

## Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом: ретроспективное когортное исследование

С.В. Масолитин<sup>1,3</sup>, Д.Н. Проценко<sup>1,2,3,\*</sup>, И.Н. Тюрин<sup>1,2,3</sup>, Т.Г. Ким<sup>1,3</sup>, М.А. Магомедов<sup>1,3</sup>, Л.А. Гришина<sup>1</sup>, Е.Б. Гельфанд<sup>1,3</sup>, О.В. Игнатенко<sup>1,3,4</sup>, А.О. Быков<sup>1,2,3</sup>, Е.Ю. Калинин<sup>1</sup>, А.В. Ярялян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

### Реферат

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Заболеваемость тяжелым острым панкреатитом и летальность пациентов остаются высокими. Важнейшим направлением терапии является купирование эндотоксикоза. Вопрос применения экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) остается дискуссионным. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Улучшение результатов лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом путем применения методов ЭКД. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В исследование включены 25 пациентов. Группа 1 (ЭКД) включала 9 пациентов, применяли стандартную терапию с селективной гемоперфузией (СГ) и продленной вено-венозной гемофильтрацией (ПВВГФ). Группа 2 (контроль): 16 пациентов получали стандартную терапию. Выполняли сравнительный анализ основных клинико-лабораторных показателей и исходов лечения между группами. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Применение ЭКД позволило снизить количество лейкоцитов с 14,9 до 8,6 × 10<sup>9</sup>/л к 5-м суткам терапии в группе 1 и с 17,6 до 16,1 × 10<sup>9</sup>/л группы 2 соответственно. Динамика концентрации С-реактивного белка с 1-х по 5-е сутки изменилась с 315,6 до 184,6 мг/мл и 274,2 до 352,9 мг/мл в группе 1 и группе 2 соответ-

## Evaluation of the use of combined extracorporeal detoxification in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective cohort study

S.V. Masolitin<sup>1,3</sup>, D.N. Protsenko<sup>1,2,3,\*</sup>, I.N. Tyurin<sup>1,2,3</sup>, T.G. Kim<sup>1,3</sup>, M.A. Magomedov<sup>1,3</sup>, L.A. Grishina<sup>1</sup>, E.B. Gelfand<sup>1</sup>, O.V. Ignatenko<sup>1,3,4</sup>, A.O. Bykov<sup>1,2,3</sup>, E.Y. Kalinin<sup>1</sup>, A.V. Yaralyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov City Clinical Hospital No 1, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow's Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

<sup>4</sup> S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

### Abstract

**INTRODUCTION:** Morbidity and mortality of severe acute pancreatitis (SAP) remains high. The most important direction of therapy is the relief of endotoxemia. The use of extracorporeal detoxification (ECD) is a debatable problem. **OBJECTIVE:** Improving the results of treatment of patients with SAP, through the use of ECD methods. **MATERIALS AND METHODS:** The study included 25 patients. Group 1: ECD included 9 patients who used standard therapy with selective hemoperfusion (HP) and continuous veno-venous hemofiltration (CVVHF). Group 2 (control) 16 patients received standard therapy. We performed a comparative analysis of the main clinical and laboratory parameters and treatment outcomes between the groups. **RESULTS:** The use of ECD allowed to reduce the number of leukocytes from 14.9 to 8.6 × 10<sup>9</sup>/l by 5 days of therapy in group 1, and from 17.6 to 16.1 × 10<sup>9</sup>/l in group 2, respectively. The dynamics of CRP concentration from 1 to 5 days changed from 315.6 to 184.6 mg/ml and 274.2 to 352.9 mg/ml in groups 1 and 2, respectively. The level of PCT concentration on days 1–5 decreased from 4.5 to 2.1 ng/ml and 3.95 to 6.9 ng/ml in groups 1 and 2, respectively. The concentration of IL-6



ственно. Уровень концентрации прокальцитонина (PCT) в 1–5-е сутки снизился с 4,5 до 2,1 нг/мл и 3,95 до 6,9 нг/мл в группе 1 и группе 2 соответственно. Концентрация интерлейкина-6 снизилась с 1624,3 до 914,3 пг/мл в группе 1 и повысилась с 1529,8 до 1861,8 пг/мл в группе 2. Динамика pH в группе 1 составила с 7,14 до 7,4 к 5-м суткам терапии и с 7,13 до 7,22 в группе 2. Показатели по шкале SOFA к 5-м суткам в группе 1 составили 4 балла, в группе 2 — 11 баллов. **ВЫВОДЫ:** Применение СГ и ПВВГФ в комплексной интенсивной терапии сопровождается регрессом маркеров эндогенной интоксикации, разрешением кислотно-основного состояния и уменьшает выраженность органной дисфункции и риска неблагоприятного исхода по сравнению со стандартным лечением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** панкреатит, гемоперфузия, гемоперфузия, непрерывная заместительная почечная терапия, интерлейкин-6, острое почечное повреждение

\* *Для корреспонденции:* Проценко Денис Николаевич — д-р мед. наук, главный врач Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка», заведующий кафедрой ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: drprotsenko@me.com

✉ *Для цитирования:* Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Ким Т.Г., Магомедов М.А., Гришина Л.А., Гельфанд Е.Б., Игнатенко О.В., Быков А.О., Калинин Е.Ю., Яралян А.В. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом: ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;3:108–121. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-108-121>

✉ *Поступила:* 11.11.2022

✉ *Принята к печати:* 03.06.2023

✉ *Дата онлайн-публикации:* 28.07.2023

decreased from 1624.3 to 914.3 pg/ml in group 1, and increased from 1529.8 to 1861.8 pg/ml in group 2, respectively. The dynamics of pH in group 1 was from 7.14 to 7.4 by the 5<sup>th</sup> day of therapy and 7.13 to 7.22 in group 2, respectively. SOFA by day 5 in group 1 was 4 points and 11 points in group 2, respectively. **CONCLUSIONS:** The use of HP and CVVHF in complex intensive care is accompanied by a significant regression of markers of endogenous intoxication, resolution of the acid-base state and reduces the severity of organ dysfunction and the risk of adverse outcomes, compared with standard treatment.

**KEYWORDS:** pancreatitis, hemoperfusion, hemofiltration, continuous renal replacement therapy, interleukin-6, acute kidney injury

\* *For correspondence:* Denis N. Protsenko — Dr. Med. Sci., docent, Chief Physician of the Moscow's Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; e-mail: drprotsenko@me.com

✉ *For citation:* Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N., Kim T.G., Magomedov M.A., Grishina L.A., Gelfand E.B., Ignatenko O.V., Bykov A.O., Kalinin E.Y., Yarlyan A.V. Evaluation of the use of combined extracorporeal detoxification in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective cohort study. Annals of Critical Care. 2023;3:108–121. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-108-121>

✉ *Received:* 11.11.2022

✉ *Accepted:* 03.06.2023

✉ *Published online:* 28.07.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-108-121

## Введение

Острый панкреатит представляет собой заболевание, характеризующееся острым воспалением поджелудочной железы, и гистологически проявляется клеточной (ацинарной) деструкцией [1]. Несмотря на достижения современной медицины, общая заболеваемость острым панкреатитом сохраняется на уровне

15–85 человек на 100 000 населения и не имеет тенденции к снижению. Более чем в 30 % случаев течение тяжелого острого панкреатита сопряжено со стойкой органной недостаточностью (сердечно-сосудистой, дыхательной и/или почечной) и высокой госпитальной летальностью [2].

В настоящее время общепризнанной патофизиологической концепцией патогенеза острого панкреатита служит ферментативная теория. В основе данной

теории лежит внутриклеточное образование и активация трипсина, который запускает цепь патологического каскада [3–6]. Таким образом, образование активной формы трипсина даже в минимальных количествах способно активировать другие проферменты, превращая их в активные формы (химотрипсин, эластаза, калликреин, карбоксипептидаза, фосфолипаза А2, колипаза), что увеличивает повреждение тканей и запускает системные осложнения [7, 8].

