**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОВНЕЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ**

Якубцевич Р.Э., Спас В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,*

*г.Гродно, Беларусь*

Сепсис – тяжелое заболевание с высокой летальностью, которое характеризуется синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) на инфекцию. В последние годы выявлено, что системный воспалительный ответ наблюдается у многих госпитализированных пациентов без признаков сепсиса или даже без наличия инфекции. Поэтому, сепсис стали определять как жизнеугрожающую органную дисфункцию, вызванную дизрегуляцией ответа макроорганизма на инфекцию [5]. По данным Gentile L.F. et al. (2012) летальность от тяжелого сепсиса в разные годы распределялась следующим образом: 2006 – 34%, 2007 – 24%, 2008 – 23%, 2009 – 14% [2]. Также показаны более высокие цифры летальности, достигающие 29,3% у пациентов с тяжелым сепсисом и 40,7% у пациентов с септическим шоком [1]. Роль экстракорпоральных методов очищения крови (ЭОК) в интенсивной терапии сепсиса, несмотря на многолетние дискуссии и результаты многочисленных исследований, до сих пор остается неясной [3]. К сожалению, многое в данной дискуссии возникает потому, что нам не хватает четкого понимания того, какой метод ЭОК и когда следует использовать, когда риск применения ЭОК превышает пользу и когда же следует остановиться при применении той или иной методики. В отсутствие этих знаний, методики ЭОК остаются среди большого числа интенсивистов многообещающими методами, но с плохо доказанной эффективностью [4].

**Цель исследования**. Изучить вариабельность уровней провоспалительных цитокинов при проведении различных методов ЭОК у пациентов с сепсисом.

**Материалы и методы.** Вариабельность цитокинового статуса была изучена у 67 пациентов, которые были разделены на следующие группы: группа 1 – 12 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением high-flux диализа), группа 2 – 10 пациентов (применен стандартный протокол лечения с включением плазмафереза), группа 3 – 17 пациентов (использован стандартный протокол лечения с гемоперфузией через «Овосорб»), группа 4 – 14 пациентов (лечение проводилось по стандартной методике с применением гемоперфузии через «Овосорб» с магнитной обработкой крови (МОК), группа 5 – 14 пациентов (использован стандартный протокол лечения с применением гемокарбоперфузией через угольный гемосорбент «Симплекс-Ф»).

 Все процедуры экстракорпорального очищения крови проводились по общепринятым методикам. Воздействие магнитного поля на кровь осуществлялось с помощью аппарата ″HemoSPOK″ (ОДО «Магномед», Беларусь). Для осуществления процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения одной из процедур экстракорпорального очищения крови. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140±10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 минут и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК составило 5 процедур.

Уровень цитокинов (TNF-α, IL-6) исследовали методом ИФА на анализаторе «Dialab ELx 800®» (Austria) реактивами фирмы «DRG®» (USA).

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы «Statistica 6.0» (Statsoft Inc, US). С учётом размеров малой выборки, а также отсутствия нормального распределения в группах статистическую значимость результатов оценивали методом непараметрической статистики для независимых выборок – U-критерия Манна-Уитни, а зависимых признаков – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости принимали за р< 0,05.

**Результаты**. Динамика изменения уровней воспалительных цитокинов TNF и IL-6 в группах представлена в таблицах 1 и 2.

 Таблица 1.

Динамика изменения уровня TNF-α у пациентов с сепсисом при проведении различных методов ЭОК (Ме (25; 75 процентили) мкмоль/л)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Этапы** | **Группа 1** | **Группа 2** | **Группа 3** | **Группа 4** | **Группа 5** |
| До ЭОК | 441,9(312,0; 496,5) | 424,0(392,1; 511,6) | 479,8(395,0; 612,3) | 530,8(450,0; 622,0) | 489,4(285,0; 662,5) |
| *Р* |  |  |  | 0,324207\*\* |  |
| После 1-гоЭОК | 448,3(406,0; 425,0) | 368,0(267,3; 650,0) | 248,4(149,6; 369,1) | 201,0(120,0; 140,8) | 483,5(340,8; 614,0) |
| *P* | 0,345232\* | 0,236724\* | **0,005847\*** | **0,007686\***0,348465\*\* | 0,656642\* |
| После 2-го ЭОК | 456,9(409,6; 504,1) | 361,6(211,7; 500,0) | 235,6(180,0; 315,0) | 164,3(106,0; 181,4) | 433,6 (402,1; 475,0) |
| *P* | 0,144128\* | 0,310495\* | **0,005062\*** | **0,007824\*****0,025749\*\*** | 0,066317\* |
| После всех ЭОК | 474,1(452,7; 495,6) | 219,2(141,3; 203,4) | 164,3(129,6; 196,2) | 63,4(57,0; 78,3) | 293,2(288,1; 329,0) |
| *P* | 0,06789\* | **0,0464\*** | **0,007686\*** | **0,006814\*****0,000703\*\*** | **0,005062\*** |

 \* – уровень *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

 \*\* – уровень *p* по отношению к аналогичному этапу лечения группы 3 (критерий

 Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно.

