парameций

ВОМПФ – высокообъёмный мембранный плазмаферез

ГДФ – гемодиализация

ГУ ГНЦРид - Государственное учреждение «Городской научный центр реанимации и детоксикации»

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИТТ - инфузионно-трансфузионная терапия

КИТ - консервативная интенсивная терапия

КОС - кислотно-основное состояние

МВП - мочевыводящие пути

МЗиСЗН РТ - Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

МКБ - Международная классификация болезней

МПО – мембранный плазмообмен

МСМ - молекулы средней массы

НМФ – низкомолекулярная фракция

НЭХОП - непрямоe электрохимическое окисление плазмы

ОВМ – олигопептиды высокой массы

ПДФ - продукты деградации фибрина и фибриногена

ПКТ – прокальцитонин

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ПОД - полиорганная дисфункция

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СЗП - свежезамороженная плазма

СОД - супероксиддисмутаза

СОЛП - синдром острого лёгочного повреждения

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

СШ - септический шок

СЭИ - синдром эндогенной интоксикации

ФАК - фибринолитическая активность крови

ЭГК - экстракорпоральная гемокоррекция

АССР – American College of Chest Physi- cians (Американский колледж пульмонологов)

SCCM – Society of Critical Care Medicine (Общество специалистов критической медицины)

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** «Сепсис – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей органной дисфункции» [17, с. 6; 23, 38, с. 5;]. По данным ВОЗ (2020): «сепсис ежегодно уносит жизни 11 миллионов человек, нередко в детском возрасте. Кроме того, миллионы перенесших сепсис пациентов становятся инвалидами» [128].

Эксперт ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейес призывает: «мировое сообщество должно незамедлительно активизировать усилия по повышению качества данных о сепсисе, чтобы все страны могли своевременно выявлять и лечить этот опасный синдром» [128].

Согласно обновлённой концепции этого заболевания, «принципиальным отличием сепсиса от локальной неосложнённой инфекции является развитие острой органной дисфункции вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма» [17, с. 6].

Сепсис ежегодно диагностируется у 31,5 млн. человек во всем мире и при летальности от этой патологии в среднем 26% (в высокоразвитых странах), по прогнозам, примерно 5,3 млн должны погибать [17, с. 8]. В 148 случаев сепсис осложняется полиорганной дисфункцией (ПОД) [18, с. 7, 8]. Данная патология занимает 11-е место среди всех причин летальных исходов заболеваний у взрослых, отмечается тенденция к увеличению частоты сепсиса на 7–8% в год, что влияет на общую статистику смертности во всех странах мира [45, с. 1].

В США осложнённые сепсисом инфекции мочевыводящих путей ежегодно приводят к госпитализации более 626 000 человек в год, это около 1,8% от всех случаев госпитализации. Примечательно, что 80% этих случаев не связаны с катетером [64, ofab591]. По данным этих же авторов, ежегодная

смертность от сепсиса на 1000 стационарных больных значительно увеличилась (наклон = + 1,8/1000 стационарных больных в год,  $P = 0,0001$ ), составив 7,8 смертей на 1000 стационарных больных в 2017 году [64, ofab591].

В Российской Федерации, по данным многоцентрового исследования РИОРИТ (2011), доля сепсиса в структуре пациентов отделений интенсивной терапии превышает 25-34%, в более 20% случаев он осложняется септическим шоком (СШ), при этом смертность доходит до 30,4% [15, с. 127]. Общая летальность, обусловленная септическими состояниями, включая уросепсис, колеблется в пределах 27%, в ОРИТ – 40% - 42%, часто превышая 50%, в период коронавирусной инфекции смертность от септических состояний доходила до 80% [40, с. 11]. Частота развития полиорганной дисфункции на фоне этой патологии составляет 20% – 40%, при септическом шоке – 40% – 80% [15, с. 127, 40, с. 11]. По мнению Кулабухова В.В. и соавт., «инфекции являются ведущей причиной неблагоприятных исходов у пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при этом наиболее сложную проблему представляют собой инфекционные осложнения, развившиеся в стационаре» [15, с. 127]

В Республике Таджикистан, к сожалению, многоцентровые рандомизированные исследования касательно сепсиса и его осложнений не проводились, были единичные исследования, касающиеся хирургического и акушерского сепсиса [25, с. 30-35], что указывает на насущную необходимость изучения проблем сепсиса и его осложнений в связи с высокой летальностью и социальностью характера проблемы. Так, автор ссылается на данные Центра статистики и информации МЗиСЗНРТ: «в РТ в структуре материнской смертности ПЭ составила 27,0% и 26,3%, эклампсия (ЭК) – 10,8% и 10,5%, HELLP-синдром – 24,4% и 2,6%, эмболия околоплодными водами – 21,6% и 23,7%, септические осложнения – 10,8% и 2,6%, акушерские кровотечения - 5,4% и 34,3% в 2019 и 2020 годах соответственно» [25, с. 8]. При этом на государственном уровне предпринят ряд мер, отражённых в документах МЗиСЗНРТ, где, в частности, отмечается: «Инфекции, связанные с оказанием

медицинской помощи (ИСМП), являются одним из наиболее частых осложнений при оказании медицинской помощи. Это серьёзная опасность для здоровья, поскольку многие из них вызваны серьёзными устойчивыми к антибиотикам бактериями, что приводит к увеличению продолжительности пребывания в больнице и связанных с этим расходов и может даже привести к нежелательным исходам. Тем не менее, подавляющее большинство ИСМП можно предотвратить с помощью эффективных мер профилактики и контроля инфекций» [28, с. 12].

По данным исследований EPIC-II, EPIC-III (участники 75 стран), среди основных возбудителей госпитального сепсиса преобладают Грам-отрассоциированные патогены - 62%, Грам-пол составляют 47% [7, с. 14; 40, с. 8, 9]. В последнее время придают все большее значение энтеробактериям и патогенатам, продуцирующим карбапенем-устойчивые штаммы [7, с. 14; 38, с. 9]. В структуре распространённости и устойчивости первые места занимают семейства *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, что обусловлено их возможностями экспрессировать гены [2, с. 282; 33, с. 53; 38, с. 9; 63, с. 104318]. По полученным данным: «исследователями РИОРИТа указания на грибки в качестве возбудителей сепсиса в России отмечены в 29 (9,2%) наблюдениях: *Candida albicans* – 23; *Candida non-albicans* – 4; *Cryptococcus neoformans* – 3» [15, с. 128]. Как указывают в своём исследовании Кулабухов М.Ю. с соавт.: «к современным особенностям этиологии сепсиса в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) можно отнести увеличение этиологической роли энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы различных классов, высокорезистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*), а также грибов» [40, с. 9].

В последние годы также отмечается высокая роль вирусов (SARS-COV-2, H5N1 птичий грипп, H1N1/Калифорния) в этиологии сепсиса, что связано с механизмами запуска синдрома системного воспаления (ССВ), развитием «цитокинового шторма» и полиорганной дисфункции (ПОД) [1, с. 40; 17, с. 10,

103]. Можно отметить, что особенно опасен SARS-COV-2 «возбудитель которого подвержен мутациям, в результате чего с пандемией, им вызванной, было так сложно справиться» [17, с. 10].

В патогенезе сепсиса лежат взаимодействия микро- и макроорганизма, характеризующиеся многогранностью эндогенного ответа организма на микробную инвазию, а также развитие прогрессирующей потери управляемости этим процессом, что проявляется двумя основными клиническими вариантами: развитием полиорганной дисфункции / недостаточности (ПОН / ПОД) или септического шока (СШ) с критическими нарушениями циркуляторного, клеточного и метаболического характера [29]. По определению Учваткина Г.В. и соавт., «патогенез септических поражений определяется сложным и тесным взаимодействием трёх факторов: патогенности микроорганизма, состояния первичного очага инфекции и иммунореактивности организма» [45, с. 82].

В целом, развитие полиорганной дисфункции можно характеризовать, как «неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развитию органной дисфункции» [17, с. 11].

Как частная нозология, «уросепсис - угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа на инфекцию мочевыводящих путей и/или мужских половых органов. Уросепсис занимает особое место среди различных видов сепсиса как из-за его особенностей, так и высокой частоты» [45, с. 82]. Доля этой разновидности среди прочих форм сепсиса доходит до 31,4%, при этом, по одним данным, преобладают пациенты женского пола, по другим - мужского [36,45, с. 82]. Очень часто (25%) уросепсис выступает в качестве осложнения острого пиелонефрита, при шоке сопровождаясь летальностью 14,7% [21, с. 23].

В урологии основными патогенами выступают также Enterobacteriaceae, на первом месте - Escherichia coli [2, с. 283; 63, с. 104318; 108, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>]. Множество факторов медицинского происхождения могут являться триггерами уросепсиса: применение синтетических материалов; модификация структуры используемых урологических хирургических манипуляций, включая повсеместное применение высокотехнологичных малоинвазивных методов (дробление, послойная резекция простаты и др.). В исследовании группы авторов указывается, что «наибольшему риску развития уросепсиса подвержены следующие группы больных: пациенты старшего возраста, при наличии сахарного диабета, иммуносупрессии, больные, получающие противоопухолевые химио препараты или кортикостероиды» [45, с. 82].

Применение экстракорпоральных методов при уросепсисе занимает особое место, являясь патогенетически обоснованным лечением с целью удаления всех известных медиаторов септического процесса из системы кровообращения и межпочечного пространства [42, с. 81; 57, с. 57-58].

По данным литературы: «при декомпенсации защитных и регуляторных систем, в организме в избыточных концентрациях накапливаются токсические продукты, которые приводят к расстройству микро- и макроциркуляции, нарушению сосудистой проницаемости, развитию циркуляторного метаболического ацидоза» [46, с. 112]. Физиологические системы детоксикации организма при уросепсисе функционируют в режиме перегрузки, поэтому зачастую консервативная терапия (КТ) не всегда эффективно стабилизирует возникшие изменения гомеостаза, обуславливая высокую летальность и необходимость включения лечение методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК).

В Клинических рекомендациях «Сепсис (у взрослых), 2022» говорится, что «почки при сепсисе представляют собой весьма уязвимые органы, функция которых, помимо основной патологии, может быть дополнительно усугублена действием контрастных препаратов, некоторых антибиотиков,

декстранов, фуросемида и др. лекарственных средств. Экстакорпоральные технологии гемокоррекции, однако, при сепсисе могут быть применены не только для замещения утраченной почечной функции, но и для уменьшения выраженности системного воспалительного ответа и интоксикации» [17, с. 66].

Однако остаются не до конца решёнными рекомендации по использованию сорбционных, мембранных и окислительных технологий при лечении сепсиса и СШ в связи с недостаточным количеством обследованных, что определяет данную проблему актуальной на международном уровне.

**Степень научной разработанности проблемы.** Сегодня в мировой клинической практике разработаны и эффективно внедрены в работу ОРИТ множество международных и страновых (региональные) рекомендаций, а также протоколов по диагностике, профилактике и лечению сепсиса (Американский колледж пульмонологов и Общество специалистов критической медицины (ACCP/SCCM), 2016; Европейское общество урологов, 2014, 2016; международные рекомендации (SSC-2021); РНО «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», ОО «Российский сепсис-форум», Российское общество хирургов (РОХ), Российская ассоциация специалистов по лечению хирургических инфекций (РАСХИ), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», и др.). Тем не менее, получаемые с их помощью клинические результаты не снижают высокой летальностью, характеризуются высокой экономической составляющей, длительным нахождением септических больных в реанимационных отделениях из-за высокой вероятности развития критических органных дисфункций (острое почечное повреждение (ОПП), острая печёночная недостаточность (ОПечН), острое лёгочное повреждение (ОЛП), энцефалопатии (ЭП), ДВС, СЭИ и др.), необходимостью включения в лечение как хирургических, так и эфферентных методов, требующих

специального высокотехнологичного оборудования; частой хронизацией процесса и др., достаточно изучены этиологические факторы, клинические проявления, тяжесть течения, ближайшие исходы урологического сепсиса.

Для ранней диагностики сепсиса и развития органных осложнений продолжают изучение их маркёров (прокальцитонин, цитокины и интерлейкины, С-реактивный белок, Д-димеры и др.). Бактериологическими посевами и новыми технологиями иммуноферментным анализом (ИФА) и полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) выявляются патогенетические возбудители сепсиса, что позволяет проводить прицельную антибиотико/противо-грибковую/противовирусную терапию. Продолжаются процессы изучения показателей гомеостаза (гемостаз, водно-электролитный обмен, КОС, ПОЛ и антиоксидантная защита, маркёры токсичности и др.) в зависимости от этиологического фактора и тяжести течения уросепсиса.

Высокая летальность от уросепсиса, связанная с СЭН, обуславливает необходимость изучения роли, места инновационных технологий эфферентной медицины (мембранные, сорбционные, окислительные технологии), а также выбор наиболее эффективных их комбинаций в комплексном лечении уросепсиса.

#### **Связь исследования с программами, проектами, научными темами.**

Диссертационная работа является фрагментом НИР кафедры эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (ИПОВСЗ РТ) «Инновационные технологии в диагностике и лечении критических состояний», рег. номер № 0116ТJ00528 и кафедры урологии и андрологии «Совершенствование диагностики и лечения заболеваний почек», рег. номер № 0107ТД690 ГОУ ИПОВСЗ РТ.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

**Цель исследования.** Оптимизировать методы диагностики и лечения уросепсиса с использованием мембранных, сорбционных, окислительных технологий и их комбинаций.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать факторы риска, причины развития сепсиса и его осложнений при урологических заболеваниях, а также ближайшие исходы лечения.

2. У больных уросепсисом оценить некоторые маркёры сепсиса, токсичности, гемостаза, реологии, электролитов, про- и антиоксидантной защиты, кислотно-основного состояния, газов и кислородотранспортной функции крови, а также микробиологического пейзажа.

3. Оптимизировать хирургическую тактику лечения уросепсиса с включением в программу местного применения 1,2% гипохлорита натрия (непрямое электрохимическое окисление) и сравнить с традиционными методами.

4. Изучить влияние мембранного плазмообмена, высокообъемного мембранного плазмафереза и комбинаций с непрямым электрохимическим окислением плазмы и ее реинфузии, гемодиафильтрации и селективной гемосорбции в комплексном лечении уросепсиса, а также оценить ближайшие результаты лечения.

**Объект исследования.** Проведён ретроспективный и проспективный анализ 100 больных с уросепсисом (по 50 человек в ретроспективной и проспективной группах), контрольная группа сформирована из 30 практически здоровых мужчин и женщин. Больные с уросепсисом проспективной группы в зависимости от включения в программу КИТ консервативного лечения и проведённых экстракорпоральных методик условно подразделены: подгруппа – 19 пациентов, которым выполнен мембранный плазмообмен (МПО); подгруппа – 15 пациентов,

высокообъемный мембранный плазмаферез (ВОМПФ) в комбинации с непрямым электрохимическим окислением плазмы (НЭХОП) и её реинфузией (КТ+ВМПФ+НЭХОП и её реинфузия); подгруппа – 16 пациентов, гемодиализация (ГДФ) с включением в контур гемоадсорбера CytoSorb (КТ+ ГДФ+ CytoSorb).

**Предмет исследования.** В ходе исследования были проанализированы причины возникновения уросепсиса, факторы риска его развития, социальный статус пациентов, частота развившихся органных дисфункций и системных осложнений, а также ближайшие результаты лечения. Особое внимание уделялось оценке тяжести течения уросепсиса и лабораторной характеристике гомеостаза: в венозной крови - маркёры сепсиса, показатели токсичности, гемостаза, реологических свойств, электролитного баланса, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности супероксиддисмутазы (СОД); в артериальной - показатели кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава в зависимости от тяжести течения уросепсиса и развившихся органных осложнений, которые в совокупности являлись предметами исследования.

Проведена сравнительная оценка эффективности методик экстракорпоральной коррекции, МПО, ВОМПФ в комбинации НЭХОП и её аутореинфузии, ГДФ и селективной гемосорбции (CytoSorb адсорбера) в комплексном лечении уросепсиса.

**Научная новизна.** Впервые в Таджикистане проведён ретроспективный и проспективный анализ причин уросепсиса, его осложнений и ближайших исходов при урологических заболеваниях.

Изучены маркёры сепсиса (прокальцитонин, цитокины, интерлейкины, С-реактивный белок, Д-димер и др.) при уросепсисе различной этиологии и влияние на них комбинированной тактики хирургической коррекции и различных технологий эфферентной терапии (мембранного плазмообмена, мембранного высокообъемного плазмафереза и их комбинаций с непрямым

электрохимическим окислением и реинфузии окисленной плазмы, гемодиафильтрации и селективной гемосорбции).

Изучены маркёры эндогенной интоксикации (гидрофильные, гидрофобные и амфифильные, низкомолекулярные, высокомолекулярные, олигопептиды высокой массы, продукты ПОЛ и антиоксидантной защиты, ПДФ) и влияние на них различных методов экстракорпоральной коррекции при уросепсисе различной этиологии.

Определены основные сдвиги гомеостаза (токсичности, гемостаза, реологии, КОС, газов и электролитов) в зависимости от тяжести течения уросепсиса и влияние на них различных методов экстракорпоральной коррекции при уросепсисе различной этиологии.

Внедрены, изучены, сравнены и рекомендованы комбинированные технологии мембранного плазмаобмена, мембранного высокообъемного плазмафереза в комбинации с непрямым электрохимическим окислением крови и плазмы, а также гемодиафильтрация и селективная гемосорбция у больных с уросепсисом.

Оптимизированы методы хирургической коррекции уросепсиса и проведена сравнительная оценка с использованием технологий непрямого электрохимического окисления и традиционных методов.

Разработаны и обоснованы методики комбинации ВОМПФ и реинфузии детоксицированной аутоплазмы, а также ГДФ и селективной гемосорбции (CytoSorb адсорбера) в комплексном лечении уросепсиса на основании выявленных спектров токсичности (низкомолекулярной массы (НММ), молекул средней массы (МСМ), олигопептидов высокой молекулярной массы (ОВММ), их гидрофильность, гидрофобность и амфифильность), а также маркеров сепсиса (прокальцитонин (ПКТ), цитокины, интерлейкины, С-реактивный белок, Д-димер и др.).

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретические разработки по селективности токсических веществ по молекулярной массе (НММ, МСМ, ОВММ) и их структуре (гидрофильность, гидрофобность и

амфифильность), а также выявление маркеров сепсиса (уросепсиса) (прокальцитонин, цитокины, интерлейкины, С-реактивный белок, Д-димер и др.) и сопоставление с селективностью эфферентных методов детоксикации являются основой дифференцированного подбора методик экстракорпоральной коррекции и персонализированного подхода к этой тяжелой категории пациентов.

Оптимизированы показания к МПО, разработаны комбинированные методы лечения - ВОМПФ+НЭХОП и её аутореинфузия, ГДФ и селективная гемосорбция (CytoSorb адсорбера) в программе комплексной интенсивной терапии больных с уросепсисом различной этиологии.

Внедрены в повседневную практику современные экстракорпоральные технологии: гемодиафильтрация в комбинации с селективной гемосорбцией, ВОМПФ+НЭХОП и её аутореинфузия в комплексном лечении уросепсиса, которые имеют не только положительный клинический, но и значительный экономический эффекты.

Оптимизированы методы хирургической коррекции уросепсиса, а также определены показания и противопоказания к применению интракорпоральной детоксикации путём местной санации 1,2% раствором гипохлорита натрия.

Определены целесообразность и эффективность применения различных методов экстракорпоральной коррекции при уросептическом «цитокиновом пике» и синдроме эндогенной интоксикации 2-3 степеней с учетом доминирования органных дисфункций, выявленных спектров токсичности и маркеров сепсиса.

Разработаны и внедрены рационализаторские предложения

1. Джабборов, Н.Х. Гемодиафильтрация в комбинации с селективной гемосорбцией (CytoSorb адсорбер) у больных с тяжёлыми формами уросепсиса. Выдано ИПОвСЗ РТ № 000483 от 09.06.2023 г. (соавт. Мурадов А.М., Сайдуллоев Л.С., Мурадов А.А.)

2. Джабборов Н.Х. Высокообъёмный плазмаферез и непрямо электрохимическое окисление плазмы и её аутореинфузия в комплексном

лечении уросепсиса. Выдано ИПОвСЗ РТ № 000478 от 09.06.2023 г. (соавт. Мурадов А.М., Сайдуллоев Л.С., Шумилина О.В., Косимов З.К.)

Проведенные диагностические и комплексные лечебные мероприятия данной категории больных позволили снизить летальность в ОРИТ на 10-15%, на 4-7 койко-дней в зависимости от клинического течения уросепсиса.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. , тяжесть течения уросепсиса обусловлена фенотипом и вирулентностью возбудителя, генетической предрасположенностью организма и возрастом, а глубина нарушений гомеостаза - доминирующим повреждением органа на фоне дисфункции/недостаточности других органов/систем, что обусловлено функциональным состоянием адаптационных механизмов и детоксицирующих систем, требующих индивидуального подхода и динамического контроля.

2. , больных с уросепсисом определение в пуле токсичных веществ основных характеристик: химической структуры (гидрофильности, гидрофобности и амфифильности) и спектра токсических компонентов по молекулярной массе (низко-, средне- и высокомолекулярные олигопептиды), а также степени синдрома эндогенной интоксикации позволяют объективно оценить тяжесть течения уросепсиса, своевременность включения в программу методов детоксикации и их комбинации, персонализированный подбор методик.

3. , комплексная лечебная стратегия с санацией очага инфекции 1,2% раствором гипохлорита натрия, гемодиализацией и селективной гемосорбцией является оптимизированным методом выбора при грамотрицательном флоре; высокообъемный плазмаферез в комбинации с непрямым электрохимическим окислением плазмы и её аутореинфузией являются методом выбора при тяжёлых и крайне тяжёлых вариантах уросепсиса в условиях ресурсных ограничений учреждений здравоохранения.

**Степень достоверности полученных результатов.** Достоверность полученных данных НИР обусловлена: анализом литературы и выявлением

проблем в ретроспективной группе у больных уросепсисом; достаточным количеством обследованных и леченных больных с уросепсисом (50 человек ретроспективная группа, 50 - проспективная группа), а также проведённым контролем по данным 30 здоровых контрольной группы. Применением современных, высокоинформативных и достоверных лабораторных исследований, а также инновационных методов лечения экстра- и интракорпоральной коррекции (мембранные, сорбционные, окислительные технологии и их комбинации); проведённым объективным статистическим анализом. логичностью и обоснованностью положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Представленные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логически вытекают из результатов проведённой НИР и отражают поставленные цели и задачи.

Достоверность первичного материала подтверждена актом комиссионной проверки, выданным ГОУ ИПОвСЗРТ от 03 декабря 2024 года.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности.**

Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальностям 3.1.20. Анестезиология и реаниматологи (раздел 2 - Изучение синдромов критических состояний организма и внедрение в клиническую практику новых методов искусственной вентиляции лёгких, искусственного кровообращения, экстракорпоральной детоксикации, гипербарической оксигенации), 3.1.23. Урология (разделы: 1 - Исследование по изучению этиологии, патогенеза и распространённости урологических заболеваний; 2 - Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний).

**Личный вклад соискателя.** Соискатель принимал активное участие на всех этапах выполнения научного исследования. Им лично проведён ретроспективный анализ 50 историй болезни пациентов с уросепсисом, в ходе

которого выявлены ключевые проблемы диагностики и терапии. Выполнен обзор и критический анализ научной литературы по обозначенным вопросам, предложены возможные пути их решения. Автором разработан дизайн исследования и определены его этапы. В рамках проспективной части исследования он провёл диагностику и лечение 50 пациентов с уросепсисом различной этиологии, а также обследовал 30 здоровых мужчин и женщин, включённых в контрольную группу. Освоены и внедрены инновационные методы экстракорпоральной гемокоррекции. Соискатель самостоятельно выполнил статистическую обработку полученных данных и обобщил научные результаты, сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и подготовил практические рекомендации по результатам проведённой научно-исследовательской работы. Автором опубликованы научные статьи и тезисы, поданы и реализованы два рационализаторских предложения, а также осуществлены выступления на профильных научных конференциях и съездах. Соискатель прошёл первичную специализацию по анестезиологии и реаниматологии, а также по эфферентной медицине и интенсивной терапии. Его вклад в проведение исследования является определяющим и основополагающим.

**Апробация и внедрение результатов.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: годичных конференциях ГОУ ИПОвСЗ РТ (2023, 2024), ГОУ «ТГМУ им Абуали ибн Сино», Учёном совете ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (ГНЦРиД) (2023, 2024), заседании Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Республики Таджикистан (2024), результаты научного исследования апробированы на Межкафедральном экспертном совете по хирургическим дисциплинам ГОУ ИПОвСЗ РТ (протокол № 4/2 от 30 июня 2025).

Результаты научного диссертационного исследования внедрены в практику работы ГУ ГНЦРиД, отделений реанимации и урологии Скорой медицинской помощи г. Душанбе. Используются в учебном, научном и лечебном процессах на кафедрах урологии и андрологии, эфферентной

медицины и интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии ГОУ ИПОвСЗ РТ.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из которых 4 - в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 2 рационализаторских предложения.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 165 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5), включает титульный лист, разделы: оглавление, перечень сокращений, введение, общая характеристика исследования, основные части исследования (обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы собственных исследований), глава обсуждения полученных результатов, выводы и рекомендации, список литературы (использованной литературы и научных публикаций соискателя). Список литературы состоит из 129 источников, из них 46 на русском языке и 83 - на иностранных. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами.

# ГЛАВА 1. УРОЛОГИЧЕСКИЙ СЕПСИС: ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Урологический сепсис: этиология, классификация, патогенез, клиника, диагностика

Одной из сложнейших проблем медицины XXI в. является сепсис, который в упрощённом виде представляет собой гипоперфузию тканей с развитием полиорганной недостаточности с высокими рисками летального исхода. Патология занимает 11-е место среди причин смертности, с ежегодной тенденцией к росту [5, с. 26; 45, с. 81]. По данным авторов, «уросепсис - угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа на инфекцию мочевыводящих путей и/или мужских половых органов»<sup>1</sup> [45, с. 82; 128,125, [http://uroweb.org/guideline/urological\\_infections](http://uroweb.org/guideline/urological_infections)].

Термином «инфекция мочевыводящих путей (ИМВП, ИМП) обозначают воспалительный процесс, локализующийся в различных отделах мочевыделительной системы: нижних (цистит, уретрит) и верхних (пиелонефрит, абсцесс и/или карбункул почки, апостематозный пиелонефрит)» [12, с. 139; 13].

В мире ежегодно регистрируется более 100000 госпитализаций в год, связанных с ИМВП, это до 40% всех случаев госпитальной инфекции, 25% пациентов - пожилые люди со стёртой клинической симптоматикой [13, [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii\\_mochevyvodyaschih\\_putey\\_Sovremennaya\\_taktika\\_vracha-urologa/](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii_mochevyvodyaschih_putey_Sovremennaya_taktika_vracha-urologa/)]. Например, в США осложнённые формы инфекций мочевыводящих путей ежегодно приводят к госпитализации более 626 000 человек в год, это около 1,8% от всех случаев госпитализации [64, ofab591]. так «Экономическую нагрузку на сектор здравоохранения США Полунин Ю.С. и соавт. характеризует так: «Экономические потери,

---

<sup>1</sup> Примечание: здесь и далее – при цитировании сохранён авторский стиль орфографии и стилистики

ассоциированные с сепсисом, огромны. В США стоимость законченного случая варьирует от 18000 \$ при лечении сепсиса до 38000 \$ – септического шока; в Европе – от 11000 € до 16000 € соответственно» [16, с. 6].

В структуре заболеваемости «распространённость болезней мочеполовой системы занимает 3-е место. За 2021 год зарегистрировано 59382 тыс. случаев заболеваний органов дыхания, 12192 тыс. травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин, 5383 тыс. случаев заболеваний мочеполовой системы, что на 1000 человек населения составило 407,1, 83,6 и 36,9, соответственно» [36, <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>; 75, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36764959/>].

По данным Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан, «за период 2019-2024 гг. год было зарегистрировано 390 – 377 – 237 – 185 – 254 смертей от инфекционных и паразитарных заболеваний, что на 100000 населения составило 4,2 - 4,0 - 2,4 - 1,9 - 2,5 соответственно» [10, с. 9].

Зайцев А.В. с соавт. (2019) в своём исследовании констатируют, что «мочевой тракт является наиболее частым местом локализации внутрибольничной инфекции, около 40% внутрибольничных инфекций, зарегистрированных в больницах неотложной помощи, относятся к инфекциям мочевыводящих путей. Подавляющее большинство внутрибольничных инфекций связано с постоянными катетерами. В среднем приобретенная в стационаре ИМП увеличивает продолжительность пребывания пациента на 1 койко-день, что приводит к почти миллиону дополнительных дней в больнице. Более 100 000 госпитализаций в год связаны с инфекциями мочевыводящих путей» [13, [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii\\_mochevyvodyaschih\\_putey\\_Sovremennaya\\_taktika\\_vracha-urologa/](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii_mochevyvodyaschih_putey_Sovremennaya_taktika_vracha-urologa/)]. Частота развития ИМВП после рождения вплоть до трёх месяцев жизни среди мальчиков в выше, далее происходит реверсия в сторону девочек. Так, бактериурия присутствует у 2,7% мальчиков и 0,7% девочек. Фактором риска повторного эпизода ИМВП является

перенесённая ранее, до 1 года, инфекция, а также факты присутствия госпитализации и катетеризации. Тенденция сохраняется и в более позднем возрасте: распространённость среди женщин среднего и пожилого возрастов в 30–50 раз выше [13, [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii\\_mochevyvodyaschih\\_putey\\_Sovremennaya\\_taktika\\_vracha-urologa/](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii_mochevyvodyaschih_putey_Sovremennaya_taktika_vracha-urologa/)]. 2/3 смертей от урологического сепсиса приходится на долю женского пола. По данным исследователей: «заболеваемость циститом у женщин выше, прежде всего из-за близости отверстия уретры к влагалищу и перианальной области. Факторы риска развития ИМП у женщин включают фекальное загрязнение, малое потребление жидкости, использование спермицидов, частую смену полового партнёра, беременность, менопаузу, низкий pH мочи, сухость слизистой оболочки влагалища, нейрогенный мочевой пузырь, болезни почек, урологические анатомические аномалии, иммуносупрессию, госпитализацию и последующую катетеризацию, нефролитиаз и сахарный диабет» [13].

По результатам проведённых исследований, уросепсис был выявлен у 18% (n = 282) всех случаев ВБИК. 30-дневная смертность от всех причин составила 14% (n = 38) [59, с. 414].

Наиболее распространённым патогеном, вызывающим ИМП, считается *E. coli*, которая является источником инфекционного процесса в органах мочеполовой системы в 85% внебольничных и 50% нозокомиальных случаев. Реже встречаются другие грамотрицательные палочки (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*) и грамположительные кокки (*S. saprophyticus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*). Также ИМП могут вызывать внутриклеточные паразиты (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*) и грибы (*Candida albicans*) [2, с. 282; 4, с. 102; 13, [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii\\_mochevyvodyaschih\\_putey\\_Sovremennaya\\_taktika\\_vracha-urologa/](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Infekcii_mochevyvodyaschih_putey_Sovremennaya_taktika_vracha-urologa/); 45, с. 82; 101, с. 1478; 108, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>]. По обобщённым данным, «в результате этиологическая структура возбудителей нозокомиального сепсиса

стала схожей в большинстве крупных ОРИТ, её начали характеризовать по первым буквам названия рода микроорганизмов - по ESKAPE (созвучно с «escape» – спастись; англ.): *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*» [17, с. 9].

Можно выделить несколько основных путей попадания микроорганизмов в мочевыводящие пути: восходящий, гематогенный и лимфогенный. Авторы отмечают, что при уросепсисе бактерии могут попасть в организм следующими ключевыми способами: «уретральным (восходящим) путём; нисходящим путём; гематогенным или лимфогенным путём; непосредственно из очагов инфекции, расположенных рядом с органами мочеполовой системы» [45, с. 81]. Учваткин Г.В. и соавт. описывают, что «в урологии развитию гнойно-септических осложнений предрасполагают также следующие факторы: 1) использование искусственных материалов: дренажей, катетеров, протезов, сфинктеров, слингов и т. д., что ведёт к развитию инфекций биопленок и инфекций инородного тела; 2) изменение характера оперативных вмешательств в урологии и внедрение высокотехнологичных малоинвазивных методов, например дробление камня вместо удаления его целиком или послойная резекция простаты вместо удаления гиперплазированных узлов единым блоком» [45, с. 82].

Статистически чаще встречается восходящий путь, что, вероятно, «связано с некоторыми анатомическими особенностями организма человека - близость конечного отдела желудочно-кишечного тракта и наружных половых органов, как источник для миграции бактерий в уретру, далее в мочевой пузырь, мочеточники и затем в почки» [87, с. 64]. ИМВП среди женщин встречается чаще в связи с более короткой уретрой, облегчающей миграцию инфекционного процесса. Это также объясняет частоту возникновения ИМВП у пациентов после катетеризации и инвазивных исследований мочевого пузыря [94, с. 10273]. Так, «после однократной катетеризации мочевого пузыря в амбулаторных условиях развитие инфекции наблюдается в 1-2%

случаев, при стоянии катетера (с открытой дренажной системой) в течение 3-4 дней бактериурия наблюдается в 100% случаев, при этом катетеры с закрытой дренажной системой, препятствующие обратному току мочи, оттягивают возникновение инфекции до 4 недель» [12, с. 139-140]. При постановке закрытой дренажной системы бактериурия может наблюдаться и в более ранние сроки; в этом случае говорят о переносе бактерий через слизисто-гноюю стенку между катетером и уретрой [106, с. 2410].

Спектр возбудителей, попадающих в очаг гематогенным путём, представлен, в основном, *Escherichia coli* - 50%, *Proteus* - 15%, *Enterobacter* - 15%, *Klebsiella* - 15%, *Pseudomonas aeruginosa* - 5% и другими грамположительными бактериями - 15% [4, с. 28].

При инфекционном процессе, вызванном *E. Coli*, возрастает риск развития септических осложнений в связи с наличием в структуре клеточной стенки Р-фимбрий, продуцирующих гемолизин, CNFY (цитотоксический некротизирующий фактор) и маннозрезистентный гемагглютинин. При осложнённых формах ИМВП возрастает роль *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas spp.*, а у иммунокомпроментированных пациентов - условно-патогенных микроорганизмов (в том числе *S. epidermidis*) [2, с. 283; 32, с. 71-72; 55, с. 64]. В последние годы в развитии ИМП увеличилась распространённость кандидурии - с 1% до 8%, при этом *Candida albicans* выявляется у 48-59% пациентов с грибковой инфекцией мочевых путей. Существенное значение также имеет *Torulopsis glabrata* - её доля составляет 25-33%. Как отмечают авторы исследования: «причиной увеличения встречаемости данного вида микроорганизмов является широкое распространение антибактериальной терапии, противоопухолевых средств, иммунодепрессантов, а также длительная катетеризация мочевого пузыря» [32, с. 72].

На сегодняшний день прогрессивно растёт число метициллин-(оксациллин) резистентных штаммов различных видов стафилококка. Эти микроорганизмы, как правило, встречаются у госпитализированных пациентов, особенно у пациентов ОРИТ. Также у больных, длительно

пребывающих в ОРИТ (> 21 дня), с высоким индексом тяжести общего состояния, длительно стоящим уретральным катетером, получавших глюкокортикостероиды, а также у больных, находящихся на полном парентеральном питании, значительно повышается риск развития сепсиса, вызванного грибковой флорой [36; 70, с. 143].

«Все отмеченные бактерии демонстрируют нарастающую устойчивость к антимикробным препаратам. Новым крайне неблагоприятным явлением стало формирование феноменов множественной и даже панрезистентности, когда проявляется устойчивость ко всем доступным для терапии АМП. Лидером в последнее время стал порядок Enterobacterales, представители которого свободно живут во внешней среде и желудочно-кишечном тракте, обладают крайне высокой способностью к экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости» - фактор, вызывающий особую настороженность клиницистов [17, с. 9]. «В итоге по результатам распространённости и устойчивости к АМП, в особенности в ОРИТ, тройку «лидеров» составили представители порядка Enterobacterales, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa» - констатируют авторы [17, с. 9] (*прим.: АМП – антимикробный препарат*). С целью обеспечения адекватного подбора антимикробных средств в России создан реестр системы мониторинга антибиотикорезистентности AMRmap [1, с. 199].

Среди факторов, способствующих возникновению и рецидивированию инфекции, авторы относят: «раннее начало половой жизни (возраст менее 15 лет определяет максимальный риск рецидива ИМП); частую смену партнёров; атрофические нарушения урогенитального тракта в пери- и постменопаузе; сопутствующие гинекологические заболевания; сопутствующие хронические соматические заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, почечная недостаточность); генетическую предрасположенность, факторы окружающей среды, воздействующие в течение длительного времени; любые причины, вызывающие стаз мочи, дисбиотические нарушения (дисбиоз кишечника, влагалища, нижних мочевых путей); резистентность бактерий к

антибактериальным препаратам; необоснованную и нерациональную антибиотикотерапию, нарушения местного иммунологического статуса» [32, с. 71]. По результатам метаанализа, проведенного по базам данных PubMed, The Cochrane Library и Embase, которое включало 16 исследований, охватывающих 5986 пациентов и 21 фактор риска, было установлено, что «значимыми независимыми предикторами развития уросепсиса после чрескожной нефролитотомии являются положительный посев мочи, наличие нитритов в моче, повышенный уровень лейкоцитов крови до операции, продолжительность хирургического вмешательства, объём камня, наличие инфекции, коралловидная структура камня, а также пол пациента» [106, с. 2409]. Согласно литературным данным: «на риск развития сепсиса и его тяжесть влияют генетические факторы: дефицит комплемента, неполноценная функция нейтрофилов, дефекты паттерн-распознающих молекул, таких как CD14, Толл-подобных рецепторов (TLR), изменённая способность к экспрессии цитокинов» [7, с. 20]

По данным Kranz J. et al., 9-31% всех септицемий имеют урогенитальное происхождение [126, с. 597-598]. Обструкция мочевыводящих путей (например, при мочекаменной болезни, опухолях, стриктурах) является основным фактором риска развития уросепсиса [30, с. 85].

«Патогенез септических поражений определяется тремя взаимодействующими составляющими: патогенностью микроорганизма, состоянием первичного очага инфекции и иммунореактивностью организма» [45, с. 82-83]. В качестве краткого обобщения можно привести описание, что «любое заболевание инфекционной природы - результат взаимодействия микро- и макроорганизма. Главной движущей силой в формировании клинических проявлений болезни при этом является эндогенный ответ организма, направленный на ограничение возникшей микробной инвазии. Потеря управляемости эндогенного ответа сопровождается развитием органных повреждений и служит одной из главных причин смерти. Развитию неуправляемого воспалительного ответа способствует генетическая

предрасположенность, пожилой возраст, тяжёлая хроническая патология и особенности фенотипа возбудителя» [17, с. 10].

В настоящее время развитие мультифокальных органных повреждений рассматривается как каскад событий, начинающийся с неконтролируемого высвобождения провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения из первичного инфекционного очага в системный кровоток. «При сепсисе первичная активация эндотелия происходит под влиянием бактерий, их токсинов и отдельных цитокинов (TNF и IL-1). В результате на поверхности эндотелиоцитов появляются молекулы адгезии, увеличивающие их проадгезивные и прокоагулянтные свойства, а также изменение регуляции сосудистого тонуса» [7, с. 24]. При этом генерализованное распространение микроорганизмов или их токсинов может отсутствовать или носить кратковременный характер. Совокупность этих изменений лежит в основе формирования системной воспалительной реакции (СВР) [17, с. 16; 45, с. 83]. СВР, являясь типовым системным ответом организма на повреждение, имеет несколько последовательно сменяющихся друг друга этапов развития.