Повреждение ацинарной клетки активирует рецепторы врожденного иммунитета и транскрипцию сигнала на плейотропный ядерный фактор (NF-κB) [9]. При этом происходит активация генов, ответственных за синтез цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин [ИЛ]-1, -6, -8), молекул адгезии, белков острой фазы, фактора активации тромбоцитов, кининов, хемокинов, которые накапливаются в тканях поджелудочной железы [10]. Миграция нейтрофилов в очаг поражения из системного кровотока усугубляет повреждение тканей. Локальный воспалительный процесс (ткань поджелудочной железы, парапанкреатит), неадекватное кровоснабжение и отек слизистой оболочки кишечника (ишемия, реперфузия), избыточная колонизация кишечника, дисрегуляция иммунной системы сопровождаются бактериальной транслокацией (несостоятельность метаболической и барьерной функций желудочно-кишечного тракта) и системной эндотоксикемией уже в первые 24–72 ч заболевания, формируя стадию «ферментативного шока», что клинически проявляется синдромом полиорганной недостаточности [11]. Повышенная сосудистая проницаемость, секвестрация жидкости в интерстициальное пространство, забрюшинную клетчатку, брюшную и плевральные полости — причины возникновения тяжелой гиповолемии, которая совместно с системным эндотоксикозом является краеугольным камнем синдрома полиорганной недостаточности [8, 12].

Благодаря технологическому прогрессу появилась возможность использовать в клинической практике различные методы экстракорпоральной детоксикации (ЭКД): гемофильтрация [13], гемодиализация [14], гемоперфузия [15], аферезные методы, основой которых служат диффузионные, конвекционные, сорбционные и иные физические принципы с различными точками приложения. В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению эффективности использования ЭМЛ по так называемым внепочечным показателям, что позволяет не только контролировать электролитный и кислотно-основной баланс, но и с высокой эффективностью длительно поддерживать волевическое равновесие даже в условиях массивной инфузионной терапии. Однако в настоящее время область применения ЭМЛ по внепочечным показателям недостаточно изучена, что требует проведения большего количества исследований [16–18].

## Материалы и методы

В одноцентровое проспективное исследование включены 25 пациентов в возрасте от 40 до 68 лет. Из них 14 (56%) мужчин и 11 (44%) женщин, лечившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ с диагнозом «острый панкреатит тяжелого течения». Исследование одобрено локальным этическим комитетом клиники, протокол № 4 от 20.04.2020. Диагностика острого панкреатита проводилась в соответствии с пересмотренной классификацией Atlanta 2012 [19]. Наличие синдрома полиорганной недостаточности устанавливали в соответствии с критериями согласительной конференции Американского общества реаниматологов и Европейского общества интенсивной терапии SCCM/ESICM (Society of critical care medicine)/European Society of Intensive Care Medicine) от 2016 г. как  $\geq 2$  баллов по шкале SOFA [20].

**Цель исследования** — оценить эффективность применения экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) у пациентов с тяжелым острым панкреатитом.

**Задачи исследования:**

1. Выявить клинико-лабораторные маркеры системного эндотоксикоза у пациентов с тяжелым острым панкреатитом.
2. Изучить влияние комбинированного метода ЭКД на общеклинические параметры, органную дисфункцию и исходы заболевания.

**Критерии включения в исследование:**

- наличие острого панкреатита тяжелого течения;
- развитие синдрома полиорганной недостаточности ( $\geq 2$  баллов по шкале SOFA) более 48 ч.

**Критерии невключения:**

- терминальное состояние пациента;
- беременность;
- возраст менее 18 лет;
- онкологические процессы или хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Ограничением исследования явилось лимитированное число пациентов и расходного материала (сорбционных колонок) в период исследования.

При поступлении пациентов в отделение реанимации тяжесть состояния и риск неблагоприятного исхода оценивали по шкале APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II), выраженность полиорганной дисфункции — по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Динамику оценивали ежедневно.

Мониторинг функций жизненно важных органов и систем осуществляли круглосуточно: выполняли инвазивное измерение артериального давления, центрального венозного давления (ЦВД), внутрибрюшного давления, частоты сердечных сокращений, сатурации гемоглобина артериальной (SaO<sub>2</sub>) и центральной венозной крови кислородом, показателей газового состава артериальной и венозной крови, кислотно-основного состояния

(КОС) и водно-электролитного баланса. В ежедневном режиме оценивали клинический (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула) и биохимический (общий белок, альбумин, общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, альфа амилаза, С-реактивный белок [СРБ] и др.), гематологический (АЧТВ, МНО, фибриноген) анализ крови. При проведении статистического анализа учитывался худший показатель за истекшие сутки.

Для оценки распространенности процесса в поджелудочной железе и окружающих тканях выполняли спиральную КТ брюшной полости с болюсным контрастированием. Для количественной оценки тяжести процесса применялась шкала Balthazar [21].

Всем пациентам проводили комплексную интенсивную терапию, включавшую вазопрессорную поддержку, инфузионную терапию, парентеральное питание и/или нутритивную поддержку питательными смесями через назогастральный/интестинальный зонд, профилактику образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта, респираторную поддержку, обезболивание, профилактику тромбозов и осложнений. Антибактериальная терапия проводилась при инфицированном остром панкреатите (СРБ > 150 мг/л, РСТ > 3,8 нг/мл) или при наличии альтернативных источников инфекции. Состав базовой инфузионной терапии включал растворы изоосмолярных кристаллоидов (Стерофундин-ИЗО или изотонический раствор натрия хлорида). Достаточность проводимой терапии оценивали классическими критериями по достижении показателей темпа мочеотделения более 0,5–1,0 мл/кг/ч, среднего артериального давления — более 65 мм рт. ст., ЦВД — 8–12 мм рт. ст., сатурации центральной венозной крови кислородом — более 70 %, а также результатов диаметра нижней полой вены, результатов транспульмональной термодилуции. Основной целью инфузионной терапии считали коррекцию нарушений КОС и водно-электролитного баланса.

В ходе исследования пациенты были распределены в две клинические группы. В состав группы 1 (ЭКД) включено 9 пациентов, при лечении которых стандартная комплексная интенсивная терапия была дополнена комбинированным методом ЭКД, сочетавшим одновременное или последовательное проведение селективной гемоперфузии (СГ) и продленной вено-венозной гемоперфузии (ПВВГФ). В состав клинической группы 2 (контроль) были включены 16 пациентов, лечение которых проводилось по стандартам комплексной интенсивной терапии. В качестве показаний к началу проведения ЭКД для лечения пациентов группы 1 принимали внепочечные показания: выраженные водно-электролитные нарушения (рН ≤ 7,15, лактат ≥ 2,0, ВЕ ≤ –2,0), сохраняющиеся или нарастающие дозы вазопрессорной поддержки, ухудшение общего состояния пациентов (нарастание баллов по шкале SOFA), которые не удавалось

купировать в течение 48 ч на фоне проводимой стандартной комплексной интенсивной терапии.

Операцию СГ проводили посредством сорбционной системы «Эфферон ЦТ» (Россия) на аппарате Multifiltrate (Fresenius Medical Care, Германия) с использованием стандартного набора картриджа «Kit-8». Операцию осуществляли со скоростью кровотока 100–150 мл/мин. Продолжительность операции составляла 4–8 ч. Далее проводили ПВВГФ в режиме постдилуции с помощью аппарата MultiFiltrate (Fresenius Medical Care). Скорость кровотока составляла от 200 до 300 мл/мин. Суммарная доза заместительной почечной терапии — 30–40 мл/кг/сут. Объем и скорость ультрафильтрации подбирали индивидуально. Длительность операции ПВВГФ составляла от 24 до 72 ч. Применяли стандартные бикарбонатные растворы в двухкомпонентной упаковке объемом 5000 мл. Системную антикоагуляцию осуществляли путем болюсного введения нефракционированного гепарина (500–1000 ЕД/ч).