Динамика вариабельности IL-6 у пациентов с сепсисом при использовании различных видов ЭОК, представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Динамика изменения уровня IL-6 у пациентов с сепсисом при проведении различных методов ЭОК (Ме (25; 75 процентили) мкмоль/л)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Этапы** | **Группа 1** | **Группа 2** | **Группа 3** | **Группа 4** | **Группа 5** |
| До ЭОК | 434,9(325,6; 544,3) | 401,5(416,1; 428,0) | 504,8(355,0; 629,6) | 626,1(492,1; 611,0) | 589,5(566,6; 644,1) |
| *Р* |  |  |  | 0,885234\*\* |  |
| После 1-гоЭОК  | 490,5(396,1; 584,9) | 293,6(210,0; 392,1) | 413,4(355,0; 502,2) | 219,9(165,5; 263,4) | 557,3(530,0; 602,0) |
| *P* | 0,465209\* | **0,043115\*** | **0,029975\*** | **0,011719\*****0,005385\*\*** | 0,236724\* |
| После 2-го ЭОК  | 351,1(250,0; 452,1) | 294,8(192,3; 372,1) | 280,6 (212,5; 315,5) | 212,7(165,4; 217,0) | 524,2(463,0; 593,2) |
| *P* | 0,468313\* | **0,041268\*** | **0,011719\*** | **0,007686\***0,2290502\*\* | 0,062980\* |
| После всех ЭОК  | 558,5(250,7; 866,3) | 262,9(230,0; 311,3) | 186,0 (136,3; 224,5) | 83,7(65,1; 95,0) | 344,3(321,7; 395,8) |
| *P* | 0,715001\* | **0,032231\*** | **0,016732\*** | **0,006235\*****0,001182\*\*** | **0,011719\*** |

 \* – уровень *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

 \*\* – уровень *p* по отношению к аналогичному этапу лечения группы 3 (критерий

 Манна-Уитни); выделенный жирным шрифтом *p* – различие достоверно.

Таким образом, представленные результаты демонстрируют, что среди всех методов ЭОК максимальной эффективностью по элиминации воспалительных цитокинов имеет антипротеиназная гемоперфузия. Возможным механизмом действия гемосорбента может быть связывание не только протеиназ, но и при аномально высоких концентрациях цитокинов, адсорбции последних овомукоидом через поры, имеющиеся в полиакриламидном геле.

**Выводы:**

 1. Методы ЭОК в комплексе интенсивной терапии сепсиса позволяют элиминировать из крови избыток воспалительных медиаторов, высокие концентрации которых прогностически неблагоприятны.

 2. Антипротеиназная гемоперфузия приводит к наиболее эффективному снижению избытка уровня воспалительных цитокинов в крови.

 3. Использование МОК приводит к усилению процессов элиминации воспалительных цитокинов с помощью гемосорбции, в результате чего фиксируются максимально низкие показатели TNFα и IL-6 в процессе проведения очищения крови на этапах исследования.

**Литература.**

1. [Fujishima, S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fujishima%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24462442). A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines / S [Fujishima](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fujishima%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24462442), S. [Gando](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gando%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24462442), D. [Saitoh](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saitoh%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24462442) // [J Infect. Chemother.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462442) – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 115–120.
2. [Gentile](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gentile%20LF%5Bauth%5D), L. F. Persistent inflammation and immunosuppression : A common syndrome and new horizon for surgical intensive care / L. F. [Gentile](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gentile%20LF%5Bauth%5D), A. G. [Cuenca](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cuenca%20AG%5Bauth%5D), P. P. [Efron](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Efron%20PA%5Bauth%5D) // [J. Trauma Acute Care Surg. – 2012. – Vol. 72, № 6. – P. 1491–1501.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=22695412)
3. Panagiotou, A. Extracorporeal Therapies in Sepsis / A. [Panagiotou](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Panagiotou%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22027760) [et al.] // [J. Intensive Care Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027760) ‒ 2013. ‒ Vol. 28, № 5. ‒ P. 281‒295.
4. [Peng](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peng%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20427984), Z. Blood purification in sepsis : a new paradigm. / Z. [Peng](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peng%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20427984) // [Contrib. Nephrol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427984) – 2010. – Vol. 165. – P. 322 –328.
5. Rhodes, A. [Surviving Sepsis Campaign  : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28101605) / A. Rhodes, L. E. Evans, W. Alhazzani // Intensive Care Med. ‒ 2017. ‒ № 43(3). P. 304‒377.