

В. Г. Вакульчик, В. К. Сергиенко

Объективизация критериев стратификации детей с аппендикулярным перитонитом к проведению операции селективной гемосорбции с использованием сорбента «Гемо-протеазсорб»

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь

Paediatric surgery.Ukraine.2021.4(73):44-52; doi 10.15574/PS.2021.73.44

For citation: Vakulchik VH, Serhiyenko VK. (2021). Objectification of the stratification criteria in children with appendicular peritonitis for the selective hemoperfusion using the hemosorbent «Hemo-proteazsorb». Paediatric Surgery.Ukraine. 4(73):44-52; doi 10.15574/PS.2021.73.44.

Лечение перитонита у детей остается одной из самых сложных и актуальных проблем современной хирургии и интенсивной терапии. Особое внимание уделяется терапии, направленной на удаление из организма медиаторов воспаления, токсичных субстанций и продуктов тканевого метаболизма. Гемосорбция (ГС) – метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на элиминации из крови пациента токсичных субстанций эндогенной или экзогенной природы путем экстракорпоральной перфузии цельной крови через специальный сорбент. Однако до настоящего времени отсутствуют четкие клинические и лабораторные критерии начала, продолжения и окончания использования операции ГС.

Цель – объективизировать критерии стратификации детей с аппендикулярным перитонитом к операции селективной ГС с использованием сорбента «Гемо-протеазсорб».

Материалы и методы. Ретроспективный анализ данных 60 пациентов с аппендикулярным перитонитом. Использован дискриминантный анализ.

Результаты. Разработаны критерии стратификации пациентов для проведения операции ГС с использованием различного комплекса клинических и лабораторных показателей.

Выводы. Предлагаемая методика позволяет стратифицировать пациентов с аппендикулярным перитонитом к проведению операции ГС. Использование данного метода позволяет контролировать результаты операции ГС и принимать решение о ее продолжении в комплексном лечении или о прекращении. Для использования методики в других лечебных учреждениях необходимы исследования с целью валидации полученных результатов с учетом конкретных возможностей данного лечебного учреждения, применяемых сорбентов, типа используемой аппаратуры.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют про отсутствие конфликта интересов.

Ключевые слова: острый аппендицит, перитонит, дети, экстракорпоральная гемокоррекция, гемосорбция.

Objectification of the stratification criteria in children with appendicular peritonitis for the selective hemoperfusion using the hemosorbent «Hemo-proteazsorb»

V. H. Vakulchik, V. K. Serhiyenko

Grodno State Medical University, Belarus

Peritonitis treatment in children remains one of the most complicated and urgent problem of modern surgery and intensive care. Particular attention is paid to therapy aimed to remove proinflammatory mediators and toxic substances. Hemoperfusion (HP) is a method based on elimination of toxic substances of an endogenous or exogenous nature from the patient's blood by extracorporeal perfusion of whole blood through a special sorbent. However, to date, there are no clear clinical and laboratory criteria for the initiation, prolongation or completion of the HP procedure.

Purpose – to objectify the stratification criteria in children with appendicular peritonitis for the selective HP using the hemosorbent «Hemo-proteazsorb».

Materials and methods. The retrospective analysis of data from 60 patients with appendicular peritonitis was provided. Discriminant analysis was used.

Results. Stratification criteria based on clinical and laboratory parameters of patients have been developed for HF procedure.

Conclusions. The proposed scheme allows to stratify patients with appendicular peritonitis for the HP procedure. It makes possible to control the results of HP manipulation and allows to make decision whether to continue or complete treatment using the HP. Considering different capabilities of medical institutions, we recommend using the proposed method after validation of the results in these institutions.

The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee.

The informed consent of the parents for the research was obtained.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: acute appendicitis, peritonitis, children, extracorporeal hemocorrection, hemoperfusion.

Об'єктивізація критеріїв стратифікації дітей з апендикулярним перитонітом до проведення операції селективної гемосорбції із застосуванням сорбенту «Гемо-протеазсорб»

В.Г. Вакульчик, В.К. Сергієнко

ЗО «Гродненський державний медичний університет», Білорусь

Лікування перитоніту в дітей залишається однією з найскладніших і актуальних проблем сучасної хірургії та інтенсивної терапії. Особлива увага приділяється терапії, спрямованій на видалення з організму медіаторів запалення, токсичних субстанцій і продуктів тканинного метаболізму. Гемосорбція (ГС) – метод екстракорпоральної гемокорекції, заснований на елімінації з крові пацієнта токсичних субстанцій ендогенної або екзогенної природи шляхом екстракорпоральної перфузії цільної крові через спеціальний сорбент. Проте дотепер немає чітких клінічних і лабораторних критеріїв початку, продовження та закінчення використання операції ГС.

Мета – об'єктивізувати критерії стратифікації дітей з апендикулярним перитонітом до операції селективної гемосорбції з використанням сорбенту «Гемо-протеазсорб».

Матеріали та методи. Ретроспективний аналіз даних 60 пацієнтів з апендикулярним перитонітом. Застосовано дискримінантний аналіз.

Результати. Розроблено критерії стратифікації пацієнтів для проведення операції ГС з використанням різного комплексу клінічних і лабораторних показників.