На первом этапе в ответ на воздействие микроорганизмов происходит локальное выделение различных медиаторов воспаления (цитокинов). Часть из них является химическими веществами, запускающими провоспалительные процессы с целью ограничения очага воспаления и элиминации патогена, другая часть - противовоспалительные реакции для предотвращения чрезмерного иммунного ответа, который может привести к аутодеструкции организма. Процесс на данном этапе ограничен очагом воспаления и реагирующими лимфоидными органами [11, с. 137; 17, с. 11, 12; 39, с. 79-80; 127, с. 29]. «В силу специфических особенностей системной воспалительной реакции микроциркуляторное русло – главная мишень и локус повреждения при сепсисе. При развитии СШ микроциркуляторные нарушения особенно выражены. Даже при значительно увеличенном системном воспалении и транспорте кислорода к тканям имеет место уменьшение артериовенозная разницы по кислороду и повышение содержания лактата в силу снижения

периферической экстракции кислорода. Одной из причин низкой экстракции служит снижение числа функционирующих капилляров» - так описывают дебют микроциркуляторных нарушений авторы [17, с. 12]. Далее процесс нарастает, снижается экстракция кислорода тканями с последующим «повреждением механизмов ауторегуляции кровотока, деформацией эритроцитов и их повышенной адгезией к эндотелию, внешней компрессией отёчной жидкостью, образованием микротромбов и наконец, запуском артериовенозного шунтирования. Следует также иметь в виду, что микроциркуляторные расстройства возникают ещё до появления гипотензии, а величина системного артериального давления при СШ не отражает величину тканевой перфузии и не совпадает с числом функционирующих капилляров» [17, с. 13].

В исследовании Dan Tan (2022) et al., изучавших концентрацию цитокинов «у пациентов с уросепсисом, развившимся после литотрипсии, было выявлено повышение ИЛ-18, липокаина 2 (NGAL) и KIM-1 через 4, 12, 24 и 48 часов ( $p < 0,01$ )» [127, с. 27-31]. По результатам авторов: «ROC-анализ показал, что сочетанное повышение данных маркеров за 12 ч имеет большую площадь под кривой (AUC), чем повышение одного маркера (0,97, 95% ДИ: 0,991-0,998), а чувствительность и специфичность составили 98,2% и 96,7% соответственно. Корреляционный анализ Пирсона показал, что уровни липокаина 2 в моче на 4, 12, 24 и 48 ч у пациентов с ОПП прямо коррелирует с уровнями KIM-1 и ИЛ-18 в моче ( $p < 0,01$ ). Повышение содержания в моче данных медиаторов может свидетельствовать о развивающемся остром почечном повреждении (ОПП)» [127, с. 27-31].

В другом мета-анализе, посвящённом изучению прогностических маркеров почечного повреждения у пациентов с сепсисом, были получены аналогичные результаты: «чувствительность и специфичность концентрации ИЛ-18 в моче составили 0,64 (95% (ДИ): 0,54-0,73) и 0,77 (95% ДИ: 0,71-0,83) соответственно. AUC составила 0,78 (95% ДИ: 0,74-0,81). Отмечена ценность

данного маркера в педиатрической практике: AUC у детей составила 0,81» [120, с. 1717].

На следующем этапе «часть медиаторов поступает в системный кровоток, где запускает системные адаптационные изменения: активирует клетки иммунной системы, тромбоциты, синтез гормона роста, выброс эндотелием молекул адгезии и др. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов способствует гибели чужеродных агентов, заживлению ран и поддержанию гомеостаза. В клинике отмечаются лихорадка, периферический лейкоцитоз, ускорение костномозгового лейкоцитопоза, выброс печёночных острофазных белков, нейроэндокринный реактивный дисбаланс» [17, с. 18].

Если количество циркулирующих цитокинов выше критического адаптационного уровня, воспалительная реакция становится генерализованной, развиваются эндотелиальная дисфункция, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание с последующим развитием «метастатических» очагов воспаления – полиорганный дисфункциональный синдром, переходящий в недостаточность [50, с. 80; 51, с. R613]. Как результат, «неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развитию органной дисфункции» [17, с. 11].

На сегодняшний день установлено, что кроме цитокинов, при бактериальной, грибковой или вирусной инфекциях патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP) и молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (DAMP), вызывают активацию эндотелия и могут изменить его структуру и/или функцию [71, с. 151; 74, с. 1363; 112, с. <https://doi.org/10.2147/JIR.S479926>]. Взаимодействие с рецепторами распознавания патогенов, таких как TLR (Toll-подобные рецепторы), «перепрограммирует» эндотелиальные клетки на провоспалительный

фенотип [91, с. 1170]. При этом эндотелий начинает экспрессировать проадгезивные молекулы, выделять прокоагулянтные факторы, цитокины и хемокины. Повреждение гликокаликса и апоптоз эндотелиоцитов приводят к увеличению проницаемости сосудистой стенки для жидкости и более крупных молекул (например белков), вызывая капиллярную утечку [73, с. 362-367; 103, с. 907992]. Особенно опасны проявления эндотелиальной дисфункции (ЭД), вызванной вирусом SARS-CoV-2, у детей. При этом патофизиология имеет свои особенности, другие аспекты патофизиологии эндотелиальной дисфункции при COVID-19 сосредоточены на перицитах с высокой экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в качестве клеток-мишеней COVID-19, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и микрососудов. Учитывая, что АПФ2 в высокой степени экспрессируется на подоцитах и эпителиальных клетках канальцев почек, предполагается коронавирусный тропизм к почкам и другим органам мочевыделительной системы, а трехмерная структура спайкового белка SARS-CoV-2 имеет выраженное сродство к связыванию с рецепторами ACE2, которые также представлены на клетках мочевого пузыря [31, с. 40].

В норме эндотелий покрыт гликокаликсом, который принимает участие в образовании контактов между клетками, а отрицательный заряд молекулы способствует удержанию альбумина в кровеносном русле [73, с. 362-367].

Potter D.R., Jiang J., Damiano E.R. при наномеханическом анализе микрососудов при сепсисе выявили уменьшение толщины гликокаликса после процессов, патогенетически аналогичных сепсису [99, с. 1320-1324]. Okada H. et al. посредством электронной микроскопии получили трёхмерную ультраструктурную визуализацию капиллярного гликокаликса в сердце, почках и печени до и после эндотоксемии [122, с. 261]. А затем Inagawa R. et al. провели аналогичное исследование по микроциркуляторному руслу легких [123, с. 317-325].

При разрушении гликокаликса увеличивается проницаемость микроциркуляторного русла для макромолекул, в почечных сосудах

увеличивается адгезия лейкоцитов. «Данного рода повреждения могут способствовать изменениям в микрососудистой реологии, влияющим на капиллярный кровоток и, в итоге, на перфузию тканей и нарушения свёртываемости, как следствие, тромбоцитопении. Учитывая, что тромбоциты первыми реагируют на повреждение, вполне логично, что они будут реагировать непосредственно на любой инфекционный патоген» [61, с. 1210220]. «Наличие тромбоцитопении (т.е.  $<150 \times 10^6/\text{мл}$ ) было связано с повышенным риском 30-дневной смертности (ОР = 1,409; 95% ДИ 1,057-1,878;  $p = 0,019$ ) у всех пациентов с сепсисом, что сохранялось и после сопоставления по индексу предрасположенности» [65, с. 2131753].

Длительные сроки заживления гликокаликса могут частично объяснить сохраняющиеся нарушения микроциркуляции у пациентов с септическим шоком, несмотря на оптимизацию макроциркуляторной гемодинамики [72, с. 304-307; 73, с. 364; 83, с. 220; 89, с. 80905; 99, с. 1323].

Как отмечают авторы: «Дополнительными факторами альтерации на фоне пареза ЖКТ, почечно-печёночной недостаточности являются депонирующиеся нарастающие концентрации нормальных продуктов метаболизма (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), медиаторы калликреин-кининовой, свёртывающей и фибринолитической систем, продукты перекисного окисления липидов, альдегиды, кетоны, высшие спирты и др.» [46, с. 60].

Крайне тяжёлым проявлением сепсиса является септический шок – «клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся выраженными циркуляторными, клеточными, метаболическими нарушениями, которые проявляются артериальной гипотонией и повышением уровня лактата в артериальной крови более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующую введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления 65 мм рт. ст. и выше при отсутствии признаков гиповолемии. Септический шок относится к дистрибутивному типу шока и характеризуется острым развитием неадекватной тканевой перфузии с

формированием тканевой гипоксии в результате снижения системного кислородного транспорта и повреждения механизмов его утилизации на уровне клетки» [17, с. 17].

В патогенезе сепсиса и септического шока важную роль играет сбой нейроэндокринной регуляции. Так, авторы указывают, что в настоящее время накопились факты, указывающие на важную роль развития резистентности глюкокортикоидных рецепторов. Снижение их чувствительности связывают со снижением их ядерной транслокации как результата циркуляции высоких концентраций как свободного, так и связанного кортизола. Была установлена и взаимосвязь между снижением плотности ядерных глюкокортикоидных рецепторов и исходом при высоком уровне кортизола в сосудистом русле. Помимо уменьшения количества рецепторов в генезе СШ играет роль и появление их изоформ, не способных к связыванию с лигандом. Полагают, что на изменение результатов взаимодействия мог оказывать влияние и полиморфизм генов, кодирующих рецепторы [17, 13].

Измерение уровня лактата, как маркера тканевой гипоксии, важно в случае развития сепсиса и септического шока, так как он способен отражать тяжесть течения процесса, ответ на проводимую терапию, а также дальнейший прогноз [80, с. 503; 85, с. 133; 96, с. e060455; 116, с. 503; 127, с. 133; 124, с. 583-585].

Согласно последним данным, «повышение уровня лактата до 2,4 ммоль/л соответствует 4,9% летальности, от 2,5 до 3,9 ммоль/л – 9,0%, а при повышении концентрации  $\geq 4$  ммоль/л смертность достигает 28,4%» [115, с. 524]. Динамика снижения лактата свидетельствует в пользу благоприятного исхода заболевания.

В исследовании Kun Yang (2022) et al. была сделана попытка установления связи между концентрацией лактата и HMGB1 крови. Авторами была выявлена «способность лактата в лактировании и ацетилировании HMGB1 в макрофагах при полимикробном сепсисе. Лактированный/ацетилированный HMGB1 высвобождается из макрофагов

посредством секреции экзосом, результатом чего служит увеличение проницаемости эндотелия. *In vivo* снижение содержания лактата и/или ингибирование передачи сигнала, опосредованного GPR81, снижает уровни циркулирующего экзосомального HMGB1 и улучшает выживаемость при полимикробном сепсисе. Установлена прямая корреляция между концентрацией HMGB1 с тяжестью течения и смертностью от сепсиса» [85, с. 133 - 140].

В научных исследованиях также описывается регуляторная роль внеклеточных везикул (ВВ) в патогенезе сепсиса, которая помогает сопоставить экспрессию белков, экспрессию РНК и метаболические изменения в ВВ со специфическими клиническими особенностями. ВВ могут синергически приводить к эндотелиальной дисфункции, нарушениям свёртываемости крови, ремодуляции и дисфункция органов [76, с. 1018692].

Одним из бактериальных пусковых механизмов сепсиса считается эндотоксин, который является частью мембраны грамотрицательных бактерий. Он выделяется в процессе их жизнедеятельности, а также при гибели и разрушении клеточной стенки [56, с. 202899; 84, с. 19-20]. Это важно учитывать при проведении антибактериальной терапии поскольку количество выделяемого эндотоксина при действии различных препаратов отличается.

Дилятация капилляров и повышение их проницаемости, характерные для септического шока, приводят к уменьшению системного сопротивления и артериальной гипотензии, а также в ряде случаев можно выявить угнетение сократительной способности миокарда, что является важным фактором и часто определяет исход заболевания [47, с. 372-375]. Авторы описывают развитие шока при сепсисе связано с тремя основными механизмами: снижением периферического сосудистого тонуса; ранней, прогрессирующей миокардиальной дисфункцией и потерей ОЦК вследствие повышенной сосудистой проницаемости, и его секвестрации в микроциркуляторном русле. Большинство из отмеченных нарушений вызваны прямыми или

опосредованными эффектами провоспалительных цитокинов, продуцируемых активированными лейкоцитами и эндотелиальными клетками [17, с. 11].

«При развитии полиорганной недостаточности частота летальных исходов достигает 70%, в то время как при недостаточности одного органа летальность составляет около 35%, при недостаточности двух – 55%» [48, с. 00434]. Центральная и периферическая нервная система могут быть первыми органами, проявляющими признаки дисфункции, что приводит к таким клиническим проявлениям, как сепсис-ассоциированная энцефалопатия с делирием или комой и приобретённая в отделении интенсивной терапии слабость, значительно ухудшая прогностические критерии [90, с. 83; 95, с. 10091].

В 2022 году были опубликованы работы о роли белка репарации двуцепочечных разрывов ДНК (DNA-PKCS) в прогрессировании полиорганной недостаточности при сепсисе путём запуска митохондриальной дисфункции [67, с. 40-46; 105, с. 434-456; 204, с. 670-672]. В исследовании «исключали действие специфических DNA-PKCS кардиомиоцитов, гепатоцитов и эпителия почечных канальцев, имитируя при этом ЛПС-подобный септический шок. Делеция DNA-PKCS кардиомиоцитов ослабляет повреждение миокарда, опосредованное сепсисом, за счет улучшения митохондриального метаболизма. Выключение DNA-PKCS гепатоцитов посредством ингибирования окислительного повреждения митохондрий и апоптоза обеспечивало гепатопротекцию. Тот же эффект наблюдался в почечных канальцах» [67, с. 39-48]. Из этого следует, что воздействие на экспрессию и активность DNA-PKCS жизненно важных органов с целью уменьшения митохондриальной дисфункции при сепсисе могут быть новыми перспективными терапевтическими стратегиями. Эти выводы нашли подтверждение в дальнейших научных исследованиях [129, с. 669-670].

По данным ряда исследований, главным органом – «мишенью» сепсиса являются лёгкие, функция которых по мере прогрессирования заболевания

стремительно декомпенсируется. Для объяснения высокой степени вовлеченности лёгочной паренхимы была выдвинута теория «первого фильтра». Согласно этой теории, «все вещества, выделяемые из тканевого детрита, цитокины и активированные клетки иммунной системы в первую очередь попадают с током крови в лёгочные капилляры, где вызывают активный воспалительный процесс» [39, с. 238]. «Распространённое повреждение эндотелия - важный признак септического шока; повреждённый эндотелий более проницаем. Следовательно, богатая белком отёчная жидкость выходит в ткани, в том числе лёгких, способствуя развитию ОРДС. При септическом шоке повреждённые эндотелиальные клетки синтезируют NO, являющийся мощным вазодилататором. При септическом шоке также повреждаются эпителиальные клетки лёгких и кишечника» [17, с. 14]. Имеются также сообщения «о иммунных последствиях активации и дисфункции эндотелиальных клеток при сепсисе» [82, с. 401-405].

Парез желудочно-кишечного тракта приводит к развитию воспаления стенок и повышению их проницаемости. «Дисфункция энтероцитов и снижение защитных способностей слизистой оболочки, наблюдаемые при сепсисе, делают возможным части бактерий и эндотоксина транслоцироваться в региональные лимфатические узлы и далее в портальную систему. В печени запускается системный воспалительный ответ. Если концентрация токсических элементов превышает элиминационные способности органа, они попадают в системный кровоток. Так в организме формируется дополнительный неконтролируемый источник инфекционных агентов» [39, с. 318-322].

«Медиаторный хаос, сочетающийся с развитием неуправляемого воспалительного ответа, связанный с генетической предрасположенностью, возрастом, тяжёлой острой или хронической патологией, лекарственной терапией, а также особенностями возбудителя, вовлекает в клеточный ответ более широкий пул медиаторов, формируя многообразный фенотип сепсиса с разнообразными клинико-лабораторными проявлениями патологического

процесса и с нарушением функции систем и органов. Степень выраженности органной дисфункции чрезвычайно разнообразна и является нестабильной величиной. Именно наличие той или иной органной дисфункции и её выраженность помимо нозологии, осложнившейся сепсисом, определяют конкретный клинико-лабораторный «портрет» пациента» - так характеризуется развитие ПОД/ПОН в научных источниках [17, с. 16].

Таким образом к основным звеньям в патогенезе сепсиса относятся выделение эндогенных медиаторов, нарушение микроциркуляции, снижение доставки и потребления кислорода тканями и, как следствие, угнетение функции жизненно важных органов. В связи с высоким риском летального исхода в ближайшие часы или сутки после начала развития септического шока необходимо как можно раньше диагностировать патологию и начать осуществлять ряд необходимых лечебных мероприятий [114, с. e064870].

Диагноз урологического сепсиса и септического шока устанавливают на основании клинической картины, инструментального обследования и лабораторных данных. Специфических клинических признаков при данной патологии не существует, а предъявляемые жалобы обычно связаны с первичным очагом инфекции (боль, дисфункция органа) и возникающими в результате циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями. При сборе анамнеза выявляется наличие ИМВП и факторов риска генерализации инфекции. При развитии септического шока к исходной симптоматике добавляются различной степени нарушения сознания (оглушение, сопор, кома, делирий), побледнение и похолодание кожного покрова (особенно в области конечностей), снижение темпа диуреза ( $<0,5$  мл/кг/час более двух часов подряд) [19, с. 8290, с. 76-78; 102, с. 350].

Критериями развития СВР являются: температура тела  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$ , ЧДД  $\geq 20$  в минуту, ЧСС  $\geq 90$  в минуту, лейкопения  $< 4000$  в 1 мкл или лейкоцитоз  $> 12000$  в 1 мкл и/или сдвиг лейкоцитарной формулы влево более 10% [17, с. 15-16; 119, с. 597].

Кроме изменений в клиническом анализе крови, выявляются изменения в биохимическом анализе: в течение двух дней увеличивается концентрация билирубина  $>20$  мкмоль/л и/или повышается уровень трансаминаз в 2 и более раз, рост мочевины и креатинина. В коагулограмме - нарушение свёртывания крови - МНО  $>1,5$ , АЧТВ  $>60$  с; часто наблюдается тромбоцитопения. Важным диагностическим критерием септического шока является повышение уровня лактата  $>2$  ммоль/л [17, с. 19; 68, e060455].

Отмечается, что: основными биологическими маркерами сепсиса являются прокальцитонин, С-реактивный белок и пресепсин. Биологические маркеры - это показатели (молекулярные, биохимические или клеточные), определяемые в биологических средах (тканях, клетках или жидкостях), обладающие различной чувствительностью, специфичностью, воспроизводимостью и корреляцией по отношению к тяжести течения инфекции и исходам заболевания [17, с. 21-23; 119, с. 597].

Как указывают в статье исследователи дальнего зарубежья: «Biomarkers such as WBC, NLR, PCT, IL-6, CRP, lactate, and LncRNA all play specific roles in the early diagnosis or prognosis of urosepsis» («Биомаркеры, такие как лейкоциты, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), прокальцитонин (ПКТ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), СРБ (СРБ), лактат и длинные некодирующие РНК (LncRNA), играют специфическую роль в ранней диагностике или прогнозировании уросепсиса») [66, с. 17562872231151852]. Помимо аномального увеличения количества лейкоцитов, «следует уделять больше внимания быстрому снижению их количества. Значения НЛС оказались более эффективными, чем простое подсчёт лейкоцитов, в прогнозировании тяжести инфекции. По сравнению с несколькими другими биомаркерами, значения ПКТ позволяют дифференцировать бактериальный и небактериальный сепсис. ИЛ-6 всегда обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики сепсиса, а С-реактивный белок (СРБ) также обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики уросепсиса. Молочная кислота тесно связана с прогнозом пациентов с

уросепсисом. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) могут быть потенциальными биомаркерами уросепсиса» [66, с. 17562872231151852]. A L. Agnello с соавт. в своей работе обосновывают «ширину распределения моноцитов, как надёжный биомаркер сепсиса» [88, с. e140-e142]. «Определение уровней ИЛ-8, NGAL и KIM-1 в моче можно использовать для ранней диагностики острого повреждения почек у пациентов с уросепсисом, связанным с уретероскопической литотрипсией» [127, с. 28].

Концентрация С-реактивного белка (СРБ) в крови после попадания в организм инфекционного агента возрастает в течение 6–8 ч, достигая пика через 36–50 ч. В связи с коротким периодом полураспада (19 ч) концентрация белка быстро снижается после элиминации возбудителя [17, с. 23; 109, с. 104396; 119, с. 597].

«Уровень пресептина (ПСП) достоверно увеличивается у пациентов с сепсисом, по сравнению с больными с системным воспалительным ответом неспецифической природы. Уровень пресептина прямо коррелирует с тяжестью и динамикой сепсиса, прогнозом рецидива и исходом сепсиса» [116, с. S361].

В 2016 году была принята концепция «Сепсис-3», согласно которой «установление диагноза «сепсис» становится возможным при наличии подтверждённого очага инфекции и органной дисфункции» [17, с. 5; 52, с. 763;]. Путём подсчёта баллов SOFA позволяет количественно определить тяжесть органно-системных нарушений. «Недостатком шкалы SOFA является необходимость наличия лабораторных данных (число тромбоцитов, билирубина и креатинина, PaO<sub>2</sub>), что затрудняет быструю скрининговую оценку пациента. С этой целью используют короткую форму шкалы qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), которая успешно используется в клинической практике и обладает высокой прогностической ценностью» [45, с. 85]. Поэтому для быстрой оценки состояния пациента в линейном отделении разработана шкала quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) [17, с. 20; 48, с. 00434; 78, с. 218; 100, с. 0275739; 114, с. e064870].

У пациентов урологического профиля «при подозрении на сепсис необходимо выполнить посев крови (из двух интактных вен), посев мочи, при наличии дренажей и ран – посевы отделяемого. К показаниям для взятия посева крови относятся: гипо- или гипертермия, лейкоцитоз, фебрильная нейтропения. Забор крови на посев следует производить до назначения антимикробной терапии» [17, с. 26].

По данным литературы: «Бактериемия значима для подтверждения диагноза и определения этиологии инфекционного процесса, механизма развития сепсиса, обоснования выбора, смены и оценки эффективности антибиотикотерапии. Однако, она не является абсолютным диагностическим критерием, т.к. даже при соблюдении техники забора и применении современных технологий выявления микроорганизмов у наиболее тяжёлых пациентов составляет 40–60%» [17, с. 26].

Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина были разработаны «критерии оценки клинической значимости результатов диагностики бактериемии. Эпизоды бактериемии было предложено разделить на значимые и незначимые. Значимые эпизоды бактериемии вызваны представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (кроме групп *viridans*), дрожжевыми и плесневыми грибами (кроме *Aspergillus* spp. и *Penicillium* spp.), представителями группы неферментирующих грамотрицательных палочек (*Pseudomonas aeruginosa* и др.). Рост этих микроорганизмов, даже при однократном посеве, считается клинически значимым» [5, с. 26].

Инструментальным критерием септического шока является среднее артериальное давление (АДср) <65 мм рт. ст. Доказано, что снижение АДср ниже указанных значений приводит к снижению органного кровотока, ухудшению микроциркуляции и является предиктором неблагоприятного исхода [17, с. 29].

Наряду с этим необходимо динамически оценивать волевический статус и органную перфузию. В мировой практике наиболее часто применяется тест с инфузионной нагрузкой, тест с пассивным подниманием ног, анализ вариабельности ударного объёма и пульсового давления, эхокардиография и др.

## **1.2. Актуальные проблемы консервативного и хирургического лечения урологического сепсиса**

В комплексную терапию урологического сепсиса входит санация очага инфекции (включая устранение обструкции мочевыводящих путей), антимикробная терапия, поддержание адекватного жизнеобеспечения [17, с. 32-46]. «Management of the patient with sepsis comprises three key branches: control of the underlying infection, haemodynamic stabilization, and modulation of the host response» - «лечение пациентов с сепсисом включает три ключевых направления: контроль основной инфекции, гемодинамическая стабилизация и модуляция иммунного ответа организма» - авторитетное мнение видного учёного анестезиолога реаниматолога J.L. Vincent [63, с. 104318].

Другие авторы также подтверждают, что «современное лечение сепсиса должно быть комплексным и включать как можно более раннюю санацию очага хирургической инфекции, антимикробную терапию и компетентную коррекцию нарушенных функций органов и систем» [41, с. 29].

«Особенность оказания помощи больным с хирургическим сепсисом заключается в необходимости инвазивного контроля очага инфекции, что повышает уровень сложности оказания помощи. Своевременная санация очага в сочетании с адекватной антибактериальной терапией являются краеугольным камнем успешного лечения сепсиса» - так описывается важность устранения источника инфекции в научной литературе [17, с. 32].

Приоритетом и первым необходимым условием является ликвидация любой обструкции на уровне мочевыведения, в том числе извлечение инородных тел, например катетеров. Названные мероприятия на ранних

стадиях процесса сами по себе могут привести к разрешению симптомов [17, с. 35]. Так, была обнаружена прямая зависимость между временем до устранения источника инфекции при сепсисе и 90-дневной смертностью [53, с. 820].

Первоначальная эмпирическая антибиотикотерапия подразумевает использование антимикробных препаратов широкого спектра либо несколько компонентную комбинацию с перекрёстным воздействием на возможные патогенаты [3, с. 81-83; 4, с. 102; 17, с. 36; 26, с. 92; 62, с. 1821; 107, с. 590-593]. При наличии устойчивых форм микробиоты альтернативные варианты лечения карбапенем-резистентных штаммов *E. coli* могут включать новые комбинации  $\beta$ -лактам- $\beta$ -лактамаз или ингибиторов карбапенемазы, цефидерокол, полимиксины, тигециклин, аминогликозиды или фосфомицин. Для штаммов, продуцирующих металло- $\beta$ -лактамазы (например, NDM, IMP-4), использовались комбинации цефазидима-авибакاما с азтреонамом [62, с. 1822].

Одним из грозных осложнений сепсиса является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). По последним данным The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, «частота возникновения ОРДС достигает 79 на 100 000 населения в год, в Северной Европе 17,9 случаев на 100 000 человек в год, во Франции 31,5% от всех причин ОДН. Летальность пациентов ОРДС составляет в среднем около 35—45% в зависимости от причины ОРДС, тяжести его течения и полиорганной недостаточности» [8, с. 8]. Там же обосновывается пошаговая инструкция респираторной поддержки при ОРДС. «Характерными признаками ОДН вследствие увеличенного венозного примешивания является гипоксемия (вследствие смешивания притекающей венозной крови с оттекающей артериальной) и гипокапния (низкий  $\text{PaCO}_2$ ) вследствие возникающей при гипоксемии одышки с усиленным вымыванием углекислого газа из альвеол. Гипокапния приводит к развитию респираторного алкалоза. При большом объеме шунта (более 50%) объема альвеол недостаточно для вымывания

углекислоты, вследствие чего возможно возникновение гиперкапнии (высокий  $P_aCO_2$ ), что приводит к развитию респираторного ацидоза. Такое сочетание характерно для ОРДС тяжелой степени» [8, с. 10]. Что касается протезирования функции внешнего дыхания – респираторная поддержка в различных режимах, кроме обеспечения газообмена в лёгких, снижает работу дыхательной мускулатуры и создаёт условия для восстановления функций лёгких [8, с. 10-18; 27, с. 55-56; 93, с. 990]. Комментарий 7 клинических рекомендаций гласит: «У пациентов с ОРДС рекомендовано оценить примерное соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к инспираторной фракции кислорода ( $P_aO_2 / FiO_2$ ) при помощи пульсоксиметрии и рассчитать коэффициент  $SpO_2 / FiO_2$ ) для оценки степени тяжести ОРДС (уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций B)» [8, с. 10-11].

И, хотя «на данный момент отсутствует достаточное количество данных, чтобы дать рекомендации, основанные на доказательствах о пользе применения консервативной стратегии - проведения кислородотерапии при гипоксической дыхательной недостаточности» [17, с. 55], имеется ряд работ, доказывающих её эффективность. Для улучшения результатов лечения у ряда пациентов с септическим шоком рекомендуется пошаговая схема выбора методов респираторной терапии, включая ЭКМО. По мнению Стяжкиной С.Н. и соавт., ЭКМО является искусственной системой замещения газообменной функции лёгких и кровообращения, которая обеспечивает доставку кислорода к периферическим тканям при тяжелых нарушениях системной гемодинамики и лёгочного газообмена [44, с. 2. 3]. У некоторых пациентов с ОРДС возможно поддержание адекватного газообмена при спонтанном дыхании, применяя различные неинвазивные методы респираторной поддержки (включая высокопоточную оксигенацию, НИВЛ с положительным кончно-экспираторным давлением). Однако, согласно результатам многоцентровых когортных исследований, большинство пациентов с ОРДС нуждаются в инвазивной ИВЛ (вспомогательной или полностью управляемой) [8, с. 10-19;

27, с. 55]. Хотя «не существует убедительной доказательной базы для пациентов с острой дыхательной недостаточностью, требующих искусственной вентиляции легких, которые не соответствуют критериям ОРДС», тем не менее, «сепсис является независимым фактором риска развития ОРДС, и задержка в диагностике ОРДС может привести к несвоевременному использованию малого дыхательного объема. Поэтому предлагается использовать вентиляцию с малым дыхательным объемом у всех пациентов с сепсисом, у которых проводится ИВЛ. Кроме того, использование вентиляции с малым дыхательным объемом позволяет избежать риска развития повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией легких, у пациентов с сепсисом, у которых диагноз ОРДС не был выставлен» [17, с. 62].

Также «пациентам с ОРДС при проведении ИВЛ рекомендовано использовать возможный дополнительный мониторинг для оценки рекрутабельности альвеол и оптимизации параметров респираторной поддержки (при доступности методов): статическую петлю давление—объем, пищеводное (и, соответственно, транспульмональное) давление, конечно-эспираторный объем легких (EELV — endexpiratory lung volume), внесосудистую воду легких (EVLW — extravascular lung water) (уровень достоверности доказательств 3, уровень убедительности рекомендаций В)» [8, с. 12].

«Своевременная, эффективная инфузионная терапия – краеугольный камень в стабилизации тканевой гипоперфузии, вызванной сепсисом и септическим шоком» [17, с. 47]. С целью устранения гиповолемии и тканевой гипоперфузии рекомендуется проведение адекватной инфузионной терапии [47, с. 372; 79, с. 1968-1975]. Следует начинать с кристаллоидных растворов. Не рекомендуется рутинное применение растворов альбумина, применение растворов желатина и гидроксиэтилкрахмала [17, с. 47, 49]. «Общая современная тенденция в области инфузионной терапии – переход к ограничительной тактике с использованием кристаллоидов, в том числе в сочетании с альбумином. Полагают, что при септическом шоке допустимо

ограничивать объем инфузии с одновременным ранним стартом инфузии норадреналина. С современных позиций ограничительная инфузионная терапия с контролем гемодинамики превосходит раннюю агрессивную целенаправленную терапию по выживаемости лиц с сепсисом и предотвращению развития осложнений» - дают рекомендации клинические протоколы [17, с. 48].

Для достижения АДср > 65 мм рт. ст. в качестве препарата первой линии вазопрессорной поддержки рекомендуется норэпинефрин. При нарушении сократительной способности миокарда в качестве препарата второй линии следует добавить эпинефрин. При развитии септической кардиомиопатии в качестве инотропной поддержки рекомендуется применять добутамин либо эпинефрин. Не рекомендуется к применению левосимендан [17, с. 50, 51].

У пациентов с рефрактерным септическим шоком показало свою эффективность применение гидрокортизона в дозе 50 мг болюсно, далее по 200 мг/сут в течение 3–5 дней в виде инфузии [17, с. 53, 54; 117, с. 568-572].

### **1.3. Экстра- и интракорпоральные методы детоксикации в комплексном лечении урологического сепсиса**

Экстра- и интракорпоральные методы (ЭГК, ИГК) гемокоррекции являются важнейшими компонентами комплексного лечения урологического сепсиса, особенно в условиях тяжёлого течения с признаками полиорганной недостаточности и системной воспалительной реакции (СВР) [9, с. 38-41; 54, с. 580-585; 77, с. 72-76; 81, с. 1397; 104, с. 50; 121, с. 65]. «Под ЭГК понимают направленное количественное и качественное изменение клеточного, белкового, водно-электролитного, ферментного, газового состава крови путем обработки крови за пределами сосудистого русла организма» [24, с. 69].

Экстракорпоральные (внеорганизменные) методы направлены на удаление из крови токсинов, медиаторов воспаления, продуктов метаболизма, способствующих прогрессированию сепсиса [113, с. 150]. По мнению Полушина Ю.С. и соавт.: «Предполагается, что исходы лечения септических

больных могут быть улучшены при более широком использовании технологий, позволяющих селективно сорбировать липополисахарид» [16, с. 7]. К основным методам относятся: гемосорбция (используются специальные сорбенты (например, CytoSorb), которые удаляют циркулирующие провоспалительные цитокины, токсины, микробные продукты; плазмаферез (в том числе высокообъемный) (удаляется часть плазмы, содержащая медиаторы воспаления, токсины и иммунные комплексы; гемофильтрация / гемодиализация (осуществляется фильтрация плазмы через полупроницаемые мембраны, удаляются низко- и средне-молекулярные вещества; мембранный плазмообмен (направлен на удаление токсичных веществ, патогенов путем фильтрации через полупроницаемые мембраны) и др. [17, с. 66-69; 25, с. 86; 92, с. 2-4].

Интракорпоральные (внутриорганизменные) методы включают различные фармакологические и физиологические подходы к уменьшению токсической нагрузки и поддержанию функций органов [17, с. 30-73]:

- инфузионно-трансфузионная терапия - восстановление объема циркулирующей крови, коррекция водно-электролитных и кислотно-основных нарушений. Улучшает тканевую перфузию и способствует выведению токсинов почками;

- фармакологическая детоксикация - использование антиоксидантов, гепатопротекторов, мембраностабилизаторов (например, глутаргин, реамберин, тиоктацид). Поддержка работы печени, почек, сердечно-сосудистой системы;

- форсированный диурез - назначение диуретиков (например, фуросемида) при отсутствии олигурии для усиления выведения токсинов;

- поддержание функций органов-мишеней - инотропная поддержка (при шоке), респираторная поддержка (в том числе ИВЛ), нутритивная терапия и др.

В условиях урологического сепсиса экстра- и интракорпоральные методы применяются сочетанно, что позволяет быстро уменьшить уровень циркулирующих токсинов и цитокинов, стабилизировать гемодинамику, улучшить перфузию жизненно важных органов, прервать каскад СВР и предотвратить развитие ПОН. По данным авторов, «в основе современных методов экстракорпоральной гемокоррекции лежат восемь технологий: центрифужная, преципитационная, мембранная, сорбционная, электрохимическая, фотохимическая, электромагнитная, иммуномагнитная. Наиболее активно при сепсисе используются методы ЭГК на основе центрифужной, мембранной и сорбционной технологии» [24, с. 69].

«Экстракорпоральные технологии гемокоррекции, однако, при сепсисе могут быть применены не только для замещения утраченной почечной функции, но и для уменьшения выраженности системного воспалительного ответа и интоксикации» [17, с. 66]. При сравнении различных методик ЗПТ установлено, что лучшее восстановление функции почек отмечается при интермиттирующих продленных ежедневных сеансах ЗПТ (гемодиализ/гемодиафильтрация), ухудшение - при интермиттирующем гемодиализе. Однако, различий в летальности не наблюдалось. При применении продолжительных методик ЗПТ у гемодинамически нестабильных пациентов отмечается снижение потребности в вазотропной поддержке. Также преимуществом является более низкий риск колебания внутричерепного давления [34, с. 50-55; 42, с. 86-88].

Рубцов М.С. и Шукевич Д.Л. продленную гемофильтрацию при септических состояниях характеризуют следующим образом: «У больных с СВО вне зависимости от этиологии последнего (инфекционная или неинфекционная) продленная гемофильтрация улучшает гемогидродинамические показатели и может предотвратить прогрессирование полиорганной недостаточности. Перфузия крови через специальный экстракорпоральный фильтр или адсорбер обеспечивает ее очищение от патологически накапливаемых субстанций за счет адсорбции, или за счет

трансмембранного переноса веществ вместе с растворителем путем конвекции, или путем диффузии за счет градиента концентрации. В течение последних четырех десятилетий значительно улучшены свойства полуволоконных мембран, связанные с удалением молекул с крупной молекулярной массой – 30 -40 кДа» [37, с. 22].

В научном исследовании, изучающем использование эфферентных методов для поддержания утраченных при сепсисе функций органов, было отмечено, что «одним из методов ЭД, используемых при септическом шоке, является продленная вено-венозная гемофильтрация (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH). Однако применение данной процедуры с использованием стандартных мембран не показало снижения летальности, поэтому на данный момент процедура рекомендована только для пациентов с развитием острого почечного повреждения. Кроме того, методика не продемонстрировала высокой эффективности в отношении элиминации цитокинов и других медиаторов воспаления» [34, с. 49]. При этом авторы исследовали эффект продлённой заместительной почечной терапии (ПЗПТ) с мембранами высокой сорбционной ёмкости, в частности oXiris, у пациентов с септическим шоком после нейрохирургических вмешательств. Процедура способствовала эффективному удалению циркулирующих цитокинов и коррекции полиорганной дисфункции. На её фоне отмечались снижение тяжести состояния по шкале SOFA, уменьшение уровня лактата и стабилизация гемодинамических показателей. В заключении исследователи указывают, что «применение ПЗПТ с мембранами с повышенной сорбционной ёмкостью в комплексной интенсивной терапии пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком способствовало снижению потребности в вазопрессорной поддержке, регрессу тяжести МОД и метаболических нарушений. Выход из септического шока отмечен у 8/11 (72,7%) пациентов. У 3/11 пациентов выявлен регресс неврологического дефицита на фоне процедуры» [34, с. 54].

Гуморальные факторы, вызывающие воспалительный ответ, могут быть удалены прямой адсорбцией при применении методик гемоперфузии. К ним относятся ЛПС сорбция и гемосорбция (LPS-адсорбент). По данным учёных, его «массообменное звено представлено положительно заряженным полипептидом, иммобилизованным на поверхности полиэтиленовых дисков с пористой структурой и высоким сродством к отрицательно заряженному липополисахариду. LPS-адсорбер селективно извлекает липополисахарид из цельной крови, достоверно снижая его концентрацию на 55%-90%, что приводит к стабилизации гемодинамики и значительному снижению концентрации

лабораторных биомаркёров воспаления - прокальцитонина, пресепсина, а также цитокинов» [14, с. 84]. Селективная сорбция цитокинов заключается в удалении циркулирующих цитокинов и рекомендуется к применению у пациентов с септическим шоком при прогрессирующей полиорганной дисфункции (SOFA  $\geq$  5 баллов), нарастании маркеров СВР, СРБ и прокальцитонина [14, с. 84; 25, с. 86]. «Наиболее эффективным оказалось раннее применение селективной сорбции эндотоксина у пациентов с септическим шоком, что сопровождалось снижением выраженности полиорганной недостаточности и улучшением клинических показателей» [20, с. 60-61].

Однако на данный момент нет рандомизированных клинических исследований, доказавших эффективность данных технологий, в связи с чем возникает необходимость в дальнейшем изучении вопроса.

Таким образом, подводя итог проведённому обзору литературы, можно резюмировать, что, несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении уросепсиса, можно выделить ряд нерешённых проблем. Одной из важных является поздняя диагностика вследствие отсутствия специфических клинических признаков и быстрого прогрессирования системной воспалительной реакции. Особые сложности создают высокая

распространённость антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, рост грибковой инфекции, а также отсутствие универсальных и высокоточных биомаркёров раннего прогнозирования тяжести сепсиса и полиорганной недостаточности.

Существенной проблемой остаётся развитие эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений и полиорганной недостаточности, механизмы которых до конца не изучены. Недостаточно исследованы возможности таргетного воздействия на медиаторы воспаления, гликокаликс эндотелия, HMGB1, DNA-PKCS и другие молекулярные механизмы септического повреждения.

В лечении урологического сепсиса нерешённым остаётся вопрос эффективности экстракорпоральных методов детоксикации. Несмотря на положительные результаты отдельных исследований, отсутствует достаточная доказательная база, основанная на крупных рандомизированных клинических исследованиях, подтверждающих влияние гемосорбции, плазмафереза, цитокиновой и LPS-сорбции на снижение летальности.