### Статистический анализ

Полученные в результате исследования данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). С целью характеристики нормальности распределения данных использовали метод Шапиро—Уилка. Для проверки статистических гипотез (между группами) применяли непараметрические критерии Манна—Уитни и Краскела—Уоллиса. Для определения статистических значимых отличий при наблюдении в динамике (внутригрупповой или парный) применяли критерий Уилкоксона. С целью выявления различий качественных признаков между выборками использовали точный критерий Фишера. В качестве критерия статистических различий принимали значение ошибки первого рода с  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В исследуемых группах проанализированы основные клиничко-лабораторные показатели на момент поступления пациентов в ОРИТ (табл. 1).

На момент включения в исследование клинические группы сопоставимы и статистически значимо не отличаются между собой ( $p > 0,05$  для всех параметров).

### Оценка маркеров эндогенной интоксикации

Анализ лабораторных критериев синдрома системной воспалительной реакции в виде динамики лейкоцитов, палочкоядерного сдвига, СРБ, прокальцитонина (РСТ) представлен в табл. 2.

Внутригрупповой анализ концентрации лейкоцитов показал к 3-м суткам интенсивной терапии в группе 1

**Таблица 1.** Основные клинические и лабораторные показатели пациентов в исследуемых группах на момент поступления в ОРИТ**Table 1.** The main clinical and laboratory parameters of patients in the study groups at the time of admission to the ICU

Показатель	Группа 1 (n = 9), ЭКД	Группа 2 (n = 16), контроль	p
Мужчины, n	6	9	1,0
Женщины, n	3	4	
Возраст, лет	55 (40–59)	64 (46–68)	0,13
Вес, кг	95 (87–111)	93 (88–100)	0,92
SOFA, баллы	7 (6–8)	6 (5–8)	0,39
APACHE II, баллы	26 (25–26)	24 (22–25)	0,053
KDIGO, стадия	0–I	0–I	1,0
САД, мм рт. ст.	51 (58–72)	60 (52,3–75,3)	0,47
ЧСС, в минуту	115 (112–118)	114 (107–125)	0,83
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,61 (5,27–5,67)	5,7 (5,32–5,9)	0,35
Гемоглобин, г/л	170 (159–176)	169 (166–184)	0,86
Гематокрит, %	51,5 (51–61,8)	54,1 (51–56,1)	0,97
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	185 (168–194)	180 (164–185)	0,81
pH	7,14 (7,11–7,17)	7,12 (7,1–7,15)	0,47
BE	–10,2 (–10,3 ...–9,4)	–8,1 (–12,1 ...–5,8)	0,51
Лактат, ммоль/л	8,2 (7,3–8,5)	5,8 (5,2–6,8)	0,11
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	14,9 (14,5–15,5)	17,6 (14,2–18,1)	0,23
СРБ, мг/л	315,6 (290,4–364,4)	222 (215,6–275,3)	0,053
РСТ, нг/мл	4,5 (2,85–7,8)	3,95 (3,59–4,94)	0,89
ИЛ-6, пг/мл	1624,3 (1426,5–1684,3)	1529,8 (1440,9–1670,9)	0,96
Мочевина, ммоль/л	10,2 (9,2–15,2)	12,5 (9,9–15,9)	0,61
Креатинин, мкмоль/л	128 (98,3–181)	182 (114–294,7)	0,22
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	58 (45–62)	62 (56–69,5)	0,18

Данные представлены в виде медианы Me (Q1–Q3). Статистические различия между группами (p) оценивались с помощью U-теста Манна–Уитни, для количественных (бинарных) данных — точного теста Фишера.

APACHE II — шкала риска неблагоприятного исхода; BE — дефицит буферных оснований; KDIGO — шкала определения стадии острого повреждения почек; PCT — прокальцитонин; pH — водородный показатель; SOFA — шкала выраженности органной дисфункции; ИЛ-6 — интерлейкин-6; САД — среднее артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКД — экстракорпоральная детоксикация.

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups (p-value) were assessed using the Mann–Whitney U-test, for quantitative (binary) Fisher's exact test data.

APACHE II — risk scale for adverse outcomes; BE — deficiency of buffer bases; KDIGO — a scale for determining the stage of acute kidney injury; PCT — procalcitonin; pH — pH value; SOFA — a scale for the severity of organ dysfunction; ИЛ-6 — interleukin-6; САД — mean arterial pressure; СКФ — glomerular filtration rate; СРБ — C-reactive protein; ЧСС — heart rate; ЭКД — extracorporeal detoxification.

**Таблица 2.** Основные лабораторные маркеры синдрома системной воспалительной реакции

**Table 2.** Main laboratory markers of systemic inflammatory response syndrome

Параметры	Группы	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Группа 1 ( $n = 9$ ), ЭКД	14,9 (14,5–15,5)	13,6 (12,5–14,1)	11,7* (10,1–12,5)	10,4* (9,1–10,7)	8,6* (8,2–9,3)
	Группа 2 ( $n = 16$ ), контроль	17,6 (14,2–18)	17,1 (14,3–18,5)	18,1* (15–19,9)	17,6* (16,4–21,5)	16* (14,75–19,4)
Палочкоядерный сдвиг, %	Группа 1 ( $n = 9$ ), ЭКД	31 (30–32)	34 (32–36)	28 (26–30)	24* (22–25)	19* (17–20)
	Группа 2 ( $n = 16$ ), контроль	26 (26–28)	18* (17–20)	↓19* (14–22)	20 (18–28)	24* (18–32)
СРБ, мг/л	Группа 1 ( $n = 9$ ), ЭКД	315,6 (290,54–364,4)	306,05 (289,775–382,1)	298,7 (265–325,1)	245,52* (215,6–251,2)	↓184,6* (154,6–215,6)
	Группа 2 ( $n = 16$ ), контроль	274,19 (222–294,8)	260,1 (242,2–316,1)	286 (257–353,6)	325,8** (286,1–376,3)	352,9** (298,8–426,1)
PCT, нг/мл	Группа 1 ( $n = 9$ ), ЭКД	4,525 (2,85–7,8)	6,1 (4,5–11,9)	4,27 (2,4–9,1)	2,715* (1,75–6,025)	2,1* (1,43–4,3)
	Группа 2 ( $n = 16$ ), контроль	3,95 (3,59–4,94)	5,35 (4,12–5,9)	5,33* (3,97–6,7)	6,5** (5,4–8,4)	6,9** (6,2–7,4)

Данные представлены в виде медианы Me (Q1–Q3). Статистические различия между группами оценивались с помощью *U*-теста Манна–Уитни, внутригрупповые различия — с помощью критерия Уилкоксона.

\* Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ) в концентрации лейкоцитов, палочкоядерного сдвига, СРБ, PCT по сравнению с 1-ми сутками.

# Статистически значимые различия (*U*-тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ) в концентрации лейкоцитов, палочкоядерного сдвига, СРБ, PCT между группами с 1-х по 5-е сутки интенсивной терапии.

PCT — прокальцитонин; СРБ — С-реактивный белок; ЭКД — экстракорпоральная детоксикация.

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney *U*-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

\* Statistically significant differences (Wilcoxon test,  $p < 0.05$ ) in the concentration of leukocytes, stab shift, CRP, PCT compared with 1<sup>st</sup> day.

# Statistically significant differences (Mann–Whitney *U*-test,  $p < 0.05$ ) in the concentration of leukocytes, stab shift, CRP, PCT between groups from the 1<sup>st</sup> to the 5<sup>th</sup> day of intensive therapy.

PCT — procalcitonin; CRP — C-reactive protein, CRP; ЭКД — extracorporeal detoxification.