Висновки. Пропонована методика дає змогу стратифікувати пацієнтів з апендикулярним перитонітом до проведення операції ГС. Використання цього методу дозволяє контролювати результати операції ГС і приймати рішення про продовження її застосування в комплексному лікуванні або про припинення. Для використання методики в інших лікувальних закладах необхідні дослідження з метою валідації отриманих результатів з урахуванням конкретних можливостей цього лікувального закладу, застосовуваних сорбентів, типу використовуваної апаратури.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гострий апендицит, перитоніт, діти, екстракорпоральна гемокорекція, гемосорбція.

Введение

Несмотря на достижения научно-технического прогресса, лечение перитонита у детей остается одной из самых сложных и актуальных проблем современной хирургии и интенсивной терапии. Недостаточно решены вопросы мониторинга течения и тяжести патологического процесса, прогнозирования его развития, а также оценки эффективности используемых методов терапии. Изучение патогенеза перитонита с позиций системного воспалительного ответа (сепсиса) требует уточнения отдельных его сторон, касающихся механизмов развития заболевания и методов его коррекции. Кроме хирургического вмешательства и общепринятой консервативной терапии, большое значение имеет своевременная патогенетическая терапия, направленная на удаление из организма медиаторов воспаления, токсичных субстанций и продуктов тканевого метаболизма. Разрабатываются и внедряются в практику различные методы и комбинации экстракорпорального очищения крови в зависимости от особенностей клинического течения сепсиса, его вида и тяжести. Однако не все методы экстракорпоральной гемокоррекции до конца изучены применительно к той или иной критической ситуации, отсутствуют четкие клинические и лабораторные критерии начала, продолжения и окончания использования [17].

К методам экстракорпоральной гемокоррекции у детей с сепсисом, наиболее освещённых в мировой литературе, можно отнести методики заместительной почечной терапии: медленная непрерывная ультрафильтрация; гемодиализ; вено-венозная гемофильтрация с использованием сверхпроницаемых мембран; перитонеальный диализ и др. Кроме того, нередко в комплексную терапию сепсиса, особенно тяжелого, включают гемосорбцию [23]. В 2000 г. Claudio Ronco указал на важность и целесообразность применения гемосорбентов при сепсисе [18]. Гемосорбция является одним из основных способов коррекции дисрегуляторного ответа организма на инфекцию. Это метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на элиминации из крови пациента токсичных субстанций эндогенной или экзогенной природы путем экстракорпоральной перфузии цельной крови через специальный сорбент [1]. К абсолютным противопоказаниям относятся терминальное состояние, продолжающееся внутреннее или внешнее кровотечение, нестабильная гемодинамика (клинические признаки шока с низким артериальным давлением), а к относительным – гипопропротеинемия и/или гипоальбуминемия, выраженная анемия и/или тромбоцитопения, гипокоагуляция, гипофибриногенемия, дефицит факторов свертывания, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта с признаками кровоте-

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

чивости. Что касается показаний, то в инструкциях по применению гемосорбентов перечислены в основном только нозологические формы заболеваний без указания конкретных клинических и лабораторных данных, оценивающих тяжесть состояния.

В мировой клинической практике на современном этапе применяются следующие селективные гемосорбенты: картридж с иммобилизованным полимиксином В («Тогаумухин», Япония), картридж «LPS Adsorber» («Altco Medical AB», Швеция), «MATISSE-Fresenius system» («Fresenius SE», Германия) и гемоперфузионный картридж «CytoSorb» («CytoSorbents, Monmouth Junction», США) [25]. В патогенезе сепсиса значимая роль принадлежит бактериальному эндотоксину (липополисахариду – LPS), который составляет до 75% внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Одним из наиболее широко используемых методов удаления эндотоксина является гемоперфузия с полимиксином В, адсорбированным на полистироловой мембране (PMX-F). В Японии с 1994 г. выполнены более 100 000 процедур PMX-F и подтверждена его эффективность в лечении сепсиса с полиорганной недостаточностью, однако результаты последних клинических испытаний не показывают убедительных результатов влияния PMX-F на смертность [7,8,13,16]. Многочисленные рандомизированные клинические испытания (EUPHAS, EUPHRATES, ABDOMIX), сравнивающие адсорбцию полимиксина В со стандартным лечением, дали противоречивые результаты, предполагая, что положительный эффект PMX-F может быть только в определенных подгруппах пациентов, где уровень активности эндотоксина изначально выше [2,3,9,14]. В Швеции разработан селективный гемосорбент, в котором сорбция LPS осуществляется посредством связывания его с синтетическим пептидом НАЕ 27 с высокой аффинностью к эндотоксину. Экспериментальные и клинические работы по исследованию эффективности применения данного гемосорбента при сепсисе показали достоверное снижение концентрации в крови липополисахарида, медиаторов воспаления и улучшение показателей гемодинамики и, прежде всего, сердечного выброса [12,21,22]. Технология «CytoSorb» («CytoSorbents, Monmouth Junction», США) представляет собой гемоперфузионный картридж, заполненный высокопористыми биосовместимыми гранулами, которые могут адсорбировать про- и противовоспалительные медиаторы в диапазоне 5–60 кДа [5]. Цель системы «CytoSorb» состоит в том, чтобы уменьшить количество цитокинов до оптимального уровня, когда они больше не токсичны, и при этом сохранить иммунную систему нетронутой [4]. Эксперименты *in vitro* показали скорость удаления цитокинов более 90–95% за 120 ми-