Среди перспективных направлений решения указанных выше проблем можно выделить совершенствование ранней комплексной лабораторной диагностики, персонифицированный подход к антимикробной терапии с учётом резистентности возбудителей, совершенствование малоинвазивной урологической помощи и методов декомпрессии мочевых путей. В контексте анестезиологии и реаниматологии перспективным направлением является дальнейшее изучение и совершенствование экстракорпоральных технологий, таргетной иммуномодулирующей терапии, способов защиты эндотелия и микроциркуляции с целью профилактики полиорганной недостаточности с целью снижения летальности при уросепсисе.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

В ходе выполнения НИР нами проведено ретроспективное и проспективное изучение 100 больных с уросепсисом и 30 практически здоровых мужчин и женщин - добровольцев. Исследования и лечение проводилось в ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» УЗ г. Душанбе и в Городской больнице скорой медицинской помощи г. Душанбе, на клинических базах которых находятся кафедры эфферентной медицины и интенсивной терапии и урологии и андрологии ГОУ ИПОвСЗРТ. Диапазон времени исследования включал 2019 – 2024 гг.

Из общего количества 100 больных с уросепсисом различной этиологии в ретроспективную группу включены 50 (50,0%) пациентов (леченных согласно международным рекомендациям, проанализированы критерии уросепсиса, развившиеся ПОД и их доминирующие повреждения, маркёры сепсиса и степень СЭН, соответствие хирургических и консервативных методов терапии общепринятым стандартам, а также ближайшие результаты и исходы заболевания, выявлены проблемы диагностики, лечения, причин смертности и др.), в проспективную группу - 50 (50,0%) человек, которые сопоставимы по основным характеристикам – этиология, пол, возраст, тяжесть течения уросепсиса, наличие и течение коморбидной патологии и др., контроль проводился с показателями 30 здоровых.

Больные с уросепсисом 3-ей проспективной группы в зависимости от включения в программу комплексной интенсивной терапии (КИТ) консервативного лечения и проведённых экстракорпоральных методик условно подразделены: 3.1 подгруппа – 19 пациентов, в комплексной терапии которых использован мембранный плазмаобмен (КТ+МПО); 3.2 подгруппа – 15 пациентов - высокообъёмный мембранный плазмаферез (ВОМПФ) в комбинации с непрямой электрохимическим окислением плазмы (НЭХОП) и её последующей реинфузией (КТ+ВМПФ+НЭХОП и её реинфузия); 3.3

подгруппа – 16 пациентов - гемодиализация (ГДФ) с включением в контур гемоадсорбера CytoSorb (КТ+ ГДФ+ CytoSorb).

Обязательным было сравнительное (при поступлении в стационар, с данными контрольной группы и между подгруппами) изучение следующих биомаркёров уросепсиса - параметры токсичности, гемостаза и реологии, КОС и газов крови, электролитного обмена, кислородотранспортной функции крови (КТФ) (на фоне проведения консервативной терапии и после сеанса экстракорпоральной коррекции).

Исследования и лечение выполнены после получения информированного согласия пациента, при невозможности - от его юридических представителей, а также локальной биоэтической комиссии.

Из общего количества в ретроспективной и проспективной группах (100) женщины составили 42 (42,0%), мужчины - 58 (58,0%) человек. По результатам исследования, возрастная градация от 58 и более лет представлена: 23 (23,0%) мужчины, 19 (19,0%) женщин. Таким образом, в возрастном диапазоне от 18 до 57 лет находились 23,0% женщин и 35,0% мужчин, что имеет важное социально-экономическое значение, т.к. это наиболее активный дееспособный период (таблица 2.1).

Следует подчеркнуть, что наибольший риск развития септического состояния наблюдается среди пациентов пожилого возраста. В обеих исследуемых группах - ретроспективной и проспективной - отмечено преобладание мужчин, что соответствует данным, представленным в других научных исследованиях.

Жителей городской и сельской местностей в ретроспективной группе было 26 (52,0%) и 24 (48,0%) соответственно, в проспективной группе - 27 (54,0%) и 23 (46,0%) соответственно, статистически значимых различий по месту проживания не отмечено ( $\chi^2=0,04$ ;  $p=0,841$ ).

В ретроспективной и проспективной группах служащих и работников интеллектуального труда было 9 (18,0%) и 10 (20,0%), рабочих - 14 (28,0%) и 15 (30,0%), работающих на дому - 8 (16,0%) и 7 (14,0%), безработных - 19

(38,0%) и 18 (36,0%) соответственно ( $p>0,05$ ); различия по профессиональному статусу также не достигли статистической значимости ( $\chi^2=0,18$ ;  $p=0,981$ ).

**Таблица 2.1. - Половая и возрастная градация исследованных пациентов**

Группа / пол	18–27 лет	28–37 лет	38–47 лет	48–57 лет	58–67 лет	≥68 лет
<b>2-я группа (ретроспективная, n=50)</b>						
Женщины (n=20)	1 (5,0%)	2 (10,0%)	4 (20,0%)	4 (20,0%)	5 (25,0%)	4 (20,0%)
Мужчины (n=30)	2 (6,7%)	4 (13,3%)	7 (23,3%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)
<b>3-я группа (проспективная, n=50)</b>						
Женщины (n=22)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)	4 (18,2%)	6 (27,3%)	4 (18,2%)
Мужчины (n=28)	2 (7,1%)	3 (10,7%)	4 (14,3%)	7 (25,0%)	7 (25,0%)	5 (17,9%)
<b>Всего</b>						
Женщины (n=42)	3 (7,1%)	4 (9,5%)	8 (19,0%)	8 (19,0%)	11 (26,2%)	8 (19,0%)
Мужчины (n=58)	4 (6,9%)	7 (12,1%)	11 (19,0%)	13 (22,4%)	12 (20,7%)	11 (19,0%)

Примечание: данные представлены в виде n (%); проценты рассчитаны от числа пациентов соответствующего пола в каждой группе (для строк «Всего» – от общего числа пациентов данного пола). Статистический анализ выполнен с использованием критерия  $\chi^2$ : различия по полу между ретроспективной и проспективной группами:  $\chi^2=0,04$ ;  $p=0,839$ ; различия по возрастным группам между ретроспективной и проспективной группами (вся выборка):  $\chi^2=1,20$ ;  $p=0,945$

Диагноз «Уросепсис» ставился в соответствии с концепцией «Сепсис-3» согласно рекомендациям Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) (2016); Клиническим рекомендации Европейского общества урологов (2014, 2016); Международным рекомендациям (SSC-2021); Клиническим рекомендациям сепсис (у взрослых) РФ (2022).

Обязательным являлось наличие подтверждённого инфекционного очага и органной дисфункции.

Проводилась дифференцированная диагностика между ССВР, сепсисом, тяжёлым сепсисом и септическим шоком, также оценивали наличие синдрома полиорганной дисфункции или рефрактерного шока по критериям используемых классификаций.

Органную дисфункцию оценивали по шкале SOFA (Sepsis-Related Organ

Failure Assessment, 1994) для оценки сепсис-ассоциированной органной недостаточности. При оценке по шкале SOFA  $\geq 2$  баллов, выставляется диагноз «сепсис».

Среднее артериальное давление (СрАД) рассчитывали по формуле:

$$\text{СрАД} = \text{САД} - \text{ДАД} + 1/3 \text{ ДАД}$$

Для диагностики уросепсиса определяли уровень лактата в крови.

«Септический шок» выставили при необходимости применения вазопрессоров для поддержания адекватного СрАД ( $\geq 65$  мм рт. ст.) и при высоком уровне лактата ( $> 2$  ммоль/л).

Для экспресс-оценки мы пользовались сокращённым форматом шкалы qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment 2016), которая обладает высокой прогностической ценностью.

Определение степени тяжести и прогноз госпитальной летальности проводились по балльной оценке Acute Physiology and Chronic Heals Evaluation (APACHE III, 1991 и IV, 2006) с применением расчётного калькулятора. Полученные данные одновременно сопоставлялись со шкалой летальности и прогноза SOFA.

Прогнозирование летальности по шкале SOFA осуществлялось по следующим критериям: от 0–6 баллов – летальность  $< 10\%$ ; 7–9 баллов - 15-20%; 10-12 баллов - 40-50%; 13-14 баллов - 50-60%; 15 баллов -  $> 80\%$ ; 15-24 баллов -  $> 90\%$  соответственно.

Частота развития органных дисфункций у пациентов с уросепсисом по шкале SOFA представлена в таблице 2.2. При уросепсисе выявлены нарушения фактически всех органов и систем, регулирующих гомеостаз, что связано с прогрессированием патогенетических механизмов и дезинтеграцией функционального состояния органов и систем, что обусловило тяжёлое состояние у 70,0% пациентов и у 30% - крайне тяжёлое.

При уросепсисе функциональное состояние органов и систем нарушается от компенсированных до декомпенсированных стадий, т.е. дисфункция/ недостаточность. Так, у обследованных нами пациентов

диагностированы: ОПП, до развития олиго- / анурии (диурез < 500 мл/сут), при увеличении концентрации креатинина выше 300 мкмоль/л - в 56,0% и 60,0% случаев, нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС) и уровня сознания от сопора до комы, менее <9 баллов по шкале Глазго - в 80,0% и 86,0%, оглушение разной степени – в 14,0% и 20,0%; острая сердечно-сосудистая недостаточность, требующая инотропной поддержки допамином >5 мкг/кг/мин - 50,0% - 54,0%, острое легочное повреждение (ОЛП), снижение оксигенации по показателям PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200 - 80,0% - 86,0% соответственно, коагулопатии с развитием потребления, снижение уровня тромбоцитов ×10<sup>9</sup>/л <50 - 50,0% – 56,0% соответственно.

**Таблица 2.2. - Частота органических дисфункций у пациентов с уросепсисом по шкале SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment, 1994), n (%)**

Органическая дисфункция	2-я группа, ретроспективная (n=50)	3-я группа, проспективная (n=50)	p-value
Оксигенация PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200	40 (80,0 %)	43 (86,0 %)	0,424
Тромбоциты < 50 ×10 <sup>9</sup> /л	25 (50,0 %)	28 (56,0 %)	0,548
Билирубин > 102 мкмоль/л	30 (60,0 %)	33 (66,0 %)	0,534
Инотропная поддержка*	25 (50,0 %)	27 (54,0 %)	0,689
Шкала комы Глазго < 9	40 (80,0 %)	43 (86,0 %)	1,000
Креатинин > 300 мкмоль/л и/или диурез < 500 мл/сут	28 (56,0 %)	30 (60,0 %)	0,685

Примечание: указаны поражения при максимальном балле по шкале SOFA. p – статистическая значимость различий частоты органической дисфункции между ретроспективной и проспективной группами (критерий  $\chi^2$  Пирсона, двусторонний)

Полиорганная дисфункция при уросепсисе сопровождается нарушениями иммунологических звеньев (клеточный и гуморальный), а также синдромом эндогенной интоксикации различной степени выраженности вследствие дезорганизации детоксицирующих систем организма.

Причины развития уросепсиса и этиологические факторы в проспективной и ретроспективной группах представлены в таблице 2.3.

Изучение этиологических и факторов риска, а также проведенная микробиологическая диагностика уросепсиса могут быть определяющими в выборе персонализированного целенаправленного режима антибактериальной

терапии, так как результаты этиотропной терапии значительно и достоверно лучше эмпирической коррекции.

**Таблица 2.3. - Этиологические причины и основные факторы риска развития уросепсиса**

Причина / фактор риска	2-я группа (n=50), ретроспективная	3-я группа (n=50), проспективная	Всего (n=100)	p-value
Мочекаменная болезнь почек	33 (66,0 %)	35 (70,0 %)	68 (68,0 %)	0,830
Обструкция мочевыводящих путей на разных уровнях	34 (68,0 %)	33 (66,0 %)	67 (67,0 %)	1,000
Высокотехнологичные малоинвазивные методы (дробление камня)	25 (50,0 %)	27 (54,0 %)	52 (52,0 %)	0,841
Эндоскопические вмешательства на мочевыводящих путях	15 (30,0 %)	36 (72,0 %)	51 (51,0 %)	<0,001
ИМВП (уретрит, цистит, пиелонефрит)	19 (38,0 %)	21 (42,0 %)	40 (40,0 %)	0,838
Применение дренажей, катетеров, протезов, сфинктеров и др.	17 (34,0 %)	19 (38,0 %)	36 (36,0 %)	0,835
Трансуретральная резекция простаты	5 (10,0 %)	4 (8,0 %)	9 (9,0 %)	1,000*
Нейрогенный мочевой пузырь	1 (2,0 %)	2 (4,0 %)	3 (3,0 %)	1,000*
Врождённые уропатии	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	2 (2,0 %)	1,000*
Острый бактериальный простатит	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	2 (2,0 %)	1,000*
Другие причины	2 (4,0 %)	0 (0,0 %)	2 (2,0 %)	

Примечание: р – статистическая значимость различий частоты этиологических причин и факторов риска между группами (точный критерий Фишера)

Бактериемия является одним из важных и основных симптомов, подтверждающих диагноз сепсиса, но если она не выявлялась, то применялись другие критерии сепсиса, указанные в рекомендациях по диагностике и лечению уросепсиса. Положительные посевы в крови выявлены у 35 (70,0%) и 40 (80,0%) пациентов в ретроспективной и проспективной группах, что

связано с тем, что часть больных в течение определённого времени получали антимикробные препараты.

В микробиологических исследованиях проспективной группы превалировали грамотрицательные штаммы уросепсиса, которые были причиной инфекции в 62,0% случаев, грамположительные микроорганизмы - в 44,0% наблюдений. Грибы высевались в 16,0%, часто наслаиваясь на бактерии. Монокультура высевалась в 36 (72,0%), в 14 (28,0%) выделена полимикробная ассоциация, причём в большинстве случаев в ассоциации со *Staphylococcus spp.*, энтеробактериями (*Klebsiella*, *E. coli*, *Citrobacter* и *Serratia*) и/или грибами.

В наших исследованиях в этиологической структуре наиболее часто преобладали: *E. Coli* - 35%; *Pseudomonas aeruginosa* - 28%; *Proteus spp.* - 25%; *Serratia* - 4%; *Staphylococcus spp.* - 4%; *Enterococcus spp.* - 9%; *Staphylococcus aureus* - 3,0%; *S. Epidermidis* - 3,0%; *Klebsiella sp.* - 7,0%; *Enterobacter spp.* - 9,0% среди общего количества больных. Грибковая флора составляла 16,0%, структура представлена: *Candida albicans* - 23,0%; *Cryptococcus neoformans* - 3,0%; *Candida non-albicans* - 1,0%.

При проведении исследования нами прослежена взаимосвязь между органоспецифическим расположением очага инфекции и характером патогенной микрофлоры: преобладают *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*), *Enterococcus spp.* и др.

Степень тяжести состояния наблюдаемых нами больных, прогноз госпитальной летальности проводились по шкалам АРАСНЕ III/IV, расстройства сознания - по шкале Глазго (*Glasgow Coma Scale*, 1974) (таблицы 2.4; 2.5).

**Таблица 2.4. - Уровень сознания у пациентов с уросепсисом по шкале *Glasgow Coma Scale* (балльная оценка)**

Группа	Оглушение 13–14 баллов	Сопор 9– 12 баллов	Кома 4-8 баллов		
			I умеренная	II глубокая	III терминальная

2-я группа, ретроспективная (n=50)	7 (14,0 %)	38 (76,0 %)	3 (6,0 %)	2 (4,0 %)	0 (0,0 %)
3-я группа, проспективная (n=50)	10 (20,0 %)	35 (70,0 %)	3 (6,0 %)	2 (4,0 %)	0 (0,0 %)
P	>0,05*	>0,05	>0,05*	>0,05*	
Всего (n=100)	17 (17,0 %)	73 (73,0 %)	6 (6,0 %)	4 (4,0 %)	0 (0,0 %)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий  $\chi^2$ , \*точный критерий Фишера)

**Таблица 2.5. - Оценка тяжести и прогнозирования пациентов с уросепсисом по шкале APACHE IV**

Группа пациентов	Тяжёлая степень, n (%)	Крайне тяжёлая степень, n (%)
2-я группа, ретроспективная (n=50)	36 (72,0 %)	14 (28,0 %)
3-я группа, проспективная (n=50)	34 (68,0 %)	16 (32,0 %)
p	$\chi^2=0,190$ ; p=0,663	
<b>Всего (n=100)</b>	70 (70,0 %)	30 (30,0 %)

Примечание: для сравнения распределения степени тяжести состояния между ретроспективной и проспективной группами использован критерий  $\chi^2$  Пирсона (2×2)

Данные анализов по бальным шкалам APACHE III/IV, Глазго и SOFA вполне коррелировали и дополняли друг друга, объективизируя тяжесть течения основного заболевания и его осложнения - уросепсиса.

Проведённые исследования показали, что ухудшение состояния пациентов с уросепсисом в значительной мере обусловлено наличием фоновых мультифокальных и коморбидных заболеваний.

Ретроспективный и проспективный анализ сопутствующих патологий у больных с уросепсисом показал, что хронические заболевания почек и мочевыводящей системы были выявлены у всех пациентов обеих групп (100,0%).

Хронические патологии желудочно-кишечного тракта и печени отмечены у 36,0% и 38,0% пациентов соответственно, заболевания органов дыхательной системы - у 30,0% и 26,0%, сердечно-сосудистой системы - у

34,0% и 36,0%, эндокринные нарушения - у 24,0% и 20,0% больных соответственно в ретроспективной и проспективной группах. Полученные данные свидетельствуют о значимой роли сопутствующих хронических заболеваний в клиническом течении уросепсиса (таблица 2.6).

У основной части пациентов с уросепсисом - более 75% - отмечалась мультиморбидность, т.е. 1 или 2 сопутствующих заболеваний, что свидетельствует о низком индексе здоровья, затрудняющих проведение терапии и ухудшающих течение и прогноз как основного заболевания, так и возникшего септического осложнения, что требует персонализированного подхода к каждому больному.

**Таблица 2.6. - Коморбидная патология у больных уросепсисом**

Коморбидная патология	2-я группа, ретроспективная (n=50)	3-я группа, проспективная (n=50)	p-value
Заболевания почек и МВС	50 (100,0 %)	50 (100,0 %)	–
Болезни ЖКТ	18 (36,0 %)	19 (38,0 %)	0,836
Заболевания органов ДС	15 (30,0 %)	13 (26,0 %)	0,656
Болезни ССЗ	17 (34,0 %)	18 (36,0 %)	0,834
Эндокринные заболевания	12 (24,0 %)	10 (20,0 %)	0,629

Примечание: суммарный процент может превышать 100 %, поскольку у одного пациента могли сочетаться несколько сопутствующих заболеваний. р – статистическая значимость различий частоты коморбидной патологии между ретроспективной и проспективной группами (критерий  $\chi^2$  Пирсона, двусторонний)

Полученные данные по шкалам Шкала SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment 1994) и APACHE III (1991) и IV (2006) (Acute Physiology and Chronic Healths Evaluation) указывали на необходимость особого подхода не только к диагностике уросепсиса, но и проведения целенаправленной КИТ с включением в программу хирургической санации очага инфекции, а также применения инновационных методов временного замещения дисфункционирующих органов и детоксицирующих систем.

## 2.2. Методы исследования

При поступлении в клинику ГБСМП и ГУ ГНЦРиД УЗ г. Душанбе больным проводились стандартные, обязательные к применению, общеклинические исследования: сбор жалоб, анамнеза (жизни, заболевания),

определение наличия сопутствующих заболеваний и другие, в том числе лабораторные тесты на трансмиссивные инфекции (гепатит HBsAg, анти-HCV, анти ВИЧ1/2 (HIV), RW). Проводились рутинные лабораторные исследования общего анализа крови и мочи, биохимия и коагулограммы, содержания электролитов в крови и др.

Среди инструментальных методов можно отметить ЭКГ, ФВД, рентгенографию лёгких, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, при необходимости - доплерометрические исследования сердца, почек. По показаниям выполнялись рентгеноконтрастные исследования почек и МВС на цифровом рентгеновском аппарате TOPAZ.

При поступлении пациентов с признаками инфекции МВП проводилась микробиологическая диагностика по основным показаниям, описанным в клинических протоколах и учитывающих гипертермию, лейкоцитоз, на основе которой назначалась этиотропная антибактериальная терапия.

Гемокультура исследовалась на 1-ый, 7-ый и на 18-ый дни со времени появления признаков уросепсиса. Также одновременно производился бактериологический посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам/противогрибковым препаратам.

При необходимости определялись инфекции методом ИФА иммуноглобулины IgG – трихомонады, герпес II, микоплазма, уреоплазма, хламидии, кандиды и другие патогены, передающиеся половым путём (ИППП). При необходимости определялись ИППП методом ПЦР (мазок).

Для определения функционального состояния почек выполнялись исследования по методу Зимницкого, Реберга, Нечипоренко, рассчитывалась СКФ (СКД-ЕРІ - Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа, 2009). По общепринятым формулам рассчитывались осмотическая концентрация мочи ( $U_{osm}$ , мосм/кг  $H_2O$ ), осмолярное давление мочи ( $U_{osm}$ , кПа), концентрационный коэффициент (КК), осмотический клиренс ( $C_{osm}$ , мл/мин).

Для выявления основных сдвигов гомеостаза и тяжести течения уросепсиса и развития ПОД нами изучены основные показатели крои: гемостаз, токсичность, реология, КОС, газы и электролиты, перекисное окисление липидов - по малоновому диальдегиду (МДА) и антиоксидантная защита - супероксиддисмутаза (СОД). В процессе лечения производилось их динамическое изучение с оценкой влияния различных методов экстракорпоральной коррекции. В качестве маркёров сепсиса определяли уровни: прокальцитонин – методом твердофазного трехстадийного иммуноферментного анализа на планшетах; цитокиновый профиль - цитокины IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей (ФНО) - иммунохимическим методом; С-реактивный белок – высокочувствительный С-реактивный белок (кардио); Д-димер – методом латексной агглютинации или агглютинации цельной крови. Показатели токсичности и их методы определения включали: мочевины - уреазный метод, креатинин - по Яффе, МСМ - спектрофотометрически по Н.Е. Габриэлян, время выживания парameций LD = 100% (ВВП) - по Г.А. Пафонову и соавт., билирубин, ферменты (АлТ, АсТ) - общепринятыми методами, индекс интоксикации (ИИ) – по Гринёву М.В.; лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) - по Кальф-Калифу, некротические тела сыворотки крови (НТ) – флуоресцентным способом, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – методом ПЭГ-теста по Гриневичу Ю.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту - по содержанию МДА по В.Б. Гаврилову (1987) и СОД - спектрофлуорометрическим методом. Коагулограмма оценивалась по показателям: время свёртывания крови - по Ли-Уайту; количество тромбоцитов - в камере Горяева с помощью светового микроскопа; агрегация тромбоцитов - по методу агрескрин, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); концентрация фибриногена - в бедной тромбоцитами плазме крови по методу А. Clauss на коагулометре с использованием набора фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия); активность антитромбина (АТ III) - по Morbet et Wenterstei;

фибринолитическая активность цельной крови (ФАК) - по объему третьей фракции и гематокриту по Кузнику и Котовщикову, международное нормализованное отношение (МНО), гемоглобин – фотометрическим методом, гематокрит - по Шклярю. Вязкость крови и плазмы определяли на ротационном вискозиметре Rotovisco-100 (фирма «Haake», Германия) (Пафомов А.С.). Электролиты - калий, натрий и кальций - на ионометре фирмы Фрезениус, КОС - на аппарате pH/BloodGas/Electrolytes 1650 фирмы Dreger. Осмолярность и коллоидно-онкотическое давление крови определяли общепринятым расчётным методом.

Исследования проводились при поступлении, до и после проведения КИТ с включением в программу МПО, комбинированных ВОПФ+НОЭК и ВОПФ+НОЭП, ГДФ с селективной ГС.

### **2.3. Используемые методики эфферентной детоксикации при уросепсисе**

Плазмаферез при уросепсисе – это один из элементов комплексного подхода к лечению, который должен сопровождаться антибиотикотерапией, адекватной гидратацией и поддержанием функции почек и других органов и систем. Противопоказаниями для плазмафереза являлись активное кровотечение, выраженная гипопротейнемия, терминальное состояние пациентов.

Перед проведением процедуры МПО или МВОПФ проводился расчет должного и фактического ОЦП (мужчины= $23,7 \times P + 9,0 \times MT - 1709$ ; женщины= $40,5 \times P + 8,4 \times MT - 4811$ ), определялось общее количества общего белка и альбумина, рассчитывалась осмолярность ( $2 \times Na$  плазмы + мочевины + глюкоза), КОД (общий белок  $\times 0,33$ ) крови.

$$\text{Расчет дефицита ОЦП в (\%)} = \frac{Ht_{\text{долж.}}}{100 - Ht_{\text{долж.}}} \times \frac{100 - Ht_{\text{факт.}}}{Ht_{\text{факт.}}}$$

$$\text{Общий белок (г/л)} = 48,13 + 0,22 \times Ht + 0,0075 \times Ht^2$$

$$\text{Альбумин (г/л)} = 19,8 + 0,53 \times Ht - 0,0012 \times Ht^2$$

**Коррекция дефицита общего белка:**

$$\text{Объём альбумина 10\% (мл)} = \text{ОЦП} \times (60 - \text{Общ.белокфактич}) \times 10$$

$$\text{Объём 10\% альбумина (мл)} = 48 \times \text{MT} \times \frac{40 - \text{Альбумин.сыв.}}{100}$$

$$\text{Объём нативной плазмы (мл)} = 48 \times \text{MT} \times \frac{70 - \text{Общ.белок}}{60}$$

Процедуру ВОМПФ или МПО проводили на аппарате с опцией для непрерывного процесса мембранного плазмафереза "Гемофеникс" по одноигольной схеме с использованием однократного плазменного фильтра "Роса" или «ПФМ – 01-ТТ РОСА» (Россия). Кровь стабилизировали гемоконсервантом «Цитрат-фосфат-глюкоза» или введением гепарина.

ВОМПФ или МПО проводились с интервалом 12-48 часов, при необходимости по показаниям проводилась следующая процедура до улучшения клинических и лабораторных признаков уросепсиса. Объем эксфузируемой плазмы при ВОМПФ составлял 50–70% ОЦП (до 2 литров), возмещение осуществляли белковыми препаратами.

Объем эксфузируемой плазмы при МПО составлял 70-150% ОЦП (объем зависел от клинического состояния пациента и стабильности гемодинамических показателей), с обязательным введением белковых препаратов (альбумин 5%/10%) и донорской плазмы.

Подбирали адекватный венозный доступ. Использовали фистульную иглу G17, которая обеспечивает одновременное удаление плазмы и возвращение очищенной крови. Во время и после процедуры проводился тщательный динамический мониторинг гемодинамики, системы свёртывания крови, уровня электролитов, функции почек, других органов и систем. Это позволяет своевременно выявить и корректировать возможные осложнения.

Методики комбинированного применения мембранных и окислительных технология направлены не только на элиминацию плазмы и находящихся в ней токсических веществ эндогенной и экзогенной природы, но и непосредственно детоксикации и последующей её ренифузией больному.

Вначале производился забор плазмы методом ВОМПФ в контейнеры для забора плазмы от комплекта расходных материалов для аппарата

«Гемофеникс» или контейнеры для заготовки плазмы. Далее производили процедуру непрямого электрохимического окисления эксфузированной токсичной плазмы 0,12% (1200 мг/л) раствором NaClO по стандартной методике, описанной в руководствах.

Методики комбинированного применения мембранных диализных и сорбционных технологий направлены на элиминацию из крови токсических веществ эндогенной и экзогенной природы.

Гемодиафильтрация - метод мембранной технологии экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого заложены принципы диффузионного обмена, фильтрационного и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану низко- и среднемолекулярных веществ и воды из циркулирующей крови в диализирующий раствор.

Показаниями для ГДФ являются: сепсис и септический шок, осложнённый органными дисфункциями/недостаточностью любого генеза; ОПП любого генеза, при наличии выраженных хронических заболеваний или появлении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы; гипергидратация при неправильном плазмозамещении, сопровождающаяся неустойчивыми гемодинамическими показателями или гипотонией при неэффективности консервативной дегидратации и др.

Для проведения ГДФ использовался аппарат «Искусственная почка» 4008 HS (Fresenius, ФРГ), диализаторы high flux (k массопереноса high KoA\*\*) из полисульфона HF40-60LS или гемодиафильтрах HF 50 или AV 1000 (Fresenius, ФРГ) с индивидуальным подбором скорости и времени перфузии, антикоагуляция осуществлялась гепарином.

Гемосорбция - метод сорбционных технологий, основанный на экстракорпоральной перфузии крови через сорбент для элиминации токсических веществ эндогенной или экзогенной природы. Показания для проведения ГС являются: тяжёлые генерализованные формы инфекционных заболеваний и СЭИ 3-2 степеней хирургического или терапевтического генеза; острые отравления медикаментами и другими веществами и др.

CytoSorb – инновационное устройство для гемоперфузии, которое может быть интегрировано в системы гемодиализа. CytoSorb эффективен в уменьшении концентрации про- и анти-воспалительных цитокинов в крови, что может помочь контролировать цитокиновый шторм, может удалять другие медиаторы воспаления, включая бактериальные токсины. CytoSorb может эффективно удалять свободные гемоглобин и миоглобин, которые могут появляться в крови в результате гемолиза или повреждения мышечной ткани и способствовать развитию почечной недостаточности. Во время процедуры кровь проходит через картридж CytoSorb, где патогенные вещества, такие как цитокины, токсины и другие воспалительные медиаторы, адсорбируются и удаляются из кровотока. Картридж CytoSorb включался в контур ГДФ после гемофильтра.

#### **2.4. Статистические методы**

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.1 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2013. Нормальность распределения количественных признаков оценивали с применением расчётных критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Поскольку большинство количественных показателей не соответствовало нормальному распределению, результаты описывали преимущественно в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]; при наличии признаков нормальности распределения данные дополнительно могли представляться как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ).

Для сравнения независимых количественных показателей между двумя группами использовали U-критерий Манна–Уитни, при сравнении трёх и более независимых групп применяли непараметрический H-критерий Краскела–Уоллиса с последующим выполнением апостериорных попарных сравнений по U-критерию Манна–Уитни с поправкой за множественные сравнения (метод Холма–Бонферрони). Для анализа динамики зависимых

количественных показателей использовали парный Т-критерий Вилкоксона. Качественные признаки представляли в виде абсолютных величин (n) и процентных долей (%).

Для оценки различий частот качественных показателей между независимыми группами применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона, при необходимости — с поправкой Йетса, а при малых ожидаемых частотах ( $n < 5$  в одной или более ячейках таблицы сопряжённости) рассчитывали точный критерий Фишера. При сравнении качественных показателей в динамике (парные доли у одних и тех же пациентов) использовали критерий Мак-Немара. Статистическая значимость различий и ассоциаций признаков определялась при критическом уровне  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА ПРИ УРОСЕПСИСЕ (МАРКЁРЫ СЕПСИСА, ТОКСИЧНОСТЬ, ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС,**

## **ГЕМОСТАЗ, РЕОЛОГИЯ, ЭЛЕКТРОЛИТЫ, КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ, ГАЗЫ И КИСЛОРОДОТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ)**

Уросепсис характеризуется взаимозависимыми и взаимоотягощающими факторами, связанными, во-первых, с патогенностью и вирулентностью инфекционного агента, вызывающих локальную, а в последующем системную продукцию цитокинов из цитокиновой сети в ответ на действие микроорганизмов; во-вторых, состоянием первичного очага инфекции и тяжестью хирургической агрессии; в-третьих, функциональной способностью иммунореактивности организма и естественных детоксицирующих систем организма; в-четвертых, с компенсированностью коморбидных заболеваний; в-пятых, с генетической предрасположенностью и другими многочисленными факторами.

### **3.1. Показатели некоторых маркёров сепсиса, токсичности плазмы, перекисного окисления липидов и антиоксидантного стресса у больных с уросепсисом**

Согласно клинической классификация (ACCP/SCCM) и другим международным, регионарным рекомендациям, в основе сепсиса лежит неуправляемая выраженная реакция организма, или синдром системной воспалительной реакции (ССВР), на инфекционный процесс, которая имеет свои лабораторные критерии и специфические маркёры. Как показали авторы, «в клиническом анализе крови: лейкоцитоз  $>12 \times 10^9$ /л, или лейкопения  $<4 \times 10^9$ /л, или отмечается сдвиг в сторону незрелых форм ( $>10\%$ ) при нормальном содержании лейкоцитов; в крови увеличивается содержание билирубина выше  $20 \text{ мкмоль/л}$  в течение двух дней или повышается уровень трансаминаз в 2 раза и более от нормы. При тяжёлом сепсисе к вышеперечисленным критериям добавляются тромбоцитопения, нарушение свёртывания крови - МНО  $>1,5$ ,

РТТ >60 с, гипербилирубинемия не менее 34,2 мкмоль/л, повышение уровня лактата >2 ммоль/л, гиперкреатининемия >176,8 ммоль/л» [45, с. 83].

Нами в проспективной группе у 50 пациентов с уросепсисом для диагностики и оценки тяжести процесса исследовались биомаркёры и некоторые цитокины (прокальцитонин, С-реактивный белок, цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, Д-димер), обладающие достаточно высокой специфичностью и чувствительностью при септических состояниях. Полученные данные представлены в таблице 3.1.

В наших исследования выявлено, что у больных с уросепсисом в зависимости от тяжести состояния уровень ПКТ составил 51,2 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 45,3-58,1) и 337,8 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 316,7-348,9) нг/мл, что оказалось выше показателя контрольной группы более чем в 2560 (p<sub>1</sub><0,001\*) и 16890 раз (p<sub>1</sub><0,001\*) соответственно при тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии. При этом у больных с крайне тяжёлым течением уросепсиса он также оказался выше, чем при тяжёлом состоянии более чем в 6,6 раза (p<sub>2</sub><0,001\*) (таблица 3.1).

Анализ другого неспецифического биомаркёра воспаления сепсиса, острого фазного белка С-реактивного белка (молекулярная масса 118 кДа, состоит из пяти субъединиц, синтезируется в гепатоцитах, индуктор провоспалительных цитокинов, ИЛ6), показал, что после агрессии инфекционного фактора у обследуемых пациентов его концентрация быстро возросла до 128,4 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 121,2-139,6) и 350,2 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 329,6-361,0) мг/л, т.е. фактически в 2558 (p<sub>1</sub><0,001\*) и 6994 раз (p<sub>1</sub><0,001\*) выше, по сравнению с контрольной группой. В то же время сравнительный анализ СРБ в зависимости от тяжести процесса также показал его достоверное увеличение в 2,7 раз (p<sub>2</sub><0,001\*) при нарастании активности негативного процесса.

Анализ уровня пресептина (ПСП) показал его статистически значимое увеличение до 560,4 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 539,1-571,8) и 785,8 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 751,3-799,3) пг/мл, т.е. фактически на 239,6% (p<sub>1</sub><0,001\*) и на 376,2% (p<sub>1</sub><0,001\*), по сравнению с контрольной группой.

В зависимости от тяжести септического процесса в подгруппах также отмечается увеличение ПСП в 1,4 раз ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.1). Одним из основных маркеров сепсиса, септического шока или «скрытого шока», тяжести заболевания и смертности, по которому в клинической практике проводится оценка органной дисфункции, сепсис-ассоциированной гиперлактатемии, нарушение микроциркуляции и тканевой перфузии, является уровень лактата в венозной крови [116]. При наличии дисфункции органов его концентрация превышает 4 ммоль/л ( $N - < 2,0$  ммоль/л). У обследованных больных отмечено выраженное повышение уровня лактата до 4,7 ( $Q_1-Q_3: 4,3-5,1$ ) и 6,2 ( $Q_1-Q_3: 6,1-6,3$ ) ммоль/л соответственно, т.е. на 473,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и на 656,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ), по сравнению с контрольной группой. В зависимости от прогрессирования тяжести течения уросепсиса выявляется увеличение лактата в 1,3 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.1).

Д-димер – продукт деградации фибрина, содержащий два соединяющихся Д-фрагмента (молекулярный вес 180 кДа), характеризует активность фибринолитического звена гемостаза, наличие ДВС-синдрома и тромбообразования, характерных для сепсиса. Определение количества Д-димера при поступлении показало его выраженное повышение до 1995,5 ( $Q_1-Q_3: 1890,8-2100,3$ ) и 2258,7 ( $Q_1-Q_3: 2156,3-2361,1$ ) нг/мл, в 20,2 ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 22,9 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ) в подгруппах, по сравнению с контрольной группой. При нарастании тяжести течения уросепсиса отмечается динамическое увеличение количества Д-димера в подгруппах в 1,1 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.1). В исследуемых группах пациентов с уросепсисом мы фактически наблюдаем несколько этапов воздействия цитокинов на организм. Во-первых, на начальных этапах заболевания ИМВП наблюдается местная их продукция в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов; во-вторых, выброс некоторого их количества в систему циркуляции, активация макрофагов, тромбоцитов, транслокация молекул адгезии из эндотелия, однако с сохранением баланса между про- и противовоспалительными

медиаторами, т.е. имеются предпосылки борьбы с инфекцией и репарации ран, поддержания гомеостаза и систем организма в целом.

**Таблица 3.1. - Показатели биомаркёров и цитокинов крови у пациентов с уросепсисом проспективной группы в зависимости от тяжести состояния, Ме [Q1; Q3]**

Показатель	Тяжёлое течение (n=34)	Крайне тяжёлое течение (n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p1	p2
Прокальцитонин, нг/мл	51,2 [45,3; 58,1]	337,8 [316,7; 348,9]	0,020 [0; 0,046]	<0,001	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	128,4 [121,2; 139,6]	350,2 [329,6; 361,0]	0,5 [0; 1,0]	<0,001	<0,001
Просепсин, пг/мл	560,4 [539,1; 571,8]	785,8 [751,3; 799,3]	165,0 [144,0; 195,0]	<0,001	<0,001
Лактат, ммоль/л	4,7 [4,3; 5,1]	6,2 [6,1; 6,3]	0,82 [0,5; 1,94]	<0,001	<0,001
D-димер, нг/мл	1995,5 [1890,8; 2100,3]	2258,7 [2156,3; 2361,1]	98,8 [58,5; 199,1]	<0,001	<0,001
IL-1, пг/мл*	205,4 [194,3; 216,5]	320,5 [309,4; 331,6]	1,7 [1,2; 3,8]	<0,001	<0,001
IL-8, пг/мл	245,5 [213,6; 257,5]	299,7 [288,6; 311,1]	3,1 [2,0; 6,2]	<0,001	<0,001
ФНО-α, пг/мл	155,5 [142,6; 158,5]	201,7 [200,8; 209,8]	2,8 [1,8; 4,9]	<0,001	<0,001
IL-4, пг/мл	29,5 [25,5; 31,5]	32,4 [31,2; 34,6]	6,5 [4,4; 8,6]	<0,001	<0,001
IL-6, пг/мл	15,3 [14,7; 16,1]	23,0 [21,9; 23,4]	2,8 [1,7; 4,9]	<0,001	<0,001

Примечание: Ме – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах. p1 – статистическая значимость различий между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса), p2 – при сравнении между подгруппами (тяжёлое и крайне тяжёлое течение) проспективной группы (U-критерий Манна–Уитни)

Необходимо отметить, что, если на этом этапе происходит дисбаланс адаптационных механизмов, в зависимости от наличия факторов риска развития сепсиса происходит развитие генерализованных форм иммунного ответа.

Вследствие совпадения всех имеющихся предрасполагающих и провоцирующих факторов риска фактически развивается третий этап, протекающий как генерализация воспалительной реакции. На фоне процесса выраженного воспаления (ССВО) цитокины накапливаются и транслоцируются в системный кровоток, вызывая уже негативные реакции и эффекты, вследствие потери контроля регулируемых систем и механизмов приводят к ДВС-синдрому, приводящими к моно- и полиорганной

дисфункции, СЭИ. ЭП и др. с развитием критического круга патологических нарушений.

В наших исследованиях выявлено, что у больных с уросепсисом в зависимости от тяжести состояния уровень медиаторов воспаления значительно повышен.