(ЭКД) достоверное снижение показателей ( $p = 0,009–0,006–0,008$ ) по отношению к 1-м суткам терапии, в группе 2 (контроль) положительная статистически значимая динамика в концентрации лейкоцитов на 2–3–4–5-е сутки терапии отсутствует ( $p = 0,26–0,52–0,13–0,28$ ). Очевидна межгрупповая динамика в уровне лейкоцитов с 3–4–5-х суток в виде достоверно лучших показателей в группе ЭКД по сравнению с группой консервативной терапии ( $p = 0,002–0,001–0,004$ ).

При анализе морфологии лейкоцитов отмечено, что в группе 1 (ЭКД) к 4-м и 5-м суткам терапии отмечает-

ся достоверное снижение показателей ( $p = 0,01–0,008$ ) по отношению к исходным данным, в группе 2 также наблюдается аналогичная положительная динамика ( $p = 0,04–0,02–0,01–0,02$ ). Однако анализ межгрупповой динамики морфологии лейкоцитов наблюдается только к 5-м суткам терапии и, несмотря на динамику во всех группах, более значимое снижение показателей отмечено в группе 1 по отношению к группе 2 ( $p = 0,001$ ).

Анализ динамики уровня СРБ выявляет внутригрупповое снижение концентрации в группе 1 (ЭКД)

с достоверной значимостью с 4-х суток терапии ( $p = 0,009-0,007$ ), в отличие от группы 2 (контроль), где с 3-х суток отмечается рост показателей ( $p = 0,03-0,02-0,003$ ). При анализе межгрупповых отличий отмечаются

достоверные различия с 4-х суток терапии ( $p = 0,006-0,0001$ ).

Аналогичную картину в виде регресса уровня показателей РСТ в клинической группе 1 (ЭКД) можно наблюдать к 4-м суткам ( $p = 0,04-0,006$ ), в клинической группе 2 (контроль) наблюдается обратная динамика в виде нарастания показателей ( $p = 0,003-0,004-0,001$ ). Достоверные межгрупповые различия этих показателей отмечены также на 4-е и 5-е сутки интенсивной терапии ( $p = 0,04-0,03$ ).

Оценка динамики концентрации ИЛ-6 в крови у пациентов в исследуемых группах представлена на рис. 1.

Данные, представленные на рис. 1, показывают достоверное снижение концентрации ИЛ-6 в клинической группе 1 (ЭКД) к 3-м и 5-м суткам терапии до 1159,4 (942,5–1282,4) и 914,3 (852,3–1050) от исходных значений соответственно ( $p = 0,009-0,007$ ). Противоположная картина наблюдается в группе 2 (контроль), где отмечается достоверный рост концентрации к 5-м суткам терапии до 1861,8 (1723,1–2143,3) от исходной концентрации ( $p = 0,02$ ). При межгрупповом анализе данных отмечаются достоверные различия между группами уже к 3-м и 5-м суткам терапии ( $p = 0,006-0,001$ ).

Проведенный анализ данных по маркерам синдрома системной воспалительной реакции или эндогенной интоксикации показывает значительную положительную лабораторную динамику в группе, получавшей комбинированные методы ЭКД, по сравнению с группой консервативной терапии. По мнению многих исследователей, значительное снижение концентрации эндогенных токсинов в крови происходит за счет сорбционной способности колонок и/или коэффициента просеивания гемофильтров [22–25].

Установлено, что большинство современных гемофильтров и сорбционных систем обладают способностью к осаждению на своей поверхности активных компонентов комплемента, фактора некроза опухоли, ИЛ-6, ИЛ-10, эндотоксина грамотрицательных бактерий. Таким образом, продемонстрирована возможность с помощью методов ЭКД модулировать воспалительную реакцию благодаря неспецифическому удалению цитокинов и других медиаторов, находящихся в кровотоке, влияя на синдром системной воспалительной реакции. В данном случае наши данные согласуются как с отечественными, так и зарубежными исследованиями [16, 26–28].

### Оценка кислотно-основного состояния

Динамика КОС исследуемых групп на фоне проводимой терапии представлена в табл. 3.

При проведении анализа полученных данных уровня рН четко прослеживается положительная динамика в нормализации показателя в клинической группе 1 (ЭКД) со 2-х суток интенсивной терапии к 5-м суткам ( $p = 0,009-0,008-0,007-0,009$ ), в отличие от группы 2 (контроль), где нормализация достигнута к 5-м суткам

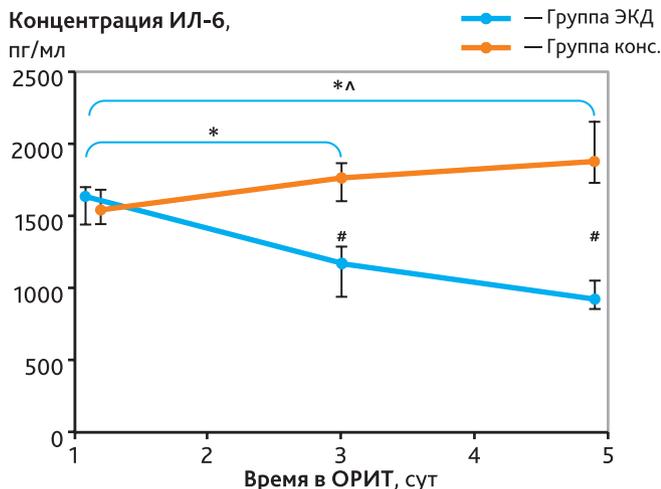


Рис. 1. Результаты анализа динамики концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в течение 5 суток

Конс. — консервативная терапия (группа 2); ЭКД — экстракорпоральная детоксикация (группа 1).

Данные представлены в виде Me (Q1–Q3). Различия между группами оценивались с помощью U-теста Манна–Уитни, внутригрупповые различия — с помощью критерия Уилкоксона.

\* Различия (тест-критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ) в концентрации ИЛ-6 в группе 1 в 3-и и 5-е сутки терапии.

^ Различия (тест-критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ) в концентрации ИЛ-6 в группе 2 в 5-е сутки терапии.

# Различия (U-тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ) в концентрации ИЛ-6 между группами в 3-и и 5-е сутки терапии.

Fig. 1. The results of the dynamics of the concentration of interleukin-6 (IL-6)

Конс. — standard therapy (group 2); ЭКД — extracorporeal detoxification (group 1).

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney U-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

\* Differences (Wilcoxon test,  $p < 0.05$ ) in the concentration of IL-6 in group 1, on the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> days of therapy.

^ Differences (Wilcoxon test,  $p < 0.05$ ) in the concentration of IL-6 in group 2, on the 5<sup>th</sup> day of therapy.

# Differences (Mann–Whitney U-test,  $p < 0.05$ ) in the concentration of IL-6 between groups, on the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> days of therapy.

**Таблица 3.** Оценка кислотно-основного состояния исследуемых групп

**Table 3.** Assessment of the acid-base state of the studied groups

Параметры	Группы	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
рН	Группа 1 (n = 9), ЭКД	7,14 (7,11–7,17)	7,23* (7,21–7,24)	7,32* (7,29–7,32)	7,38* (7,36–7,41)	7,4* (7,38–7,41)
	Группа 2 (n = 16), контроль	7,13 (7,1–7,16)	7,12# (7,08–7,21)	7,17# (7,11–7,23)	7,17# (7,09–7,22)	7,22*# (7,19–7,25)
ВЕ, ммоль/л	Группа 1 (n = 9), ЭКД	–10,2 (–10,3 ... –9,4)	–8,2* (–8,9 ... –7,5)	–4,1* (–4,3 ... –3,8)	–2,1* (–2,4 ... –1,8)	–1,2* (–1,5 ... –0,8)
	Группа 2 (n = 16), контроль	–8,1 (–12,1 ... –5,8)	–9,3 (–12,2 ... –5,2)	–8,7# (–12,5 ... –7)	–10,2*# (–14,8 ... –6,1)	–9,1*# (–12,7 ... –6,5)
Лактат, ммоль/л	Группа 1 (n = 9), ЭКД	8,2 (7,3–8,5)	6,8* (6,7–7,2)	3,7* (3,5–4,1)	2,8* (2,2–3,1)	1,2* (0,7–1,6)
	Группа 2 (n = 16), контроль	5,8 (5,2–6,8)	5,8 (5,11–8,3)	6,2# (4,2–10,1)	5,9# (4,6–11,2)	6,1*# (4,6–8,75)

Данные представлены в виде Me (Q1–Q3). Различия между группами оценивались с помощью U-теста Манна–Уитни, внутригрупповые различия — с помощью критерия Уилкоксона.