нут [11]. Она способна удалять не только цитокины широкого спектра действия, но и миоглобин, билирубин, желчные кислоты, патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs) и молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями (DAMP) [15]. Однако на данном этапе клинические исследования остаются скудными и часто ограничиваются сериями случаев, в которых сообщаются обнадеживающие результаты по гемодинамическим показателям и уровням лактата в крови [6,10]. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании D. Schadler и соавторы сравнили стандартное лечение септического шока с гемоперфузией с помощью системы «CytoSorb» (применяли 6 часов в день в течение 7 дней) и не обнаружили какого-либо снижения уровня интерлейкина 6 в плазме с течением времени, несмотря на значительное удаление его во время сеансов [20].

Одним из пионеров в разработке сорбентов является Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р. Е. Кавецкого НАН Украины. Для получения положительного эффекта у пациентов с перитонитом рекомендуется гемосорбент гранулированный делигандизирующий (ГСГД) и колонка СКН-2К. Это синтетический углеродный гемосорбент третьего поколения, сочетающий обычные свойства высокопористых активированных углей со способностью эффективно удалять белок-связанные вещества и токсины. Использование ГСГД позволяет получить качественно новые терапевтические эффекты, связанные с глубокой очисткой белков и клеточных мембран крови. Особенно результативен при лечении отравлений белок-связанными ядами, печеночной недостаточности, тяжелых эндогенных интоксикаций [19].

В ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» совместно с ОДО «Фармавит» (Беларусь) разработан ряд биоспецифических гемосорбентов: «Гемо-протеазосорб», «ЛПС-гемо» и «Анти-IGE-гемо». Белорусскими исследователями доказана эффективность отечественного селективного гемосорбента «Овосорб» в лечении тяжелых панкреатитов, перитонитов и ожоговой болезни у взрослых пациентов, в результате адсорбции из крови протеаз, провоспалительных цитокинов, выброс в кровь которых повышается в сотни раз при данных патологических процессах [24].

Цель исследования – объективизировать критерии стратификации детей с аппендикулярным перитонитом к операции селективной гемосорбции через сорбент «Гемо-протеазосорб».

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клиничко-лабораторных данных 60 пациентов, находившихся на ле-

чений в отделении анестезиологии и реанимации (ОАиР) УЗ «Гродненской областной детской клинической больницы» (ГОДКБ), после оперативного вмешательства по поводу аппендикулярного перитонита. В основную (I) группу вошло 30 детей, которым в составе комплексной консервативной терапии выполнена операция селективной гемосорбции с применением сорбента «Гемо-протеазсорб». Группу сравнения (II) составили 30 пациентов, которым в послеоперационном периоде проведено комплексное консервативное лечение согласно клиническому протоколу диагностики и лечения детей общехирургического профиля. Все пациенты поступали в стационар с клиникой острого аппендицита с длительностью заболевания 48,0 (24,0; 72,0) часов. Медиана длительности заболевания ($p=0,438$) и время от момента поступления в стационар до операции ($p=0,26$) в обеих группах достоверно не отличались. Хирургическое лечение заключалось в удалении деструктивно измененного червеобразного отростка, санации и дренировании брюшной полости. По гендерному признаку дети распределились следующим образом: мальчики – 35 (58,0%; 95% ДИ: 45,5–70,5), девочки – 25 (42,0%; 95% ДИ: 29,5–54,5). Медианное значение возраста составило 7,5 (4; 12) года. Достоверных различий по возрасту ($p=0,539$), весу ($p=0,662$), полу ($p=0,27$) в группах не было. Медианное значение койко-дня в реанимационном отделении для I группы составило 4,0 (3,0; 5,0) суток против 4,5 (3,0; 6,0) суток во II группе, а медиана общего койко-дня – 14,0 (11,0; 18,0) суток против 15,0 (12,0; 20,0) суток. Обследованные группы были сопоставимы по характеру патологии и тяжести состояния.

У всех пациентов при поступлении в ОАиР зарегистрированы следующие клинические признаки – частота дыхания, частота сердечных сокращений, температура тела, среднее артериальное давление, центральное венозное давление и диурез. Тяжесть состояния каждого пациента в динамике оценена шкалой pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score). Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов выполнен с помощью анализатора «XP-300» («Sysmex Corporation», Япония). Количественное определение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови выполнено методом иммунотурбидиметрии на анализаторах «BS-200» («Mindray», Китай), «AU-480» («Beckman coulter», США). Определение количественной концентрации прокальцитонина в сыворотке и плазме крови проведено при помощи автоматической иммуноферментной системы «miniVIDAS» («VIDAS B.R. A.H. M. S PCT, bioMerieux S.A.», Франция). Уровень фибриногена изучен при помощи коагулометри-

ческого анализатора «ACL 10000» («Instrumentation Laboratory», США). Содержание пресепсина (human sCD14st, «Wuhan Fine Biotch Co., Ltd», Китай), интерлейкина 6 (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) в плазме измерено при помощи иммуноферментного анализатора «Sunrise» («Tescan Austria GmbH», Австрия). Статистическая обработка данных: дискриминантный анализ, метод – минимизация лямбды Уилкса с помощью программы статистической обработки материала «STATISTICA 10.0».