Выявлено, что при тяжёлом состоянии количество ИЛ-1 повышается до 205,4 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 194,3-216,5), при крайне тяжёлом – до 320,5 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 309,4-331,6), что выше, чем в контрольной группе ( $1,7 \pm 0,6$  пг/мл) на 11928,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 18752,9% ( $p_1 < 0,001^*$ ) соответственно, что позволяет оценить адекватность иммунного ответа в острой фазе воспалительной реакции. При межгрупповом сравнении по тяжести состояния у больных с уросепсисом при крайне тяжёлом течении он оказался выше в 1,6 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ).

У обследуемых больных проспективной группы отмечалось значительное достоверное увеличение содержания ИЛ-8 в зависимости от тяжести течения основного процесса - до 245,5 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 213,6-257,5) и 299,7 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 288,6-311,1) соответственно. Уровень содержания ИЛ-8 оказался повышенным, по сравнению с показателями контрольной группы ( $3,1 \pm 0,8$  пг/мл) на 7819,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 9567,7% ( $p_1 < 0,001^*$ ), а при межгрупповом сравнении - в 1,2 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ).

Также отмечено достоверное выраженное повышение содержания ФНО у больных с уросепсисом при тяжёлом до 155,5 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 142,6-158,5), при крайне тяжёлом течении – до 201,7 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 200,8-209,8), т.е. выше, чем в контрольной группе ( $2,8 \pm 0,7$  пг/мл) на 5453,6% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 7103,6% ( $p_1 < 0,001^*$ ). При межгрупповом сравнении уровней ФНО в зависимости от тяжести по подгруппам обнаружено динамическое статистически значимое повышение в 1,3 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.1).

При тяжёлом состоянии концентрация ИЛ-4 увеличена до 29,5 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 25,5-31,5), при крайне тяжёлом - до 32,4 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 31,2-34,6), в то же время выше, чем в контрольной группе ( $6,5 \pm 1,2$  пг/мл) всего на 353,8% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 398,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ). При межгрупповом сравнении по тяжести

состояния у больных с уросепсисом при крайне тяжёлом течении он оказался статистически незначительно выше всего в 1,1 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ).

У обследованных больных соответственно их тяжести происходит увеличение содержания IL-6 до 15,3 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 14,7-16,1) и 23,0 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 21,9-23,4), что выше, чем в контрольной группе ( $2,8 \pm 0,7$  пг/мл), на 446,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 771,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ), при межгрупповом сравнении выше в 1,5 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ).

Таким образом, полученные нами данные у пациентов с уросепсисом подтверждают проведённые ранее исследования о статистически достоверном и значимом повышении биомаркёров - прокальцитонина, просептина и С-реактивного белка, а также цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, ФНО, Д-димера, которые обладают высокой специфичностью, чувствительностью, доступностью и коррелируют с тяжестью и исходом заболевания.

Сепсис, тяжёлые варианты его клинического течения и септический шок осложняются моно- или полиорганными дисфункциями/недостаточностью, дисбалансом и последующим истощением функционального состояния детоксицирующих систем организма, что приводит к развитию СЭИ разной степени выраженности с нарастанием уровня токсических веществ в системе циркуляции.

В связи с многофакторностью причин СЭИ при уросепсисе нами поставлены задачи по изучению показателей гомеостаза, в том числе маркеров сепсиса, токсичности крови, а также влияние экстра- и интракорпоральных методов и их комбинаций в комплексном лечении.

Для анализа маркеров органных дисфункций при уросепсисе с целью выявления доминирующего повреждения и других дисфункций органов/систем, оценки тяжести состояния, степени СЭИ и определения прогноза в проспективной группе у 50 пациентов с уросепсисом изучены пулы токсических веществ в зависимости от молекулярной массы (НМФ, МСМ, ОВМ), а также от их способности по отношению к растворимости в водной среде (гидрофильные, гидрофобные или амфифильные): билирубин, АЛТ,

АСТ; НМФ гидрофильных веществ - мочевины и креатинина; фракция МСМ в спектральных волнах при  $\lambda=254$  нм и  $\lambda=280$  нм; фракции ОВМ НТ, ЦИК; общие интегральные показатели токсичности - индекс интоксикации, ЛИИ и время выживания парамеций.

Полученные данные интерпретации этих показателей при определении тяжести уросепсиса и в сравнительном диапазоне с данными контрольной группы представлены в таблице 3.2.

При анализе концентрации билирубина, АЛТ, АсТ у пациентов с уросепсисом в динамике ухудшения состояния выявлено достоверное их повышение во всех подгруппах проспективной группы в несколько раз (10-20), по сравнению с контрольными значениями ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 3.2).

**Таблица 3.2. - Показатели токсичности крови у пациентов с уросепсисом проспективной группы в зависимости от тяжести состояния, Ме [Q1; Q3]**

Показатель	Тяжёлое течение (n=34)	Крайне тяжёлое течение (n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p1	p2
Билирубин, мкмоль/л	131,2 [120,8; 141,5]	235,8 [213,17; 253,98]	12,3 [8,0; 16,6]	<0,001	<0,001
АЛТ, ед/л	90,5 [80,0; 95,0]	200,2 [188,9; 211,3]	20,1 [10,9; 29,3]	<0,001	<0,001
АСТ, ед/л	83,3 [72,6; 84,0]	220,6 [209,9; 231,3]	17,5 [8,8; 25,2]	<0,001	<0,001
Мочевина, ммоль/л	16,2 [14,8; 17,6]	25,8 [23,1; 27,5]	5,8 [3,6; 8,0]	<0,001	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	350,5 [319,6; 371,3]	563,7 [522,8; 584,9]	70,5 [51,0; 92,0]	<0,001	<0,001
МСМ, $\lambda=254$ нм, усл. ед.	0,70 [0,60; 0,80]	1,20 [1,00; 1,40]	0,16 [0,11; 0,18]	<0,001	<0,001
МСМ, $\lambda=280$ нм, усл. ед.	0,82 [0,80; 0,84]	1,28 [1,25; 1,31]	0,16 [0,12; 0,19]	<0,001	<0,001
НТ, ед/мл	36,9 [35,5; 37,3]	50,2 [49,0; 52,4]	13,5 [6,4; 15,6]	<0,001	<0,001
ЦИК, усл. ед.	60,5 [59,9; 62,1]	96,6 [95,3; 98,9]	15,7 [10,3; 26,1]	<0,001	<0,001
ИИ, усл. ед.	14,8 [12,5; 16,1]	24,3 [21,7; 26,9]	6,5 [4,9; 8,5]	<0,001	<0,001
Время выживания парамеций, мин	15,3 [14,1; 16,5]	8,8 [8,5; 9,3]	27,3 [26,4; 30,2]	<0,001	<0,001

Примечание: Ме – медиана, [Q1; Q3] - интерквартильный размах. p1 – статистическая значимость различий между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса), p2 – при сравнении между подгруппами (тяжёлое и крайне тяжёлое течение) проспективной группы (U-критерий Манна–Уитни)

Содержание билирубина (непрямая фракция имеет гидрофобный характер, но при этом растворим в липидах, вследствие чего проникает в клетки, нарушая их функционирование), при тяжёлом течении достоверно повышено до 131,2 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 120,8-141,5), АлТ - до 90,5 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 80,0-95,0) и АсТ ед/л до 83,3 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 72,6-84,0), соответственно при крайне тяжёлом течении - до 235,8 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 213,2-253,9), АлТ - до 200,2 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 188,9-211,3) и АсТ - до 220,6 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 209,9-231,3).

При сравнении уровней билирубина, АлТ, АсТ по подгруппам с нормативными значениями контрольной группы выявлено динамическое повышение этих показателей на 966,7% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 1817,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ), 350,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 896,0% ( $p_1 < 0,001^*$ ), 376,0% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 1160,6% ( $p_1 < 0,001^*$ ) соответственно.

При межподгрупповом сравнении отмечено, что при крайне тяжёлом течении сепсиса эти показатели оказались повышены по билирубину в 1,8 раз ( $p_2 < 0,001^*$ ), по АлТ в 2,2 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ) и по АсТ в 2,6 раз ( $p_2 < 0,001^*$ ) - по сравнению с тяжёлым течением.

Полученные данные по параметрам билирубина, АлТ, АсТ соответствуют 3-4 баллам по шкале SOFA при оценке наличия синдрома полиорганной дисфункции, в частности острой печёночной дисфункции.

Уросепсис у обследованных пациентов развился непосредственно как осложнение при патологии МВП и почек, что в свою очередь являлось одним из патогенетических звеньев ПОД - острая почечная дисфункция разной степени выраженности. ОПП у больных с уросепсисом прогрессивно ухудшалось от стадии риска и повреждения, вплоть до развития недостаточности (олиго- или анурии).

При тяжёлом течении уросепсиса наблюдалось динамическое снижение суточного диуреза фактически от 1500 мл до 500 мл/сутки, а при крайне тяжёлом состоянии - менее 200 мл/сутки, т.е. анурия. Вследствие этого, по сравнению с данными нормативных значений, выявлялось более чем 3-5 раз повышение показателей концентрации мочевины и креатинина крови

(низкомолекулярной гидрофильной фракции, аномально высокие концентрации которой обладают токсическим действием, влияют на биохимизм клеток, вызывают гиперосмолярность плазмы и другие негативные эффекты) (таблица 3.2).

В зависимости от тяжести состояния пациентов с уросепсисом и тяжести острой почечной дисфункции показатели мочевины и креатинина оказались достоверно повышены в подгруппе с тяжёлым течением до 16,2 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 14,8-17,6) и 350,5 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 319,6-371,3); в подгруппе с крайне тяжёлым - соответственно до 25,8 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 24,1-27,5) и 563,7 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 522,8-584,9), по сравнению с показателями контрольной группы на 179,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 232,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ), а также на 344,8% и 434,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ) соответственно. Межподгрупповое сравнение их содержания выявило прогрессирующее увеличение по мере нарастания тяжести уросепсиса, что соответствовало повышению мочевины в 1,6 раз ( $p_2 < 0,001^*$ ) и креатинина в 1,9 раз ( $p_2 < 0,001^*$ ). Полученные лабораторные значения по креатинину и мочеvine соответствуют 3-4 баллам по шкале SOFA при оценке наличия синдрома полиорганной дисфункции, в частности, острого почечного повреждения.

В патогенезе развития СЭИ у пациентов с уросепсисом особое место в токсическом пуле веществ занимают МСМ (олигопептиды, состоящие из аминокислот дипептидов, трипептидов, гаптопептидов и др.).

У больных уросепсисом в подгруппах проспективной группы параллельно прогрессированию тяжести состояния повышается содержание МСМ при длине волны  $\lambda = 254$  до 0,7 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,6-0,8) и 1,2 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,0-1,4), а также при  $\lambda = 280$  нм до 0,82 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,8-0,84) и 1,28 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,25-1,31). По сравнению с контрольными значениями, в зависимости от тяжести по подгруппам в  $\lambda = 254$  и  $\lambda = 280$  нм с тяжёлым течением отмечается фактическое повышение МСМ на 337,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 412,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ), а также при крайне тяжёлом на 434,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 650,0% ( $p_1 < 0,001^*$ ). В то же время межподгрупповое сравнение содержания

МСМ выявило их прогрессирующее увеличение по мере нарастания тяжести уросепсиса при  $\lambda=254$  в 1,7 раз ( $p_2<0,001^*$ ) и при  $\lambda= 280$  нм - в 1,6 раз ( $p_2<0,001^*$ ) (таблица 3.2).

Так как МСМ имеет молекулярный вес до 5000 Да, часть этой фракции имеет гидрофобный и амфифильный компоненты, а почками выводится лишь гидрофильная часть и нижний спектр до 1500 Да, т.к. при уросепсисе возникает олигоурия/анурия, то, соответственно, СЭИ нарастает до уровня 2-3 степени, усугубляя тяжёлое состояние пациентов до крайне тяжёлого течения или септического шока. Весь этот критический процесс требуют персонализированной элиминации данного спектра токсического пула МСМ методами эфферентной терапии, так как собственные детоксицирующие системы при тяжёлом и крайне тяжёлом течении не функционируют.

У пациентов с уросепсисом также выявлено, что в патогенезе развития и прогрессирования тяжести клинических и лабораторных проявлений СЭИ особое место в пуле токсическим веществ занимают олигопептиды высокой молекулярной массы более 5000 Да, также состоящие из аминокислот, крупно дисперсных белков, иммуноглобулинов, некротических тел, циркулирующих иммунных комплексов и других ксенобиотиков, продуцирующихся эндогенно или поступающих во время лечения извне.

В клинической практике об уровне спектра олигопептидов высокой массы часто судят по показателям НТ и ЦИК, которые являются достоверными и более доступными методами лабораторной диагностики и коррелируют с тяжестью СЭИ.

Как показали анализы (таблица 3.2), концентрации НТ и ЦИК (амфифильные метаболиты, продукты прогрессирующей деструкцией клеток и распада тканей) у пациентов с уросепсисом на фоне наличия гнойно-некротических процессов и высокой интенсивности воспаления, в динамике утяжеления течения процесса выражено и статистически достоверно повышаются во всех подгруппах 3 проспективной группы в несколько раз. При тяжёлом течении уросепсиса отмечается достоверное повышение НТ до

36,9 ед/в 1 мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 35,5-37,3), ЦИК - до 60,5 усл. ед. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 59,9-62,1). При крайне тяжёлом течении содержание НТ повышается до 50,2 ед/в 1 мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 49,0-52,4), также отмечается увеличение показателей ЦИК до 96,3 усл. ед. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 95,3-98,9). Сравнение со значениями контрольной группы НТ (Ме 13,5 ед/в 1 мл) и ЦИК (Ме 15,7 усл. ед.) показало повышение их концентраций соответственно на 172,7% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и на 258,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ). При межподгрупповом сравнении больных уросепсисом отмечено, что при тяжёлом и крайне тяжёлом течении сепсиса эти показатели оказались повышены по НТ в 1,4 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ), ЦИК - в 1,6 ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.2).

У обследованных пациентов также выявлено, что при прогрессировании тяжести уросепсиса важное значение в пуле токсических веществ занимают продукты ПОЛ и функциональное состояние антиоксидантной защиты, или «антиоксидантного стресса». Так как уросепсис и, особенно, его тяжёлые варианты, а также септический шок сопровождаются глубокими нарушениями макро- и микроциркуляции, нарастанием периферического шунтирования, ДВС-синдром, органными дисфункциями, отмечается нарастание гипоксии и гиперкапнии, увеличение продуктов жизнедеятельности микроорганизмов - их экзо- и эндотоксинов, комплексов антиген/антитело и др., которые являются фактическими инициаторами активации ПОЛ, что приводит к дисбалансу между перекисным и ферментативным окислением.

Некоторые показатели перекисного окисления липидов МДА и антиоксидантной защиты СОД у пациентов с уросепсисом проспективной группы в зависимости от тяжести течения представлены в таблице 3.3.

**Таблица 3.3. – Некоторые показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных уросепсисом проспективной группы в зависимости от тяжести состояния, Ме [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]**

Показатель	Тяжёлое течение (n=34),	Крайне тяжёлое течение (n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	$p_1$	$p_2$
МДА, нмоль/мл	108,4 [107,0; 109,8]	142,8 [135,5; 145,1]	76,7 [45,8; 87,6]	<0,001	<0,001
СОД, ед. акт./мг белка	1,6 [1,5; 1,7]	1,2 [1,1; 1,3]	2,2 [2,0; 2,4]	<0,001	<0,001

Примечание: Me – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах.  $p_1$  – статистическая значимость различий между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса),  $p_2$  – при сравнении между подгруппами проспективной группы (U-критерий Манна–Уитни)

При анализе маркеров ПОЛ выявлено, что при тяжёлом течении уросепсиса отмечается достоверное повышение МДА до 108,4 нмоль/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 107,0-109,8), при крайне тяжёлом течении до 142,8 нмоль/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 135,5-145,1), по сравнению с показателями контрольной группы они повышены на 41,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 86,2 ( $p_1 < 0,001^*$ ) соответственно, при межгрупповом по тяжести течения сравнении – в 1,3 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ).

Анализ показателя антиоксидантной защиты СОД выявил значимый дисбаланс в механизмах работы антистресса при активизации процессов ПОЛ у пациентов с уросепсисом, по сравнению с контрольной группой, а также в зависимости от тяжести патологии. Имелось прогрессирующее снижение СОД в обеих подгруппах проспективной группы – до 1,6 ед. акт/мг ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,5-1,7) при тяжёлом, до 1,2 ед. акт/мг ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,1-1,3) – при крайне тяжёлом течении, по сравнению с показателями контрольной группы они были снижены на 27,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 45,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ), при межгрупповом сравнении по тяжести течения – в 1,3 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.3).

Таким образом, анализ интегральных показателей общей интоксикации организма по индексу интоксикации (по Гриневу, рассчитывается по показателям креатинина), МСМ и ЛИИ (среднее значение нормы Me 6,53 усл. ед. в контрольной группе) и биологическому тесту времени выживания парameций (Me нормы 27,3 мин) показывает, что интоксикация у пациентов уросепсисом 3 ретроспективной группы соответствует 2-3 степеням. Отмечается прогрессивное увеличение ИИ и, соответственно, уменьшение ВВП в подгруппе с тяжёлым течением уросепсиса до 14,8 усл. ед. ( $p_1 < 0,001^*$ ) ( $Q_1$ - $Q_3$ : 13,5-15,1) и 15,3 мин ( $p_1 < 0,001^*$ ) ( $Q_1$ - $Q_3$ : 15,1-15,5). При крайне тяжёлом течении происходит повышение ИИ до 24,3 усл. ед. ( $p_1 < 0,001^*$ ) ( $Q_1$ - $Q_3$ : 21,7-26,9) и снижение ВВП до 8,8 мин ( $p_1 < 0,001^*$ ) ( $Q_1$ - $Q_3$ : 8,5-9,3), по сравнению с нормативными показателями контрольной группы (таблица 3.2.).

Межподгрупповой анализ этих показателей выявил динамическое повышение ИИ и уменьшение ВВП от подгруппы с тяжёлым течением к подгруппе с крайне тяжёлым течением уросепсиса в 1,6 раз ( $p_2 < 0,001^*$ ) и 1,7 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 3.2).

Таким образом, у пациентов с уросепсисом по мере нарастания тяжести процесса увеличивается количество биомаркёров (прокальцитонин, С-реактивный белок, Д-димер и др.) и некоторых про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, ФНО), обладающих достаточно высокой специфичностью и чувствительностью при септических состояниях, которые необходимо исследовать в клинической практике для объективизации тяжести, прогнозирования госпитальной летальности и исходов заболевания.

У пациентов с уросепсисом при тяжёлых и крайне тяжёлых вариантах развивается СЭИ 2-3 степеней, что является патогенетическим звеном в процессе прогрессирования критического состояния вследствие дезинтеграции детоксицирующих систем организма, возникших на фоне органических дисфункций. В крови и системах циркуляции негативно взаимодействуют различные пулы токсических веществ эндогенного и экзогенного происхождения, характеризующиеся различной молекулярной массой (НММ, МСМ, ОВММ), структурой (гидрофильные, гидрофобные и амфифильные) с преобладанием веществ в зависимости от степени и выраженности той или иной органной недостаточности или наличия ПОД компенсированного, субкомпенсированного или декомпенсированного характера.

Характер тяжести СЭИ и доминирование конкретного токсического пула при уросепсисе способствует объективной оценке тяжести течения и прогноза основного заболевания, а также необходимость применения экстракорпоральной коррекции с учётом характеристик токсических ксенобиотиков.

### **3.2. Показатели гемостаза и реологии у пациентов с уросепсисом**

Сепсис, в том числе уросепсис, проявляется характерными сдвигами гомеостаза и развитием коагулопатии с выраженными нарушениями всех звеньев гемостаза (свёртывания, антисвёртывания и фибринолиза). Основными патогенетическими причинами нарушения гемостаза при уросепсисе могут являться: во-первых, прогрессирующая эндотелиальная дисфункция, приводящая к дисбалансу между прокоагулянтами и антикоагулянтами, вследствие чего развивается ДВС-синдром разной степени выраженности (фазности и стадийности); во-вторых, сбой синтетической функции печени на фоне специфических осложнений ПОН способствует тяжёлым нарушениям гемостаза; в-третьих, при уросепсисе на фоне ОПечН и ОПП прогрессирует СЭИ, также отрицательно влияющий на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз и реологию крови; в-четвертых, дисциркуляция, как центральная, так и системная, имеет характер «замкнутого порочного круга», звенья которого, влияя друг на друга, отягощают общее течение патологии; в-пятых, наличие генетической предрасположенности к развитию сепсиса и коагулопатиям; в-шестых, другие факторы риска эндогенного и экзогенного происхождения негативно, влияющие на звенья гемостаза и реологию.

Исходя из целей и задач исследования, у пациентов с уросепсисом нами для объективной оценки тяжести, госпитального прогноза исхода, а также корректного проведения лечения проводился динамический мониторинг основных показателей системы гемостаза (свёртывание, антисвёртывание и фибринолиз) и реологии (таблицы 3.4, 3.5).

Как показал анализ коагулограммы (таблица 3.4), происходит достоверное снижение показателей времени свёртывания крови по Ли-Уайту, АЧТВ, МНО у пациентов с уросепсисом в динамике утяжеления течения процесса во всех подгруппах 3 группы, по сравнению с контрольными значениями.

Показатели времени свёртывания крови по Ли-Уайту при тяжёлом течении достоверно снижены до 4,1 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 4,0-4,5), АЧТВ – до 22,1сек ( $Q_1$ - $Q_3$ : 22,1-22,6), МНО – до 0,82 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,79-0,85), при крайне тяжёлом течении - соответственно до 3,2 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 3,0-3,5), 18,7 сек ( $Q_1$ - $Q_3$ : 16,5-19,9) и 0,5 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,41-0,69).

По сравнению с показателями контрольной группы также выявлено снижение при тяжёлом течении ВСК по Ли-Уайту на 36,9% ( $p_1 < 0,001^*$ ), АЧТВ на 39,0 ( $p_1 < 0,001^*$ ) и МНО на 15,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ), при крайне тяжёлом - соответственно на 50,8% ( $p_1 < 0,001^*$ ), на 48,3 ( $p_1 < 0,001^*$ ) и на 47,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ), а при межгрупповом анализе - в 1,3 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ), 1,2 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ) и 1,6 раз ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.4).

**Таблица 3.4. - Показатели гемостаза у пациентов с уросепсисом проспективной группы в зависимости от тяжести состояния, Ме [Q1; Q3]**

Показатель	Тяжёлое течение (n=34),	Крайне тяжёлое течение (n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	$p_1$	$p_2$
ВСК по Ли-Уайту, мин	4,1 [4,0; 4,5]	3,2 [3,0; 3,5]	6,5 [5,2; 6,8]	<0,001	<0,001
АЧТВ, с	22,1 [21,1; 22,6]	18,7 [16,5; 19,9]	36,2 [32,1; 37,3]	<0,001	<0,001
МНО	0,82 [0,79; 0,85]	0,50 [0,41; 0,69]	0,97 [0,96; 1,00]	<0,001	<0,001
Фибриноген, г/л	1,7 [1,6; 1,8]	1,0 [0,9; 1,1]	3,2 [2,3; 3,7]	<0,001	<0,001
АТ III, %	62,3 [61,1; 62,5]	55,5 [52,9; 56,1]	86,2 [71,3; 105,6]	<0,001	<0,001
ФАК, %	12,3 [11,1; 12,5]	9,2 [8,5; 9,4]	16,2 [14,9; 17,5]	<0,001	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	70,5 [65,1; 73,9]	42,1 [40,9; 49,3]	225,4 [203,6; 256,8]	<0,001	<0,001

Примечание: Ме – медиана, [Q1; Q3] - интерквартильный размах.  $p_1$  – статистическая значимость различий между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса),  $p_2$  – при сравнении между подгруппами проспективной группы (U-критерий Манна-Уитни)

Фактически при тяжёлом течении уросепсиса наблюдается фаза гиперкоагуляции, при крайне тяжёлом течении - более выраженные нарушения коагуляционного звена с развитием коагулопатии потребления, с уменьшением количества факторов антисвёртывающей системы и активацией

фибринолиза, на что указывает на значительное уменьшение количества тромбоцитов, фибриногена (I фактор), АТ III и появление большого количества Д-димеров в крови.

Исследование показателей фибриногена и тромбоцитов, как факторов свёртывания, у пациентов с уросепсисом в зависимости от тяжести процесса также выявило статистически достоверное их снижение во всех подгруппах 3 группы, по сравнению с контрольными значениями ( $3,2 \pm 0,18$  г/л и  $225,4 \pm 10,4 \times 10^9 \text{л}^{-1}$ ), но более выраженное при крайне тяжёлом течении. Концентрация фибриногена при тяжёлом течении достоверно снижена до 1,7 г/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,6-1,8), тромбоцитов до  $70,5 \times 10^9 \text{л}^{-1}$  ( $Q_1$ - $Q_3$ : 65,1-73,9), при крайне тяжёлом течении - до 1,0 г/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,9-1,1) и до  $42,1 \times 10^9 \text{л}^{-1}$  ( $Q_1$ - $Q_3$ : 40,9-49,3) соответственно. По сравнению с нормативными показателями контрольной группы также выявлено снижение I фактора свёртывания при тяжёлом течении уросепсиса на 46,9% ( $p_1 < 0,001^*$ ), количества тромбоцитов - на 68,7% ( $p_1 < 0,001^*$ ), при крайне тяжёлом - на 68,8% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и на 81,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ) соответственно, при между подгрупповом анализе - в 1,7 раза ( $p_2 < 0,001^*$ ) и 1,7 раз ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.4).

Развитию фазы гиперкоагуляции у пациентов с уросепсисом способствовала разбалансировка антисвёртывающего звена, т.е. естественных факторов (АТ III, гепарин и др.) и приобретённых антикоагулянтов (Д-димер и др.) в процессе уросептической патологии. АТIII при тяжёлом течении достоверно снизился до 62,3% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 61,1-62,5), при крайне тяжёлом течении - до 55,5% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 52,9-56,1), по сравнению с показателями контрольной группы ( $86,2 \pm 1,4\%$ ), что меньше на 27,7% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и на 35,6% ( $p_1 < 0,001^*$ ) в зависимости от тяжести к показателям контрольной группы. В то же время при межподгрупповом анализе фактора антисвёртывания у пациентов с уросепсисом выявлено, что при крайне тяжёлом течении сепсиса количество АТIII оказалось достоверно сниженным на 10,9% ( $p_2 < 0,001^*$ ), по сравнению с тяжёлым течением (таблица 3.4).

Анализ фибринолитического звена у пациентов с уросепсисом в двух подгруппах проспективной группы также показал, что на фоне фазы гиперкоагуляции и коагулопатии потребления активируются процессы фибринолиза с последующим его снижением и истощением, на что указывают статистически достоверное увеличение показателей Д-димера и снижение ФАК. ФАК при тяжёлом течении достоверно снизился до 12,3 % (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 11,1-12,5), при крайне тяжёлом течении до 9,2% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 8,5-9,3), по сравнению с показателями контрольной группы соответственно на 24,1% (p<sub>1</sub><0,001\*) и 43,2% (p<sub>1</sub><0,001\*). При межподгрупповом сравнении при крайне тяжёлом течении фибринолитическая активность крови оказалась достоверно сниженной в 1,3 раза (p<sub>2</sub><0,001\*), по сравнению с тяжёлым течением (таблица 3.4).

Анализ содержания Д-димера, как маркера тромбообразования и продукта работы фибринолитической системы, у обследованных нами пациентов проспективной группы соответственно их тяжести показал увеличение его количества в 20,2 (p<sub>1</sub><0,001\*) и 22,9 (p<sub>1</sub><0,001\*) раз в подгруппах, по сравнению с контрольной группой, между подгруппами в зависимости от прогрессирования тяжести течения уросепсиса имелось его динамическое увеличение в 1,1 раза (p<sub>2</sub><0,001\*) (таблица 3.4).

У пациентов с уросепсисом нарушения систем гемостаза и реологии крови имеют непосредственную связь, являются звеньями одной цепи критического состояния, при несвоевременной диагностике и коррекции влияют на течение и исходы заболевания.

Данные показателей реологии крови (вязкости, Hb, Ht, альбумина и глобулинов) у пациентов с уросепсисом проспективной группы в зависимости от тяжести состояния представлены в таблице 3.5. Их анализ в данной группе пациентов показал наличие выраженных нарушений реологии и вязкости крови, имеющих корреляционную зависимость от тяжести заболевания.

У пациентов с уросепсисом проспективной группы на фоне полиорганной дисфункции, ДВС-синдрома и СЭИ, при тяжёлом и крайне

тяжёлом течении патологии выявляется анемия разной степени выраженности, что проявлялось снижением содержания Hb и Ht в обеих подгруппах: до 90,5 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 86,0-95,0) и до 73,0±3,2 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 69,8-76,2), гематокрита - до 30,5 % (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 28,7-32,3) и до 24,3% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 22,7-25,9), что составляло их снижение на 35,6% (p<sub>1</sub><0,001\*) и 48,1% (p<sub>1</sub><0,001\*) - по Hb, и на 34,8% (p<sub>1</sub><0,001\*) и 48,1% (p<sub>1</sub><0,001\*) - по Ht, по сравнению с показателями контрольной группы, при межподгрупповом сравнении по мере утяжеления состояния больных - на 19,3% (p<sub>2</sub><0,001\*) и на 20,3% (p<sub>2</sub><0,001\*) (таблица 3.5).

Выявлено повышение вязкости крови вследствие гиповолемии, нарушения микроциркуляции и развития микротромбоза, снижения количества альбумина и повышения уровня глобулинов, продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ, Д-димеров, С реактивный белок и др.), сладжа форменных элементов крови (повышение СОЗ и ФРОЭ, нарушение суспензионной стабильности) и многих других негативных факторов.

Вязкость крови в подгруппе с тяжёлым течением составила 6,6 мПа/сек (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 5,2-8,0), крайне тяжёлым - 8,2 мПа/сек (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 6,6-9,8), по сравнению с контрольной группой (4,9±0,18 мПа/сек), их повышение на 34,7% (p<sub>1</sub><0,001\*) и 67,3% (p<sub>1</sub><0,001\*) соответственно, по сравнению контрольной группой, а также на 24,2% (p<sub>2</sub><0,001\*) при межподгрупповом сравнении по мере утяжеления состояния больных (таблица 3.5).

**Таблица 3.5. - Показатели реологии крови у пациентов с уросепсисом проспективной группы в зависимости от тяжести состояния, Me [Q1; Q3]**

Показатель	Тяжёлое течение (n=34),	Крайне тяжёлое течение (n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
Hb, г/л	90,5 [86,0; 95,0]	73,0 [69,8; 76,2]	140,6 [136,1; 145,1]	<0,001	<0,001
Ht, %	30,5 [28,7; 32,3]	24,3 [22,7; 25,9]	46,8 [45,5; 48,1]	<0,001	<0,01
Вязкость цельной крови, мПа·с	6,6 [5,2; 8,0]	8,2 [6,6; 9,8]	4,9 [4,6; 5,3]	<0,001	<0,05
Альбумин, г/л	29,2 [28,0; 30,4]	24,6 [23,0; 26,2]	44,0 [35,2; 49,8]	<0,001	<0,01
Глобулины, г/л	30,4 [28,9; 31,9]	39,0 [37,2; 40,8]	20,2 [17,6; 22,8]	<0,001	<0,001

Примечание: Me – медиана, [Q1; Q3] - интерквартильный размах. p1 – статистическая значимость различий между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса), p2 – при сравнении между подгруппами проспективной группы (U-критерий Манна–Уитни)

Сравнительная оценка содержания маркеров, влияющих на вязкость и текучесть крови - альбумина (положительно влияют на реологию) и глобулинов (повышают вязкость) - показала их статистически значимые достоверные изменения, также влияющие на другие параметры гомеостаза (коллоидно-онкотического давления, микроциркуляции, проницаемость и др.) в зависимости от тяжести течения уросепсиса. Так, по сравнению с контрольной группой ( $44,0 \pm 1,8$  г/л), во всех подгруппах 3 проспективной группы концентрация альбумина снизилась при тяжёлом течении до 29,2 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 28,0-30,4), крайне тяжёлом - до 24,6 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 23,0-26,2). Соответственно отмечается снижение альбумина на 33,6% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 44,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ) - по сравнению контрольной группой, а также на 15,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ) - при межподгрупповом сравнении по мере утяжеления состояния больных.

Необходимо отметить, что снижение концентрации альбумина (65000 Да) у больных с уросепсисом приводит, во-первых, к выраженному снижению КОД (80% КОД поддерживается альбумином), вследствие чего на фоне гиповолемии усиливается переход жидкости в интерстициальное пространство, сдавливая микроциркуляторной русло, вызывая патогенетические предпосылки усиления микротромбоза и ДВС-синдрома; во-вторых, так как «активные центры» альбумина связывают практически весь спектр токсических веществ (НМВ, МСМ ОВМ, а также гидрофобные, амфифильные и гидрофильные метаболиты), то вследствие снижения его количества в крови прогрессирует СЭИ; в-третьих, нивелируются другие положительные свойства альбумина (транспорт ферментов, гормонов, лекарственных средств, депонирование различных веществ, токсинов и др.), что негативно влияет на общее состояние, прогноз и исход заболевания.

В то же время сравнение показателей глобулинов при тяжёлом и крайне тяжёлом течении уросепсиса в проспективной группе с данными контрольной группы ( $20,2 \pm 1,6$  г/л) показало выраженное повышение их концентрации до

30,4 г/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 28,9-31,9) и до 39,0 г/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 37,2-40,8), соответственно повышения на 50,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 93,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ), по сравнению контрольной группой, а также при межподгрупповом сравнении по мере утяжеления состояния больных на 28,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.5). Таким образом, у больных уросепсисом одним из патогенетических звеньев в прогрессировании критического состояния являются взаимозависимые, взаимно отягощающие механизмы и многофакторные причины нарушения всех звеньев гемостаза и реологии крови, требующие персонализированного мониторинга и целенаправленной коррекции и этих сдвигов.

### **3.3. Показатели электролитов, кислотно-основного состояния, газов и кислородотранспортной функции крови у пациентов с уросепсисом**

Как мы отмечали выше, при уросепсисе происходят выраженные нарушения гомеостаза с характерными сдвигами водно-электролитного обмена, КОС, газов и КТФ крови.

По сравнению с контрольной группой, отмечается увеличение концентрации  $Na^+$ , уменьшение  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  во всех в подгруппах проспективной группы больных с уросепсисом (таблицы 3.6; 3.7). В подгруппе с тяжёлым течением происходит повышение  $Na^+$  до 155,5 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 153,3-157,7), снижение  $K^+$  до 3,4 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 3,2-3,6) и  $Ca^{2+}$  1,81 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,51-1,93), по сравнению контрольной группой  $Na^+$  на 11,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ),  $K^+$  на 15,0% ( $p_1 < 0,020^*$ ) и  $Ca^{2+}$  на 14,3% ( $p_2 < 0,041^*$ ). В подгруппе с крайне тяжёлым течением уросепсиса отмечается повышение концентрации  $Na^+$  до 160,0 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 157,7-162,5), снижение  $K^+$  до 3,0 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 2,8-3,2) и  $Ca^{2+}$  до 1,6 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,52-1,72), по сравнению контрольной группой -  $Na^+$  на 14,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ),  $K^+$  на 25,0% ( $p_1 < 0,060$ ) и  $Ca^{2+}$  на 23,8% ( $p_2 < 0,060$ ) (таблица 3.6).

**Таблица 3.6. – Показатели электролитов, осмолярности и коллоидно-онкотического давления крови у пациентов с уросепсисом проспективной группы, Ме [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]**

Показатель	Тяжёлое течение (n=34),	Крайне тяжёлое течение (n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p1	p2
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	155,5 [153,3; 157,7]	160,0 [157,5; 162,5]	140,0 [137,8; 142,2]	<0,001	0,008
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,4 [3,2; 3,6]	3,0 [2,8; 3,2]	4,0 [3,6; 4,8]	<0,001	0,007
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,81 [1,51; 1,93]	1,62 [1,52; 1,72]	2,20 [2,19; 2,31]	<0,001	0,038
Осмолярность, мОсм/л	329,5 [321,2; 337,8]	338,8 [329,1; 348,5]	295,2 [288,1; 298,9]	<0,001	0,021
КОД, мм рт. ст.	16,2 [15,0; 17,2]	15,1 [14,0; 16,2]	22,5 [20,7; 24,3]	<0,001	0,040

Примечание: Me – медиана, [Q1; Q3] - интерквартильный размах. p1 – статистическая значимость различий между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса), p2 – при сравнении между подгруппами проспективной группы (U-критерий Манна–Уитни)

При межподгрупповом сравнении по мере утяжеления состояния больных также выявлено повышение концентрации Na<sup>+</sup> 2,9% (p<sub>2</sub><0,001\*), снижение K<sup>+</sup> на 11,8% (p<sub>2</sub>=0,054) и Ca<sup>2+</sup> на 11,1% (p<sub>2</sub>=0,099).

Увеличение содержания ионов Na<sup>+</sup>, мочевины и глюкозы, как основных компонентов осмотического давления плазмы крови приводит к гиперосмолярности плазмы, а снижение количества общего белка и фракции альбуминов - к снижению коллоидно-онкотического давления, которые обуславливают не только реологические нарушения, но и дисбаланс водных секторов внутри- и внеклеточной жидкости, коррекция которых при уросепсисе требует безотлагательных мер.

Расчёт и анализ показателей Росм и КОД крови у больных с уросепсисом свидетельствует о наличии гиперосмолярности и снижении коллоидно-онкотического давления во всех подгруппах проспективной группы: в подгруппе с тяжёлым течением повышение Росм до 329,5 мосм/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 321,2-337,8), снижение КОД до 16,2 мм рт. ст. (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 15,0-17,2), по сравнению контрольными значениями Росм повышено на 11,6% (p<sub>1</sub><0,001\*), КОД снижено на 28,0% (p<sub>1</sub><0,001\*); в подгруппе с крайне тяжёлым течением уросепсиса Росм повышено до 338,8 мосм/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 329,2-348,5), снижение КОД до 15,1 мм рт.ст. (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 14,0-16,2), что, по сравнению данными

контрольной группы, оказалось повышено по Росм на 14,8% ( $p_1 < 0,001^*$ ), КОД снижено на 32,9% ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 3.6).

Межподгрупповое сравнение показателей Росм и КОД крови также свидетельствует о нарастании гиперосмолярности и снижении коллоидно-онкотического давления от тяжести уросепсиса на 2,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 6,8% ( $p_2 < 0,005^*$ ).

Фактическая гипернатриемия, нарастающая по мере тяжести уросепсиса и ОПП, может приводить от гиперрефлексии, спастических проявлений, судорог до церебральной дегидратации, кровоизлияний в головной мозг различной локализации и угнетению сознания.

Снижение содержания ионов  $K^+$ , как главного внутриклеточного иона, и гиперкалиемия в плазме крови у пациентов с уросепсисом фактически являются патогенетической предпосылкой развития жизнеопасных аритмий, АВ-блокады и возможной асистолии, источником угнетения перистальтики кишечника и слабости скелетной мускулатуры.

В подгруппах с тяжёлым и крайне тяжёлым течением отмечается снижение величины активной реакции крови рН в сторону ацидоза до 7,25 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 7,22-7,27) и до 7,12 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 7,06-7,18), что, по сравнению с показателями контрольной группы, меньше на 1,76% ( $p_1 = 0,020^*$ ) и на 3,52% ( $p_1 = 0,060$ ). При межподгрупповом сравнении больных по мере утяжеления течения уросепсиса динамически нарастает ацидоз и выявлено снижение рН на 1,8% ( $p_2 < 0,054$ ). В то же время анализ метаболических компонентов  $HCO_3^-$  (концентрация аниона бикарбоната норма 19-24 ммоль/л) и ВЕ (избыток или дефицит оснований норма -3 - +2,5) в плазме крови показал их статистически достоверное уменьшение: в подгруппе с тяжёлым течением до 16,2 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 14,8-17,6) и дефицит до -6,8 ( $Q_1$ - $Q_3$ : -5,6 - -8,0), по сравнению контрольными значениями  $HCO_3^-$  снижен на 30,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ), дефицит ВЕ в 13,6 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ); в подгруппе с крайне тяжёлым течением до 13,6 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 12,3-14,9) и дефицит до -8,0 ( $Q_1$ - $Q_3$ : -6,8 - -9,2), по сравнению контрольными значениями,  $HCO_3^-$  снижен на 41,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ) на фоне

дефицита ВЕ в 16,0 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ). Межподгрупповое сравнение метаболических компонентов также свидетельствует о нарастании метаболического ацидоза и снижении буферной ёмкости крови в зависимости от тяжести течения уросепсиса - уменьшение  $\text{HCO}_3^-$  на 16,1% ( $p_2 < 0,001^*$ ), увеличение дефицита ВЕ на 17,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 3.7).