\* Различия (тест-критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ) в оценке динамики рН, ВЕ, лактата по сравнению с 1-ми сутками.

# Различия (U-тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ) в оценке динамики рН, ВЕ, лактата между группами с 1-х по 5-е сутки интенсивной терапии.

ВЕ — избыток оснований крови; рН — водородный показатель; ЭКД — экстракорпоральная детоксикация.

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney U-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

\* Differences (Wilcoxon test,  $p < 0.05$ ) in assessing the dynamics of pH, BE, lactate compared with 1<sup>st</sup> day.

# Differences (Mann–Whitney U-test,  $p < 0.05$ ) in assessing the dynamics of pH, BE, lactate between groups from the 1<sup>st</sup> to the 5<sup>th</sup> day of intensive therapy.

BE — deficiency of buffer bases; pH — pH value; ЭКД — extracorporeal detoxification.

( $p = 0,003$ ). С достоверной разницей межгрупповые отличия прослеживаются также со 2-х суток интенсивной терапии, что, видимо, обусловлено применением в группе 1 экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) ( $p = 0,041–0,001–0,009–0,007$ ). Аналогичную картину в нормализации показателей с достоверной разницей можно наблюдать в показателях буферных оснований: нормализация в группе 1 с 3-х к 5-м суткам терапии ( $p = 0,03–0,009–0,008$ ), в группе 2 — к 4-м суткам ( $p = 0,03–0,003$ ). Межгрупповые различия также носят достоверное различие со 2-х суток в группе 1, получавшей ЭКД, по сравнению с группой 2 ( $p = 0,001–0,002–0,001$ ). Похожая картина наблюдается с показателями лактата. Со 2-х суток в группе 1 (ЭКД) наблюдается достоверное снижение показателя ( $p = 0,03–0,004–0,02–0,01$ ), в отличие от группы 2 (контроль), где нормализация достигнута к 5-м суткам ( $p = 0,002$ ). Межгрупповые отличия в уровне лактата достоверно наблюдались с 3-х к 5-м суткам интенсивной терапии ( $p = 0,001–0,001–0,0001$ ).

Полученные данные показывают положительную динамику в группе 1 на фоне проведения ЭКД в скорейшей

нормализации КОС, в отличие от группы консервативной терапии. Положительная динамика обусловлена, видимо, конвекционным механизмом замещения эксфузата полиионными растворами, содержащими бикарбонат и электролитные катионы в соответствии с нормальными показателями плазмы человека. С одной стороны, это сопровождается максимально быстрой нормализацией кислотности, буферных оснований и улучшением тканевой перфузии [22], а с другой — удаляются как низкомолекулярные, так и средномолекулярные токсины, уменьшается системный токсикоз, что также косвенно влияет на тканевую перфузию и КОС [15, 17, 23–25, 27].

### Оценка почечной функции

В ходе исследования с целью оценки почечной функции нами были проанализированы лабораторные показатели мочевины, креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как основные и доступные критерии острого почечного повреждения. Результаты данного анализа отображены в табл. 4.

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей острого почечного повреждения

Table 4. Dynamics of laboratory indicators of acute kidney injury

Параметры	Группы	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
Мочевина, ммоль/л	Группа 1 ( $n = 9$ ), ЭКД	10,2 (9,2–15,2)	8,9 (7,6–11)	8,2* (6,7–8,5)	7,3* (5,6–9,1)	6,5* (5,5–7,7)
	Группа 2 ( $n = 16$ ), контроль	12,5 (9,9–15,9)	10,6 (10,3–15,6)	12,6* (10,2–16,9)	17,6** (11,8–21,4)	17,8** (12,55–23,5)
Креатинин, мкмоль/л	Группа 1 ( $n = 9$ ), ЭКД	128 (98,3–181)	109 (84,6–193)	87* (82,5–147)	82,1* (75,2–113)	88,4* (68,4–110)
	Группа 2 ( $n = 16$ ), контроль	182 (114–294,7)	175 (121–293,9)	215** (124–314)	245** (157,3–298,4)	246,1** (197,9–296,5)
СКФ, мл/мин	Группа 1 ( $n = 9$ ), ЭКД	58 (45–62)	55 (52–65)	64 (56–70)	71* (68–75)	75* (69–78)
	Группа 2 ( $n = 16$ ), контроль	62 (56–69,5)	58 (53,5–72,5)	49 (42–60)	52* (39–56,5)	51** (43–60,5)

Данные представлены в виде Me (Q1–Q3). Различия между группами оценивались с помощью *U*-теста Манна–Уитни, внутригрупповые различия — с помощью критерия Уилкоксона.

\* Различия (тест-критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ) в концентрации мочевины, креатинина и СКФ (скорость клубочковой фильтрации) по сравнению с 1-ми сутками.

# Различия (*U*-тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ) в концентрации мочевины, креатинина и СКФ между группами с 1-х по 5-е сутки интенсивной терапии.

СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЭКД — экстракорпоральная детоксикация.

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney *U*-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

\* Differences (Wilcoxon test,  $p < 0.05$ ) in the concentration of urea, creatinine and СКФ compared with 1<sup>st</sup> day.

# Differences (Mann–Whitney *U*-test,  $p < 0.05$ ) in the concentration of urea, creatinine and СКФ between groups from the 1<sup>st</sup> to the 5<sup>th</sup> day of intensive care.

СКФ — glomerular filtration rate; ЭКД — extracorporeal detoxification.

При анализе данных мочевины, представленных в табл. 4, можно отметить, что в группе 1 на фоне проведения ЭКД наблюдается положительная динамика в виде регресса показателей уремии с 3-х по 5-е сутки терапии с достоверной разницей ( $p = 0,008–0,02–0,01$ ), в отличие от группы 2, в которой от 3-х к 5-м суткам происходит достоверное повышение показателей ( $p = 0,03–0,01–0,004$ ). При анализе межгрупповой динамики отмечается рост показателей уремии в группе консервативной терапии и снижение показателей в группе ЭКД с достоверной разницей начиная с 3-х суток терапии ( $p = 0,001–0,001–0,001$ ). Аналогичная картина наблюдается и по уровню креатинина в группе 1 и группе 2 с 3-х по 5-е сутки интенсивной терапии ( $p = 0,009–0,009–0,006$  и  $p = 0,04–0,003–0,001$ ) соответственно. Достоверная межгрупповая динамика наблюдается также с 3-х суток терапии ( $p = 0,007–0,001–0,001$ ). На фоне проведения комбинированной ЭКД закономерно отмечается снижение уремии в виде изменения показателей мочевины и креатинина. При анализе СКФ у пациентов в группе 1 (ЭКД)

отмечается достоверное увеличение СКФ с 4-х суток терапии ( $p = 0,02–0,009$ ), у пациентов в группе 2 (контроль) — достоверное снижение показателей ( $p = 0,005$ ). Межгрупповая разница наблюдается на 4-е сутки терапии ( $p = 0,008–0,01$ ).

Таким образом, проанализировав полученные данные, можно отметить, что применение комбинированной ЭКД по сравнению с консервативной терапией, по всей видимости, оказывает положительный эффект на скорость восстановления почечной функции (за счет снижения эндогенной интоксикации и прогрессии острого почечного повреждения). Таким образом, можно предположить, что применение различных методов ЭКД оказывает некоторое протективное действие на динамику течения острого почечного повреждения как в близлежащей, так и отдаленной перспективе. Данное суждение подтверждается немногочисленными публикациями [29–34]. Необходимо отметить, что полученные выводы были сделаны на малой когорте пациентов; увеличение численности групп, возможно, приведет к иным результатам.