Исследование проведено в соответствии со стандартами биоэтики, одобрено этическим комитетом учреждения согласно принципам Хельсинской декларации. У каждого законного представителя ребенка получено информированное согласие на проведение гемосорбции и забор крови с последующим использованием полученных медицинских данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Показанием к проведению операции гемосорбции у детей с аппендикулярным перитонитом было решение консилиума специалистов на основании анализа комплекса клинических и лабораторных данных пациентов с применением рандомизации путем использования программы генератора случайных чисел. Операция проведена не ранее 12 часов после завершения оперативного вмешательства по поводу основного заболевания при условии тщательного хирургического гемостаза, отсутствии патологических изменений в гемостазиограмме и несанированных гнойных очагов. Для объективизации показаний к операции гемосорбции проанализированы следующие показатели: шкала pSOFA, температура тела (фиксировалась максимальная температура за период от момента завершения оперативного вмешательства до консилиума), число лейкоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов (в относительном и абсолютном значениях), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (в относительном и абсолютном значениях), концентрация СРБ, прокальцитонина, фибриногена и уровень лактата. Все показатели определены перед принятием решения о проведении гемосорбции.

На первом этапе были включены все показатели. В таблице 1 представлены объединенные внутригрупповые корреляции между дискриминирующими переменными и стандартизованными каноническими дискриминантными функциями, а также дискриминантные функции Фишера. Переменные упорядочены по абсолютной величине. Значение лямбды Уилкса составило 0,666 ($P=0,017$).

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

Таблиця 1

Объединенные внутригрупповые корреляции между дискриминирующими переменными и стандартизованными каноническими дискриминантными функциями

Показатель	Корреляция	Функция I	Функция II
Шкала рSOFA, 1-е сутки	-0,622	-1,048	-1,762
Температура тела максимальная	0,524	124,067	125,316
Количество нейтрофилов (абс.)	0,504	47,574	47,604
Число лейкоцитов	0,463	7,822	7,841
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (абс.)	0,442	26,001	25,372
Содержание нейтрофилов (%)	0,430	-0,612	-0,613
Прокальцитонин	-0,113	-0,027	-0,023
Фибриноген	-0,107	0,111	0,113
Лактат	0,053	-9,034	-9,146
СРБ	-0,052	0,273	0,289
Константа		-2614,368	-2659,446

Таблиця 2

Результаты первичной стратификации пациентов к проведению операции гемосорбции

Стратификация	Группа	Результаты стратификации	
		гемосорбция показана, абс. (%)	гемосорбция не показана, абс. (%)
Первичная классификация	I группа, n=30	22 (73,3)	8 (26,7)
	II группа, n=30	6 (20,0)	24 (80,0)
Перекрестная проверка	I группа, n=30	16 (53,3)	14 (46,7)
	II группа, n=30	9 (30,0)	21 (70,0)

Результаты первичной стратификации пациентов к проведению операции гемосорбции представлены в таблице 2.

Как следует из данных таблицы 1, 76,7% исходных наблюдений классифицированы правильно. При перекрестной проверке получено, что 61,7% сгруппированных наблюдений классифицированы правильно.

При дальнейшем анализе результатов первичной стратификации (оценивался вклад каждого показателя в минимизацию ламбды Уилкса, таблица 1) выявлено, что такие показатели, как лактат, СРБ, фибриноген и прокальцитонин, не вносят существенного вклада в классификацию, поэтому были исключены из дальнейшего анализа. Так как нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (относительные и абсолютные значения) зависит от числа лейкоцитов и нейтрофилов, он также был исключен из дальнейшего исследования.

На втором этапе анализа использованы следующие критерии: рSOFA, температура тела, число лейкоцитов, количество нейтрофилов (абсолютные значения). Анализ проведен по вышеописанной методике. Рассчитаны линейные дискриминантные функции классификации Фишера. Полученные данные представлены в таблицах 3 и 4.

Данные таблицы 4 показывают, что 78,3% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы

правильно. Так, из 30 пациентов I группы 23 (76,7%; 95% ДИ: 61,6–91,8) ребенка были квалифицированы как подлежащие проведению гемосорбции. Среди 30 детей II группы, по результатам анализа, 24 (80,0%; 95% ДИ: 65,7–94,3) пациентам гемосорбция не показана. При перекрестной проверке эти результаты были подтверждены. На рисунке 1 представлены результаты стратификации и их соответствие группам пациентов.

Таким образом, в результате проведенного анализа получены уравнения для стратификации пациентов, страдающих аппендикулярным перитонитом, к проведению гемосорбции в послеоперационном периоде.

Показатель I = Показатели шкалы рSOFA × (-4,154) + Температура × 115,584 + Число лейкоцитов × 5,846 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) × 0,089 – константа (2143,415).

Показатель II = Показатели шкалы рSOFA × (-4,803) + Температура × 116,834 + Число лейкоцитов × 5,589 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) × 0,085 – константа (2188,466). Пациент стратифицируется в группу, где рассчитанное значение показателя больше.

