



## РЕЗУЛЬТАТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТИПРОТЕИНАЗНОГО ГЕМОСОРБЕНТА НА ДИНАМИКУ ОСНОВНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ПЕРИТОНИТА

В. К. Сергиенко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Введение.* Распространенный перитонит относится к тяжелой форме абдоминальной инфекции, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию бактериальной природы в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции. Уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, пресепсина и цитокинового статуса в плазме крови играют важную роль в оценке тяжести состояния пациента. Оценивая динамику данных показателей, можно судить о тяжести патологии и адекватности интенсивной терапии.

*Цель исследования.* Изучить влияние антипротеиназного гемосорбента «Гемо-протеазсорб» на динамику основных маркеров воспаления в комплексной интенсивной терапии детей с распространенным перитонитом.

*Материал и методы.* Проведено проспективное рандомизированное исследование 60 детей с распространенным перитонитом. В I группу включены 30 пациентов, которым была выполнена гемосорбция через сорбент «Гемо-протеазсорб». Во II группу – 30 пациентов, которым проводилось традиционное лечение. Группы были сопоставимы по характеру патологии и тяжести состояния пациентов.

*Результаты.* После проведения гемосорбции установлено достоверное снижение основных маркеров воспаления: С-реактивный белок снизился с 83,7 (72,2; 131,3) до 12,9 (10,0; 22,0) ( $p=0,0003$ ) мг/л, уровень прокальцитонина нормализовался с 4,65 (2,1; 7,4) до 0,21 (0,07; 0,4) ( $p=0,00002$ ) нг/мл, уровень пресепсина уменьшился с 5,7 (2,5; 8,8) до 0,4 (0,3; 0,8) ( $p=0,25$ ) нг/мл, уровень ИЛ-6 снизился с 25,3 (6,0; 68,8) до 4,6 (0,9; 8,3) ( $p=0,000001$ ) пг/мл. При сравнении во второй группе изучаемые показатели менялись в значительной степени медленнее.

*Выводы.* Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о снижении выраженности воспалительного процесса, об уменьшении риска возникновения сепсиса в группе пациентов, которым была выполнена гемосорбция, и тем самым доказывают эффективность применения данного метода.

**Ключевые слова:** дети, перитонит, абдоминальный сепсис, прокальцитонин, С-реактивный белок, фибриноген, sCD14, пресепсин, фактор некроза опухолей-альфа, интерлейкин-1, -4, -6, -10, гемосорбция.

*Для цитирования:* Сергиенко, В. К. Результаты воздействия антипротеиназного гемосорбента на динамику основных маркеров воспаления у детей с тяжелыми формами перитонита / В. К. Сергиенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 6. С. 616-623. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-616-623>.

### Введение

Распространенный перитонит относится к тяжелой форме абдоминальной инфекции, в результате которой при генерализации воспаления происходит транслокация бактерий из кишечника в кровотоки с последующим развитием тяжелого септического состояния. Патогенные бактерии обнаруживают на своей поверхности специфические компоненты, известные как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen associated molecular patterns – PAMP), такие как эндотоксин грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, липотейхоевая кислота, липопептиды, флагеллин, маннан и другие. Во время инфекции PAMP идентифицируются паттерн(образ)-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors – PRR), экспрессируемыми на поверхности иммунных клеток [1]. Сигнал от данных рецепторов активирует лейкоциты, индуцирует синтез как про- так и противовоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. Массивное высвобождение цитокинов в кровь описывается в мировой литературе как «цитокиновый шторм», в резуль-

тате чего развивается полиорганная недостаточность, которая сопровождается высокой летальностью [2, 3]. Однако не установлено, является ли выброс цитокинов при сепсисе результатом повышенной их продукции или снижением их естественной элиминации [4].