## Оценка общего состояния пациентов по шкалам SOFA и APACHE II

Результаты проведенного сравнительного анализа оценки органной дисфункции по шкале SOFA и шкале риска неблагоприятного исхода APACHE II представлены на рис. 2 и 3.

На рис. 3 отчетливо прослеживается положительная динамика в виде регресса органной дисфункции в группе 1 на фоне проводимой ЭКД как достоверное снижение баллов по шкале SOFA (5 (5–7), 4 (3–5), 4 (3–4) от исходных значений) на 3-и, 4-е и 5-е сутки соответственно ( $p = 0,01–0,008–0,009$ ), в отличие от группы 2, пациенты которой не получали ЭКД. В этой группе (контроль) наблюдается достоверное нарастание органной дисфункции до 8 (6–9), 10 (7–10), 11 (8,7–12) баллов на 3-и, 4-е и 5-е сутки соответственно ( $p = 0,002–0,001–0,001$ ). Проведенный межгрупповой анализ различий обеих групп показал, что уменьшение органной дисфункции в группе 1 достоверно отличается от увеличения органной дисфункции группы 2 с 3-х по 5-е сутки ( $p = 0,009–0,002–0,001$ ) интенсивной терапии.

Аналогичная картина в виде достоверного увеличения количества баллов по шкале APACHE II (риск неблагоприятного исхода) отмечается в группе консервативной терапии на 3-и, 4-е и 5-е сутки — до 28 (24–28), 28 (26–30) и 29,5 (28–31,25) от исходных показателей соответственно ( $p = 0,005–0,002–0,002$ ). В группе ЭКД — обратная картина в виде снижения показателей риска неблагоприятного исхода до 23 (22–24), 22 (20–23), 21 (20–22) балла на 3-и, 4-е и 5-е сутки соответственно ( $p = 0,01–0,008–0,014$ ). Анализ межгрупповых отличий между исследуемыми группами показал достоверную разницу с 4-х и 5-х суток интенсивной терапии ( $p = 0,001–0,001$ ).

Таким образом, проведенный статистический анализ показал значительные отличия показателей в группе, которая получала ЭКД (снижение органной дисфункции к 3-м суткам и уменьшение риска неблагоприятного исхода к 4-м суткам интенсивной терапии), по сравнению с группой консервативной терапии. По мнению отечественных и зарубежных авторов, данная тенденция, вероятно, обусловлена в первую очередь коррекцией КОС, что приводит к более ранней стабилизации гемодинамических параметров, уменьшению доз вазопрессорной поддержки, а также нормализации респираторного индекса и легочной функции. Во вторую очередь сорбционные и конвекционные методы экстракорпоральной терапии способны в короткий срок снизить концентрацию эндогенных токсинов, что уменьшает выраженность органной дисфункции, улучшает течение основного заболевания и положительно влияет на его исход [23, 25, 27, 33, 34].

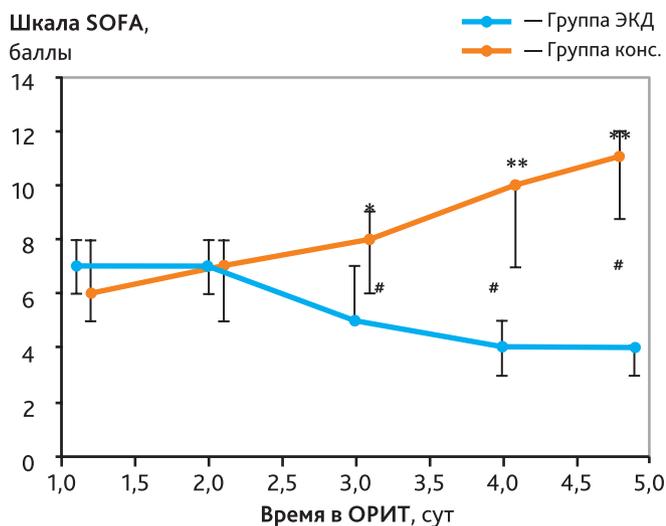
## Анализ госпитальной летальности

Сравнительный анализ госпитальной летальности, проведенный с помощью точного критерия Фишера для бинарных величин, продемонстрировал, что в клинической группе 1 (ЭКД) скончалось 7 пациентов из 9 (77,7%), в группе 2 (контроль) — 11 пациентов из 13 (84,6%). Достоверных различий между группами получено не было ( $p = 0,94$ ). Однако многие авторы как в отечественной, так и зарубежной литературе отмечают положительное влияние на исход заболевания в группах, пациенты которых получали различные методы ЭКД. Полученные в нашем исследовании результаты скорее всего обусловлены недостаточным количеством пациентов [14, 29, 34, 35].

## Обсуждение

В настоящее время известно, что в основе патогенетической модели развития тяжелого острого панкреатита лежит локальный воспалительный процесс в тканях поджелудочной железы с развитием системного эндотоксикоза и синдрома полиорганной недостаточности [5, 7, 8]. Учитывая данную патогенетическую модель, целесообразным представляется проведение различных методов ЭКД, что, по мнению многих авторов, улучшает прогнозы течения и исходы заболевания [33, 34].

В ходе нашего исследования было продемонстрировано, что после проведения ЭКД в группе 1 наблюдалось достоверное снижение уровня ряда лабораторных маркеров эндогенной интоксикации (лейкоциты, морфология лейкоцитов, СРБ, РСТ, ИЛ-6). Указанные изменения (см. табл. 2, рис. 1), вероятно, обусловлены рядом факторов и гипотез, описанных в современной литературе. Первая гипотеза (иммуномодуляции) объясняет положительные эффекты не только снижением пиковых концентраций токсических субстанций в крови, но и изменением иммунологических реакций, подавлением гиперметаболизма и гипервоспаления [28]. Вторая гипотеза (пиковых концентраций) связывает улучшение состояния пациентов с уменьшением содержания токсических субстанций в крови [26, 36]. Третья гипотеза предполагает, что задействован механизм диффузного дрейфа водорастворимых эндогенных субстанций воспаления из межклеточного пространства за счет увеличения лимфатического дренажа на фоне высоких доз постдилюции (до 3–5 л/ч) во внутрисосудистое пространство с последующей их элиминацией при ЭКД [37]. Снижение маркеров системного эндотоксикоза (см. табл. 3) благоприятно отражалось на течении заболевания в виде улучшения тканевой перфузии и быстрого купирования водно-электролитных нарушений [22].



**Рис. 2.** Результаты анализа тяжести органной дисфункции по интегральной шкале SOFA

Конс. — консервативная терапия (группа 2); ЭКД — экстракорпоральная детоксикация (группа 1).

Данные представлены в виде медианы Me (Q1–Q3). Статистические различия между группами оценивались с помощью U-теста Манна–Уитни, внутригрупповые различия — с помощью критерия Уилкоксона

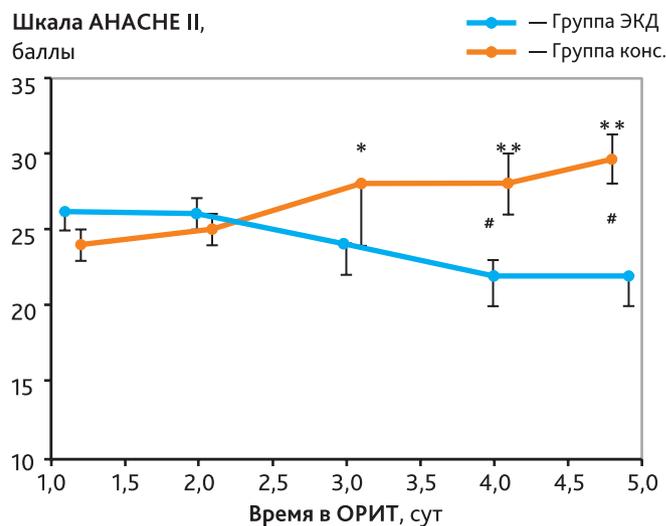
- \* Различия (тест-критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ) балльной оценки органной дисфункции в группе 1 и группе 2 между 1-ми и 3-ми сутками.
- \*\* Различия (тест-критерий Уилкоксона,  $p < 0,001$ ) балльной оценки органной дисфункции в группе 1 и группе 2 между 1-ми и 4-ми, 1-ми и 5-ми сутками.
- # Различия (U-тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ) балльной оценки органной дисфункции между группами на 3-е, 4-е и 5-е сутки.