Выявленные нарушения КОС у больных уросепсисом показали наличие выраженного метаболического ацидоза с выраженным снижением буферной активности крови, прогрессирующих от тяжёлого к крайне тяжёлому состоянию.

У больных с уросепсисом наряду с выраженным метаболическим ацидозом отмечаются сдвиги газового состава крови ( $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ ), снижение сатурации кислорода ( $\text{StO}_2$ ), нарушения КТФ ( $\text{DO}_2$ ,  $\text{PO}_2$ , ПШК и др.) крови, приводящие к гипоксии смешанного генеза, прогрессирующие от тяжёлого к крайне тяжёлому течению патологии (таблица 3.7).

Анализ газов крови показал статистически достоверные негативные сдвиги во всех подгруппах проспективной группы: в подгруппе с тяжёлым течением снижение  $\text{StO}_2$  до 83,0% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 80,9-85,7),  $\text{PaO}_2$  до 64,0 мм рт.ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 61,9-66,1), а также повышение  $\text{PaCO}_2$  до 47,2 мм рт.ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 46,0-48,4), что, по сравнению контрольными значениями, снижено на 17,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 33,9% ( $p_1 < 0,001^*$ ) по  $\text{StO}_2$  и  $\text{PaO}_2$ , а также повышено на 17,4% ( $p_1 < 0,020^*$ ) по  $\text{PaCO}_2$ ; в подгруппе с крайне тяжёлым течением имеется более выраженное снижение  $\text{StO}_2$  до 72,6% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 70,6-74,7) и  $\text{PaO}_2$  до 46,4 мм рт.ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 42,4-48,8), повышение  $\text{PaCO}_2$  до 54,3 мм рт.ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 52,7-56,3), что, по сравнению контрольными значениями,  $\text{StO}_2$  и  $\text{PaO}_2$  оказалось сниженными на 26,0% ( $p_1 < 0,001^*$ ), 52,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ) соответственно и по  $\text{PaCO}_2$  - повышенным на 35,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ).

**Таблица 3.7. - Показатели КОС и газов крови, КТФ крови у пациентов с уросепсисом проспективной группы в зависимости от тяжести состояния, Ме [Q1; Q3]**

Показатель	Тяжёлое течение (n=34)	Крайне тяжёлое	Контроль (здоровые, n=30)	$p_1$	$p_2$
------------	------------------------	----------------	---------------------------	-------	-------

		<b>течение (n=16)</b>			
рН артериальной крови	7,25 [7,22; 7,27]	7,12 [7,06; 7,18]	7,38 [7,34; 7,44]	0,044	0,051
BE, ммоль/л	-6,8 [-8,0; -5,6]*	-8,0 [-9,2; -6,8]*	+0,5 [-1,1; +1,6]*	<0,001	0,016
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	16,2 [14,8; 17,6]	13,6 [12,3; 14,9]	23,2 [21,4; 25,0]	<0,001	0,019
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	47,2 [46,0; 48,4]	54,3 [52,7; 56,3]	40,2 [36,6; 43,8]	<0,001	0,005
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	64,0 [61,9; 66,1]	46,4 [42,4; 48,8]	96,8 [95,2; 98,4]	<0,001	<0,001
StO <sub>2</sub> , %	83,0 [80,9; 85,7]	72,6 [70,5; 74,7]	98,1 [96,6; 99,6]	<0,001	<0,001
DO <sub>2</sub> , мл/мин·м <sup>2</sup>	460,1 [440,3; 475,6]	320,5 [301,2; 344,4]	840,5 [808,6; 856,7]	<0,001	<0,001
PO <sub>2</sub> , мл/мин·м <sup>2</sup>	125,9 [112,6; 135,4]	102,6 [99,5; 108,9]	189,3 [180,4; 195,6]	<0,001	0,003
UO <sub>2</sub> , доли ед.	0,34 [0,32; 0,36]	0,47 [0,45; 0,49]	0,22 [0,20; 0,24]	<0,001	<0,001
ПШК, усл. ед.	13,5 [12,5; 14,5]	15,2 [13,2; 17,2]	7,4 [6,9; 7,9]	<0,001	0,010

Примечание: Me – медиана, [Q1; Q3] – интерквартильный размах. p1 – статистическая значимость различий между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса), p2 – при сравнении между подгруппами проспективной группы (U-критерий Манна–Уитни)

Межподгрупповое сравнение по StO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> и PaCO<sub>2</sub> также свидетельствует о нарастании гипоксии крови в зависимости от тяжести течения уросепсиса – происходит соответственно уменьшение по StO<sub>2</sub> на 12,5% (p<sub>2</sub><0,001\*) и PaO<sub>2</sub> на 27,5% (p<sub>2</sub><0,001\*) и увеличение PaCO<sub>2</sub> на 15,1% (p<sub>2</sub><0,001\*). Фактически содержание PaCO<sub>2</sub> повышается, PaO<sub>2</sub> и StO<sub>2</sub> уменьшаются пропорционально тяжести уросепсиса (таблица 3.7).

Клинические проявления гипоксии больных напрямую зависят от многих факторов, в том числе от функционального состояния параметров гемодинамики и микроциркуляции, обмена и утилизации кислорода и др. Расчёт и анализ показателей газов и КТФ у больных уросепсисом проспективной группы крови показал выраженные нарушения на всех этапах доставки, потребления, утилизации кислорода, нарушения микроциркуляции и развития периферического шунтирования крови (таблица 3.7). Во всех подгруппах проспективной группы в зависимости от тяжести течения уросепсиса выявлены статистически значимые достоверные снижения

показателей: в подгруппе с тяжёлым течением снижение  $DO_2$  до 460,1 мл/мин $\times$ м<sup>2</sup> ( $Q_1$ - $Q_3$ : 440,3-475,6),  $PO_2$  до 125,9 мл/мин $\times$ м<sup>2</sup> ( $Q_1$ - $Q_3$ : 112,6-135,4), а также повышение  $UO_2$  до 0,34 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,32-0,36) и ПШК до 13,5. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 12,5-14,5), что, по сравнению контрольными значениями, оказалось сниженными на 45,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 33,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ) по  $DO_2$ ,  $PO_2$ , а также повышенными на 54,5% ( $p_1 < 0,020^*$ ) по  $UO_2$  и на 82,4% ( $p_1 < 0,020^*$ ) ПШК; в подгруппе с крайне тяжёлым течением выявлялись более выраженные негативные процессы: снижение  $DO_2$  до 320,5 мл/мин $\times$ м<sup>2</sup> ( $Q_1$ - $Q_3$ : 301,2-344,4),  $PO_2$  - до 102,6 мл/мин $\times$ м<sup>2</sup> ( $Q_1$ - $Q_3$ : 99,5-108,9), повышение  $UO_2$  до 0,47 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,44-0,49) и ПШК до 15,2 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 14,1-16,4), что, по сравнению контрольными значениями, было сниженным на 45,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 33,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ) соответственно по  $DO_2$  и  $PO_2$ , а также повышенным на 54,5% ( $p_1 < 0,020^*$ ) по  $UO_2$  и на 82,4% ( $p_1 < 0,020^*$ ) по ПШК (таблица 3.7).

Таким образом, у пациентов с уросепсисом тяжесть течения основного заболевания обусловлена этиологическим и патогенетическим механизмом развития критического состояния, объёмом проведённых оперативных вмешательств, наличием и компенсированностью коморбидных фоновых заболеваний, тяжестью развившихся органных дисфункций/недостаточности органов (ОРДС, ОПП, ОПечН, энтеральная недостаточность и энцефалопатия) и систем (ДВС - фаза гиперкоагуляции и коагулопатия потребления, синдром гипервязкости, СЭИ и др.), а также их функциональным состоянием, выраженностью анемии, гипоксии смешанного генеза, степенью дисбаланса КОС (выраженный метаболический ацидоз от субкомпенсированных до декомпенсированных форм) и газового состава крови с нарушениями КТФ ( $DO_2$ ,  $PO_2$ , ПШК) и водно-электролитными сдвигами (плазменная гипернатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия), что требует у этого контингента прицельной диагностики и персонализированной КИТ с включением в программу методов экстракорпоральной коррекции.



## **ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКИЕ, КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ УРОСЕПСИСЕ**

Практическое лечение уросепсиса на современном этапе является патогенетическим, комплексным, основанным на общих принципах ведения критического состояния, включающих при необходимости хирургические, консервативные методы терапии с частым применением интра- и экстракорпоральной коррекции, а также их вариации комбинирования.

Во-первых, необходимо отметить, что важным принципиальным подходом является профилактика уросепсиса, который может развиваться на фоне внебольничной или нозокомиальной инфекции, что в большинстве случаев предотвратимо при соблюдении асептики и антисептики, ограничении по времени различных инвазивных терапевтических пособий, включая катетеризацию мочевого пузыря снижением времени пребывания в стационаре и др. Во-вторых, ликвидация и контроль источника инфекции на фоне создания условия для восстановления оттока мочи, хирургической непрерывной санации гнойных очагов инфекции; в клинических и практических рекомендациях отмечается, что достижение эффективной КИТ уросепсиса возможно только при возможно более раннем, не позднее 2 часов, хирургическом вмешательстве по поводу устранения «урологической» причины.

В-третьих, лечение уросепсиса должно основываться не только на устранении причины, а также на адекватных и своевременных мероприятиях по поддержанию жизненно важных функций органов и систем, основанных на клинических рекомендациях «Европейское общество урологов (EAU) (2014, 2017) по диагностике и лечению синдрома сепсиса в урологии», «СЕПСИС (у взрослых)». Российская некоммерческая организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», общественная организация «Российский Сепсис-форум», Российское общество хирургов, Российская Ассоциация

специалистов по лечению хирургических инфекций, Межрегиональная Ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», «Общероссийская общественная организация специалистов в сфере медицины катастроф», Российское общество скорой медицинской помощи, обязательно с применением персонализированного подходе к каждому пациенту с уросепсисом.

#### **4.1. Хирургические аспекты в лечении уросепсиса**

Наиболее часто уросепсис являлся следствием чрезмерной пролонгации консервативного лечения на фоне обструкции мочеточников, задержки мочеиспускания, мочевых затёков, острых гнойных воспалений мочевыводящих путей. Указанная тактика лечения проводилась в связи с надеждой на хороший эффект от антибиотикотерапии, катетеризации мочеточников, мочевого пузыря, методов экстракорпорального очищения крови. Другой причиной вынужденного консерватизма были тяжёлые сопутствующие заболевания. В-третьих, лечение базировалось на недостаточно полной информации об истинных размерах и локализации очага инфекции. Как правило, имело место сочетание причин, способствовавших пролонгации консервативного лечения.

Практика показала, что на фоне недренированного очага инфекции даже такие мощные методы лечения, как гемодиализ, гемосорбция, спленосорбция, плазмаферез отдельно или в сочетаниях были либо не эффективны, либо их эффект не превышал нескольких часов и они при этом имели в большей степени паллиативное нежели лечебное воздействие.

Сопутствующие заболевания на указанном фоне протекали ещё тяжелее. Клиническая картина при обструкции или остром гнойном воспалении развивалась иногда очень бурно, вплоть до развития септического шока. В этих случаях даже при благоприятных исходах требовались большие дополнительные материальные расходы.

Микробиологические исследования и клинико-патологоанатомические параллели показали, что при острогнольных воспалениях мочевыводящих путей уросепсис может развиться уже через несколько часов после принятия тактически неверного решения и консервативное ведение таких больных чрезвычайно опасно.

Поэтому процедура обследования указанной категории больных должна быть предельно простой и быстрой. При обструкции мочеточников, задержке мочеиспускания, мочевых затёках, острогнольных воспалениях мочевых путей консервативное лечение не должно превышать одни сутки и должно базироваться на принципах, применяемых в неотложной хирургии.

Оперативное вмешательство должно быть предельно мало травматичным, простым и надёжным для удаления из очага микроорганизмов токсинов и продуктов тканевого распада.

За последнее 5 лет в урологическое отделение ГКБ СМП поступили 50 больных с различными заболеваниями мочеполовой системы, осложнившихся уросепсисом. Из них 8 (16%) были с пиелонефритом, 1 (2,0%) - острым бактериальным простатитом, мочекаменная болезнь диагностирована у 26 (52,0%), нейрогенный мочевой пузырь - у 1 (2,0%) и 14 (26,5%) человек ранее перенесли эндоскопические вмешательства. Средний возраст больных 39 лет. Женщин было 22 (44,0%), мужчин - 28 (56,0%). Среднее пребывание на койке составляло 8 койко-дней. В таблице 4.1 указан характер оперативных вмешательств, выполненных с целью санации очагов инфекции при уросепсисе. Наиболее сложным был выбор стороны операции при двухстороннем нефролитиазе и почечной недостаточности. Вначале мы предпочитали оперировать более поражённую почку, так как функция другой, лучше функционирующей, почки создавала благоприятный фон и обеспечивала компенсаторные резервы в случае обострения почечной недостаточности.

К абсолютным показаниям для нефрэктомии относили угрожающие жизни кровотечения и пионефроз. Развитие анестезиологии дало возможность

в ряде случаев оперировать больных одновременно с обеих сторон. По нашему мнению, показания к одномоментному вмешательству с двух сторон могут быть расширены, так как при значительном снижении функции почек, связанном с обструкцией, риск повторной операции в условиях нарастающей почечной недостаточности более велик, чем при одномоментном удалении камней. Считаем, что при терминальной стадии ХПН больным показана билатеральная нефрэктомия с переводом больного на программный гемодиализ.

**Таблица 4.1. - Характер оперативных вмешательств у больных уросепсисом**

<b>Операция</b>	<b>Количество, n</b>	<b>Доля, %*</b>
Нефролитотомия, нефростомия	7	14,0
Чрескожная нефростомия	7	14,0
Пиелолитотомия	6	12,0
Нефрэктомия	3	6,0
Вскрытие паранефрита, дренирование забрюшинного пространства	4	8,0
Иссечение карбункула почки	2	4,0
Уретеролитотомия	6	12,0
Эпицистостомия	3	6,0
Цистолитотомия	3	6,0
Трансуретральная резекция простаты	6	12,0
Орхидэктомия	2	4,0
Вскрытие абсцесса мошонки	1	2,0
<b>Всего</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>

Примечание: \* Доля рассчитана как % от общего числа пациентов (n=50)

К наиболее сложным ситуациям можно отнести наличие острогнойного пиелонефрита у беременных. Мы считаем, что выполненное по неотложным показаниям вмешательство позволяет сохранить беременность. Оперированы 2 женщины. Кроме декапсуляции почки и нефростомии, в одном случае выполнена нефролитотомия. У оперированных беременность закончилась нормальными родами, после чего пассаж мочи по мочевыводящим путям восстановился и нефростомические дренажи были удалены.

Значительно улучшило результаты и уменьшило сроки лечения гнойных ран использование озона и гипохлорита натрия местно при инфицировании ран и паранефральной клетчатки, так как эти методы обладают доказанной высокой эффективностью, экологичны и экономически выгодны, обеспечивают бактерицидное, фунгицидное, иммунорегулирующее и противогипоксическое воздействия, при этом практически без побочных эффектов.

При поступлении острое серозное воспаление почки наблюдалось у 31 пациента, острое гнойное воспаление почки - у 9 (апостематозный пиелонефрит – 9, карбункул - 2 и пионефроз и паранефрит - 7). Микробиологические исследования и клинко-патологоанатомические параллели показали, что при острогнойных воспалениях мочевыводящих путей уросепсис может развиваться уже через несколько часов после принятия тактически неверного решения и консервативное ведение таких больных чрезвычайно опасно. Изучение этиологических и факторов риска, а также проведённая микробиологическая диагностика уросепсиса может быть определяющей в выборе персонализированного целенаправленного режима антибактериальной терапии, так как результаты этиотропной терапии значительно и достоверно лучше эмпирической коррекции.

Выявление бактериемия являлось одним из важных и основных симптомов, подтверждающих диагноз сепсиса. В ходе выполнения нашей работы микробиологическими исследованиями выявлено превалирование грамотрицательного уросепсиса, которые были причиной инфекции в 62% случаев, грамположительные микроорганизмы - в 44% наблюдений. Грибы высевались в 16%, часто наслаиваясь на бактерии. Монокультура высевалась в 72%, в 28% выделена полимикробная ассоциация, причём в большинстве случаев в ассоциации со *Staphylococcus spp.*, энтеробактериями (*Klebsiella*, *E. coli*, *Citrobacter* и *Serratia*) и/или грибами. Всем больным перед операцией с учётом чувствительности была проведена антибактериальная терапия.

На этапе послеоперационного лечения также были продолжены методики не только внутривенного, но и местного применения озона и гипохлорита натрия. Озонотерапия рекомендована к применению в клинической практике от 17 марта 2011 г., утверждённых МЗиСЗН РТ.

Для снижения воспалительного процесса, повышения местного иммунитета и ускорения регенерации 38 больным с уросепсисом в послеоперационном периоде внутриполостным введением применялся озонированный физиологический раствор; 12 больным - не прямое внутривнутрипочечное электрохимическое окисление гипохлоритом натрия. Выполнено 152 сеансов озонотерапии и 52 сеансов внутривнутрипочечного орошения гипохлоритом натрия.

Гипохлорит натрия использовали в концентрации 1,2%, основываясь на бактериостатическом и бактерицидном эффектах гипохлорит-иона, а также возможностях по улучшению реологии и местного снижения токсичности.

Медицинский озон использовался в концентрации 6-8 мг/л индивидуальным подбором курса, в среднем  $5,0 \pm 1,2$  сеансов, на аппарате «Озон УМ-80».

#### **4.2. Консервативные подходы в комплексной интенсивной терапии уросепсиса**

Исходя из клинических рекомендаций по лечению сепсиса, при проведении медикаментозной терапии уросепсиса придерживались основных подходов в контроле источника инфекции, ранней адекватной антимикробной деконтаминации и клеточной перфузии. Проводимая нами ранняя адекватная санация и контроль очага инфекции в сочетании с одновременным применением антибактериальной терапией (сами по себе они не могут обеспечить полный контроль над источником уроинфекции, т.к. не всегда точно идентифицированы, возможны микс-варианты) считались приоритетным и краеугольным камнем для успешного лечения этой патологии.

Необходимо отметить, что признаки и симптомы уросепсиса достаточно неспецифичны и могут имитировать другие заболевания (неинфекционные состояния), а фактическое отсутствие “золотого стандарта” диагностики этой патологии не всегда позволяет точно и быстро отдифференцировать и, соответственно, эффективно подобрать тактику лечения, что приводит к развитию органной дисфункции/недостаточности и неблагоприятным исходам. В связи с этим в ходе динамического наблюдения за пациентами с уросепсисом нами осуществлялась регулярная клинико-лабораторная переоценка их состояния с целью предотвращения гипердиагностики и своевременной отмены неоправданной антибактериальной терапии. Данный подход соответствует положениям международных рекомендаций *Surviving Sepsis Campaign* (SSC, 2021), где он обозначен как элемент надлежащей клинической практики (*best clinical practice*).

#### ***Антимикробная терапия при уросепсисе***

Безотлагательное проведение (в течение 1-3 часов) антибиотикотерапии начиналось сразу после установления либо предположения диагнозов «сепсис» либо «септический шок».

Антимикробные препараты назначали исходя из клинических рекомендаций [17, с. 36-47]. Рассматривались основные факторы риска: раннее выявленное носительство и колонизация кишечника пациента карбапенеморезистентными энтеробактериями и другими инфекциями; текущая госпитализация (отделение урологии, акушерства-гинекологии, интенсивной терапии, реаниматологии и др.) - учитывалась их высокая распространённость в отделении нахождения пациента, а также пребывание в учреждениях длительного ухода; приём антибиотиков (цефалоспорины III-IV поколений, фторхинолоны и карбапенемы в течение предшествующих 3 месяцев); предшествующая госпитализация, при которой применялись хирургические вмешательства или инвазивные процедуры (с использованием искусственных материалов и/или устройств в течение 3 месяцев); наличие катетера внутрисосудистого, в уретре или мочевом пузыре, стента в

мочеточнике или дренажной системы; длительное нахождение в ОРИТ, на ИВЛ > 4 суток, наличие пролежней и трофических язв, бронхоэктазов, муковисцидоза и др.; наличие коморбидных заболеваний (сахарный диабет, цирроз печени, ХБП - ее стадия или нахождение на программном гемодиализе); другие общепринятые факторы.

Ввиду чрезвычайной актуальности проблемы полирезистентности, гетерогенности характеристик популяции и неравномерности распространённости различных инфекций в лечебных учреждениях, до получения результатов бактериологических посевов крови у пациентов с уросепсисом/септическим шоком и локального микробиологического мониторинга из источников мочеполового тракта, у пациентов с высоким риском нами проводилась стартовая эмпирическая антибиотикотерапия, предпочтение отдавалось комбинированному воздействию в отношении MRSA (метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus*), полирезистентных грам(-) и штаммам *Enterobacterales*, продуцирующим  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Использовали, как минимум, хотя бы один из препаратов, эффективных в отношении каждого из предполагаемых полирезистентных возбудителей (меропенем + моксифлоксацин, антибиотики широкого спектра действия, поскольку возбудитель ещё не идентифицирован). При наличии подозрения на кандидоз эмпирическая антимикробная терапия включала противогрибковые препараты (флуконазол в дозе менее 6 мг/кг в сутки), при низком риске они на этом этапе не рекомендовались. При низком риске придерживались монотерапии по установленным в клинических рекомендациях схемам.

В дальнейшем у пациентов с уросепсисом/септическим шоком после получения результатов микробиологического исследования продолжение терапии проводилась с учётом: коррекции на основании выбора более высокой чувствительности возбудителя/возбудителей к препарату; индивидуализации режима дозирования на основании тяжести пациента (функционального состояния почек, печени и других детоксицирующих систем, так как

повышение почечного клиренса, ОПП, ОПечН, гипоальбуминемия и применение эфферентных методов коррекции могут значительно влиять на концентрацию антибиотиков); при адекватном контроле и положительной динамике очага инфекции предпочиталось использование «оптимальной» длительности антимикробной терапии (коротких курсов антибиотикотерапии, на основании критериев и факторов – прокальцитонина, интерлейкинов, С-реактивного белка, клинических проявлений и др.).

В клинической практике нами применялись и сравнивались две схемы эмпирической терапии антибактериальных препаратов, предложенные в руководствах: «Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению уросепсиса (2019)» [29, <https://health-ua.com/article/6201-obzor-rekomendacij-evropejskogo-obshestva-urologov-EAU-2014-g-po-diagnosti>] и «Клинические рекомендации Сепсис (у взрослых)» [17, с. 38].

Применялись специфические схемы антибиотикотерапии при метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* – MRSA, полирезистентных штаммах *Enterobacterales*, продуцирующих β-лактамазу (БЛРС), а также при инвазивном кандидозе и кандидемии.

При назначении эмпирической терапии инвазивного кандидоза в клинической практике мы основывались на представленных в клинических рекомендациях схемах и дозах (препараты первого ряда - анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) при наличии или продолжающейся лихорадке и в том числе неясной этиологии (продолжительностью более 4–6 суток); при резистентности проведённой антибактериальной терапии - препаратами широкого спектра действия с наличием факторов риска (хирургическое вмешательство, применение в лечении глюкокортикостероидов / иммуносупрессоров, наличие катетеризации сосудов и органов мочеполового тракта, дренирование полостей, ран и др.). Флуконазол назначался по 12 мг/кг/сутки в 1 день, затем по 6 мг/кг/сутки или каспофунгин 70 мг в 1-е сутки, затем 50 мг/сут.

Продолжительность антибактериальной терапии установить сложно, но у леченных пациентов с уросепсисом она была ориентирована на достижение длительной и устойчивой положительной динамики общего состояния, нивелированием основных симптомов инфекции. Т.е. отмена антибактериальной терапии проводилась персонализировано с учётом комплексной оценки: устойчивая нормализация  $t^{\circ}\text{C}$  тела (макс.  $< 37,8^{\circ}\text{C}$ ), выраженное снижение основных симптомов инфекции в динамике, практическое отсутствие клинико-лабораторных признаков ССВР (улучшение лейкоцитарной формулы, уменьшение количества лейкоцитов в крови, нормализация/выраженное снижение показателей прокальцитонина, просептина, С-реактивного белка и Д-димеров), адекватное функционирование структур ЖКТ, отрицательная гемокультура и улучшение других хирургических критериев уросепсиса (хорошая репарация операционной раны, чистые дренажи и др.).

### ***Инфузионно-трансфузионная терапия***

С целью стабилизации тканевой сепсис-индуцированной гипоперфузии, вызванной урологическими проблемами, проводилась персонализированная либеральная ИТТ с учётом степени гиповолеми, коллоидно-осмотического давления и осмолярности плазмы, кислотно-основного состояния, а также функционального состояния сердечно-сосудистой функции, выделительных органов и детоксицирующих систем, динамики температуры тела, наличия дренажей, возраста и сопутствующей патологии. Необходимо отметить, что позиция соблюдения постоянного, адекватного, динамического контроля параметров гемодинамики позволяет придерживаться современных требований к ограничительной ИТТ, так как ранняя целенаправленная терапия влияет на выживаемость пациентов с сепсисом и предотвращает развитие осложнений (дильуционную коагулопатию, TRALI-синдром, трансфузионно-ассоциированный ОРДС и др.).

В течение первых 3 часов после начала лечения проводилось внутривенное введение кристаллоидных растворов не более 30 мл/кг (при

выборе ориентировались на электролитный состав, КОС, КОД и осмолярность плазмы пациента), при реализации программы ИТТ, коррекции волевических расстройств старались избежать развития гиперхлоремического ацидоза, поэтому приоритет отдавался максимально сбалансированным кристаллоидам (сопряжено с меньшим риском развития ОПП и потребности в заместительной почечной терапии) вместо физиологического раствора. С этой целью использовали сбалансированный, приближенный к плазменному составу электролитный концентрат стерофундин, положительно зарекомендовавший себя в практике инфузионно-трансфузионной терапии, по обще рекомендованным дозировкам.

Для поддержания коллоидно-осмотического давления и коррекции гипоальбуминемии (менее 25 г/л) персонализировано применялся 5 - 20% альбумин на основании выраженности синдрома капиллярной утечки или феномена его трансмембранных потерь, что способствовало статистически значимому повышению выживаемости.

При ИТТ пациентов с уросепсисом/септическим шоком мы практически не использовали растворы гидроксиэтилкрахмалов, желатина, декстрана, что исключало и ограничивало риск развития ОПП, анафилаксии, нарушений гемостаза и дилуционной коагулопатии.

По строгим показаниям индивидуализировали тактику гемотрансфузии, применялись только препараты крови (отмытые эритроциты, свежезамороженная плазма, тромбоконцентрат и др.). Трансфузию эритроцитов осуществляли по показаниям, основанным на концентрации гемоглобина менее 70-80 г/л, гематокрита ниже 0,25 при наличии циркуляторных нарушений, данных  $SvO_2$  и лактата, характеризующих тканевую гипоперфузию, а также контролировали функциональное состояние кислородно-транспортной функции крови (доставку, потребление и утилизацию). Трансфузия СЗП проводилась строго по показаниям риск/польза (ДВС-синдром, геморрагический шок, терапевтический плазмаферез и др.),

при дефиците факторов свёртывания, антисвёртывания и фибринолиза вследствие возможного развития трансфузионных осложнений.

### ***Вазопрессорная поддержка и инотропная терапия***

С целью повышения эффективности КИТ по показаниям нами проводилась ранняя вазопрессорная поддержка (начальное целевое среднее артериальное давление (САД) на уровне 65 мм рт. ст.) одновременно с ИТТ.

В соответствии с механизмом развития дистрибутивного септического шока (снижение тонуса сосудов) применяются адрено- и симпатомиметики (альфа-, бета). Как препарат первой линии вазопрессорной поддержки использовался норэпинефрин (норадреналин в дозе 0,1-0,3 мкг/кг/мин, 50-100 мкг/мин). При неадекватном уровне САД на фоне сердечной дисфункции, персистирующей гипоперфузии, несмотря на адекватные объём коррекции ОЦК, применялась комбинация норадреналина с добутамином (в дозе 1-5 мкг/кг/мин с целью увеличения сердечного выброса) или только добавлялся адреналин (эпинефрин 5-60 мкг/мин). В единичных случаях при развитии диастолической дисфункции левого желудочка и выраженном снижении ее насосной функции вместо добутамина использовался левосимендан (после подтверждения эхокардиографии). Фенилэфрин (мезатон  $\alpha$ -агонист 50-100 мкг болюсно) мы практически не применяли, так как его инфузия может осложниться мезентеральной вазоконстрикцией.

Необходимо отметить, что при проведении вазопрессорной поддержки проводилась персонализация уровня артериального давления с учётом возраста и наличия как коморбидных заболеваний, так и мультиморбидности. При подборе оптимального уровня после начальных целевых значений САД у возрастных пациентов, при наличии в анамнезе артериальной гипертензии, атеросклероза, ХБП, ХСН, сахарного диабета, в последующем ориентировались на уровень САД 75-80 мм рт. ст., в то время у более молодых пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых проблем - 65-70 мм рт. ст. Персонализация инотропной поддержки осуществлялась при устойчивой гипоперфузии тканей, связанной с сердечной дисфункцией, подтверждённой

эхокардиографией, при этом доза подбиралась с учётом динамического гемодинамического мониторинга.

Как показала практика, на разных этапах урологического септического процесса имеются различные клинические и патогенетические особенности, характеризующие конкретно эту стадию. Это связано с многими факторами, в частности, медиаторным дисбалансом и хаосом, исходным фоном и наличием коморбидных заболеваний, а также генетической детерминацией, что непосредственно влияет на персонализацию характера и объёма комплексной интенсивной терапии каждого пациента.

Терапия иммуноглобулинами и гормонами при уросепсисе проводилась индивидуально, вследствие низкого уровня доказательств эффективности и наличия противоречивых данных SSC-2021 и повседневно не использовалась. Однако персонализировано, если применяли иммуноглобулины (иммуноглобулин человеческий октагам 0,8-1 г/кг/сутки), то преимущественно внутривенно на ранних стадиях, что отражалось на снижении летальности и длительности пребывания пациентов в ОРИТ.

Назначение кортикостероидов было индивидуальным. Гидрокортизон вводили при рефрактерном септическом шоке в дозе 200 мг/сутки - 4 болюсных введения по 50 мг каждые 6 ч или инфузوماتом в виде непрерывной инфузии в течение суток.

При высоких показателях цитокинов ( $IL_{p1}$ ,  $IL_{p8}$ , ФНО) для регуляции ССВО с целью противовоспалительной, ферментингибирующей, а также протекции органов нами применялся РОАН (улинастатин по 50-100 тыс. / сутки 3-5 дней).

В комплексной интенсивной терапии уросепсиса также проводилась фармакологическая профилактика венозной тромбоземболии, при отсутствии противопоказаний. В основном использовался низкомолекулярный гепарин вследствие его оптимальной биодоступности, меньшего риска геморрагических осложнений и большей эффективности в профилактике венозной тромбоземболии (клексан 0,4-0,6 тыс./ в сутки или фраксипарин 0,4-

0,6 тыс./ в сутки подкожно). Нефракционированный гепарин применялся реже, вначале внутривенно болюсно вводилось 5000 ед., затем 500-1200 ед./час под контролем параметров АЧТМ, МНО, времени свёртывания крови по Ли-Уайту и др.

При уросепсисе достаточно часто повреждаются защитные механизмы слизистой ЖКТ на фоне повышения выработки желудочных и кишечных кислот, наличия уремической интоксикации, оксидативного стресса и непосредственного нарушения микроциркуляции на фоне гипоперфузии. Поэтому при наличии фактов риска (ИВЛ более 48 часов, ДВС, дилуционная коагулопатия, ОПечН и ОПП, ПОН) возможно развитие кровотечения из ЖКТ. Для профилактики и лечения стрессовых язв проводилась терапия блокаторами  $H_2$ - рецепторов и ингибиторы протонной помпы (омепразол/эзомепразол 40 мг/сут. и др.) и антацидные препараты (фосфалюгель 20% 16 г 3 раза в день). Одним из компонентов после антибиотикотерапии и профилактики дисбактериоза являлся курсовой (14 до 20 дней) приём: монопробиотики - бифидум-бактерин по 5 доз - 3 р./в день за 30 мин до еды, энтерожермин по 1 фл. - через 8 часов 3 р./в день или полипробиотики - лацидофил по 1-2 капсуле 3 р./ в день или комбинированные - линекс форте по 1 кап./в день.

В первые 24–48 часов после постановки диагноза уросепсис назначалось полное парентеральное питание (при невозможности должного субстратного обеспечения больных через ЖКТ), также в течение 72 часов - энтеральное.

При проведении парентерального питания для обеспечения максимальной эффективности и профилактики развития осложнений придерживались следующих общепринятых принципов: одновременное введение пластического и энергетического субстратов (на 1 г азота не менее 90-100 небелковых килокалорий); скорость введения питательных субстратов (аминокислоты не более 0,1 г/кг/ч, жиры не более 0,15 г/кг/ч, глюкоза не более 0,5 г/кг/ч) по постепенно нарастающему объёму; высокоосмолярные растворы (более 850 ммоль/л) должны вводиться только в центральные вены;

реализовать программу максимально приближенного к потребностям пациентов субстратного обеспечения по всем направлениям, включая водо- и жирорастворимые витамины и микроэлементы; по времени применять методику до тех пор, когда пациент 50-75% обеспечения сможет получать через ЖКТ; уменьшение интенсивности необходимо проводить постепенно опережающими темпами, чтобы низкая калорийность пищи стимулировала аппетит; противопоказания - рефрактерный септический шок, острая кровопотеря, гипоксемия, выраженная дегидратация/гипергидратация, декомпенсация метаболического ацидоза/алкалоза, острая декомпенсация ССС, ОПечН.

Энтеральная поддержка у пациентов с уросепсисом проводилась с целью профилактики и минимизации развития нарушений в структурно-функциональной системе ЖКТ, энтерогенно связанных инфекционных процессов и др., в раннем периоде реакции организма на септическую агрессию урологической этиологии. При проведении ранней энтеральной терапии придерживались следующих общепринятых принципов: для обеспечения максимальной эффективности и профилактики развития осложнений - сохранение адекватной моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, обеспечение условий функционирования структурно-функциональных составляющих ЖКТ (регенераторных и барьерной функции кишечника), профилактика контаминации, транслокации и минимизация условно-патогенной флоры микрофлоры ее токсинов в кровь.

Впоследствии раннее энтеральное питание способствовало формированию у наших пациентов с уросепсисом некоторых физиологических преимуществ, связанных с целостностью кишечника и отсутствием/снижением кишечной транслокации, воспалительных реакций, метаболизма и других позитивных реакций. Необходимо отметить, что при проведении респираторной поддержки пациентам с уросепсисом с учётом польза/вред приоритет отдавался энтеральному питанию по трофическому варианту.

Фактическая потребность организма при уросепсисе в энергии и белке составляет до 2022 г, когда сепсис классифицировался на сепсис, тяжёлый сепсис и септический шок, на основании клинических рекомендаций [22] подбирались эмпирически или на основании расчёта по общепринятым формулам.

При наличии у пациентов с уросепсисом рефрактерного шока от нутритивно-метаболического лечения временно воздерживались до улучшения этих показателей.

Парентеральное и энтеральное питание проводилось под контролем гликемии (инсулинотерапию начинали при уровне глюкозы  $\geq 10$  ммоль/л).

При необходимости осуществлялось зондовое питание индивидуальным подбором нескольких методик: непрерывное (нарастающее или с постоянной скоростью), с учётом состояния пациента (стабильное, нестабильное), при наличии клинических признаков дисфункций ЖКТ; сеансовое - по 4-5 часов с перерывами на 2-3 часа; болюсное - 4-6 раз в день. В большинстве случаев на начальных этапах зондового кормления предпочтение отдавалось непрерывному капельному введению питательных смесей.

### ***Респираторная поддержка***

У больных уросепсисом в зависимости от тяжести течения основного процесса развиваются органные и системные дисфункции/недостаточность от компенсированных до декомпенсированных форм и на фоне нарушения параметров общей, регионарной гемодинамики и микроциркуляции. Одним из важных патогенетических звеньев в прогрессировании тяжести уросепсиса является функциональное состояние лёгких и развитие его осложнений (ОРДС, пневмонии, ателектаз, микротромбообразование/ДВС лёгочной микроциркуляции, разрушение сурфактанта и гиалинизация альвеол и др.), в конечном итоге приводящих к нарушению КТФ крови и гипоксической дыхательной недостаточности, индуцированной сепсисом.

Лечение сепсис ассоциированного ОРДС осуществлялось на основании Клинических рекомендации Общероссийской общественной организации

«Федерация анестезиологов и реаниматологов» «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (2020)» [8, с. 10-13].

При снижении целевых показателей оксигенации ( $PaO_2 = 55-70$  мм рт. ст.;  $SpO_2 = 88-92\%$ ) использовалась кислородная терапия. В зависимости от выраженности гипоксической дыхательной недостаточности высчитывались индекс кислорода  $PaO_2/FiO_2$  и тяжесть течения ОРДС по Берлинскому определению (2012): лёгкая  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ , умеренная  $\leq 200$  и тяжёлая форма  $\leq 100$  мм рт. ст.

У пациентов с уросепсисом, у которых выявлялась гипоксемия без гиперкапнии, использовалась кислородная терапия, которая начиналась с неинвазивной вентиляции лёгких высокопоточной назальной оксигенотерапией. При тяжёлой гипоксемии, когда высокопоточная назальная оксигенация не может адекватно корригировать  $SpO_2$  и, соответственно,  $PaO_2$ , требуется более усиленная респираторная поддержка, переходили к неинвазивной вентиляции лёгких. Необходимо отметить, что неинвазивная вентиляция легких также может привести к дискомфорту пациента с уросепсисом и неблагоприятным осложнениям.

Показанием к проведению ИВЛ являлись общепризнанные критерии.

При прогрессировании тяжёлой гипоксемии (тяжёлый ОРДС, ассоциированный с уросепсисом) и недостаточной эффективности неинвазивной методики, мы переходили на инвазивную протективную вентиляцию с положительным давлением [22].

При  $PaO_2/FiO_2$  на фоне умеренной  $\leq 200$  и тяжёлой  $\leq 100$  мм рт. ст. форм ОРДС, ассоциированного с уросепсисом, применялся тактический подход высокого ПДКВ вместо низкого в сочетании с малым дыхательным объёмом, что способствовало увеличению лёгочных единиц для участия в газообмене и положительно влияло на повышение  $PaO_2$ . При этом для выбора оптимального ПДКВ проводилось титрование  $PEEP/FiO_2$  (по таблице). Также при умеренной

и тяжёлой формах ОРДС по показаниям проводились традиционные манёвры рекрутирования альвеол.

При проведении инвазивной ИВЛ у пациентов с ОРДС средней и тяжёлой степеней применялись мышечные релаксанты. В основном, пользуясь принципом оценки польза/вред, применялась индивидуализированная седативная терапия (предпочтение отдавалось пропофолу (для вводного наркоза в/в по 40 мг каждые 10 сек до появления клинических признаков наркоза, поддерживающая при постоянной инфузии 4-12 мг/кг) или дексметомидину (начальная скорость инфузии 0,7 мкг/кг/ч, постепенно корректируя в пределах 0,2-1,4 мкг/кг/ч до достижения адекватного уровня), которые эффективно снижают тонус сосудов и сократительную способность миокарда, изменяют иммунную функцию), но при этом анальгезия (фентанил - для премедикации внутримышечно за 30 мин до операции в дозе 50-100 мкг, вводной анестезии в/в 100-200 мкг, поддерживающая 50-150 мкг) предшествовала седации, в последующем болюсное введение мышечных релаксантов (ардуан доза 60-80 мкг/кг длительность действия 60-90 мин.) - по мере необходимости.