На третьем этапе исследования, с целью более адекватной оценки тяжести состояния пациентов и коррекции проводимой терапии, в комплекс обследования включены дополнительные критерии: интерлейкин 6 и sCD14-ST (пресепсин). Данные био-

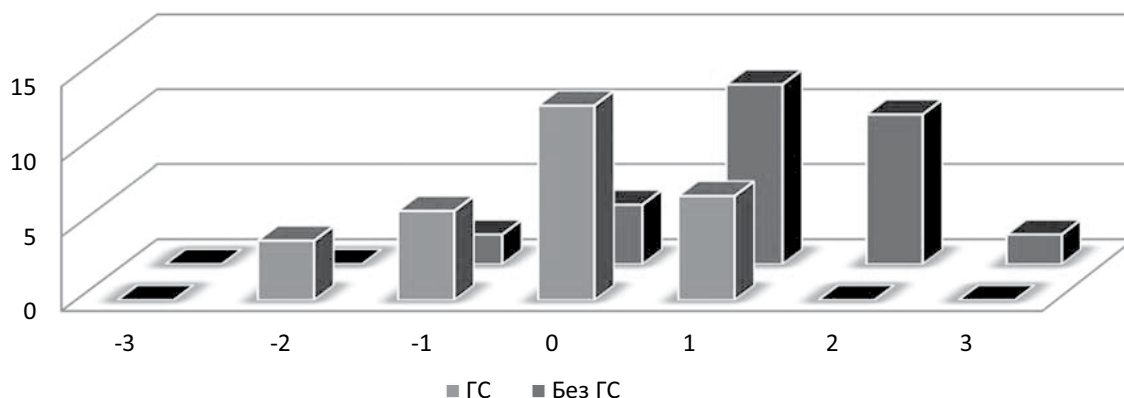


Рис. 1. Стратифікація пацієнтів к проведенню операції гемосорбції и соответствие группам пацієнтів

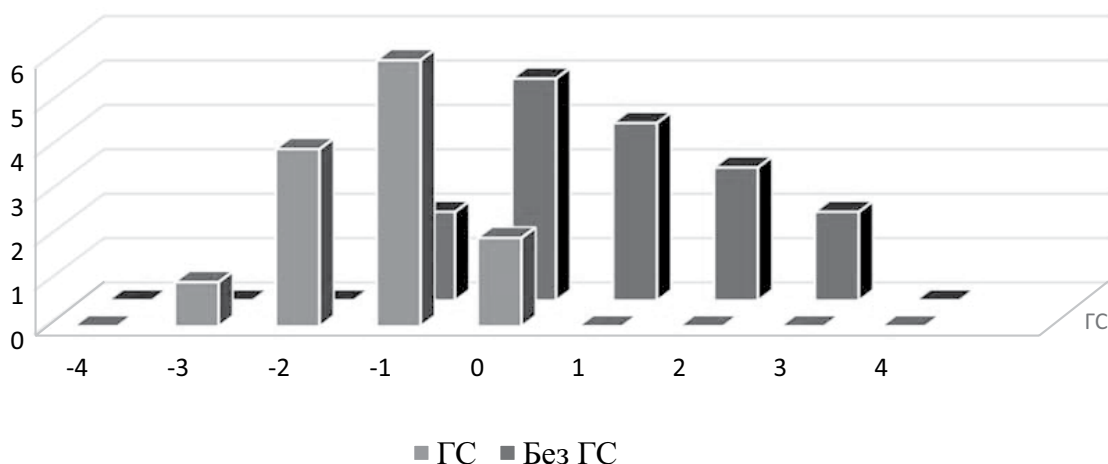


Рис. 2. Соответствия результатов стратификации к проведенню операции гемосорбції группам пацієнтів

маркеры ассоциированы с бактериальной инфекцией, что позволяет использовать их в качестве важнейших критериев для оценки тяжести состояния и контроля проводимой терапии. В данный анализ включены данные 29 детей. Использован вариант дискриминантного анализа с пошаговым включением, метод – минимизация лямбды Уилкса. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таким образом (табл. 5), 96,6% (95% ДИ: 90,0–100,0) исходных наблюдений классифицированы правильно. Перекрестная проверка подтвердила правильность классификации в 86,2% (95% ДИ: 73,6–98,7) наблюдений. Лямбда Уилкса составила 0,307 ($P < 0,0001$). Рисунок 2 иллюстрирует соответствия результатов стратификации группам пацієнтів.

В результате анализа выявлено, что из изученных 12 показателей, характеризующих тяжесть патологического процесса, для стратификации пацієнтів с целью объективизации показаний к проведению гемосорбции необходимы следующие четыре показателя:

шкала pSOFA, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (относительное значение), концентрация интерлейкина 6 и пресепсина. Разработаны следующие критерии стратификации пацієнтів для проведения операции гемосорбции:

Критерий А = показатели шкалы pSOFA $\times 2,861$ – НЛИ $\times 0,083$ – интерлейкин 6 $\times 0,012$ + пресепсин $\times 0,687$ – константа (8,352).

Критерий Б = показатели шкалы pSOFA $\times 1,044$ + НЛИ $\times 0,181$ + интерлейкин 6 $\times 0,015$ + пресепсин $\times 0,168$ – константа (4,371). Пациент стратифицируется в ту группу, где результат критерия больше.