Ведущая роль в иммунном ответе организма на микробные агенты и их токсины, безусловно, принадлежит системе врожденного (неспецифического) иммунитета, направленного на распознавание высококонсервативных антигенных структур. Ответ врожденной иммунной системы необходим не только для уничтожения патогена, но и для запуска специфического адаптивного иммунного ответа с участием Т- и В-лимфоцитов [5]. Паттерн-распознающие рецепторы для липополисахарида относятся к I классу трансмембранных белков и известны как Toll-подобные рецепторы. Полная активация TLR4 происходит после соединения эндотоксина с липополисахарид-связывающим белком и взаимодействия данного комплекса с CD14-рецептором и дополнительным белком MD2 (фактор миелоидной дифференцировки 2 типа). После чего через систему протеинов MyD88, TIRAP и IRAC, образующих сигнальный комплекс с

митогенактивирующей протеиновой киназой, активируется транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и запускается транскрипция ранних провоспалительных генов, кодирующих синтез ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . Существуют и другие белки-адапторы, участвующие в проведении внутриклеточного сигнала при активации иных Toll-подобных рецепторов, – Tram, Trif. [6, 7, 8]. Фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, связываясь с участками ДНК, активирует гены-мишени, что приводит к выработке ранних (первичных) провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [9], а также противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста. Чрезмерная продукция ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  стимулирует высвобождение мононуклеарными фагоцитами и иммунокомпетентными клетками вторичных провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, факторов активации тромбоцитов, тромбоксанов, простагландинов, компонентов системы комплемента и оксида азота, являющегося главным медиатором вазодилатации. При попадании в кровоток провоспалительные медиаторы связываются через свои рецепторы с иммунокомпетентными клетками, активируя и усиливая неспецифический иммунный ответ. Противовоспалительные цитокины выступают здесь в роли антагонистов провоспалительных цитокинов. В результате наступает дисбаланс между воспалительным и противовоспалительным ответом, который клинически совпадает с сепсисом и септическим шоком. Далее утрачивается регуляция ответа организма на тяжелую инфекцию и происходит массивное, избыточное выделение клетками провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , утяжеляя таким образом течение заболевания. ФНО- $\alpha$  действует синергически с ИЛ-1 $\beta$ , при их совместном влиянии имеет место развитие гипотензии или шока. Чрезмерная продукция данных цитокинов весьма опасна за счет запуска таких патологических процессов, как диффузное капиллярное повреждение, активация процессов коагуляции и снижение фибринолиза, приводящих к развитию ДВС-синдрома, гипоксии тканей с последующей органной дисфункцией [4]. Понимание этого сложного механизма привело к разработке стратегии лечения, направленной на восстановление сбалансированного иммунного ответа путем удаления медиаторов воспаления. В настоящее время активно и успешно разрабатываются и внедряются в практику разные методы антицитокиновой адсорбции. Конечно, еще не все методы экстракорпоральной гемокоррекции до конца изучены применительно к той или иной критической ситуации, однако совершенно ясно, что проведение экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе с точки зрения доказательной медицины – не напрасная трата времени, а эффективное направление в лечении септических пациентов [8, 9].

**Цель исследования** – изучить влияние антипротеиназного гемосорбента «Гемо-протеаз-

сорб» на динамику основных маркеров воспаления в комплексной интенсивной терапии детей с распространенным перитонитом.

### **Материал и методы**

Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование у 60 пациентов детского возраста, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации Гродненской областной детской клинической больницы, после оперативного вмешательства по поводу аппендикулярного перитонита. При помощи программы-генератора случайных чисел сформированы 2 группы. Группу сравнения (II) составили 30 пациентов, которым в послеоперационном периоде проводили комплексное консервативное лечение согласно клиническому протоколу диагностики и лечения детей общехирургического профиля. В основную (I) группу вошли 30 детей, которым в составе комплексной консервативной терапии выполнена процедура селективной гемосорбции с применением сорбента «Гемо-протеазсорб». Исследование проводилось в соответствии со стандартами биоэтики, одобрено этическим комитетом учреждения и соответствует принципам Хельсинкской декларации. От каждого законного представителя ребенка получено информированное согласие на проведение гемосорбции и забора крови с последующим использованием полученных медицинских данных.