Обязательным условием лечения уросепсиса являлись меры профилактики в отделениях урологии, реанимации и интенсивной терапии, так как они существенно влияют на качество и исходы лечения пациентов.

### **4.3. Сравнительный анализ показателей гомеостаза после проведения комплексной интенсивной, консервативной терапии в комбинации с различными методами экстракорпоральной коррекции**

В последние годы исследователями уделяется большое внимание сравнительному анализу методов экстракорпоральной гемокоррекции не только для снижения выраженности СВОО и интоксикации, но также для временного замещения утраченной органной функции при ОПП, ОПечН, ОРДС и др., являющихся патогенетическими компонентами уросепсиса, вызванного различными этиологическими причинами. Необходимо отметить,

что международными экспертами по лечению сепсиса и септического шока (рекомендации (SSC-2016, 2021) не включены в рекомендации методы использования сорбционной терапии, гемофильтрация, комбинированная гемоперфузия и гемофильтрация, плазмаферез и др., так как на данном этапе, несмотря на появление новых положительных данных, оказалось недостаточным количество и качество проведённых исследований. В связи с этим более структурированное проведение и глубокий анализ рандомизированных многоцентровых исследований по современным методам экстракорпоральной коррекции - мембранным, сорбционным, окислительным, преципитационным и другим инновационным технологиям, особенно их комбинированного использования, являются весьма актуальным на современном этапе развития медицины критических состояний, в частности при уросепсисе и его осложнениях.

Больные с уросепсисом 3-ей проспективной группы в зависимости от включения в программу КИТ консервативного лечения и экстракорпоральных методик детоксикации условно подразделены на три подгруппы: 3.1 подгруппа – 19 пациентов, которым дополнительно во время консервативной терапии проведён мембранный плазмообмен (КТ+МПО); 3.2 подгруппа – 15 пациентов, которым выполнен высокообъемный мембранный плазмаферез (ВМПФ) в комбинации с непрямым электрохимическим окислением плазмы (НЭХОП) и её реинфузией (КТ+ВМПФ+НЭХОП и её реинфузия); 3.3 подгруппа – 16 пациентов, гемодиализация (ГДФ) с включением в контур гемоадсорбера CytoSorb (КТ+ ГДФ+ CytoSorb).

#### **4.3.1. Показатели маркеров сепсиса и токсичности плазмы у пациентов с уросепсисом после комплексной интенсивной терапии с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb**

При поступлении у пациентов с уросепсисом выявлено статистически достоверное повышение прокальцитонина, просептина, С-реактивного белка и Д-димера, а также цитокинов ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО, которые обладают

высокой специфичностью, чувствительностью, доступностью и коррелируют с тяжестью течения основного процесса и исходом заболевания. Полученные данные этих биомаркёров и цитокинов крови у пациентов с уросепсисом по подгруппам после КИТ с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+ CytoSorb представлены в таблице 4.1. По результатам исследований выявлено, что в зависимости от тяжести состояния после проведённого первого этапа КИТ с включением в программу различных методов экстракорпоральной коррекции показатели уровней ПКТ и ПСП, по сравнению с данными при поступлении в клинику до начала терапии значительно уменьшились: в 3.1 подгруппе на 60,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 36,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ); в 3.2 подгруппе на 55,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 33,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе на 89,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 58,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 4.2). Анализ ПКТ и ПСП по отношению к этим показателям контрольной группы показал, что после проведения КИТ + сеанса процедуры МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+ CytoSorb они всё ещё оставались повышенными:

**Таблица 4.2. – Показатели маркеров сепсиса у пациентов с уросепсисом после первого этапа КИТ с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb, Ме [Q1; Q3]**

Показатель	3.1 подгруппа (МПО, n=19)	3.2 подгруппа (ВОПФ+НЭХОП, n=15)	3.3 подгруппа (ГДФ+CytoSorb, n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p
Прокальцитонин, нг/мл	21,9 [18,8; 23,4]	22,8 [20,9; 24,7]	34,5 [31,4; 37,6]	0,020 [0; 0,046]	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	51,4 [46,8; 55,2]	53,2 [50,6; 56,9]	97,8 [90,7; 99,9]	0,5 [0; 1,0]	<0,001
Просепсин, пг/мл	355,6 [344,6; 366,7]	371,3 [350,1; 382,5]	323,5 [312,6; 334,4]	165,0 [144,0; 195,0]	<0,001
Лактат, ммоль/л	2,8 [2,6; 3,0]	2,9 [2,6; 3,2]	2,6 [2,4; 2,8]	0,82 [0,5; 1,94]	<0,001
D-димер, нг/мл	604,3 [581,6; 627,2]	625,4 [604,5; 636,5]	688,9 [666,7; 699,0]	98,8 [58,5; 199,1]	<0,001
IL-1, пг/мл	102,5 [101,4; 105,6] <sup>†</sup>	113,4 [111,6; 117,2]	125,8 [121,7; 136,9]	1,7 [1,2; 3,8]	<0,001
IL-8, пг/мл	115,4 [104,6; 126,2]	134,2 [123,1; 145,3]	120,5 [109,4; 131,6]	3,1 [2,0; 6,2]	<0,001

ФНО- $\alpha$ , пг/мл	73,1 [72,4; 74,0]	81,9 [81,7; 82,3]	83,5 [82,6; 84,4]	2,8 [1,8; 4,9]	<0,001
IL-4, пг/мл	17,3 [16,9; 17,7]	18,9 [18,6; 19,2]	13,4 [12,7; 14,1]	6,5 [4,4; 8,6]	<0,001
IL-6, пг/мл	8,9 [8,3; 9,5]	10,2 [9,1; 11,2]	9,5 [8,9; 10,5]	2,8 [1,7; 4,9]	<0,001

**Результаты попарных сравнений в группе больных (p\*)**

Показатель	p* (3.1 МПО и 3.2 ВОМФ+НЭХОП)	p* (3.1 МПО и 3.3 ГДФ+CytoSorb)	p* (3.2 ВОМФ+НЭХОП и 3.3 ГДФ+CytoSorb)
Прокальцитонин	0,189	<0,001	<0,001
С-реактивный белок (СРБ)	0,202	<0,001	<0,001
Просепсин	0,102	<0,001	<0,001
Лактат	0,461	0,055	0,038
D-димер	0,082	<0,001	<0,001
IL-1	<0,001	<0,001	<0,001
IL-8	0,002	0,362	0,028
ФНО- $\alpha$	<0,001	<0,001	<0,001
IL-4	<0,001	<0,001	<0,001
IL-6	0,010	0,051	0,295

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (H-критерий Краскела–Уоллиса), p\* - скорректированный p-уровень по Холму в 3.1 подгруппе ПКТ до 21,9 нг/мл (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 18,8-23,4) - в 1005,0 раз (p<sub>1</sub><0,001\*) и ПСП до 355,6 пг/мл (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 344,6-366,7) - в 2,2 раза (p<sub>1</sub><0,001\*); соответственно в 3.2 подгруппе ПКТ до 22,8 нг/мл (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 20,9-24,7) - в 1140,0 раз (p<sub>1</sub><0,001\*) и ПСП до 371,3 пг/мл (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 350,1-382,5) - в 2,3 раза (p<sub>1</sub><0,001\*); в 3.3 подгруппе ПКТ до 34,5 нг/мл (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 31,4-37,6) - в 1725,0 раз (p<sub>1</sub><0,001\*) и ПСП до 323,5 пг/мл (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 312,6-334,4) - в 2,0 раз (p<sub>1</sub><0,001\*), что требовало усиления и дальнейшего целенаправленного воздействия на патогенетические механизмы, влияющие на уровень этих биомаркёров при уросепсисе. Сравнение между подгруппами количества ПКТ и ПСП в зависимости от проведённой методики МПО, ВОМФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb показало, что более выраженный эффект в отношении этой фракции отмечается в 3.3 подгруппе.

При этом в 3.1 и 3.2 подгруппах также происходят значительные положительные сдвиги их элиминации, но, тем не менее, эффект от

проводимой коррекции статистически значимых различий между методиками не имеет (таблица 4.2).

Анализ других неспецифических биомаркёров воспаления уросепсиса - острого фазного С-реактивного белка и Д-димера - до и после КИТ показал их статистически достоверное снижение во всех трёх 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах соответственно на 60,4% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 69,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 58,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 68,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 72,1% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 69,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ).

Концентрации СРБ и Д-димера после проведения КИТ по отношению к данным контрольной группы всё ещё оставались повышенными: в 3.1 подгруппе СРБ до 50,8 мг/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 46,8-55,2) - в 101,6 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ) и Д-димер до 604,3 нг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 581,6-627,2) - в 7,8 раз ( $p < 0,001$ ); в 3.2 подгруппе до 53,2 мг/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 50,6-56,9) - в 106,4 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и Д-димера до 625,4 нг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 604,5-636,5) - в 6,3 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе до 97,8 мг/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 90,7- 99,9) - в 195,6 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ) и Д-димера до 688,9 нг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 666,7-699,0) - в 7,0 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ), что также требовало дальнейшей соответствующей прицельной терапии на последующих этапах (таблица 4.2). Межподгрупповое сравнение этих показателей в зависимости от проведённой методики показало, что более выраженный эффект в отношении этих биомаркёров отмечается в 3.3 подгруппе, при том, что в 3.1 и 3.2 подгруппах на фоне положительных сдвигов статистически значимых различий между ними не имеется (таблица 4.2).

У обследованных нами больных с уросепсисом при поступлении уровень лактата в зависимости от тяжести процесса оказался фактически повышенным на 473,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и на 656,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ), по сравнению с контрольной группой. В исследуемых группах пациентов после проведённого первого этапа КИТ происходит его статистически значимое уменьшение количества во всех трёх подгруппах - на 40,4% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 38,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 58,1% ( $p_2 < 0,001^*$ ). По отношению к показателям контрольной группы всё ещё сохраняется повышение уровня лактата в 3.1, 3.2 и 3.3

подгруппах: до 2,8 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 2,6-3,0) - в 3,4 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); до 2,9 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 2,6-3,2) - в 3,5 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ); в до 2,6 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 2,4-2,8) - в 3,2 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), что также требовало дальнейшей стабилизации показателей макро- и микроциркуляции, улучшения КТФ (доставки, потребления и утилизации), процессов обмена и непосредственно коррекции гипоксии на последующих этапах лечения (таблица 4.2). Между подгрупповое сравнение уровней снижения лактата в зависимости от проведенной методики показало, что более статистически значимо выраженный эффект достигнут в 3.3 подгруппе, получавших КТ+ГДФ+ CytoSorb, в то время между 3.1 и 3.2 подгруппами КТ+МПО и КТ+ ВОПФ+НЭХОП значимых различий не выявлено (таблица 4.2).

В исследуемых группах пациентов в зависимости от тяжести уросепсиса при поступлении в клинику мы наблюдали достоверное статистически значимое повышение и, как следствие, негативное воздействие цитокинов на организм, выраженный дисбаланс уровней медиаторов провоспаления и противовоспаления, что требовало патогенетической и целенаправленной их коррекции уже на ранних этапах лечения.

Анализ специфических медиаторов провоспаления при уросепсисе, IL 1, IL8, ФНО до и после КИТ с включением в программу различных методов экстракорпоральной коррекции и их комбинации показал статистически достоверное снижение в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах: на 50,1% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 53,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 53,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 44,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 45,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 47,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 60,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 59,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 58,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) соответственно. Также имелось повышение IL 1, IL8, ФНО по отношению к этим показателям контрольной группы после проведения первого этапа КИТ: в 3.1 подгруппе IL 1 до 102,5 пг/мл ( $Q_1-Q_3$ : 101,4-105,6) - в 60,3 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), IL8 пг/мл до 115,4 пг/мл ( $Q_1-Q_3$ : 104,6-126,2) - в 37,2 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и ФНО до 73,1 пг/мл ( $Q_1-Q_3$ : 72,4-74,0) в 26,1 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ); соответственно в 3.2 подгруппе IL 1 до 113,4 пг/мл ( $Q_1-Q_3$ : 111,6-117,2) - в 66,7 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), IL8 пг/мл до 134,2 пг/мл ( $Q_1-Q_3$ : 123,1-

145,3) - в 43,3 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и ФНО до 81,9 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 81,7-82,3) - в 29,3 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе ИЛ 1 до 125,8 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 121,7-136,9) - в 74,0 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), ИЛ8 пг/мл до 120,5 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 109,4-131,6) - в 38,9 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ) и ФНО до 83,5 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 82,6-84,4) - в 29,8 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ), что указывало на необходимость дальнейшей персонализированной противовоспалительной коррекции (таблица 4.2). Сравнение показателей ИЛ 1, ИЛ8, ФНО между подгруппами показало, что более выраженный эффект в элиминации специфических медиаторов воспаления при уросепсисе отмечается в 3.3 подгруппе, получивших ГДФ+ CytoSorb, далее - в 3.2 подгруппе, получавших МПО, затем в 3.1 подгруппе - ВОПФ+НЭХОП (таблица 4.2).

У больных с уросепсисом анализ уровней медиаторов воспаления ИЛ 4 и ИЛ 6 до и после КИТ выявил их статистически достоверное снижение в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах соответственно на 41,4% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 41,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 35,9% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 33,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 58,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 58,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ). Также сравнение показателей ИЛ 4 и ИЛ 6 после лечения с данными контрольной группы показало, что после 1 этапа лечения они все еще оставались повышенными: в 3.1 подгруппе ИЛ 4 до 17,3 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 16,9-17,7) - в 2,7 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), ИЛ6 до 8,9 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 8,3-9,5) - в 3,2 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); соответственно в 3.2 подгруппе ИЛ 4 до 18,9 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 18,6-19,2) - в 2,9 раз ( $p < 0,001$ ), ИЛ6 до 10,2 нг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 9,1-11,2) - в 3,6 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе ИЛ 4 до 13,4 пг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 12,7-14,1) - в 2,1 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), ИЛ6 до 9,5 нг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 8,9-10,5) - в 3,4 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), что указывало на необходимость дальнейшей персонализированной противовоспалительной коррекции уровня цитокинов. Межподгрупповое сравнение концентраций ИЛ 4 и ИЛ 6 в зависимости от проведённой методики также показало, что более выраженный эффект в отношении специфических медиаторов воспаления при уросепсисе отмечается в 3.3 подгруппе, при том, что в 3.1 и 3.2 подгруппах статистически значимых различий не отмечается (таблица 4.2). Таким образом, полученные

нами данные указывают на то, что в зависимости от проведённой методики - МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+ CytoSorb - происходит достоверное статистически значимое снижение концентраций биомаркёров прокальцитонина, просептина, С-реактивного белка, Д-димера, а также про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО, что положительно влияло на клиническое и лабораторное течение патологического процесса у пациентов с уросепсисом. Необходимо указать, что более эффективной в отношении нормализации специфических биомаркёров и цитокинов оказалась методика КИТ, включающая консервативную терапию и комбинацию мембранной и сорбционной технологий - ГДФ + CytoSorb. Методики МПО и ВОПФ+НЭХОП также достаточно адекватно элиминируют эти специфические биомаркёры, при этом статистически значимых различий между ними не выявляется. При поступлении у пациентов с уросепсисом выявлено, что его течение, особенно тяжёлые варианты, осложняются моно- или полиорганными дисфункциями/недостаточностью, дисбалансом и последующим истощением функционального состояния детоксицирующих систем организма, приводящих к развитию СЭИ разной степени выраженности. Выявлено избыточное накопление в системах циркуляции токсических веществ, продуктов метаболизма инфекционного агента, нормальных компонентов обмена в критически высоких концентрациях, ксенобиотиков с различной молекулярной массой (низкомолекулярные до 500 Да, МСМ до 5000 Да и олигопептиды высокой массы более 5000 Да) и структурой (гидрофильные, гидрофобные или амфифильные). Полученные данные различных пулов токсических веществ у пациентов с уросепсисом по подгруппам после КИТ с включением в программу КИТ методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+ CytoSorb представлены в таблице 4.3. Как видно из данных таблицы 4.3, после проведённой КИТ с включением в программу различных методов экстракорпоральной коррекции показатели билирубина, АлТ, АсТ имели статистически значимое снижение во всех трёх 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах, по сравнению с показателями при поступлении в клинику до

начала терапии соответственно: на 84,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ), 82,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 33,2% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 78,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ), 85,4% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 29,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 86,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ), 95,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 68,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ).

Проведённый анализ этих показателей по отношению к данным контрольной группы выявил, что после проведения КИТ + 1 сеанса процедуры МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+ CytoSorb они всё ещё оставались повышенными.

Так, в 3.1 подгруппе билирубин до 32,3 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 25,6-35,1) - в 2,6 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ), АлТ до 51,2 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 48,1-55,3) - в 2,5 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ), АсТ до 55,6 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 50,5-59,7) - в 3,2 раза.

В 3.2 подгруппе соответственно билирубин до 38,5 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 31,4-42,6) - в 3,1 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), АлТ до 51,5 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 49,1-54,3) - в 2,6 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ), АсТ 58,7 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 55,6-62,9) - в 3,4 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе билирубин до 52,1 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 50,0-55,2) - в 4,2 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), АлТ до 58,4 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 55,3-60,5) - в 2,9 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ), АсТ до 69,5 ед/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 63,4-72,6) - в 4,0 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 4.2). Сравнение показателей билирубина, АлТ, АсТ между подгруппами в зависимости от проведённых методик МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+ CytoSorb показало, что все методики адекватно элиминируют эту фракцию амфифильных веществ, но при этом всё ещё необходимо проведение дальнейшей коррекции функционального состояния детоксицирующей системы печени, улучшение метаболических процессов в ней, а также восстановление адекватного регионарного кровотока и микроциркуляции (таблица 4.3).

**Таблица 4.3. – Показатели токсичности плазмы у пациентов с уросепсисом после первого этапа КИТ с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb, Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]**

Показатель	3.1 подгруппа (МПО, n=19)	3.2 подгруппа (ВОПФ+НЭХОП, n=15)	3.3 подгруппа (ГДФ+CytoSorb, n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p
Билирубин, мкмоль/л	32,3 [25,6; 35,1]	38,5 [31,4; 42,6]	52,1 [50,0; 55,2]	12,3 [8,0; 16,6]	<0,001

АЛТ, ед/л	51,2 [48,1; 55,3]	51,2 [49,1; 54,3]	58,4 [55,3; 60,5]	20,1 [10,9; 29,3]	<0,001
АСТ, ед/л	55,6 [50,5; 59,7]	58,7 [55,6; 62,9]	69,5 [63,4; 72,6]	17,5 [8,8; 25,2]	<0,001
Мочевина, ммоль/л†	11,1 [10,0; 13,2]	10,4 [9,3; 14,5]	10,7 [10,2; 12,2]	5,8 [3,6; 8,0]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	225,7 [204,6; 246,8]	214,2 [203,1; 235,3]	120,6 [109,5; 151,7]	70,5 [51,0; 92,0]	<0,001
МСМ, λ=254 нм, усл. ед.	0,23 [0,21; 0,25]	0,24 [0,22; 0,26]	0,25 [0,24; 0,26]	0,16 [0,11; 0,18]	<0,001
МСМ, λ=280 нм, усл. ед.	0,24 [0,22; 0,26]	0,26 [0,25; 0,27]	0,27 [0,26; 0,28]	0,16 [0,12; 0,19]	<0,001
НТ, ед/мл	25,1 [24,0; 26,2]	28,2 [27,1; 29,3]	26,3 [25,2; 27,4]	13,5 [6,4; 15,6]	<0,001
ЦИК, усл. ед.	42,3 [39,8; 44,7]	44,6 [43,5; 45,9]	55,4 [54,3; 56,5]	15,7 [10,3; 26,1]	<0,001
ИИ, усл. ед.	9,1 [8,9; 9,3]	9,4 [9,2; 9,5]	11,3 [10,9; 11,7]	6,5 [4,9; 8,5]‡	<0,001
Время выживания парамеций, мин	20,3 [19,2; 21,4]	18,1 [17,5; 19,8]	17,1 [16,8; 19,3]	27,3 [26,4; 30,2]	<0,001

**Результаты попарных сравнений в группе больных (p\*)**

Показатель	p (3.1 МПО и 3.2 ВОМПФ+НЭХОП)	p (3.1 МПО и 3.3 ГДФ+CytoSorb)	p (3.2 ВОМПФ+НЭХОП и 3.3 ГДФ+CytoSorb)
Билирубин, мкмоль/л	0,015	<0,001	<0,001
АЛТ, ед/л	1,000	<0,001	<0,001
АСТ, ед/л	0,070	<0,001	<0,001
Мочевина, ммоль/л	0,977	0,543	0,730
Креатинин, мкмоль/л	0,388	<0,001	<0,001
МСМ, λ=254 нм, усл. ед.	0,328	0,010	0,239
МСМ, λ=280 нм, усл. ед.	0,010	<0,001	0,060
НТ, ед/мл	<0,001	0,030	0,001
ЦИК, усл. ед.	0,012	<0,001	<0,001
ИИ, усл. ед.	0,003	<0,001	<0,001
Время выживания парамеций, мин	0,001	<0,001	0,251

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (Н-критерий Краскела–Уоллиса), p\* - скорректированный p-уровень по Холму

Сравнительный анализ общепринятых показателей низкомолекулярной гидрофильной фракции крови (до 500 Да) на примере мочевины и креатинина после КИТ, по сравнению с показателями до лечения, выявил их статистически значимое снижение в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах: на 31,4% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 35,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 35,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 38,9% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 58,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 78,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) соответственно. В то

же время в большинстве случаев количество мочевины оказалось всё ещё незначительно повышенными или в зоне нормативных значений, а содержание креатинина превышало данные контрольной группы: в 3.1 подгруппе 11,1 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 10,4-13,2) ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 225,7 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 204,6-246,8) - в 3,2 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.2 подгруппе 10,4 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 9,3-14,5) ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 214,2 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 203,1-235,3) - в 3 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе 10,7 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 10,2-12,2) и 120,6 мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 109,5-151,7) - в 1,7 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) соответственно. Между подгрупповое сравнение показателей низкомолекулярных гидрофильных веществ в зависимости от применённой методики показало, что более выраженный эффект в их отношении отмечается в 3.3 подгруппе, получавшей ГДФ+CytoSorb. В 3.1 и 3.2 подгруппах, получавших МПО и ВОПФ+НЭХОП, эффект удовлетворительный, но на основании полученных данных ясно, что им требуется дальнейшая коррекция этой фракции токсических веществ крови (таблица 4.3).

Сравнительный анализ уровня МСМ (до 5000 Да) при оптической плотности сыворотки крови  $\lambda=254$  и  $\lambda=280$  нм до и после проведения КИТ выявил их достоверное уменьшение во всех в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах 3-ей проспективной группы: соответственно на 68,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 70,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 67,1% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 68,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 79,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 78,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) по подгруппам. Анализ содержания МСМ по отношению к данным контрольной группы показал, что после проведения КИТ с 1 сеансом процедуры МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+ CytoSorb оно всё ещё оставалось повышенным при обоих оптических плотностях сыворотки крови: в 3.1 подгруппе при  $\lambda=254$  до 0,23 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,21-0,25) - в 1,4 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и  $\lambda=280$  нм до 0,24 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,22-0,25) - в 1,5 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); соответственно в 3.2 подгруппе 0,24 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,22-0,26) - в 1,5 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 0,26 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,25-0,27) - в 1,6 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе 0,25 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,24-0,26) - в 1,5 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 0,27 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 0,26-0,28) - в 1,7 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), что также требовало дальнейшей

целенаправленной коррекции этой наиболее токсической фракции у пациентов с уросепсисом. Между подгрупповое сравнение этих показателей в зависимости от проведённой методики показало, что более выраженный эффект в отношении этой фракции МСМ отмечается в 3.3 подгруппе, которым проводились комбинированные мембранные и сорбционные технологии ГДФ + CytoSorb, при фактически одинаковом эффекте в 3.1, 3.2 подгруппах, получавших мембранные и окислительные МПО, ВОПФ + НЭХОП (таблица 4.3).

Сравнение показателей фракции олигопептидов высокой молекулярной массы (более 5000 Да) по содержанию НТ и ЦИК до и после КИТ выявил их статистически достоверное снижение во всех трёх 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах: на 32,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 30,1% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 23,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 26,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 47,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 42,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ) соответственно. Количество НТ и ЦИК по отношению к их же данным контрольной группы после проведения КИТ с сеансом процедуры МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+ CytoSorb сохранялось на повышенном уровне в 3.1 подгруппе до 25,1 ед/в 1 мл ( $Q_1-Q_3$ : 24,0-26,2) - в 1,9 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ) и до 42,3 усл. ед. ( $Q_1-Q_3$ : 39,8-44,7) - в 2,7 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.2 подгруппе до 28,2 ед/в 1 мл ( $Q_1-Q_3$ : 27,1-29,3) - в 2,1 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и до 44,6 усл. ед. ( $Q_1-Q_3$ : 43,5-45,9) - в 2,8 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе до 26,3 ед/в 1 мл ( $Q_1-Q_3$ : 25,2-27,4) - в 1,9 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ) и до 55,4 усл. ед. ( $Q_1-Q_3$ : 54,3-56,5) - в 3,5 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ), что также требовало дальнейшей коррекции фракции олигопептидов высокой массы у пациентов с уросепсисом. Сравнительный межподгрупповой анализ этих показателей в зависимости от проведённой методики показал, что наиболее выраженный положительный эффект в отношении пула олигопептидов высокой массы отмечается в 3.3 подгруппе, которым проводились ГДФ + CytoSorb, а также фактически одинаковый эффект в 3.1, 3.2 подгруппах, получавших МПО, ВОПФ + НЭХОП (таблица 4.3).

Анализ показателей общей интоксикация организма при уросепсисе - индекса интоксикации и времени выживания парамеций - до и после КИТ

показал статистически значимое достоверное их улучшение, что выражалось в снижении уровня ИИ и увеличении ВВП в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах: на 38,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 32,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 36,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 18,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 53,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 94,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ) соответственно. По отношению к контрольной группе выявлено, что, несмотря на проведённую КИТ с включением в программу МПО и ВОПФ+НЭОП и ГДФ+ CytoSorb, во всех подгруппах сохраняется умеренная интоксикация СЭИ 1: в 3.1 подгруппе ИИ повышен до 9,1 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 8,9-9,3) - в 1,4 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и ВВП снижено до 20,3 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 19,2-21,4) - в 1,7 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.2 подгруппе до 9,4 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 9,2-9,5) - в 1,4 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и ВВП до 18,1 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 17,5-19,8) - в 1,7 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе до 11,3 усл. ед ( $Q_1$ - $Q_3$ : 10,9-11,7) - в 1,7 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ) и ВВП до 17,1 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 16,8-19,3) - в 1,6 раз ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 4.2). Межподгрупповое сравнение показателей общей интоксикация ИИ и ВВП в зависимости от проведённой методики экстракорпоральной гемокоррекции показало, что наиболее выраженный положительный эффект в отношении этих показателей отмечается в 3.3 подгруппе, пациентам которой проводились ГДФ + CytoSorb, а также фактически одинаковый эффект в 3.1, 3.2 подгруппах, получавших МПО, ВОПФ+НЭХОП (таблица 4.3).

У пациентов с уросепсисом анализ маркеров ПОЛ по показателю малонового альдегида и антиоксидантной защиты по супероксиддисмутазе до и после проведения начальных этапов КИТ показал положительные сдвиги в процессах сбалансирования этих механизмов, что выражалось в статистически значимом достоверном снижении уровня МДА и повышения СОД в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах: на 12,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 51,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ) ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 0,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 57,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 31,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 125,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ) соответственно. При этом сравнение МДА и СОД к этими же показателям контрольной группы показало, что, несмотря на проведённую КИТ с включением в программу МПО и ВОПФ+НЭОП и ГДФ+CytoSorb: в 3.1 подгруппе остаётся незначительный дисбаланс между ПОЛ и

антиоксидантной защитой, так как уровень МДА доходит до 86,3 нмоль/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 81,2-88,4), т.е. выше в 1,1 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и СОД до 2,4 ед. акт/мг ( $Q_1$ - $Q_3$ : 2,2-2,6) - в 1,1 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.2 подгруппе до 107,5 нмоль/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 101,4-109,6) - в 1,4 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и СОД до 2,5 ед. акт/мг ( $Q_1$ - $Q_3$ : 2,4-2,6) - в 1,1 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе до 98,1 нмоль/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 91,0-100,2) - в 1,3 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) и СОД до 2,7 ед. акт/мг ( $Q_1$ - $Q_3$ : 2,5-2,9) - в 1,2 раза ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 4.4).

**Таблица 4.4. – Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты у пациентов с уросепсисом после первого этапа КИТ с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb, Me [Q1; Q3]**

Показатель	3.1 подгруппа (МПО, n=19)	3.2 подгруппа (ВОПФ + НЭХОП, n=15)	3.3 подгруппа (ГДФ+CytoSorb, n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p
МДА, нмоль/мл	86,3 [81,2; 88,4]	107,5 [101,4; 109,6]	98,1 [91,0; 100,2]	76,7 [45,8; 87,6]	<0,001
СОД, ед. акт./мг	2,4 [2,2; 2,6]	2,5 [2,4; 2,6]	2,7 [2,5; 2,9]	2,2 [2,0; 2,4]	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (Н-критерий Краскела–Уоллиса)

Таким образом, полученные нами данные у пациентов с уросепсисом указывают на то, что в зависимости от проведённой КИТ, включающей консервативную терапию, различные методики экстракорпоральной коррекции и их комбинации, достоверно и статистически значимо снижается токсичность крови, стабилизируются процессы ПОЛ и активизируется антиоксидантная защита. Мембранные КИТ+МПО, а также комбинированные с непрямым электрохимическим окислением плазмы (КИТ + ВОПФ + НЭХОП) и сорбционной (КИТ + ГДФ + CytoSorb) технологии достаточно адекватно элиминируют все эндогенные токсические фракции, включая амфифильные вещества, а также фракции низкомолекулярных гидрофильных веществ, МСМ и олигопептидов высокой массы. Можно констатировать, что методики МПО и ВОПФ фактически элиминируют весь спектр токсических веществ, но эффективность ВОПФ+НЭХОП, по сравнению с МПО, ограничена объёмом эксфузируемой плазмы, а плазмообмен -

необходимостью инфузии большого объёма донорской плазмы или альбумина, что экономически затратно. При проведении ВОПФ+НЭХОП необходима дополнительная обработка плазмы непрямым электрохимическим окислением 1,2% гипохлоритом натрия, что даёт элиминирующий и детоксикационный эффекты, при этом положительной является её аутореинфузия при следующем сеансе МПО или ВОПФ, значит, отпадает необходимость в донорской плазме, срабатывает «дренирующий эффект» и пролонгируется процесс детоксикации, за счёт чего также повышаются эффективность методики и экономическая эффективность.

Более высокая эффективность элиминации всего спектра токсических соединений получена при комбинировании КИТ+ ГДФ+ CytoSorb. Так, методика ГДФ элиминирует амфифильные и низко- и среднемолекулярные токсические вещества, а CytoSorb дополнительно к этому гидрофобную фракцию, олигопептиды высокой массы, маркёры воспаления и цитокины

Для коррекции СЭИ, элиминации цитокинов и провосполительных маркеров рекомендуется проведение консервативной КИТ с персонализированным подбором методов экстракорпоральной терапии в зависимости от наличия оборудования и расходных материалов, экономической составляющей медицинского учреждения.

Предпочтение следует отдавать комбинированной мембранной и сорбционной методикам ГДФ+CytoSorb. Экстракорпоральную коррекцию МПО, ВОПФ+ НЭХОП, ГДФ+CytoSorb рекомендуется проводить по показаниям «интенсивным методом» в течение 24-48 часов по 3-4 сеанса до клинического и лабораторного улучшения основного патологического процесса.

#### **4.3.2. Показатели гемостаза и реологии у пациентов с уросепсисом после комплексной интенсивной терапии с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb**

У больных уросепсисом нами динамически изучены некоторые показатели основных звеньев системы гемостаза (свёртывающее, антисвёртывающее и фибринолитическое звенья), а также реология крови после проведённого первого этапа КИТ с включением в программу методов экстракорпоральной коррекции.

При уросепсисе наблюдался ДВС-синдром в фазе гиперкоагуляции с коагулопатией потребления факторов свёртывания, поэтому в комплексной интенсивной терапии проводилась фармакологическая профилактика венозной тромбоэмболии при отсутствии противопоказаний. В основном, использовался низкомолекулярный гепарин вследствие его оптимальной биодоступности, меньшего риска геморрагических осложнений и большей эффективности в профилактике венозной тромбоэмболии (клексан 4-6 тыс. анти-Ха МЕ в сутки или фраксипарин 3800-5700 тыс. анти-Ха МЕ в сутки подкожно). Нефракционированный гепарин применялся реже, вначале внутривенно болюсно вводилось 5000 ед., затем 500-1200 ед./час под контролем параметров АЧТВ, МНО, времени свёртывания крови по Ли-Уайту и др.

Пациентам с ДВС-синдромом в стадии гиперкоагуляции с коагулопатией потребления дополнительно вводили контривин (20-40 тыс. ЕД/сутки) или гордокс (200 тыс. ЕД/сутки), СЗП 10-15 мл/кг/сутки через 10-15 мин после гепарина, по показаниям тромбоконцентрат в лечебной дозе. При наличии гипокоагуляции с активацией фибринолиза дозу контривинта повышали до 100 тыс. ЕД/сутки, гордокса - до 500 тыс. ЕД/сутки, СЗП - до 20-25 мл/кг/сутки через 10-15 мин после введения антифибринолитиков.

После коррекции имеющихся нарушений звеньев системы гемостаза в КИТ по показаниям включали методы МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+

CytoSorb, во время применения которых персонализировано осуществлялся подбор гемодилуции методами общей гепаринизации болюсно 10 тыс. Ед или регионарной гепаринизации с инактивацией гепарина после мембраны протамина сульфатом натрия. Изучение процессов свёртывания по ВСК по Ли-Уайту, показателям внутреннего и внешнего путей свёртывания - АЧТВ, МНО, а также непосредственных факторов фибриногена и тромбоцитов до и после лечения показало адекватную стабилизацию свёртывающего звена гемостаза.

Во всех трёх 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах выявлено: увеличение времени свёртывания крови по Ли-Уайту на 181,2% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 157,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 207,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ); АЧТВ на 185,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 164,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 204,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ), а также МНО на 128,9% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 120,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 243,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ) (таблица 4.5). При сравнении этих показателей с данными контрольной группы выявлено, что в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах отмечалось удлинение времени свёртывания крови по Ли-Уайту до 11,5 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 10,4-12,6) - на 77,4% ( $p_1 < 0,001^*$ ), до 10,5 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 8,4-12,6) - на 62,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ), до 9,8 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 8,7-10,1) - на 51,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ); АЧТВ до 63,1 сек ( $Q_1$ - $Q_3$ : 60,0-64,2) - на 74,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ), до 58,5 сек ( $Q_1$ - $Q_3$ : 54,4-59,6) - на 61,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ), до 56,9 сек ( $Q_1$ - $Q_3$ : 50,8-58,0) - на 57,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ); МНО до 1,88 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,86-1,90) - на 93,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ), до 1,81 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,80-1,82) - на 86,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и до 1,75 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 1,72-1,78) - на 80,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 4.5).

В то же время анализ факторов свёртывания после коагулопатии потребления, выявленных у этих пациентов до лечения, показал, что после начальных этапов КИТ в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах количество фибриногена и тромбоцитов компенсировалось и увеличилось: на 69,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 88,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 56,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 72,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ); на 153,1% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 105,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ).

При сравнении этих показателей в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах с данными контрольной группы выявлено: снижение тромбоцитов до  $132,8 \times 10^9 \text{л}^{-1}$  ( $Q_1$ -

Q<sub>3</sub>: 120,5-145,1) - на 41,1% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 121,3 × 10<sup>9</sup>л<sup>-1</sup> (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 110,2-132,4) - на 46,2% (p<sub>1</sub><0,001\*) и до 86,6 × 10<sup>9</sup>л<sup>-1</sup> (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 74,7-98,8) - на 61,6% (p<sub>1</sub><0,001\*); количество фибриногена стабилизировалось до нормативных значений соответственно 2,87 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2,75-2,89) (p<sub>1</sub><0,001\*), 2,65 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2,52-2,68) (p<sub>1</sub><0,001\*) и 2,53 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2,39-2,57) (p<sub>1</sub><0,001\*) (таблица 4.5).

**Таблица 4.5. – Показатели гемостаза у пациентов с уросепсисом после первого этапа КИТ с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]**

Показатель	3.1 подгруппа (МПО, n=19)	3.2 подгруппа (ВОПФ + НЭХОП, n=15)	3.3 подгруппа (ГДФ + CytoSorb, n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p
ВСК по Ли-Уайту, мин	11,5 [10,4; 12,6]	10,5 [8,4; 12,6]	9,8 [8,7; 10,1]	6,5 [5,2; 6,8]	<0,001
АЧТВ, с	63,1 [60,0; 64,2]	58,5 [54,4; 59,6]	56,9 [50,8; 58,0]	36,2 [32,1; 37,3]	<0,001
МНО	1,88 [1,86; 1,90]	1,81 [1,80; 1,82]	1,75 [1,72; 1,78]	0,97 [0,96; 1,00]	<0,001
Фибриноген, г/л	2,87 [2,75; 2,89]	2,65 [2,52; 2,68]	2,53 [2,39; 2,57]	3,2 [2,3; 3,7]	<0,001
АТ III, %	114,8 [112,6; 117,0]	110,8 [108,7; 112,9]	102,7 [99,5; 105,9]	86,2 [71,3; 105,6]	<0,001
ФАК, %	17,4 [15,3; 19,5]	17,1 [15,0; 19,2]	15,2 [14,1; 16,3]	16,2 [14,9; 17,5]	0,040†
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	132,8 [120,5; 145,1]	121,3 [110,2; 132,4]	86,6 [74,7; 98,8]	225,4 [203,6; 256,8]	<0,001

**Результаты попарных сравнений в группе больных (p\*)**

Показатель	p (3.1 МПО и 3.2 ВОПФ+НЭХОП)	p (3.1 МПО и 3.3 ГДФ+CytoSorb)	p (3.2 ВОПФ+НЭХОП и 3.3 ГДФ+CytoSorb)
ВСК по Ли-Уайту, мин	0,259	0,009	0,407
АЧТВ, с	<0,001	<0,001	0,336
МНО	<0,001	<0,001	<0,001
Фибриноген, г/л	<0,001	<0,001	0,008
АТ III, %	0,010	<0,001	<0,001
ФАК, %	0,780	0,007	0,035
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,054	<0,001	<0,001

Примечание:  $p$  – статистическая значимость различий между всеми группами (H-критерий Краскела–Уоллиса),  $p^*$  – скорректированный  $p$ -уровень по Холму

Анализ антисвёртывающего звена по показателю АТШ после фактически исходного истощения и депрессии при поступлении выявил, что на фоне общей гипокоагуляции после КИТ отмечается его значительное улучшение, так как во всех трёх 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах отмечается его увеличение на 84,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 77,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 85,0% ( $p_2 < 0,001^*$ ) соответственно.

При сравнении АТШ в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах с этими же показателями контрольной группы отмечено его повышение до 114,8 % ( $Q_1$ - $Q_3$ : 112,6-117,0) - на 33,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ), до 110,8 % ( $Q_1$ - $Q_3$ : 108,7-112,9) - на 28,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ), до 102,7 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 99,5-105,9) - на 19,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 4.5).