**Fig. 2.** The results of the analysis of the severity of organ dysfunction according to the integral SOFA scale

Конс. — standard therapy (group 2); ЭКД — extracorporeal detoxification (group 1).

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney U-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

- \* Differences (Wilcoxon test,  $p < 0.05$ ) in the score of organ dysfunction in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups between the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days.
- \*\* Differences (Wilcoxon test,  $p < 0.001$ ) in the score of organ dysfunction in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups between the 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup>–1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> days.
- # Differences (Mann–Whitney U-test,  $p < 0.05$ ) in the score of organ dysfunction between groups on the 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> day.



**Рис. 3.** Результаты анализа риска неблагоприятного исхода по интегральной шкале АРАСНЕ II

Конс. — консервативная терапия (группа 2); ЭКД — экстракорпоральная детоксикация (группа 1).

Данные представлены в виде медианы Me (Q1–Q3). Статистические различия между группами оценивались с помощью U-теста Манна–Уитни, внутригрупповые различия с помощью критерия Уилкоксона.

- \* Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ) балльной оценки риска неблагоприятного исхода в группе 1 и группе 2 между 1-ми и 3-ми сутками.
- \*\* Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона,  $p < 0,001$ ) балльной оценки риска неблагоприятного исхода в группе 1 и группе 2 между 1-ми и 4-ми, 1-ми и 5-ми сутками.
- # Статистически значимые различия (U-тест Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ) балльной оценки риска неблагоприятного исхода между группами в 4-е и 5-е сутки.

**Fig. 3.** Results of risk analysis of adverse outcomes according to the integral scale APACHE II

Конс. — standard therapy (group 2); ЭКД — extracorporeal detoxification (group 1).

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney U-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

- \* Statistically significant differences (Wilcoxon test,  $p < 0.05$ ) of the risk score of an unfavorable outcome in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups between the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days.
- \*\* Statistically significant differences (Wilcoxon test,  $p < 0.001$ ) in the risk score of an unfavorable outcome in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups between the 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup>–1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> days.
- # Statistically significant differences (Mann–Whitney U-test,  $p < 0.05$ ) of the risk score for an unfavorable outcome between groups on the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> days.

Представляется важным отметить достоверную и положительную динамику показателей мочевины, креатинина и СКФ на фоне проведения ЭКД (см. табл. 4) ( $p < 0,05$ ). Скорейшее восстановление почечной функции, вероятно, объясняется возможностью элиминировать из системного кровотока факторы эндогенной интоксикации. Следствие данного процесса — раннее восстановление гемодинамических показателей и тканевой перфузии в результате применения СГ и ПВВГФ, что в итоге оказывает нефропротективный эффект [14, 29–32, 34, 35, 39].

Важным результатом нашей работы стал анализ органной дисфункции (см. рис. 2) по шкале SOFA и риска неблагоприятного исхода (см. рис. 3) по шкале APACHE II. Нами продемонстрировано, что проведение комплексной ЭКД на фоне основной терапии приводило к уменьшению выраженности органной дисфункции ( $p < 0,05$ ) и снижению риска неблагоприятного исхода ( $p < 0,05$ ). Полученные нами результаты согласуются с данными как отечественных, так и зарубежных авторов, которые демонстрируют уменьшение тяжести органной дисфункции по шкале SOFA и отмечают положительную динамику в виде нормализации кислотно-основного баланса крови, уменьшения маркеров эндогенной интоксикации и других клинико-лабораторных параметров [23–25, 27, 41]. При этом следует отметить, что, несмотря на большую положительную, как представляется, роль методов в комплексной интенсивной терапии, при анализе показателей госпитальной летальности статистически значимых различий между исследуемыми группами в нашем исследовании не получено ( $p > 0,05$ ). Возможно, это связано с малым количеством пациентов, включенных в исследование. Тем не менее многие мировые исследователи указывают на положительный эффект применения ЭКД, оказываемый на течение и исход заболевания [27, 29, 32–34].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования убедительно продемонстрировали, что раннее включение ЭКД (СГ+ПВВГФ) в комплексную интенсивную терапию патогенетически обоснованно и целесообразно, а также положительно сказывается на клинико-лабораторных показателях, тяжести органной дисфункции и риске неблагоприятного исхода заболевания [29, 34, 35, 38, 40].

Следует отметить, что внедрение современных методов ЭКД, по мнению многих авторов, может быть полезно в качестве инструмента контроля волюметрических параметров и купирования нежелательных последствий избыточной инфузионной терапии, что служит немаловажным фактором благоприятного течения и исхода заболевания [14, 23–25, 27, 31, 32, 34, 35].

## Заключение

1. Ранее включение комбинированной ЭКД в комплексную интенсивную терапию (СГ и ПВВГФ) у больных с тяжелым острым панкреатитом приводило к значимому регрессу маркеров эндогенной интоксикации (лейкоцитоз, СРБ, ИЛ-6) по сравнению с результатами применения стандартной комплексной интенсивной терапии.
2. Применение комбинированной ЭКД способствовало скорейшему разрешению нарушений кислотно-основного равновесия по сравнению с применением стандартной комплексной интенсивной терапии.
3. Включение СГ и ПВВГФ в комплексную интенсивную терапию способствовало значимому снижению показателей по шкале органной дисфункции SOFA и риска неблагоприятного исхода по шкале APACHE II.
4. Применение комбинированной ЭКД, на наш взгляд, патогенетически обоснованно и целесообразно вследствие двойного эффекта, оказываемого не только на выраженность эндогенной интоксикации, но и на контроль волемиического статуса при массивной инфузионной терапии у пациентов с тяжелым острым панкреатитом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Этическое утверждение.** Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ (протокол № 4 от 20.04.2020).

**Ethics approval.** This study was approved by the local Ethical Committee of Pirogov City Clinical Hospital No 1 (reference number: 4-20.04.2020).

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Декларация о наличии данных.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, находятся в открытом доступе в репозитории Figshare по адресу: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.22092932>

#### ORCID авторов:

Масолитин С.В. — 0000-0002-6809-6163

Проценко Д.Н. — 0000-0002-5166-3280

Тюрин И.Н. — 0000-0002-5696-1586

Ким Т.Г. — 0000-0003-0159-2493

Магомедов М.А. — 0000-0002-1972-7336

Гришина Л.А. — 0000-0002-4712-2414

**Data Availability Statement.** The data that support the findings of this study are openly available in repository Figshare at <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.22092932>