Клинический пример №1

Ребёнок К. в возрасте 2 лет вместе с мамой обратились в приёмный покой УЗ «ГОДКБ» с жалобами на боль в животе, повышение температуры тела до 39,0°C, однократную рвоту, жидкий стул. Выставлен диагноз «Острый аппендицит?». После предоперационной подготовки выполнено оперативное вмешательство: лапа-

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

Таблиця 3

Линейные дискриминантные функции классификации Фишера

Показатель	I группа	II группа
Шкала pSOFA, 1-е сутки	-4,154	-4,803
Температура тела, 1-е сутки	115,584	116,834
Лейкоциты, 1-е сутки	5,846	5,589
Нейтрофилы, 1-е сутки	-0,089	-0,085
Константа	-2143,415	-2188,466

Таблиця 4

Результаты стратификации к проведению операции гемосорбции в группах пациентов

Стратификация	Группа	Результаты стратификации	
		гемосорбция показана, абс. (%)	гемосорбция не показана, абс. (%)
Первичная классификация	I группа, n=30	23 (76,7)	7 (23,3)
	II группа, n=30	6 (20,0)	24 (80,0)
Перекрестная проверка	I группа, n=30	23 (76,7)	7 (23,3)
	II группа, n=30	6 (20,0)	24 (80,0)

роскопическая аппендэктомия, лаваж и дренирование брюшной полости длительностью 100 минут. Диагноз после операции – «Острый гангренозно-перфоративный аппендицит. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Сепсис». Переведен в ОАиР. В послеоперационном периоде проведено комплексное консервативное лечение согласно клиническому протоколу диагностики и лечения детей общехирургического профиля. Через 22 часа после операции и стабилизации состояния выставлены показания для проведения гемосорбции на основании полученного уравнения для стратификации пациентов, страдающих перитонитом:

Показатель I = Показатели шкалы pSOFA (5) × (-4,154) + Температура (38,0) × 115,584 + Число лейкоцитов (8,81) × 5,846 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) (634,32) × 0,089 – константа (2143,415) = -20,77 + 4392,192 + 51,50326 – 56,45448 – 2143,415 = 2223,05578.

Показатель II = Показатели шкалы pSOFA (5) × (-4,803) + Температура (38,0) × 116,834 + Число лейкоцитов (8,81) × 5,589 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) (634,32) × 0,085 – константа (2188,466) = -24,015 + 4439,692 + 49,23909 – 53,9172 – 2188,466 = 2222,53289.

Полученное значение показателя I (0,52289) свидетельствует, что пациенту показана операция гемосорбции, что и было выполнено. Через 24 часа после проведения первого сеанса гемосорбции было решено применить предлагаемую методику в качестве критерия повторного применения операции гемосорбции:

Показатель I = Показатели шкалы pSOFA (5) × (-4,154) + Температура (38,0) × 115,584 + Число лейкоцитов (10,53) × 5,846 – Число нейтрофилов

(абсолютные значения) (747,63) × 0,089 – константа (2143,415) = -20,77 + 4392,192 + 61,55838 – 66,53907 – 2143,415 = 2223,02631.

Показатель II = Показатели шкалы pSOFA (5) × (-4,803) + Температура (38,0) × 116,834 + Число лейкоцитов (10,53) × 5,589 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) (747,63) × 0,085 – константа (2188,466) = -24,015 + 4439,692 + 58,85217 – 63,54855 – 2188,466 = 2222,51462.

Учитывая положительное значение «0,51169» полученное в результате применения данного уравнения, проведена повторная процедура гемосорбции. На 3-и сутки после оперативного вмешательства решено применить данное уравнение в качестве возможного критерия отмены выполнения гемосорбции:

Показатель I = Показатели шкалы pSOFA (3) × (-4,154) + Температура (37,5) × 115,584 + Число лейкоцитов (12,7) × 5,846 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) (901,7) × 0,089 – константа (2143,415) = -12,462 + 4334,4 + 74,2442 – 80,2513 – 2143,415 = 2172,5159.

Показатель II = Показатели шкалы pSOFA (3) × (-4,803) + Температура (37,5) × 116,834 + Число лейкоцитов (12,7) × 5,589 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) (901,7) × 0,085 – константа (2188,466) = -14,409 + 4381,275 + 70,9803 – 76,6445 – 2188,466 = 2172,7358.

В результате получено отрицательное значение «-0,2199», что позволило не выполнять операцию гемосорбции и продолжить лечение согласно клиническим протоколам МЗ РБ. Ребёнок на 14-е сутки выписан домой с выздоровлением.