Анализом фибринолитического звена гемостаза по показателям ФАК и Д-димеров на фоне общей гипокоагуляции после КИТ также отмечена положительная динамика вследствие их стабилизации на фоне снижения количества ПДФФ, по сравнению с показателями до лечения. В 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах отмечается повышение ФАК и снижение количества Д-димеров на 45,5% ( $p_2 = 0,029^*$ ) и на 61,2% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 39,0% ( $p_2 = 0,066^*$ ) и на 68,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 65,3% ( $p_2 = 0,006^*$ ) и на 69,5% ( $p_2 < 0,001^*$ ) соответственно. Сравнение уровней ФАК и Д-димеров после первого этапа КИТ и данных контрольной группы выявило их повышение: в 3.1 подгруппе до 17,4% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 15,3-19,5) - на 7,4% ( $p_1 = 0,029^*$ ) и до 604,3 нг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 581,6-627,2) - на 7,8% ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.2 подгруппе до 17,1% ( $Q_1$ - $Q_3$ : 15,0-19,2) - на 5,5% ( $p_1 = 0,066^*$ ) и 625,4 нг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 604,5-636,5) - на 6,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе до 15,2 мин ( $Q_1$ - $Q_3$ : 14,1-16,3) ниже на 6,1% ( $p_1 = 0,006^*$ ) и 688,9 нг/мл ( $Q_1$ - $Q_3$ : 666,7-699,0) выше на 7,0% ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 4.5). Между подгрупповое сравнение этих показателей гемостаза в зависимости от использованной методики показало, что более выраженный эффект по их стабилизации происходит в 3.1 подгруппе, получавшей МПО, так как фактически восстанавливается весь пул факторов свёртывания, антисвёртывания и фибринолиза. Комбинация

мембранных и окислительных методик ВОПФ+НЭХОП (3.2 подгруппа) также стабилизирует систему гемостаза, но, по сравнению с МПО, менее эффективно, что связано с объёмом эксфузии плазмы, качеством замещения ИТТ и реинфузии только через 12 часов детоксицированной аутоплазмы. При проведении комбинированных мембранных и сорбционных технологий в 3.3 подгруппе ГДФ+ CytoSorb стабилизация гемостаза происходила, в основном, за счёт пред-, интра- и послеоперационной его коррекции, а также положительного влияния на реологию вследствие элиминации МСМ и олигопептидов высокой массы, ухудшающих вязкость крови (таблица 4.5).

Сравнительный анализ факторов, влияющих на реологию крови и ее вязкость, выявил значительные положительные сдвиги до и после КИТ на фоне первого сеанса экстракорпоральной коррекции вследствие её снижения во всех трёх 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах соответственно на 22,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 21,1% ( $p_2 < 0,001^*$ ) и на 30,6% ( $p_2 < 0,001^*$ ), по отношению к показателю контрольной группы отмечено, однако, её повышение до 5,1 мПа/сек ( $Q_1$ - $Q_3$ : 3,7-6,5) - на 4,2% ( $p_1 = 0,048^*$ ), до 5,2 мПа/сек ( $Q_1$ - $Q_3$ : 3,8-6,6) - на 6,3% ( $p_1 < 0,066$ ), до 5,7 мПа/сек ( $Q_1$ - $Q_3$ : 4,1-7,3) - на 16,1% ( $p_1 = 0,060^*$ ) (таблица 4.6).

Изучение других показателей - альбумина и глобулинов, также непосредственно формирующих вязкость и влияющих на реологические свойства крови, до и после первого этапа лечения показало их улучшение, но при этом они нуждались в дальнейшей адекватной коррекции (таблица 4.6). В 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах выявлено: повышение количества альбумина на 15,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 8,2% ( $p_2 = 0,001^*$ ) и на 20,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ); снижение количества глобулинов на 12,2% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 8,0% ( $p_2 = 0,001^*$ ) и на 13,3% ( $p_2 < 0,001^*$ ). При сравнении количества альбумина и глобулинов после первого этапа КИТ в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах к этим показателям контрольной группы выявлено уменьшение альбумина до 33,8 г/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 32,6-35,0) - на 7,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ), до 31,6 г/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 30,4-32,8) - на 14,2% ( $p_1 < 0,001^*$ ), до 29,7 г/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 28,1-31,3) - на 23,5% ( $p_1 < 0,001^*$ ); повышение глобулинов до 26,7 г/л ( $Q_1$ -

Q<sub>3</sub>: 25,2-28,2) - на 32,1% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 28,0 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 26,5-29,5) - на 38,4% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 33,8 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 32,0-35,6) - на 87,1% (p<sub>1</sub><0,001\*).

Необходимо отметить, что при поступлении фактически во всех подгруппах выявлялась анемия разной степени выраженности, которую корректировали. В 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах отмечается повышение уровней Hb соответственно на 14,5% (p<sub>2</sub><0,001\*), 10,9% (p<sub>2</sub><0,001\*) и 17,3% (p<sub>2</sub><0,001\*), Ht - соответственно на 13,1% (p<sub>2</sub><0,001\*), на 9,6% (p<sub>2</sub><0,001\*) и 17,3% (p<sub>2</sub><0,001\*).

**Таблица 4.6. – Показатели реологии у пациентов с уросепсисом после первого этапа КИТ с включением в программу методов МПО, ВОМФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb, Me [Q1; Q3]**

Показатель	3.1 подгруппа (МПО, n=19)	3.2 подгруппа (ВОМФ + НЭХОП, n=15)	3.3 подгруппа (ГДФ + CytoSorb, n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p
Hb, г/л	103,6 [99,1; 108,1]	100,4 [95,6; 104,8]	85,6 [82,4; 88,8]	140,6 [136,1; 145,1]	<0,001
Ht, %	34,5 [32,7; 36,3]	33,4 [31,6; 35,2]	28,5 [26,9; 30,1]	46,8 [45,5; 48,1]	<0,001
Вязкость, мПа·с	5,1 [3,7; 6,5]	5,2 [3,8; 6,6]	5,7 [4,1; 7,3]	4,9 [4,6; 5,3]	0,040†
Альбумин, г/л	33,8 [32,6; 35,0]	31,6 [30,4; 32,8]	29,7 [28,1; 31,3]	44,0 [35,2; 49,8]	<0,001
Глобулины, г/л	26,7 [25,2; 28,2]	28,0 [26,5; 29,5]	33,8 [32,0; 35,6]	20,2 [17,6; 22,8]	<0,001

**Результаты попарных сравнений в группе больных (p\*)**

Показатель	p (3.1 МПО и 3.2 ВОМФ + НЭХОП)	p (3.1 МПО и 3.3 ГДФ + CytoSorb)	p (3.2 ВОМФ + НЭХОП и 3.3 ГДФ+CytoSorb)
Hb, г/л	0,180	<0,001	<0,001
Ht, %	0,242	<0,001	<0,001
Вязкость, мПа·с	0,890	0,436	0,536
Альбумин, г/л	0,001	<0,001	0,017
Глобулины, г/л	0,101	<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (H-критерий Краскела–Уоллиса), p\* - скорректированный p-уровень по Холму

Количество Hb и Ht после КИТ по отношению к данными контрольной группы всё ещё снижено: в 3.1 подгруппе до 103,6 г/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 99,1-108,1) - на

26,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и до 34,5% ( $Q_1-Q_3$ : 32,7-36,3) - на 26,3% ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.2 подгруппе до 100,4 г/л ( $Q_1-Q_3$ : 95,6-104,8) - на 28,6% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и до 33,4 % ( $Q_1-Q_3$ : 31,6-35,2) - на 28,6% ( $p_1 < 0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе до 85,6 г/л ( $Q_1-Q_3$ : 82,4-88,8) - на 39,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ) и 28,5 % ( $Q_1-Q_3$ : 26,9-30,1) - на 39,1% ( $p_1 < 0,001^*$ ) (таблица 4.6).

Таким образом, анализ показателей гемостаза и реологии крови после первого этапа КИТ показал, что во всех подгруппах 3 проспективной группы проведена адекватная коррекция с учётом многофакторности причин и стадии развившегося ДВС-синдрома. Так как все используемые в нашей работе методы экстракорпоральной коррекции - МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb - проходят под управляемым в динамике процессом контролируемой гемодилюции, профилактикой тромбообразования и сбалансированной персонализированной коррекцией всех факторов (свёртывания, антисвёртывания и фибринолиза), то, соответственно, они адекватно эффективно и положительно влияли на системы гемостаза и реологию. Необходимо отметить, что методика НЭХО крови вызывает гипокоагуляцию и снижение уровня глюкозы, в связи с чем нами в КИТ применялась НЭХОП. На последующих этапах КИТ пациентам с уросепсисом также требуется постоянный мониторинг и дальнейшая коррекция всех звеньев системы гемостаза и реологии крови до стабилизации нормативных значений контрольной группы.

#### **4.3.3. Показатели электролитов, кислотно-основного состояния, газов и кислородотранспортной функции крови у больных с уросепсисом после комплексной интенсивной терапии**

У пациентов с уросепсисом при поступлении в клинику в зависимости от наличия дисфункций/недостаточности органов/систем, выраженности анемии, нарушений общей, регионарной гемодинамики и микроциркуляции, КТФ крови выявлялись глубокие сдвиги метаболизма, КОС и газов крови, водно-электролитного дисбаланса, обусловивших гипоксию смешанного

генеза, что требовало персонализированного подхода при проведении КИТ с включением различных методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Сравнительный анализ некоторых основных показателей электролитного обмена – уровней  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , осмолярности и коллоидно-онкотического давления крови - до и после первого этапа КИТ выявил их достоверное улучшение, по сравнению с данными при поступлении (таблица 4.7). Изучение показателей  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  после лечения выявило значительные положительные сдвиги в стабилизации этих процессов, во всех трёх 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах.

Отмечалось снижение количеств  $\text{Na}^+$  на 9,7% ( $p_2 < 0,001^*$ ), на 9,2% ( $p_2 = 0,001^*$ ) и на 11,8% ( $p_2 < 0,001^*$ ); увеличение  $\text{K}^+$  на 20,4% ( $p_2 = 0,192^*$ ), на 20,5% ( $p_2 = 0,768^*$ ) и на 39,9% ( $p_2 < 0,001^*$ ),  $\text{Ca}^{2+}$  на 19,5% ( $p_2 = 0,838^*$ ), на 20,6% ( $p_2 < 0,768^*$ ) и на 37,5% ( $p_2 = 0,003^*$ ) соответственно. Сравнение этих показателей в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах с данными контрольной группы после лечения выявило отсутствие статистически значимых различий, так как они приближались к нормативным значениям:  $\text{Na}^+$  до 140,4 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 138,2-142,6) ( $p_1 = 0,048^*$ ), до 141,2 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 139,0-143,4) ( $p_1 = 0,066^*$ ), до 141,3 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 138,8-143,8) ( $p_1 = 0,060^*$ );  $\text{K}^+$  до 4,0 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 3,5-4,9) ( $p_1 = 0,465$ ), до 4,1 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 3,8-4,6) ( $p_1 = 0,214$ ) и до 4,2 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 3,7-5,1) ( $p_1 = 0,060$ );  $\text{Ca}^{2+}$  до 2,15 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 2,01-2,21) ( $p_1 = 0,465$ ), до 2,17 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 2,02-2,34) ( $p_1 = 0,540$ ) и до 2,20 ммоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ : 2,15-2,35) ( $p_1 = 0,191$ ).

**Таблица 4.7. – Показатели уровней электролитов, осмолярности и коллоидно-онкотического давления у пациентов с уросепсисом после первого этапа КИТ с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb, Me [Q1; Q3]**

Показатель	3.1 подгруппа (МПО, n=19)	3.2 подгруппа (ВОПФ + НЭХОП, n=15)	3.3 подгруппа (ГДФ + CytoSorb, n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p
------------	---------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------	---

Na <sup>+</sup> , ммоль/л	140,4 [138,2; 142,6]	141,2 [139,0; 143,4]	141,3 [138,8; 143,8]	140,0 [137,8; 142,2]	0,730
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,0 [3,5; 4,9]	4,1 [3,8; 4,6]	4,2 [3,7; 5,1]	4,0 [3,6; 4,8]	0,680
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	2,15 [2,01; 2,21]	2,17 [2,02; 2,34]	2,20 [2,15; 2,35]	2,20 [2,19; 2,31]	0,810
Осмолярность, мОсм/л	306,4 [298,1; 314,7]	309,9 [300,2; 319,9]	309,5 [308,8; 311,0]	295,2 [288,1; 298,9]	<0,001
КОД, мм рт. ст.	21,4 [20,2; 22,6]	19,8 [18,7; 20,9]	18,8 [17,0; 20,6]	22,5 [20,7; 24,3]	<0,001

**Результаты попарных сравнений в группе больных (p\*)**

Показатель	p (3.1 МПО и 3.2 ВОМПФ + НЭХОП)	p (3.1 МПО и 3.3 ГДФ + CytoSorb)	p (3.2 ВОМПФ + НЭХОП и 3.3 ГДФ+CytoSorb)
Осмолярность, мОсм/л	0,182	0,024	0,791
КОД, мм рт. ст.	0,022	0,014	0,083

Примечание: p – статистическая значимость различий между всеми группами (H-критерий Краскела–Уоллиса), p\* - скорректированный p-уровень по Холму

При сравнении показателей Осм и КОД после КИТ на фоне снижения количества ионов Na<sup>+</sup>, мочевины и нормализации глюкозы крови выявлено выравнивание осмотического давления плазмы и повышение коллоидно-онкотического давления крови. В 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах 3 проспективной группы выявлено: снижение Осм на 7,0% (p<sub>2</sub><0,001\*), на 5,9% (p<sub>2</sub>=0,001\*) и на 8,7% (p<sub>2</sub><0,001\*); соответственно увеличение КОД на 32,1% (p<sub>2</sub><0,001\*), на 22,2% (p<sub>2</sub>=0,001\*) и на 24,5% (p<sub>2</sub><0,001\*). При сравнении показателей Осм после лечения и контрольной группы выявлено, что в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах отмечается незначительно повышение Осм до 306,4 мосм/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 298,1-314,7) - на 3,8% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 309,9 мосм/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 300,2-319,9) - на 4,8% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 309,5 мосм/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 308,8-311,0) - на 4,6% (p<sub>1</sub><0,001\*).

В то же время показатели КОД в 3.1 подгруппе доходят до нормативных значений 21,4 мм рт. ст. (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 20,2-22,6) (p<sub>1</sub>=0,035\*), в 3.2 и 3.3 подгруппах всё ещё отмечается его снижение до 19,8 мм рт. ст. (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 18,7-20,9) на 12,0% (p<sub>1</sub><0,001\*) и до 18,8 мм рт. ст. (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 17,0-20,6) на 16,4% (p<sub>1</sub><0,001\*) (таблица 4.7).

При исследовании пациентов с уросепсисом после КИТ с включением в программу методов экстракорпоральной детоксикации происходит нормализация процессов, отражающих состояние КОС (рН,  $\text{HCO}_3^-$  и ВЕ), газов ( $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{StO}_2$ ), а также КТФ крови (таблица 4.8).

До и после проведения первого этапа КИТ анализ рН показал, что во всех подгруппах 3 проспективной группы метаболический ацидоз компенсировался до приемлемых значений, составляя в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах соответственно 7,31 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 7,30-7,32) ( $p_1=0,465$ ), 7,32 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 7,31-7,33) ( $p_1\leq 0,540$ ), 7,34 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 7,33-7,35) ( $p_1=0,481$ ). Также сбалансировалась буферная ёмкость крови, характеризующая метаболический компонент КОС, концентрация аниона бикарбоната  $\text{HCO}_3^-$  повысилась и дефицит ВЕ сократился: в 3.1 подгруппе на 10,5% ( $p_2<0,001^*$ ) и на 161,4% ( $p_2<0,001^*$ ); в 3.2 подгруппе на 11,8% ( $p_2<0,001^*$ ) и на 144,9% ( $p_2=0,001^*$ ); в 3.3 подгруппе на 70,9% ( $p_2<0,001^*$ ) и на 112,6% ( $p_2<0,001^*$ ) соответственно.

**Таблица 4.8. – Показатели КОС, газов и КТФ крови у пациентов с уросепсисом после первого этапа КИТ с включением в программу методов МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+CytoSorb, Me [Q1; Q3]**

Показатель	3.1 подгруппа (МПО, n=19)	3.2 подгруппа (ВОПФ + НЭХОП, n=15)	3.3 подгруппа (ГДФ + CytoSorb, n=16)	Контроль (здоровые, n=30)	p
рН	7,31 [7,30; 7,32]	7,32 [7,31; 7,33]	7,34 [7,33; 7,35]	7,38 [7,34; 7,44]	0,051
$\text{HCO}_3^-$ , ммоль/л	17,9 [16,5; 19,3] <sup>1</sup>	18,1 [16,7; 19,5]	23,2 [21,8; 24,6]	23,2 [21,4; 25,0]	<0,001
ВЕ, ммоль/л	4,1 [2,9; 5,3]	3,0 [1,8; 4,2]	1,0 [0,1; 2,2]	0,5 [-1,1; 1,6] <sup>2</sup>	<0,001
$\text{PaCO}_2$ , мм рт. ст.	42,5 [41,3; 44,7]	43,9 [41,7; 45,1]	47,5 [46,3; 48,7]	40,2 [36,6; 43,8]	<0,001
$\text{PaO}_2$ , мм рт. ст.	82,1 [80,0; 84,2]	78,1 [76,2; 80,2]	63,5 [61,5; 65,5]	96,8 [95,2; 98,4]	<0,001
$\text{StO}_2$ , %	93,4 [91; 94]	92,1 [90; 93]	85,4 [83; 87]	98,1 [96,6; 99,6]	<0,001
$\text{DO}_2$ , мл/мин·м <sup>2</sup>	562,5 [541,3; 574,2]	548,9 [526,9; 560,9]	515,4 [503,4; 527,4]	840,5 [808,6; 856,7]	<0,001

ПО <sub>2</sub> , мл/мин·м <sup>23</sup>	145,2 [123,2; 157,2]	140,7 [129,7; 151,7]	163,6 [141,6; 175,6]	189,3 [180,4; 195,6]	<0,001
ПШК	10,3 [9,3; 11,3]	11,4 [9,4; 13,4]	12,4 [10,4; 14,4]	7,4 [6,9; 7,9]	<0,001
УО <sub>2</sub> , %	0,27 [0,25; 0,29]	0,26 [0,24; 0,28]	0,32 [0,30; 0,34]	0,22 [0,20; 0,24]	<0,001

**Результаты попарных сравнений в группе больных (р\*)**

Показатель	р (3.1 МПО и 3.2 ВОМПФ + НЭХОП)	р (3.1 МПО и 3.3 ГДФ + CytoSorb)	р (3.2 ВОМПФ + НЭХОП и 3.3 ГДФ+CytoSorb)
НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	0,780	<0,001	<0,001
ВЕ, ммоль/л	0,073	<0,001	<0,001
раСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	0,108	<0,001	<0,001
раО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	0,009	<0,001	<0,001
StО <sub>2</sub> , %	0,090	<0,001	<0,001
ДО <sub>2</sub> , мл/мин·м <sup>2</sup>	0,113	<0,001	<0,001
ПО <sub>2</sub> , мл/мин·м <sup>2</sup>	0,529	0,031	0,002
ПШК	0,189	0,010	0,348
УО <sub>2</sub> , %	0,328	<0,001	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различий между всеми группами (Н-критерий Краскела–Уоллиса), р\* - скорректированный р-уровень по Холму

При этом сравнение НСО<sub>3</sub><sup>-</sup> и ВЕ с показателями контрольной группы также показало, что, несмотря на нормализацию величины активной реакции крови рН, концентрация аниона бикарбоната НСО<sup>3</sup> оказалась сниженной в 3.1 и 3.2 подгруппах до 17,9 ммоль/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 16,5-19,3) на 22,8% (р<sub>1</sub><0,001\*), до 18,1 ммоль/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 16,7-19,5) на 21,9% (р<sub>1</sub><0,001\*) соответственно и в 3.3 подгруппе оказалась в зоне нормативных значений 23,2 ммоль/л (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 21,8-24,6) (р<sub>1</sub>=0,481); соответственно дефицит ВЕ в 3.1 и 3.2 подгруппах корригировался до 4,1 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2,9-5,3) выше на 735,2% (р<sub>1</sub><0,001\*), до 3,0 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1,8-4,2) выше на 511,3% (р<sub>1</sub><0,001\*), в 3.3 подгруппе также оказался в пределах нормативных значений до 1,0 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 0,1-2,2) (р<sub>1</sub>=0,035) (таблица 4.8).

Межподгрупповое сравнение (рН, НСО<sup>3-</sup> и ВЕ) показало, что уже после 1 сеанса экстракорпоральной коррекции комбинированная методика мембранных и сорбционных технологий ГДФ+ CytoSorb более эффективно корригирует КОС и метаболические компоненты буферной ёмкости. Это

подтверждалось тем, что в подгруппах, получивших МПО, ВОПФ+НЭХОП, ещё сохранялся статистически выявленный дефицит аниона бикарбоната, требующий дальнейшей коррекции регулирующих механизмов активной реакции крови рН.

Анализ показателей КОС, газов крови ( $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{aO}_2$  и  $\text{StO}_2$ ), гемодинамики (СДД, ОПСС, СВ и СИ и др.) и КТФ ( $\text{DO}_2$ ,  $\text{PO}_2$ ,  $\text{UO}_2$  и ПШК) до и после проведения КИТ показал статистически значимый положительный эффект в коррекции гипоксии, улучшения метаболизма и микроциркуляции. Во всех трех 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах 3 проспективной группы выявлено: снижение  $p\text{aCO}_2$  на 10,0% ( $p_2=0,192$ ), на 7,0% ( $p_2=0,250$ ) и на 12,5% ( $p_2<0,001^*$ ); соответственно повышение  $p\text{aO}_2$  на 28,4% ( $p_2<0,001^*$ ), на 22,0% ( $p_2=0,001^*$ ) и на 36,9% ( $p_2<0,001^*$ ),  $\text{StO}_2$  - на 12,1% ( $p_2<0,001^*$ ), 10,6% ( $p_2<0,001^*$ ) и на 17,6% ( $p_2<0,001^*$ ). При сравнении  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{aO}_2$  и  $\text{StO}_2$  после лечения с данными контрольной группы выявлено, что в 3.1, 3.2 подгруппах в зоне нормативных значений оказалось  $p\text{CO}_2$  до 42,5 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 41,3-44,7) ( $p_1<0,001^*$ ), до 43,9 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 41,7-45,1) ( $p_1<0,001^*$ ), в 3.3 подгруппе сохранялось его незначительное повышение до 47,5 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 46,3-48,7) на 18,2% ( $p_1<0,001^*$ ); отмечается снижение  $p\text{aO}_2$  и  $\text{StO}_2$  до 82,1 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 80,0-84,2) на 15,2% ( $p_1<0,001^*$ ) и до 93,4 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 91,0-94,0) на 12,1% ( $p_1<0,001^*$ ), до 78,1 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 76,2-80,2) на 19,3% ( $p_1<0,001^*$ ) и до 63,5 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 61,5-65,5) на 34,4% ( $p_1<0,001^*$ ) соответственно (таблица 4.8).

Расчёт и изучение показателей  $\text{DO}_2$ ,  $\text{PO}_2$ ,  $\text{UO}_2$  и ПШК до и после проведения первого этапа КИТ показало статистически значимые положительные сдвиги функционального состояния КТФ крови в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах: повышение  $\text{DO}_2$  на 22,3% ( $p_2<0,001^*$ ), на 19,3% ( $p_2=0,001^*$ ) и на 60,8% ( $p_2<0,001^*$ );  $\text{PO}_2$  на 15,3% ( $p_2<0,001^*$ ), на 11,8% ( $p_2=0,001^*$ ) и на 59,4% ( $p_2<0,001^*$ ); уменьшение  $\text{UO}_2$  на 20,6% ( $p_2<0,001^*$ ), на 23,5% ( $p_2=0,001^*$ ) и на 31,9% ( $p_2<0,001^*$ ), а также ПШК - на 23,7% ( $p_2<0,001^*$ ), на 15,6% ( $p_2=0,010^*$ ) и 18,4% ( $p_2<0,001^*$ ) соответственно. При сравнении  $\text{DO}_2$ ,  $\text{PO}_2$ ,  $\text{UO}_2$  после

лечения с этими же показателями контрольной группы выявлено, что в 3.1, 3.2 и 3.3 подгруппах всё ещё имеется снижение: ДО<sub>2</sub> мл/мин•м<sup>2</sup> до 562,5 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 541,3-574,2) - на 33,1% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 548,9 мл/мин•м<sup>2</sup> (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 526,9-560,9) - на 34,7% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 515,4 мл/мин•м<sup>2</sup> (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 503,4-527,4) - на 38,7% (p<sub>1</sub><0,001\*); ПО<sub>2</sub> до 145,2 мл/мин•м<sup>2</sup> (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 133,2-157,2) - на 23,3% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 140,7 мл/мин•м<sup>2</sup> (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 129,7-151,7) - на 25,7% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 163,6 мл/мин•м<sup>2</sup> (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 141,6-175,6) - на 13,6% (p<sub>1</sub><0,001\*), повышение УО<sub>2</sub> до 0,27% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 0,25-0,29) - на 22,7% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 0,26% (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 0,24-0,28) - на 18,2% (p<sub>1</sub><0,001\*) и до 0,32 % (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 0,30-0,34) - на 45,5% (p<sub>1</sub><0,001\*); повышение ПШК до 10,3 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 9,3-11,3) - на 39,2% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 11,4 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 9,4-13,4) - на 54,1% (p<sub>1</sub><0,001\*), до 12,4 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 10,4-14,4) - на 67,6% (p<sub>1</sub><0,001\*) (таблица 4.8).

Таким образом, персонализированный комплексный подход КИТ с включением различных мембранных, сорбционных и окислительных технологий и их комбинации у пациентов с уросепсисом уже на первом этапе лечения положительно повлияли на показатели метаболизма, КОС и газов крови, водно-электролитный дисбаланс и состояние КТФ крови. Наиболее эффективной методикой по коррекции рН, НСО<sup>3-</sup>, ВЕ и электролитного баланса оказалась комбинированная методика мембранных и сорбционных технологий ГДФ+ CytoSorb, по сравнению с МПО, ВОПФ+НЭХОП, при которых сдвиги были менее эффективными.

## ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2017 г. прошла 70-я Генеральная ассамблея ВОЗ, на которой впервые глубоко и серьёзно обсудили проблему сепсиса в связи с тем, что во всем мире ежегодно погибают более 6 миллионов человек от этой жизнеуносящей патологии, которую в большинстве своём можно предотвратить благодаря своевременной надлежащей диагностике и терапии [128, <https://www.who.int/ru/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide>].

Частота ПОН при сепсисе и септическом шоке, согласно данным «Сепсис-1», находится в пределах от 38 до 240 пациентов на 100 тысяч населения, в исследовании «Сепсис-3» эта цифра выше, достигая 288 на 100 тыс., причём 148 случаев приходится на сепсис с СПОН [18, с. 7, 8]. Общая летальность, обусловленная септическими состояниями, включая уросепсис, колеблется в пределах 27%, в ОРИТ – 40 - 42%, часто превышая 50%, в период коронавирусной инфекции смертность от септических состояний доходила до 80% [40, с. 11].

Среди сепсиса различной этиологии (пневмониогенный 56,8-71,6%, абдоминальный 16,6-21,8%) «уросепсис - угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа на инфекцию мочевыводящих путей и/или мужских половых органов», занимает особое место, связанное с высокой частотой распространённости - 31,4% и особенностями его клинического течения. Как указывают авторы [45, с. 82; 36, <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>], по данным их исследований, две трети больных составляли женщины, однако в наших исследованиях доля женщин с этой патологией составляла 48% случаев.

Высокая актуальность проблемы сепсиса также обусловлена значительным повышением уровня расходов на его лечение. Например, в США осложнённые формы инфекций мочевыводящих путей ежегодно приводят к госпитализации более 626 000 человек в год, это около 1,8% от всех

случаев госпитализации [64, ofab591]. По результатам анализа мировых данных, проведенного Полуниным Ю.С. и соавт.: «Экономические потери, ассоциированные с сепсисом, огромны. В США стоимость законченного случая варьирует от 18000 \$ при лечении сепсиса до 38000 \$ – септического шока; в Европе – от 11000 € до 16000 € соответственно» [16, с. 6].

В Республике Таджикистан точные научно обоснованные статистические данные по распространенности и стоимости проведенных затрат по сепсису, септическому шоку различной этиологии и, в том числе уросепсиса, к сожалению, отсутствуют, что диктует в ближайшем будущем необходимость проведения таких исследований, так эта патология является ещё неразрешённой медицинской и социальной проблемой в нашем регионе.

Как показали проведенные нами и другими авторами [17, с. 16; 45, с. 83] исследования, основным патогенетическим фактором при наличии очага инфекции при уросепсисе является нарушение механизмов регуляции ответа макроорганизма на инфекцию, проявляющееся дисфункцией/недостаточностью органов и систем, что требует наравне с общепринятой протокольной диагностикой и терапией персонализированного подхода к каждому пациенту. «Развитие органно-системных повреждений при сепсисе прежде всего связано с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения, с последующей их активацией в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода. Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной. Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют ССВР» - описывают начальные этапы патогенеза сепсиса Учваткин Г.В. с соавт. [45, с. 83].

Как отмечено консенсусом «Сепсис-3», «принципиальным отличием сепсиса от локальной неосложнённой инфекции является развитие СПОН»

[17, 51]. При проведении исследования мы также придерживались диагностической концепции сепсиса, основанной на системе PIRO.

Анализ исходных фоновых факторов у пациентов с уросепсисом в плане предрасположенности к течению инфекции показал, что одним из них является **возраст**: из 100 заболевших (мужчин 58 (58,0%), женщин 42 (42,0%)) в возрасте 58-67 лет и 68-77 лет и выше оказалось соответственно 11 (11,0%) и 8 (8,0%) женщин против 12 (12,0%) и 11 (11,0%) мужчин, что повышало относительный риск смерти, особенно у мужчин. Это подтверждают данные других исследований [17, с. 10; 32, с. 72; 45, с. 82]. «Развитию неуправляемого воспалительного ответа способствует генетическая предрасположенность, пожилой возраст, тяжёлая хроническая патология и особенности фенотипа возбудителя» [17, с. 10].

При анализе **сопутствующей патологии** выявлено, что в ретроспективной и проспективной группах наличие хронической патологии почек и мочевыводящей системы составило по 100,0%, ЖКТ и печени - 36,0% и 38,0%; ОДС - 30,0% и 26,0%; ССС - 34,0% и 36,0%, эндокринной патологии - 24,0% и 20,0% соответственно, т.е. фактически более чем у 2/3 больных уросепсисом выявляется наличие мультиморбидности в виде 1 или 2 сопутствующих заболеваний, указывающих на низкий индекс здоровья, отягощающих течение и прогноз основного заболевания.

По литературным данным, в 25% случаев уросепсис является осложнением острого пиелонефрита [45, с. 82; 110, с. 402], что согласуется с полученными в результате нашего исследования данными. По данным Cardoso T. [et al.], уросепсис был выявлен у 18% (n = 282) всех случаев ВБИК, 30-дневная смертность от всех причин составила 14% (n = 38) [58, с. 8]. После многофакторного анализа основным фактором риска смертности было выявленное рентгенологически заболевание мочевыводящих путей (ОР = 4,63, 95% ДИ = 1,47-14,56), за которым следовала микробиологически неадекватная эмпирическая антибиотикотерапия (ОР = 4,19, 95% ДИ = 1,41-12,48) [58, с. 8]. При этом уросепсис после перкутанной нефролитотомии ассоциируется с 20-

40% смертностью [106, с. 2408], что подтверждает медицинскую значимость проблемы. В наших исследованиях изучение основных факторов риска и фактических причин развития уросепсиса показало наличие ИМВП (уретрит, цистит, пиелонефрит), острый бактериальный простатит, МКБ, обструкция мочевых путей на любом уровне, нейрогенный мочевой пузырь, а также эндоскопические вмешательства на мочевых путях и применение дренажей, катетеров, протезов, сфинктеров и др.

Анализ литературы показал, что зачастую в крупных многопрофильных медицинских центрах выявлено увеличение грам-отрицательного сепсиса в общей его структуре. По данным исследования EPIC-II, в отделениях реанимации и интенсивной терапии у 62% пациентов высеваются Грам-отрицательные бактерии, у 47% - Грам-положительные [2, с. 282; 7, с. 14; 17, с. 940, с. 8, 9]. Обнаружение в 15% посевов крови грамположительных видов, по данным исследований, ассоциировалось с высокой 30-дневной смертностью (33%) [58 с. 8]. Происходит также нарастание роли энтеробактерий - продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра и патогенных микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам, особенно в ОРИТ, в общей структуре септических состояний [62, с. 1821]. По данным международного когортного исследования EUROBACT-2B, 78% случаев внутрибольничной инфекции кровотока были приобретены в отделении интенсивной терапии. Наиболее частыми источниками инфекции были пневмония (26,7%) и внутрисосудистые катетеры (26,4%). Наиболее частыми возбудителями были грамотрицательные бактерии (59,0%), преимущественно *Klebsiella* spp. (27,9%), *Acinetobacter* spp. (20,3%), *Escherichia coli* (15,8%) и *Pseudomonas* spp. (14,3%). Устойчивость к карбапенемам наблюдалась у 37,8%, 84,6%, 7,4% и 33,2% пациентов соответственно. Трудноизлечимая резистентность (ТДР) присутствовала у 23,5% пациентов, а панрезистентность - у 1,5%. Смертность составила 37,1%, и только 16,1% пациентов были выписаны из больницы живыми к 28-му дню [75, с. 178].

Наши исследования **инфекционного фактора** по данным микробиологических анализов в проспективной группе выявили превалирование грамотрицательного (Г(-)) агента - 62% случаев, грамположительные микроорганизмы Гр(+) - 44% наблюдений, грибы определялись в 16% случаев, часто наслаиваясь на бактерии. Монокультура высевалась в 72%, в 28% выделена полимикробная ассоциация, причём в большинстве случаев в ассоциации со *Staphylococcus spp.*, энтеробактериями (*Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Citrobacter* и *Serratia*) и/или грибами.

Необходимо отметить, что, как и в исследованиях других авторов [1, с. 198-200; 62, с. 1821; 63, с. 104318], нами также отмечена возрастающая устойчивость бактерий (обладающих крайне высокой способностью к экспрессии генов) к антимикробным препаратам (формирование феномена множественной и панрезистентности). «Наиболее частыми возбудителями уроинфекций, обладающими множественной лекарственной устойчивостью, являются энтеробактерии и *P. aeruginosa*. Среди энтеробактерий *E. coli* имеет высокую резистентность практически ко всем наиболее часто назначаемым антибактериальным препаратам в урологической практике, за исключением карбапенемов» - мнение видных специалистов по проблемам уросепсиса [45, с. 89]. Проблема полирезистентности вызывает особую настороженность. Так, по мнению Насера Н.Р. и Шляпникова С.А. (2023), «неуклонный рост антибиотикорезистентности возбудителей хирургических инфекций, сепсиса усложняет проблему своевременного назначения адекватной эмпирической антибактериальной терапии» и далее: «исходя из этого, крайне актуален вопрос экспресс диагностики возбудителей, определения антибиотикограммы» [26, с. 91]. Как мы предполагаем, внедрение инвазивных методов терапии урологических пациентов, наличие факторов риска и неблагоприятных условий увеличили долю условно-патогенной флоры, в частности *S. Epidermidis*. В популяции различных видов стафилококка выявляется значительное число случаев метициллин-резистентных штаммов

(MRSA) [17, с. 38]. Выявлена определённая взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, обуславливающей инфекционно-воспалительный процесс, так как при инфекции МВП преобладают Enterobacteriaceae (Klebsiella spp., E. coli, Enterobacter spp., Proteus spp.) Enterococcus spp. и др. [17, с. 41]. «Концентрация пациентов, со сниженной антиинфекционной защитой наблюдающаяся в ОРИТ общего профиля, отделениях гематологии, трансплантологии, ожоговых центрах создало новые экологические ниши для микроорганизмов. В этих условиях наблюдается дерепрессия генов контролирующих синтез факторов вирулентности и селекция популяций микроорганизмов с новым набором детерминант повышенной патогенности. Данное обстоятельство является одной из ведущих причин увеличения частоты встречаемости тяжёлых жизнеугрожаемых инфекций, включая септический шок» [17, с. 14].

**Оценка реакции** макроорганизма исследуемых нами пациентов в ответ на инвазию микроорганизмов по содержанию биомаркёров сепсиса (цитокины ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО), белков (С-реактивный белок, Д-димер, альбумин, глобулины и др.), а также различных токсических веществ и метаболитов (гидрофильного, амфифильного и гидрофобного характера, а также низко-, средне- и высокомолекулярных веществ) свидетельствует о наличии неадекватной патологической реакции и фактической потере управляемости процесса противовоспалительного ответа вследствие критического скопления эндотоксинов в системах циркуляции, развития эндотелиальной дисфункции, дисбаланса метаболизма, нарушения макро- и микроциркуляции, развития гипоксии смешанного генеза на фоне дезорганизации защитных детоксицирующих систем организма, что вызывает тяжёлые и крайне тяжёлые варианты уросепсиса. Среди токсических продуктов эндогенного происхождения при сепсисе можно отметить следующие: «... продукты нормального метаболизма в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), медиаторы регуляторных систем (каликреинкининовой, свертывающей, фибринолитической, перекисного

окисления липидов, нейромедиаторы), продукты нарушенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты)» [45, с. 83].

Развитию неуправляемости процесса системного воспалительного ответа (СВО) организма способствуют такие факторы, как фенотип возбудителя (наличие факторов вирулентности) [40, с. 10; 52, с. 763-768]; генетическая предрасположенность; пожилой возраст; характер и компенсированность коморбидных патологий пациента; транслокация главных проксимальных медиаторов воспаления (эндотоксин, TNF, IL-1, IL-6 и др.) в системы циркуляции, нарушение функциональной способности регулирующих и поддерживающих гемодинамику систем макро- и микроциркуляции (монооксид азота (NO) вызывает вазодилатацию на фоне нарушения центральных и гуморальных механизмов регуляции ответа сосудистой стенки) и гомеостаза в целом; расстройства микроциркуляции; вовлечение в процесс иммунных (клеточный и гуморальный ответ) и неиммунологических компонентов; активация и дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с запуском дисфункции кардиоваскулярных, гормональных, нейрональных, метаболических и коагуляционных звеньев, поддерживающих гомеостаз; системная перестройка эндотелиоцитов приводит к запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), острого лёгочного повреждения (ОЛП), т.е. фактически развитие ПОД; особым крайне негативным фактором является «лечебная агрессия» (хирургические вмешательства и некоторые фармацевтические препараты) [17, с. 10-11; 38, с. 5; 40, с. 9].

Изучение **органной/системной дисфункции/недостаточности**, проведённое на основании балльной оценки по шкале SOFA, которая при минимуме параметров наиболее полноценно отражает клиническую выраженность тяжести, показало, что при уросепсисе могут наблюдаться вариации от компенсированных до декомпенсированных стадий: ОПП от 1 до 3 стадии вплоть до олиго/анурии, нарушения ЦНС и уровня сознания, ОССН,

требующая инотропной поддержки допамином  $>5$  мкг/кг/мин, ОРДС, ОПечН и коагулопатия с развитием потребления факторов. Возникающий при уросепсисе СПОН сопровождается нарушениями иммунологических звеньев (клеточный и гуморальный), а также развитием ДВС в фазе гиперкоагуляции с коагулопатией потребления и СЭИ 2-3 степеней вследствие дезорганизации детоксицирующих систем организма [17, с. 29].

Наши исследования подтвердили эти данные и свидетельствуют, что клиническое течение и степень тяжести уросепсиса определяются совокупным воздействием ряда факторов, включая патогенность и вирулентность возбудителя, локализацию и характер первичного инфекционного очага, объём и травматичность хирургического вмешательства, функциональное состояние иммунной реактивности организма, эффективность естественных систем детоксикации, а также степень компенсации сопутствующей соматической патологии, генетической предрасположенностью и других многочисленных факторов. «К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести стрессорную реактивность нейроэндокринной системы, лихорадку, выход нейтрофилов в общий кровоток из сосудистого и костномозгового депо, усиление лейкоцитопоеза в костном мозге, гиперпродукцию белков острой фазы в печени, развитие генерализованных форм иммунного ответа» [45, с. 82]. В литературе также делается акцент на снижении иммунного ответа при сепсисе, провоцирующем последующий круг патологических сдвигов [111, с. 56]. Выявлено также, что утяжеление уросепсиса происходит вследствие прогрессирования СПОН, ДВС-синдрома, СЭИ на фоне ССВР, эндотелиальной дисфункции, нарушений макро- и микроциркуляции, снижения органной перфузии, глубоких сдвигов гомеостаза (коагуляции, водно-электролитного обмена, КОС и газов крови, активизации процессов ПОЛ и снижения антиоксидантной защиты), КТФ (доставки, потребления и утилизации), прогрессирования гипоксии смешанного генеза, как неконтролируемого процесса, и дисбаланса реакции провоспалительных медиаторов и токсинов эндогенного происхождения

воспаления [86, с. 418-425]. Так, исследователи отмечают, что «Importantly, organ dysfunction in sepsis is now recognized to be more than just the consequence of decreased tissue oxygen delivery and instead involves multiple responses to inflammation, including endothelial and microvascular dysfunction, immune and autonomic dysregulation, and cellular metabolic reprogramming» (Важно отметить, что дисфункция органов при сепсисе в настоящее время признается не просто следствием снижения доставки кислорода к тканям, а включает в себя множественные реакции на воспаление, в том числе эндотелиальную и микрососудистую дисфункцию, иммунную и вегетативную дисрегуляцию, а также перепрограммирование клеточного метаболизма) [97, с. 63].