Гельфанд Е.Б. — 0000-0001-5531-1015

Игнатенко О.В. — 0000-0002-6353-2552

Быков А.О. — 0000-0001-5244-7769

Калинин Е.Ю. — 0000-0002-3403-4925

Яряян А.В. — 0000-0002-4685-7822

## Литература/ References

- [1] Pandol S.J., Saluja A.K., Imrie C.W., et al. Acute pancreatitis: bench to the bedside [published correction appears in *Gastroenterology*. 2007; 133(3): 1056]. *Gastroenterology*. 2007; 132(3): 1127–51. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.055
- [2] Garg P.K., Singh V.P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019; 156(7): 2008–23. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
- [3] Saluja A., Dudeja V., Dawra R., et al. Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019; 156(7): 1979–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.268
- [4] Jancsó Z., Sahin-Tóth M. Mutation That Promotes Activation of Trypsinogen Increases Severity of Secretagogue-Induced Pancreatitis in Mice. *Gastroenterology*. 2020; 158(4): 1083–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.020
- [5] Boxhoorn L., Voermans R.P., Bouwense S.A., et al. Acute pancreatitis [published correction appears in *Lancet*. 2021; 398(10312): 1686]. *Lancet*. 2020; 396(10252): 726–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6
- [6] Zhan X., Wan J., Zhang G., et al. Elevated intracellular trypsin exacerbates acute pancreatitis and chronic pancreatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019; 316(6): G816–G825. DOI: 10.1152/ajpgi.00004.2019
- [7] Barreto S.G., Habtezion A., Gukovskaya A., et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*. 2021; 70(1): 194–203. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322163
- [8] Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y., et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020; 158(1): 67–75.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064
- [9] Nietaranta A.J., Saluja A.K., Bhagat L., et al. Relationship between NF-kappaB and trypsinogen activation in rat pancreas after supramaximal caerulein stimulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 280(1): 388–95. DOI: 10.1006/bbrc.2000.4120
- [10] Alekhin S.A., Firsova T.I., Nazarenko D.P., et al. Effect of Anti-TNF $\alpha$  Therapy by Infliximab against Pancreatic Tissue Damage in Severe Acute Necrotizing Pancreatitis. *Arch Razi Inst*. 2021; 76(5): 1237–44. DOI: 10.22092/ari.2021.355845.1726
- [11] Goodchild G., Chouhan M., Johnson G.J. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol*. 2019; 10(3): 292–9. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101102
- [12] de-Madaria E., Banks P.A., Moya-Hoyo N., et al. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(6): 997–1002. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.10.017
- [13] Sun S., He L., Bai M., et al. High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study. *Ann Saudi Med*. 2015; 35(5): 352–8. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.352
- [14] Gong M., Pan H., Yang X., et al. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy Combined with Hemoperfusion Can Improve Early Recovery of Moderate and Severe Acute Pancreatitis, Especially in Patients with Acute Kidney Injury. *Blood Purif*. 2022; 1–11. DOI: 10.1159/000525230
- [15] Saotome T., Endo Y., Sasaki T., et al. A case of severe acute pancreatitis treated with CTR-001 direct hemoperfusion for cytokine apheresis. *Ther Apher Dial*. 2005; 9(4): 367–71. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2005.00299.x
- [16] Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б., Абдрасулов Р.Б. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита. *Общая реаниматология*. 2015; 11(3): 65–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74 [Ismailov E.L., Eralina S.N., Tekesbaev B.B., Abdrasulov R.B. Extracorporeal Detoxification

- Methods in the Treatment of Destructive Pancreatitis. General Reanimatology. 2015; 11(3): 65–74. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74 (In Russ)]
- [17] Jiang H.L., Xue W.J., Li D.Q., et al. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2005; 11(31): 4815–21. DOI: 10.3748/wjg.v11.i31.4815
- [18] Li Z., Wang G., Zhen G., et al. Effects of hemodialysis combined with hemoperfusion on severe acute pancreatitis. Turk J Gastroenterol. 2018; 29(2): 198–202. DOI: 10.5152/tjg.2018.17415
- [19] Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; 62(1): 102–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- [20] Bosslet G.T., Pope T.M., Rubinfeld G.D., et al. An Official ATS/AACN/ACCP/ESICM/SCCM Policy Statement: Responding to Requests for Potentially Inappropriate Treatments in Intensive Care Units. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191(11): 1318–30. DOI: 10.1164/rccm.201505-0924ST
- [21] Balthazar E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology. 2002; 223(3): 603–13. DOI: 10.1148/radiol.2233010680
- [22] Zuccari S., Damiani E., Domizi R., et al. Changes in Cytokines, Haemodynamics and Microcirculation in Patients with Sepsis/Septic Shock Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy and Blood Purification with CytoSorb. Blood Purif. 2020; 49(1–2): 107–13. DOI: 10.1159/000502540
- [23] Yadav S.C., Zhang B. Effect of Early Continuous Veno-Venous Haemofiltration in Severe Acute Pancreatitis for the Prevention of Local Pancreatic Complications. Gastroenterol Res Pract. 2022; 2022: 7575231. DOI: 10.1155/2022/7575231
- [24] Ronco C., Bellomo R., Homel P., et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet. 2000; 356(9223): 26–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2
- [25] Бажина Е.С., Никулин А.В., Хорoshiлов С.Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. Общая реаниматология. 2015; 11(5): 45–66. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-45-66 [Bazhina E.S., Nikulin A.V., Khoroshilov S.E. Extracorporeal Treatments for Abdominal Sepsis. General Reanimatology. 2015; 11(5): 45–66. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-45-66 (In Russ)]
- [26] Chen L.X., Demirjian S., Udani S.M., et al. Cytokine Clearances in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. Blood Purif. 2018; 46(4): 315–22. DOI: 10.1159/000492025
- [27] Abulimiti A., Husaiyin A., Sailai Y. Evaluation of HVHF for the treatment of severe acute pancreatitis accompanying MODS. Medicine (Baltimore). 2018; 97(1): e9417. DOI: 10.1097/MD.00000000000009417
- [28] Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Gressens B. Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. Contrib Nephrol. 2007; 156: 387–95. DOI: 10.1159/000102129
- [29] Ronco C., Ricci Z., Husain-Syed F. From Multiple Organ Support Therapy to Extracorporeal Organ Support in Critically Ill Patients. Blood Purif. 2019; 48(2): 99–105. DOI: 10.1159/000490694
- [30] Ranieri V.M., Brodie D., Vincent J.L. Extracorporeal Organ Support: From Technological Tool to Clinical Strategy Supporting Severe Organ Failure. JAMA. 2017; 318(12): 1105–6. DOI: 10.1001/jama.2017.10108
- [31] Vincent J.L. Introduction to Extracorporeal Multiple Organ Support. Blood Purif. 2019; 48(2): 97–8. DOI: 10.1159/000492380
- [32] Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C., et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315(20): 2190–9. DOI: 10.1001/jama.2016.5828
- [33] Ricci Z., Romagnoli S., Ronco C., et al. From Continuous Renal Replacement Therapies to Multiple Organ Support Therapy. Contrib Nephrol. 2018; 194: 155–69. DOI: 10.1159/000485634
- [34] Fuhrmann V., Perez Ruiz de Garibay A., Faltlhauser A., et al. Registry on extracorporeal multiple organ support with the advanced organ support (ADVOS) system: 2-year interim analysis. Medicine (Baltimore). 2021; 100(7): e24653. DOI: 10.1097/MD.00000000000024653
- [35] Karkar A., Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. Ann Intensive Care. 2020; 10(1): 32. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y
- [36] Ronco C., Bellomo R. Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). Int J Artif Organs. 2002; 25(8): 733–47. DOI: 10.1177/039139880202500801
- [37] Tattersall J.E., Ward R.A.; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28(3): 542–50. DOI: 10.1093/ndt/gfs530
- [38] STARRT-AKI Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. N Engl J Med. 2020; 383(3): 240–51. DOI: 10.1056/NEJMoa2000741
- [39] Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н. и др. Применение селективной гемоперфузии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022; 19(1): 58–66. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-58-66 [Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N., et al. The Use of Selective Hemoperfusion in Treatment of Toxic Rhabdomyolysis Complicated by Acute Kidney Injury. Messenger of Anesthesiology and resuscitation. 2022; 19(1): 58–66. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-58-66 (In Russ)]
- [40] Rasch S., Sancak S., Erber J., et al. Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: Results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. Artif Organs. 2022; 46(6): 1019–26. DOI: 10.1111/aor.14195
- [41] Huber W., Algül H., Lahmer T., et al. Pancreatitis cytosorbents (CytoSorb) inflammatory cytokine removal: A Prospective Study (PACIFIC). Medicine (Baltimore). 2019; 98(4): e13044. DOI: 10.1097/MD.00000000000013044