Таблиця 5

Результаты соответствия стратификации к проведению операции гемосорбции группам пациентов

Стратификация	Группа	Результаты стратификации	
		гемосорбция показана, абс. (%)	гемосорбция не показана, абс. (%)
Первичная классификация	I группа, n=13	13 (100,0)	0 (0,0)
	II группа, n=16	1 (6,3)	15 (93,8)
Перекрестная проверка	I группа, n=13	11 (84,6)	2 (15,4)
	II группа, n=16	2 (12,5)	14 (87,5)

Клинический пример №2

Ребёнок М. 6 лет доставлен в приёмный покой УЗ «ГОДКБ» с жалобами на боли в животе постоянного характера, рвоту до 10 раз, жидкий стул 2 раза, повышение температуры тела до 37°C. Выставлен диагноз «Острый аппендицит? Перекрут правого яичника? Острый гастроэнтерит средней степени тяжести». Госпитализирован в хирургическое отделение. После предоперационной подготовки выполнена операция: лапароскопическая аппендэктомия, лаваж и дренирование брюшной полости, длительностью 95 минут. Диагноз после операции – «Острый гангренозный перфоративный аппендицит. Разлитой фибринозно-гноной перитонит». Переведен в ОАиР. В послеоперационном периоде проведено комплексное консервативное лечение согласно клиническому протоколу диагностики и лечения детей общехирургического профиля. Через 28 часов для решения вопроса о проведении гемосорбции выполнено тестирование по разработанной методике:

Показатель I = Показатели шкалы pSOFA (4) × (-4,154) + Температура (37,5) × 115,584 + Число лейкоцитов (14,7) × 5,846 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) (1337,7) × 0,089 – константа (2143,415) = -16,616 + 4334,4 + 85,9362 – 119,0553 – 2143,415 = 2141,2499.

Показатель II = Показатели шкалы pSOFA (4) × (-4,803) + Температура (37,5) × 116,834 + Число лейкоцитов (14,7) × 5,589 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) (1337,7) × 0,085 – константа (2188,466) = -19,212 + 4381,275 + 82,1583 – 113,7045 – 2188,466 = 2142,0508.

В результате получено значение «-0,8009», что позволило отказаться от гемосорбции с последующим тестированием через 24 часа.

Показатель I = Показатели шкалы pSOFA (3) × (-4,154) + Температура (37,5) × 115,584 + Число лейкоцитов (11,4) × 5,846 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) (946,2,7) × 0,089 – константа (2143,415) = 2137,8388.

Показатель II = Показатели шкалы pSOFA (3) × (-4,803) + Температура (37,5) × 116,834 + Число лейко-

цитов (11,4) × 5,589 – Число нейтрофилов (абсолютные значения) (946,2) × 0,085 – константа (2188,466) = 2138,3208.

Полученное значение уравнения (-0,482) подтвердило правильность решения об отказе от гемосорбции.

Таким образом, показана возможность объективизации показаний к выполнению гемосорбции в комплексном лечении больных аппендикулярным перитонитом. При условии возможности определения концентрации интерлейкина 6 и пресепсина целесообразно определять показания к гемосорбции согласно критериям А и Б с учетом клинических данных и отсутствия противопоказаний.

При невозможности определения концентрации интерлейкина 6 и пресепсина целесообразна стратификация пациентов в соответствии с показателями I и II.

Выводы

Предлагаемая методика позволяет стратифицировать пациентов с аппендикулярным перитонитом к проведению гемосорбции.

Использование данного метода позволяет контролировать результаты гемосорбции и принимать решение о продолжении ее использования в комплексном лечении или о ее прекращении.

Перспективы дальнейших исследований

Предлагаемый метод стратификации пациентов с аппендикулярным перитонитом основан на опыте работы отделения ОАиР УЗ «ГОДКБ». Для использования методики в других лечебных учреждениях необходимы исследования с целью валидации полученных результатов с учетом конкретных возможностей данного лечебного учреждения, применяемых сорбентов, типа используемой аппаратуры.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References/Литература

1. Afanaseva OI, Voinov VA, Gol'dfarb YS. (2016). Ekstrakorporal'naya gemokorrekcija: terminologiya, yazykovye sootvetstviya. Nekommercheskoe partnerstvo «Natsionalnoe obschestvo spetsialistov v oblasti gemafereza i ekstrakorporalnoy