В наших исследованиях выявлено, что по мере увеличения концентрации некоторых про- и противовоспалительных цитокинов (IL 1, IL 6, IL 8, ФНО), обладающих достаточно высокой специфичностью и чувствительностью при септических состояниях, нарастает количество биомаркёров (прокальцитонин, С-реактивный белок, Д-димер и др.) и непосредственно тяжесть пациентов с уросепсисом, их необходимо исследовать в клинической практике для объективизации тяжести, прогнозирования госпитальной летальности и исходов заболевания. Это не противоречит полученным ранее данным [114, с. 064870; 116, с. 361; 118, с. 31740; 127, с. 27].

У пациентов с уросепсисом при тяжёлых и крайне тяжёлых вариантах развивается СЭИ 2-3 степеней, являющийся патогенетическим звеном в процессе прогрессирования критического состояния вследствие дезинтеграции детоксицирующих систем организма, возникших на фоне органных дисфункций.

Уросепсис также проявляется характерными сдвигами гомеостаза и развитием коагулопатии с выраженными нарушениями фактически всех звеньев гемостаза, включая процессы свёртывания, противосвёртывания и фибринолиза. Нарушения центральной гемодинамики, микроциркуляции и тканевой перфузии на фоне гиповолемии формируют звенья так называемого «критического порочного круга», ведущего к активации адгезии и агрегации

тромбоцитов, развитию гиперкоагуляционного состояния, переходящего в коагулопатию потребления с последующей активацией фибринолитической системы и формированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома) [17, с. 12-13].

Также у пациентов с уросепсисом тяжесть течения основного заболевания обусловлена выраженностью анемии, гипоксии смешанного генеза, степенью дисбаланса КОС (выраженный метаболический ацидоз от субкомпенсированных до декомпенсированных форм) и газового состава крови с нарушениями КТФ ( $\text{DO}_2$ ,  $\text{PO}_2$ , ПШК) и водно-электролитными сдвигами (плазменная гипернатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия). Важность мониторинга КОС несомненна, это также доказывается другими исследованиями, констатирующими, что выраженные нарушения кислотно-основного состояния ассоциированы с повышенной летальностью, что подчёркивает важность их раннего выявления и своевременной коррекции [49, с. 102].

При сепсисе прогрессирует выраженный оксидативный стресс, обусловленный избыточным синтезом активных форм кислорода и азота на фоне системной воспалительной реакции (СВР). Процесс сопровождается истощением антиоксидантной защиты организма, усилением перекисного окисления липидов. Было проведено исследование по изучению показателей оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у 184 больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы. Был сделан основной вывод, что при ИМВП усиливается перекисное окисление липидов, повышаются уровни МДА, НСТ-теста и каталазы на фоне снижения уровня церулоплазмина [35, с. 57-59]. Эти показатели авторы предлагают рассматривать как дополнительные критерии тяжести заболевания и прогноза выздоровления. В ходе работы «выявлена зависимость клинического течения у больных с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы от состояния системы перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы...» [35, с. 60].

В последние годы исследователями уделяется большое внимание сравнительному анализу методов экстракорпоральной гемокоррекции не только для снижения выраженности СВОО и интоксикации, но также для временного замещения утраченной органной функции при ОПП, ОПечН, ОРДС, являющихся компонентами сепсиса, вызванного различными этиологическими причинами [9, с. 38-41; 25, с. 86].

По данным *post hoc* анализа многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EUPHRATES, применение сорбционного метода элиминации липополисахарида/эндотоксина при эндотоксинемическом септическом шоке сопровождалось снижением 28-дневной летальности на 10,7%: 26,1% против 36,8% [96, с. 2205]. В когортном исследовании Fujimori et al., включавшем 44 177 пациентов, 28-дневная летальность в группе SOFA 7-9 составила 15,0% при применении РМХ против 19,9% в контрольной группе, а в группе SOFA 10-12 - 18,6% против 27,4% соответственно [70, с. 1, 3, 9].

Необходимо отметить, что в нескольких больших исследованиях АКІКІ, IDEAL-ICU, STARRT-AKІ по сепсису и септическому шоку проводился анализ заместительной почечной терапии при развитии ОПП, при этом не выявлено статистически значимой разницы в летальности [60, с. 1295-1298; 69, с. 471].

Исходя из цели и задач, пациенты с уросепсисом 3-ей проспективной группы в зависимости от включения в программу КИТ консервативного лечения и проведённых экстракорпоральных методик условно подразделены: 3.1 подгруппа – 19 пациентов, которым проведён мембранный плазмообмен (КИТ+МПО); 3.2 подгруппа – 15 пациентов, высокообъёмный мембранный плазмаферез (ВМПФ) в комбинации с непрямым электрохимическим окислением плазмы (НЭХОП) и её реинфузией (КИТ+ВМПФ+НЭХОП и её реинфузия); 3.3 подгруппа – 16 пациентов, гемодиафильтрация (ГДФ) с включением в контур гемоадсорбера CytoSorb (КИТ+ ГДФ+ CytoSorb).

После проведения первого этапа КИТ с включением в консервативную терапию сеанса экстракорпоральной коррекции мы исследовали некоторые параметры токсичности, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, гемостаза и реологии, КОС и газов крови, электролитный обмен, а также КТФ крови. Полученные данные сравнивались с этими же показателями при поступлении, с контрольной группой, а также между подгруппами.

В зависимости от проведённой методики КИТ+МПО, КИТ+ВОПФ+НЭХОП, КИТ+ГДФ+CytoSorb выявляется достоверное статистически значимое разное выражение уменьшения содержания в крови биомаркёров прокальцитонина, просептина, С-реактивного белка, Д-димера, а также про- и противовоспалительных цитокинов - ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО, что положительно влияло на клиническое и лабораторное течение патологического процесса у пациентов с уросепсисом. По полученным нами данным, более эффективной методикой в отношении специфических биомаркеров и цитокинов оказалась методика КИТ, включающая консервативную терапию и комбинацию мембранной и сорбционной технологий ГДФ+CytoSorb. Методики МПО и ВОПФ+НЭХОП также достаточно адекватно элиминируют эти специфические биомаркёры, при этом статистически значимых различий между ними не выявляется.

Различные методики достоверно и статистически значимо снижают токсичность крови, стабилизируют процессы ПОЛ и активизации антиоксидантной защиты. При этом мембранные КИТ+МПО, а также комбинированные с непрямым электрохимическим окислением плазмы (КИТ+ВОПФ+НЭХОП) и сорбционные технологии (КИТ+ГДФ+ CytoSorb) достаточно адекватно элиминируют все фракции, включая амфифильные вещества, а также фракцию низкомолекулярных гидрофильных веществ, МСМ и олигопептидов высокой массы. Необходимо отметить, что методики МПО и ВОПФ фактически элиминируют весь спектр токсических веществ, но эффективность ВОПФ+НЭХОП, по сравнению с МПО, ограничена объёмом эксфузируемой плазмы, а плазмообмен - необходимостью инфузии большого

объёма донорской плазмы или альбумина, что экономически затратно. При проведении ВОПФ+НЭХОП необходима дополнительная обработка плазмы непрямым электрохимическим окислением 1,2% гипохлоритом натрия, что даёт не только элиминирующий, но и детоксикационный эффект, при этом положительным моментом является её аутореинфузия при повторном проведении следующего сеанса МПО или ВОПФ, так как практически не используется донорская плазма, срабатывает «дренирующий эффект» и пролонгация процессов детоксикации, за счёт чего повышается эффективность методики и её экономическая выгода. Наиболее высокая эффективность по элиминации всего спектра токсических соединений получена при комбинировании КИТ + ГДФ + CytoSorb. Так, методика ГДФ элиминирует амфифильные и низко- и средне-молекулярные токсические вещества, а CytoSorb дополнительно ещё гидрофобную фракцию, олигопептиды высокой массы, маркеры воспаления и цитокины.

Анализ показателей гемостаза и реологии крови после первого этапа КИТ показал, что во всех подгруппах 3 проспективной группы проведена адекватная коррекция с учётом многофакторной природы патогенеза и стадии развития ДВС-синдрома. В результате отмечена стабилизация всех звеньев системы гемостаза - коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического. Также зафиксировано снижение вязкости крови и выраженное улучшение показателей, определяющих её реологические свойства, включая восстановление макро- и микроциркуляции, уменьшение токсической нагрузки, коррекцию гиповолемического состояния, нормализацию метаболических процессов и других связанных нарушений.

Так как все методы экстракорпоральной коррекции МПО, ВОПФ+НЭХОП, ГДФ+ CytoSorb проходят под управляемой в динамике процесса контролируемой гемодилюцией, на фоне профилактики тромбообразования и сбалансированной персонализированной коррекции свёртывания, антисвёртывания и фибринолиза, то, соответственно, они адекватно и эффективно влияли на системы гемостаза и реологии.

Необходимо отметить, что методика НЭХО крови вызывает гипокоагуляцию и снижение уровня глюкозы, в связи с чем нами в КИТ применялась НЭОП. На последующих этапах КИТ пациентам с уросепсисом также требуется постоянный мониторинг и дальнейшая коррекция всех звеньев системы гемостаза и реологии крови до стабилизации нормативных значений контрольной группы.

Анализ некоторых основных показателей крови после первого этапа КИТ -  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , осмолярности и КОД, КОС (рН,  $\text{HCO}_3^-$  и ВЕ), газов ( $\text{pCO}_2$ ,  $\text{paO}_2$ ,  $\text{StO}_2$ ), а также КТФ крови ( $\text{DO}_2$ ,  $\text{PO}_2$ ,  $\text{UO}_2$  и ПШК) - выявил их достоверное улучшение, по сравнению с данными при поступлении. КИТ с включением в программу комбинированных методов мембранных и сорбционных технологий ГДФ + CytoSorb более эффективно корректирует электролитный баланс, КОС и метаболические компоненты буферной ёмкости, так как в подгруппах, получивших МПО, ВОПФ+НЭХОП, ещё сохранялся статистически выявленный дефицит аниона бикарбоната, требовавший дальнейшей коррекции регулирующих механизмов активной реакции крови рН на последующих этапах лечения.

Таким образом, при сепсисе и септическом шоке, как указывается в клинических рекомендациях, и по данным проведённых нами исследований, экстракорпоральные технологии гемокоррекции могут быть использованы не только как заместительная почечная терапия, но также непосредственного воздействия на патофизиологические процессы, а именно иммуномодуляции (при снижении пиковых концентраций медиаторов ССВО), снижения уровня СЭИ и одновременного динамического контроля КОС, электролитного баланса на фоне диализной или гемофильтрационной терапии. Дальнейшее более расширенное и углублённое изучение экстракорпоральных технологий гемокоррекции позволит получить новые знания, улучшить технологии, снизить госпитальную летальность и инвалидность у больных, перенёсших уросепсис и септический шок.



## ВЫВОДЫ

1. В ретроспективной и проспективной группах больных выявлены аналогичные многофакторные риски и причины, приводящие к развитию уросепсиса, влияющие на тяжесть его течения, включающие компоненты лечебной и хирургической агрессии, возраст (средний и пожилой), вариации фенотипа возбудителя и его вирулентность (особенно микст-формы), генетическую предрасположенность и степень компенсированности сопутствующей патологии пациента [1-А; 5-А].

2. Клинические проявления уросепсиса зависят от микробиологического пейзажа и источника инфекции, ответной реакции организма на агрессию, выраженности органных/системных дисфункций и связанных с ними нарушений гомеостаза (уровня маркёров воспаления, тяжести синдрома эндогенной интоксикации, фазы ДВС-синдрома, реологии, степени метаболического ацидоза и интенсивности нарастания гипоксии с нарушением кислородотранспортной функции крови (доставка – потребление - утилизация кислорода – периферическое шунтирование крови), электролитного дисбаланса, активизации процессов перекисного окисления липидов и снижения антиоксидантной защиты), а также функционального состояния адаптационных механизмов [1-А; 2-А; 4-А].

3. Оптимизированная комплексная интенсивная терапия и хирургическая тактика лечения источника инфекции с включением в программу непрямого электрохимического окисления местным применением 1,2% раствора гипохлорита натрия значительно улучшают результаты вследствие его бактериоцидного/бактериостатического, фунгицидного эффектов, детоксикации токсичных компонентов, улучшения микроциркуляции и снижения уровня метаболического ацидоза [2-А; 4-А; 6-А].

4. Сравнительная оценка мембранного плазмаобмена, комбинаций высокообъемного мембранного плазмафереза + не прямое электрохимическое

окисление плазмы и её реинфузии, гемодиафильтрации + селективная гемосорбция в комплексном лечении уросепсиса показала наибольшую эффективность комбинированных методик; при этом выбор метода обоснован необходимостью персонализации с учетом факторов элиминации и детоксикации эндогенной интоксикации – токсического пула (низкомолекулярные, высокомолекулярные, олигопептиды высокой массы) и их характера (гидрофильные, гидрофобные и амфифильные), а также базисными техническими возможностями и экономической составляющей учреждения [3-А; 4-А].

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. У пациентов с уросепсисом для объективизации тяжести воспалительной реакции и ответа организма в комплексе диагностики рекомендуется определение уровня маркеров сепсиса (прокальцитонин, цитокины, интерлейкины, ФНО, С-реактивный белок, Д-димер и др.).

2. При уросепсисе различной этиологии в комплексе интенсивной терапии наряду с санацией очага инфекции, консервативной протокольной терапией необходимо включение в программу методов экстракорпоральной коррекции с учётом персонализированного подхода.

3. Персонализацию и выбор метода коррекции синдрома эндогенной интоксикации 2-3 степеней при уросепсисе необходимо осуществлять с учетом важности и первичности элиминации, детоксикации или их комбинации, основанных на характеристиках пула токсических веществ и их молекулярной массе (низко-, высокомолекулярные, олигопептиды) и химической структуре (гидрофильные, гидрофобные и амфифильные).

4. В комплексном подходе к больным с уросепсисом при хирургической санации очага инфекции целесообразно применение технологии непрямого электрохимического окисления: местное орошение 1,2% раствором гипохлорита натрия и при синдроме эндогенной интоксикации 2-3 степеней - комбинация высокообъемного пламафереза в сочетании с непрямым электрохимическим окислением плазмы и её аутореинфузия, которые являются методами выбора при тяжёлых и крайне тяжёлых вариантах течения основной патологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России [Текст] / А.Ю. Кузьменков [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. -Т. 23, № 2. – С. 198-204.
2. In vitro чувствительность к биапенему и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка *Enterobacterales*, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России [Текст] / Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. - Т 23, № 3. – С. 280 - 291.
3. Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации: актуальные проблемы и пути их решения [Текст] / А.В. Марухов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. - С. 80-87.
4. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации [Текст] / Т.С. Перепанова [и др.] // Терапевтический архив. - 2016. – Т. 88, № 4. – С. 100-104.
5. Багирова, Н.С. Микробиологическая диагностика бактериемии. Пособие для врачей [Текст] / Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2004. – 35 с.
6. Белобородова, Н.В. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. Пособие для врачей [Текст] / Н.В. Белобородова, Д.А. Попов. - М., 2008. – 74 с.
7. Веденин, Ю.И. Сепсис: учебное пособие [Электронный ресурс] / Ю.И. Веденин, И.В. Михин, Ю.В. Кухтенко. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2024. – 74 с. Режим доступа: <https://dokumen.pub/ba4c0106547bc7c6907917e9bb538a0e.html>
8. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской

общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [Текст] / А.И. Ярощечкий и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2020. - № 2. - С. 5-39

9. Зарифов, Ш.И. Комбинации методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления в комплексном лечении острой печёночной недостаточности: дисс. ...канд.мед.наук; 14.01.20 [Текст] / Зарифов Ш.И. – Душанбе, 2021. – 175 с.

10. Здравоохранение в Республике Таджикистан: статистический сборник [Текст]. – Душанбе: Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024 гг.

11. Иммунный статус при хроническом критическом состоянии. систематический обзор [Текст] / Л.Б. Берикашвили [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2023. - № 1. - С. 133-144.

12. Инфекции мочевыводящих путей у больных нейрогенным мочевым пузырём [Текст] / Е.С. Филиппова [и др.] // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 21, № 12. - С. 139-144

13. Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога [Текст] / А.В. Зайцев [и др.] // РМЖ. – 2019. - № 11. – С. 21-26.

14. Использование селективной LPS-сорбции в комплексной терапии граммотрицательного сепсиса [Текст] / А.В. Верещагин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 180, № 8. – С. 83-86.

15. Исследовательская группа РИОРИТа. Распространённость инфекций в отделения реанимации России: результаты российского национального многоцентрового исследования РИОРИТа-II [Текст] / В.В. Кулабухов [и др.] // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 124-133

16. Клинико-экономическая оценка использования селективных сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов ОРИТ

[Текст] / Ю.С. Полушин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. - С. 6-16.

17. Клинические рекомендации: Сепсис (у взрослых) [Текст]. – М.: утверждены научно-практическим советом МЗ РФ, 2022. – 143 с.

18. Клинические рекомендации: Сепсис (у взрослых) [Электронный ресурс] / Одобрено научно-практическим советом Минздрава России. – М., 2024; режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/сепсис-у-взрослых-кр-рф-2024/18499>

19. Клинические рекомендации: Сепсис (у взрослых) / С.Ф. Багненко [и др.] [Текст] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 80-109.

20. Котельникова, Л.П. Применение экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина в лечении сепсиса и септического шока [Текст] / Л.П. Котельникова, А.В. Верещагин, К.С. Перемыкина // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – Т. 137, № 5. - С. 56-62.

21. Лоран, О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы [Текст] / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова. – М.: МИА, 2019. – 104 с.

22. Малаева, Е. Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота [Текст] / Е.Г. Малаева // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 3. - С. 5-14.

23. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, одиннадцатого пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. – ВОЗ, 2022. – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/87721>

24. Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе [Текст] / В.А. Ковзель [и др.] // Общая реаниматология. – 2023. - Т. 19, № 2. – С. 68–82

25. Мурадов, А.А. Метаболические и респираторные функции лёгких в патогенезе, диагностике и лечении родильниц с органическими дисфункциями:

дисс. ...докт.мед.наук; 3.1.12 [Текст] / А.А. Мурадов. – Душанбе, 2025. – 310 с.

26. Насер, Н.Р. Оптимизация антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями [Текст] / Н.Р. Насер, С.А. Шляпников // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 91-93.

27. Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной ОДН: Статическая петля «давление-объем» или транспульмональное давление? [Текст] / А.И. Ярощевский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. - № 4. – С. 53-59

28. Национальное руководство по профилактике инфекций и инфекционному контролю в Республике Таджикистан [Текст]. – Душанбе, 2023. – 304 с.

29. Обзор рекомендаций Европейского общества урологов (EAU) 2014 г. по диагностике и лечению синдрома сепсиса в урологии. [Электронный ресурс] URL: <https://health-ua.com/article/6201-obzor-rekomendacij-evropejskogo-obshestva-urologov-EAU-2014-g-po-diagnosti> (дата обращения 14.09.2023 г.)

30. Острая задержка мочеиспускания у мужчин: этиопатогенетические и клиничко-морфологические аспекты [Текст] / Д.О. Гусев [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – Т. 42, № 6. - С. 85-94.

31. Патология мочевыделительной системы и её частота у детей на фоне COVID-19 [Текст] / Д.В. Яровая [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 1. - С. 39-49.

32. Плеханов, А.Н. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика (обзор литературы) [Текст] / А.Н. Плеханов, А.Б. Дамбаев // Acta Biomedica Scientifica. - 2016. – Т. 1, № 1. - С. 70-74.

33. Проблемы лечения пациентов с уросепсисом, спектр микроорганизмов и антибиотикорезистентность [Текст] / Д.М. Магомедов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. – Т. S1, № 20. – С. 53-54.

34. Продлённая заместительная почечная терапия с применением мембран с повышенной сорбционной ёмкостью у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком [Текст] / А.И. Буров [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 48-56.

35. Прооксидантная и антиоксидантная система крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевыделительной системы [Текст] / И.А. Мизиев [и др.] // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 56-60.

36. Росстат [Электронный ресурс]. - URL <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

37. Рубцов М.С. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом [Текст] / М.С. Рубцов, Д.Л. Шукевич // Анестезиология и реаниматология. – 2019. - № 4. - С. 20-30.

38. Руднов, В.А. Сепсис-3: Обновлённые ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги (Американский колледж пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) 2014, 2016) [Текст] / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2016. – Т. 13, № 4. – С. 4-11

39. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения [Текст] / Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовой. – М.: ИД «АБВ-пресс», 2018. – 416 с.

40. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и

реаниматологов» [Текст] / М.Ю. Кулабухов [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2023. - № 4. – С. 7–42.

41. Современная тактика диагностики и лечения сепсиса (обзор литературы) [Текст] / Ф.В. Иванов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 2. - С. 24-30.

42. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса [Текст] / Т.Г. Ким [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. - С. 80-89.

43. Соснин, Д.Ю. Определение содержания прокальцитонина в сыворотке крови, моче, эякуляте для диагностики патологии урогенитального тракта [Текст] / Д.Ю. Соснин, К.Р. Галькович // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41, № 4. - С. 11-21.

44. Стяжкина, С.Н. Современные методы детоксикации при сепсисе [Текст] / С.Н. Стяжкина, Я.А. Большакова, А.И. Зиятдинова // StudeNot. – 2021. – Т. 4, № 5. - С. 45-46.

45. Учваткин, Г.В. Уросепсис. Патогенез, диагностика и лечение [Текст] / Г.В. Учваткин, Е.А. Гайворонский, М.Н. Слесаревская // Урологические ведомости. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 81–91.

46. Шумилина, О.В. Лёгкие в системе детоксикации при перитоните (обзор литературы) [Текст] / О.В. Шумилина // Биология и интегративная медицина. - 2023. - № 5 (64). – С. 106-123

47. A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock [Text] / D. De Backer [et al.] // Crit Care. – 2022. – Vol. 1, № 26. – P. 372

48. Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: a systematic review and meta-analysis. [Text] / V. Herwanto [et al.] // Crit Care Explor. – 2019. – Vol. 1 (9). - e00434

49. Achanti, A. Acid-Base Disorders in the Critically Ill Patient [Text] / A. Achanti, H.M. Szerlip // Clin J Am Soc Nephrol. – 2023. – Vol. 1, № 18. – P. 102-112.

50. Arina, P. Pathophysiology of sepsis [Text] / P. Arina, M. Singer [et al.] // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2021. – Vol. 2, № 34. – P. 77-84.
51. Arora, J. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis [Text] / J. Arora, A.A. Mendelson, A. Fox-Robichaud // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2023. – Vol. 5, № 324. - P. R613-R624.
52. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (H) [Text] / C.W. Seymour [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315 (8). – P. 762–774
53. Association Between Time to Source Control in Sepsis and 90-Day Mortality [Text] / K.M. Reitz [et al.] // *JAMA Surg.* – 2022. – Vol. 9, № 157. – P. 817-826.
54. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials [Text] / A. Putzu [et al.] // *Anesthesiology.* – 2019. – Vol. 3, № 131. – P. 580-593.
55. Bullock, B. Bacterial Sepsis [Text] / B. Bullock, M.D. Benham // *StatPearls.* – 2023. – № 12. - P. 63.
56. CDC Prevention Epicenters Program. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use [Text] / C. Rhee [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3. – P. e202899
57. Cecchi, M. Oxiris Membrane in Sepsis and Multiple Organ Failure [Text] / M. Cecchi, A. Ulsamer, G. Villa // *Contrib Nephrol.* – 2023. – № 200. – P. 55-65; URL: <https://doi.org/10.1159/000527355>
58. Community-acquired and healthcare-related urosepsis: a multicenter prospective study. [Text] / T. Cardoso [et al.] // *Crit Care.* – 2008. – Vol. 12 (Suppl 2). – P. 8.
59. Community-onset urosepsis: incidence and risk factors for 30-day mortality - a retrospective cohort study [Text] / M. Holmbom [et al.] // *Scand J Urol.* – 2022. – Vol. 5-6, № 56. – P. 414-420.

60. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial [Text] / S. Gaudry [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 10281, № 397. – P. 1293-1300.

61. Cox, D. Sepsis - it is all about the platelets [Text] / D. Cox [et al.] // *Front Immunol*. – 2023. – № 14. – P. 1210219.

62. Current and Emerging Treatment Options for Multidrug Resistant *Escherichia coli* Urosepsis: A Review [Text] / M.M. Walker [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 1821; <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/12/1821>

63. Current sepsis therapeutics [Text] / J.L. Vincent [et al.] // *EBioMedicine*. – 2022. – № 86. – P. 104318.

64. Descriptive Epidemiology and Outcomes of Hospitalizations With Complicated Urinary Tract Infections in the United States, 2018. [Text] / M.D. Zilberberg [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 9 (1). – ofab591. DOI: 10.1093/ofid/ofab591

65. Diagnostic and prognostic role of platelets in patients with sepsis and septic shock [Text] / T. Schupp [et al.] // *Platelets*. – 2023. – Vol 1, № 34. – P. 2131753.

66. Diagnostic and therapeutic value of biomarkers in urosepsis [Text] / Y. Wu [et al.] // *Ther Adv Urol*. – 2023. – № 15. – P. 17562872231151852.

67. DNA-PKcs promotes sepsis-induced multiple organ failure by triggering mitochondrial dysfunction [Text] / R. Zou [et al.] // *J Adv Res*. – 2022. – № 41. – P. 39-48.

68. Does lactate enhance the prognostic accuracy of the quick Sequential Organ Failure Assessment for adult patients with sepsis? A systematic review [Text] / A. Gill [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. e060455.

69. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis [Text] / T.A.C. Snow [et al.] // *Blood Purif*. – 2021. – Vol. 4-5, № 50. – P. 462-472.

70. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nationwide observational study [Text] / K. Fujimori [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2021. – Vol. 11. – P. 141
71. Endothelial dysfunction in sepsis [Text] / J. Boisramé-Helms [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2013. – Vol. 2, № 11. - P. 150-160.
72. Endothelial glycocalyx biomarkers increase in patients with infection during emergency department treatment [Text] / L. Smart [et al.] // *J Crit Care*. – 2017. – № 42. – P. 304–309.
73. Endothelial Responses in Sepsis [Text] / J. Joffre [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. - Vol. 3, № 202. – P. 361-370.
74. Epigenetics in Sepsis: Understanding Its Role in Endothelial Dysfunction, Immunosuppression, and Potential Therapeutics [Text] / D. Cross [et al.] // *Front Immunol*. – 2019. - № 10. – P. 1363
75. EUROBACT-2 Study Group, ESICM, ESCMID ESGCIP and the OUTCOMEREA Network. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study [Text] / A. Tabah [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2023. – Vol. 2, № 49. – P. 178-190.
76. Extracellular vesicles participate in the pathogenesis of sepsis [Text] / C. Tian [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2022. – № 12. – P. 1018692.
77. Extracorporeal blood purification strategies in sepsis and septic shock: An insight into recent advancements [Text] / Y. Mehta [et al.] // *World J Crit Care Med*. – 2023. – Vol. 2, № 12. – P. 71-88.
78. Fleiss, N. Sequential organ failure assessment scores to predict outcomes: from adults to neonates [Text] / N. Fleiss, R.A. Polin // *Curr Opin Pediatr*. – 2023. – Vol. 2, № 35. – P. 218-222.
79. Fluid Therapy for Critically Ill Adults With Sepsis: A Review [Text] / F.G. Zampieri [et al.] // *JAMA*. - 2023. – Vol. 22, № 329. – P. 1967-1980.

80. Garcia-Alvarez, M. Sepsis-associated hyperlactatemia [Text] / M. Garcia-Alvarez, P. Marik, R. Bellomo // *Critical Care*. – 2014. – Vol. 18 (5). – P. 503.
81. Hemoperfusion in the intensive care unit [Text] / Z. Ricci [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2022. – Vol. 10, № 48. – P. 1397-1408.
82. Immune Consequences of Endothelial Cells' Activation and Dysfunction During Sepsis [Text] / S. Pons [et al.] // *Crit Care Clin*. – 2020. – Vol. 2, № 36. – P. 401-413.
83. Jedlicka, J. Endothelial Glycocalyx [Text] / J. Jedlicka, B.F. Becker, D. Chappell // *Crit Care Clin*. – 2020. - Vol. 2, № 36. – P. 217-232.
84. Kellum, J.A. Endotoxemic Shock: A Molecular Phenotype in Sepsis [Text] / J.A. Kellum, D. Foster, P.M. Walker // *Nephron*. – 2023. – Vol. 1, № 147. – P. 17-20.
85. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [Text] / K. Yang [et al.] // *Cell Death Differ*. – 2022. – Vol. 1, № 29. – P. 133-146.
86. Lelubre, C. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis [Text] / C. Lelubre, J.L. Vincent // *Nat Rev Nephrol*. – 2018. – Vol. 7, № 14. - P. 417-427.
87. Mechanism of urosepsis: relationship between intrarenal pressures and pyelovenous backflow [Text] / A. Hong [et al.] // *BJU Int*. – 2023. – № 11. - P. 64.
88. Monocyte distribution width (MDW) as a reliable biomarker for urosepsis [Text] / L. Agnello [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2023. – Vol. 8, № 61. – P. e140-e142.
89. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx in experimental sepsis [Text] / A. Wiesinger [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – № 8. – P. e80905.
90. Neurological complications of sepsis [Text] / S. Piva [et al.] // *Curr Opin Crit Care*. – 2023. – Vol. 2, № 29. – P. 75-84.

91. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis [Text] / H. Zhang [et al.] // Clin Transl Med. – 2023. - Vol. 1, № 13. – P. e1170.
92. New Targets for Extracorporeal Blood Purification Therapies in Sepsis [Text] / C. Monard [et al.] // Blood Purif. – 2023. – Vol. 1, № 52. – P. 1-7.
93. New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU [Text] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382 (11). – P. 989–998
94. Obstructive urosepsis caused by ureterosciatic hernia: A case report [Text] / K. Yanagida [et al.] // Urol Case Rep. – 2023. – № 47. – P. 102372.
95. Pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy: more than blood-brain barrier dysfunction [Text] / K. Yang [et al.] // Mol Biol Rep. – 2022. – Vol. 10, № 49. – P. 10091-10099.
96. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial [Text] // D.J. Klein [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2018. – Vol. 44 (12). – P. 2205-2212
97. Pool, R. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis [Text] / R. Pool, H. Gomez, J.A. Kellum // Crit Care Clin. – 2018. – Vol. 1, № 34. – P. 63-80.
98. Porat, A. Urosepsis [Text] / A. Porat, B.S. Bhutta, S. Kesler // StatPearls. – 2023. – № 121. - P. 79-81.
99. Potter, D.R. The recovery time course of the endothelial cell glycocalyx in vivo and its implications in vitro [Text] / D.R. Potter, J. Jiang, E.R. Damiano // Circ Res. – 2019. – № 104. – P. 1318–1325.
100. Predictive validity of the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score for the mortality in patients with sepsis in Vietnamese intensive care units [Text] / S.N. Do [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 10, № 17. – P. e0275739.
101. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. [Text] / J.L. Vincent [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323 (15). – P. 1478-1487.

102. Prognostic value of serial score measurements of the national early warning score, the quick sequential organ failure assessment and the systemic inflammatory response syndrome to predict clinical outcome in early sepsis [Text] / L.E.E.C. Zonneveld [et al.] // *Eur J Emerg Med.* – 2022. – Vol. 5, № 29. – P. 348-356.
103. Raia, L. Endothelial Activation and Microcirculatory Disorders in Sepsis [Text] / L. Raia, L. Zafrani // *Frontiers in Medicine.* - 2022. – Vol. 9. – P. 907992
104. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis [Text] / C. Ronco [et al.] // *Crit Care.* – 2023. – Vol. 1, № 27. – P. 50.
105. Regulatory role of noncoding RNA in sepsis and sepsis-associated organ dysfunction: an updated systematic review [Text] / T. Zhang [et al.] // *Shock.* – 2022. – Vol. 5, № 58. – P. 434-456.
106. Risk factors for urosepsis after percutaneous nephrolithotomy: A meta-analysis [Text] / H. Wu [et al.] // *Asian J Surg.* – 2023. – Vol. 6, № 46. – P. 2408-2409.
107. Rules of anti-infection therapy for sepsis and septic shock [Text] / X. Zhou [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2019. – Vol. 132 (5). – P. 589-596.
108. Sabih, A. Complicated Urinary Tract Infections [Text] / A. Sabih, S.W. Leslie // *StatPearls.* – 2023. – P. 42-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>
109. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning [Text] / M. Komorowski [et al.] // *EBioMedicine.* – 2022. – № 86. – P. 104394.
110. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup [Text] / A. Zarbock [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2023. – Vol. 6, № 19. – P. 401-417.
111. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [Text] / D. Liu [et al.] // *Mil Med Res.* – 2022. – Vol. 1, № 9. – P. 56.

112. Sepsis-Induced Endothelial Dysfunction: Permeability and Regulated Cell Death [Text] / W. Zhang [et al.] // J Inflamm Res. – 2024. – Vol. 17. – P. 9953-9973; URL: <https://doi.org/10.2147/JIR.S479926>

113. Sequential Extracorporeal Therapy in Sepsis [Text] / S. De Rosa [et al.] // Contrib Nephrol. – 2023. – № 200. – P. 149-159.

114. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score for predicting mortality in patients with sepsis in Vietnamese intensive care units: a multicentre, cross-sectional study [Text] / S.N. Do [et al.] // BMJ Open. – 2023. – Vol. 3, № 13. – P. e064870.

115. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection [Text] / N.I. Shapiro [et al.] // Annals of Emergency Medicine. – 2005. – Vol. 45(5). – P. 524-528. doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.12.006.

116. Spanuth, E. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. [Text] / E. Spanuth, H. Ebel, B. Ivandic // Proceedings 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. - Berlin, 2011; Clin Chem Lab Med. – 2011. – Vol. 49, Suppl. 1. - S361. DOI: 10.1515/CCLM. 2011.066

117. Teja, B. How We Escalate Vasopressor and Corticosteroid Therapy in Patients With Septic Shock [Text] / B. Teja, N.A. Bosch, A.J. Walkey // Chest. - 2023. – Vol. 3, № 163. – P. 567-574.

118. The Effect of Adding Procalcitonin to the Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sirs) and Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment (qSOFA) Scoring System in Predicting Sepsis Mortality [Text] / P. Shah [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 11, № 14. – P. e31740.

119. The Role of Biomarkers and Scores in Describing Urosepsis [Text] / M. Guliciuc [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2023. – Vol. 3, № 59. – P. 597.

120. The value of urinary interleukin-18 in predicting acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [Text] / Z. Qin [et al.] // Renal Failure. - 2022. - Vol. 44, № 1. - P. 1717–1731
121. Therapeutic apheresis in sepsis [Text] / G. Klinkmann [et al.] // Ther Apher Dial. – 2022. – № 26, Suppl. 1. – P. 64-72.
122. Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx under normal and experimental endotoxemic conditions [Text] / H. Okada [et al.] // Crit Care. – 2017. – № 21. – P. 261.
123. Ultrastructural alteration of pulmonary capillary endothelial glycocalyx during endotoxemia [Text] / R. Inagawa [et al.] // Chest. – 2018. – № 154. – P. 317–325.
124. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management [Text] / L. Gattinoni [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2019. – Vol. 5, № 200. – P. 582-589.
125. Urological Infections. [Text] / G. Bonkat [et al.] // EAU Guidelines, 2019. URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>.
126. Urosepsis – sicher diagnostizieren und effektiv behandeln! [Urosepsis-targeted diagnostics and effective therapy] [Text] / J. Kranz [et al.] // Urologie. - 2022. - Vol. 6, № 61. - P. 596-601.
127. Value of urine IL-8, NGAL and KIM-1 for the early diagnosis of acute kidney injury in patients with ureteroscopic lithotripsy related urosepsis [Text] / D. Tan [et al.] // Chin J Traumatol. - 2022. - Vol. 1, № 25. – P. 27-31.
128. WHO. Sepsis: key facts. September 08, 2020. [Electronic resource]. - URL: <https://www.who.int/ru/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide>
129. Yu, L. Research of progress of mitochondria in the pathogenesis of sepsis [Text] / L. Yu, Z. Zhao, G. Yao // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2023. – Vol. 6, № 35. – P. 669-672.

## **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в рецензируемых журналах**

[1-А]. Джабборов, Н.Х. Некоторые современные аспекты патогенеза и диагностики уросепсиса [Текст] / Н.Х. Джабборов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2023. – Т. XIII, № 4 (48). – С. 88-99; ISSN 2781-0687

[2-А]. Джабборов, Н.Х. Биомаркеры и цитокины крови при уросепсисе [Текст] / А.М. Мурадов, Р.Н. Трушкин, Л. Сайдуллоев, Н.Х. Джабборов, А.А. Мурадов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2024. – Т. XIV, № 2 (50). – С. 49-57; ISSN 2781-0687

[3-А]. Джабборов, Н.Х. Элиминация и детоксикация маркеров уросепсиса при комбинации плазмофереза и непрямого элетрохимического окисления плазмы, гемодиализации и селективной гемосорбции [Текст] / Н.Х. Джабборов, А.М. Мурадов, Л. Сайдуллоев // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2024. - № 3. – С. 16-22; ISSN 2414-0252

[4-А]. Джабборов, Н.Х. Мембранные, окислительные, сорбционные технологии и их комбинации в комплексном лечении уросепсиса [Текст] / А.М. Мурадов, Н.Х. Джабборов, Л. Сайдуллоев, О.В. Шумилина, А.А. Мурадов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2024. - № 3. – С. 16-22; ISSN 2414-0252

### **Статьи и тезисы в сборниках конференций**

[5-А]. Джабборов, Н.Х. Возрастные и социальные аспекты, частота органных дисфункций у пациентов с уросепсисом [Текст] / Н.Х. Джабборов, Л. Сайдуллоев, А.А. Мурадов, А.М. Мурадов // Материалы ежегодной ХХІХ научно-практической конференции ГОУ ИПОвСЗ РТ (с международным участием) «Интеграция новых технологий в медицинскую науку и

образование – основа современной подготовки кадров здравоохранения» (27 октября 2023 г.). - Душанбе, 2023. – С. 130

[6-А]. Джабборов, Н.Х. Хирургические вмешательства у больных уросепсисом [Текст] / Л. Сайдуллоев, А.М. Мурадов, Н.Х. Джабборов, Н.О. Муминов // Материалы ежегодной XXX научно-практической конференции ГОУ ИПОвСЗ РТ (с международным участием) «Медицинская наука и образование – от традиции к инновациям» (11 октября 2024 г.). – Душанбе, 2024. - С. 168-170

### **Рационализаторские предложения**

1. Джабборов, Н.Х. Гемодиализация в комбинации с селективной гемосорбцией (CytoSorb адсорбер) у больных с тяжёлыми формами уросепсиса. Выдано ИПОвСЗ РТ № 000483 от 09.06.2023 г. (соавт. Мурадов А.М., Сайдуллоев Л. С., Мурадов А.А.)

2. Джабборов Н.Х. Высокообъемный плазмаферез и непрямое электрохимическое окисление плазмы и ее аутореинфузия в комплексном лечении уросепсиса. Выдано ИПОвСЗ РТ № 000478 от 09.06.2023 г. (соавт. Мурадов А.М., Сайдуллоев Л. С., Шумилина О.В., Косимов З.К.)