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

- gemokorreksii». Moskva. Sankt-Peterburg. IMZH-SPB: 36. [Афанасьева ОИ, Воинов ВА, Гольдфарб ЮС. (2016). Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. Некоммерческое партнерство «Национальное общество специалистов в области гемфереза и экстракорпоральной гемокоррекции». Москва. Санкт-Петербург. ИМЖ-СПБ: 36].
- Chang T, Tu YK, Lee CT, Chao A, Huang CH, Wang MJ et al. (2017). Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Mortality in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Systemic Review, Meta-Analysis Update, and Disease Severity Subgroup Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 45 (8): e858–64. doi: 10.1097/CCM.0000000000002362.
 - Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R et al. (2009). Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 301: 2445–2452. doi:10.1001/jama.2009.856.
 - CytoSorb. (2021). The adsorber. URL: <https://cytosorb-therapy.com/en/the-adsorber/>.
 - Gruda MC, Ruggeberg KG, O’Sullivan P, Guliashvili T, Scheirer AR, Golobish TD et al. (2018). Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb sorbent porous polymer beads. *PLoS One.* 13 (1): e0191676. doi: 10.1371/journal.pone.0191676.
 - Houschyar KS, Pyles MN, Rein S, Nietzsche I, Duschler D, Maan ZN et al. (2017). Continuous hemoadsorption with a cytokine adsorber during sepsis – a review of the literature. *Int J Artif Organs.* 40 (5): 205–211. doi: 10.5301/ijao.5000591.
 - Kase Y, Obata T, Okamoto Y, Iwai K, Saito K, Yokoyama K, Takinami M, Tanifuji Y. (2008). Removal of 2 arachidonylglycerol by direct hemoperfusion therapy with polymyxin B immobilized fibers benefits patients with septic shock. *Ther. Apher.* 12 (5): 374–380. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.17449987.2008.00612.x>. PMID: 18937720.
 - Khilnani P, Deopujari S, Carcillo J. (2008). Recent advances in sepsis and septic shock. *Indian J Pediatr.* 75: 821. URL: <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0154-y>.
 - Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. (2018). Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 44 (12): 2205–2212. doi: 10.1007/s00134-018-5463-7.
 - Kogelmann K, Jarczак D, Scheller M, Drüner M. (2017). Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care.* 21 (1): 74. doi: 10.1186/s13054-017-1662-9.
 - Malard B, Lambert C, Kellum JA. (2018). In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp.* 6 (1): 12. doi: 10.1186/s40635-018-0177-2.
 - Milliken I, Fitzpatrick M, Subramaniam R. (2006). Single-port laparoscopic insertion of peritoneal dialysis catheters in children. *J Pediatr Urol.* 2 (4): 308–311. doi: 10.1016/j.jpuro.2005.10.012.
 - Payen D. (2019). Haemoperfusion with polymyxin B membrane: recent results for an old debate. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 38 (1): 3–4. doi: 10.1016/j.accpm.2018.12.010.
 - Payen DM, Guillhot J, Launey Y et al. (2015). Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 41: 975–984. doi:10.1007/s00134-015-3751-z.
 - Poli EC, Rimmelé T, Schneider AG. (2019). Hemoadsorption with CytoSorb. *Intensive Care Med.* 45 (2): 236–239. doi: 10.1007/s00134-018-5464-6.
 - Reinhart K, Meier-Hellmann A. (2005). Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected Gram-negative sepsis. *Crit Care Med.* 33 (2): 461–462. doi: 10.1097/01.CCM.0000132902.54925.B5.
 - Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 43 (3): 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
 - Ronco C, Brendolan A, Dan M et al. (2000). Adsorption in sepsis. *Kidney Int. Suppl.* 76: 148–155. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07619.x.
 - Sarnackaya VV, Snezhkova EA, Maslenny VN, Sidorenko AS, YUshko LA. (2014). Kratkoe nastavlenie po sovremennoj taktike primeneniya gemosorbcionnogo metoda v klinicheskoy praktike. Institut eksperimental’noj patologii, onkologii i radiobiologii im. R. E. Kaveckogo NAN Ukrainy: 29. [Сарнацкая ВВ, Снежкова ЕА, Маслenny ВН, Сидоренко АС, Юшко ЛА. (2014). Краткое наставление по современной тактике применения гемосорбционного метода в клинической практике. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины: 29]. URL: <https://dializ.ru/dializ/doc/hemosorbition-book-web.pdf>.
 - Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N et al. (2017). The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 12 (10): e0187015. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187015>.
 - Shoji H. (2007). Extracorporeal Endotoxin Removal for the Treatment of Sepsis: Endotoxin Adsorption Cartridge (Toraymyxin). *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 1: 108–114. doi: 10.1046/j.1526-0968.2003.00005.x.
 - Yaroustovsky MB, Gelfand B, Popov Z, Abramyan M, Nazarova E, Yakovleva I, Popov DA, Plyushtch M. (2008). Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis. *Crit Care.* 12 (2): 178. doi:10.1186/CC6676.
 - Yarustovskij MB. (2008). Sovremennye metody ekstrakorporal’noj terapii v kompleksnom lechenii sepsisa. *Intensivnaya terapiya.* 17 (1): 3–6. [Ярустовский МБ. (2008). Современные методы экстракорпоральной терапии в комплексном лечении сепсиса. Интенсивная терапия. 17 (1): 3–6].
 - Yakubcevic RE, Spas VV, Shapel IA, Kuznecov OE. (2008). Vozmozhnosti eliminacii vospalitel’nyh mediatorov pri sepsise s pomoshch’yu sorbicionnyh metodov detoksikacii. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* Moskva: Meditsina. 6: 55–57. [Якубцевич РЭ, Спас ВВ, Шапель ИА, Кузнецов ОЕ. (2008). Возможности элиминации воспалительных медиаторов при сепсисе с помощью сорбционных методов детоксикации. Анестезиология и реаниматология. Москва: Медицина. 6: 55–57].
 - Zhang L, Feng Y, Fu P. (2021). Blood purification for sepsis: an overview. *Precision Clinical Medicine.* 4 (1): 45–55. URL: <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbab005>.

Відомості про авторів:

Вакулчик Віктор Георгійович – к.мед.н., доц., доц. каф. дитячої хірургії УО «Гродненський державний медичний університет». Адреса: Республіка Білорусь, м. Гродно, вул. Горького, 80; тел. + 375 152 79 62 14, <https://orcid.org/0000-0001-8378-6026>.

Сергієнко Володимир Костянтинівич – ст. викладач каф. анестезіології-реаніматології УО «Гродненський державний медичний університет». Адреса: Республіка Білорусь, м. Гродно, вул. Горького, 80; тел. + 375 152 79 62 14, <https://orcid.org/0000-0001-7646-0183>.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2021 р., прийнята до друку 8.12.2021 р.