Количественное определение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови выполнялось методом иммунотурбидиметрии на анализаторах BS-200 («Mindray», Китай), AU-480 («Beckman coulter», США). Определение количественной концентрации прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке и плазме крови производили при помощи автоматической иммуноферментной системы miniVIDAS (VIDAS B.R.A.H.M.S PCT, «bioMerieux S.A.», Франция) на основе иммуноферментного флуоресцентного анализа. Уровень фибриногена изучали при помощи коагулометрического анализатора ACL 10000 (Instrumentation Laboratory, США). Содержание human sCD14 («Elabscience Biotechnology Co., Ltd», США), пресепсина (human sCD14st, «Wuhan Fine Biotch Co., Ltd», Китай) провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ЗАО «Вектор-Бест», Россия), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ЗАО «Вектор-Бест», Россия) в плазме измерялось при помощи иммуноферментного анализатора Sunrise («Tecan Austria GmbH», Австрия).

Исследование в I и во II группах проводилось в три этапа: I этап – после оперативного вмешательства в пределах 12 часов (исходные данные), II этап – через 24 часа, III этап – через 48 часов. Процедуру селективной гемосорбции осуществляли в среднем через 12 (8,0; 24,0) часов после оперативного вмешательства. Статистическая обработка данных проводилась с применением программы статистической обработки материала STATISTICA 10.0. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использованы ко-

личественные тесты: Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Используются методы непараметрической статистики в связи с ненормальным распределением признаков. Статистическую значимость различий для независимых выборок определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, а для зависимых групп применяли парный критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . При попарных сравнениях использовалась поправка Холма-Бонферрони [10]. Количественные переменные выражены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей: Me (L; U); Me (25%; 75%). Проведены расчеты относительного риска, снижения относительного риска, снижения абсолютного риска, числа пациентов, которых надо лечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход, рассчитывалось отношение шансов для определенного исхода. Доверительный интервал рассчитывался для 95% вероятности.

### **Результаты и обсуждение**

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 различались. 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% ДИ 45,5-70,5), девочки 25 (42,0% ДИ 29,5-54,5). Медианное значение возраста составило 7,5 (4; 12) лет. Достоверных различий по возрасту ( $p=0,539$ ), весу ( $p=0,662$ ), полу ( $p=0,27$ ) в группах не получено. 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, 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.

### **Исследование С-реактивного белка, прокальцитонина, фибриногена**

Один из простых и общедоступных методов контроля эндотоксемии – определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови. Прогрессивное увеличение концентрации СРБ связано с активностью воспалительного процесса и степенью повреждения тканей. Его увеличение более 40 мг/л говорит о наличии тяжелой бактериальной инфекции. Концентрация СРБ достаточно хорошо отражает динамику воспалительного процесса. Уровень ПКТ  $>2$  нг/мл свидетельствует о развитии тяжелого воспалительного ответа и высоком риске развития сепсиса на фоне бактериальной инфекции. Кроме того, доказано, что его уровень коррелирует со степенью выраженности и тяжестью микробной инвазии [11, 12]. Динамика СРБ, ПКТ, фибриногена в исследуемых группах представлена в таблице 1.

При анализе исходных данных уровень СРБ в I группе составил 83,7 (72,2; 131,3) мг/л против 117,5 (52,6; 150) мг/л во II, но при этом значение ПКТ достоверно ( $p=0,012$ ) выше было в I группе 4,65 (2,1; 7,4) нг/мл, чем во II – 1,8 (0,3; 6,6) нг/мл. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии связи между этими показателями.

При изучении показателя СРБ в динамике установлено, что в I группе уже через 3 ч после применения ГС отмечено достоверное ( $p=0,004$ ) снижение на 12% до 69,4 (62,5; 88,1) мг/л, через 24 ч данный показатель снизился от исходного на 18% ( $p=0,039$ ) и составил 61,2 (28,7; 78,1) мг/л, через 48 ч уменьшился еще в 6,5 раза ( $p=0,0003$ ) – до 12,9 (10,0; 22,0) мг/л. В группе без ГС данный показатель оставался на высоких цифрах и только через 48 ч отмечено его незначительное снижение ( $p=0,77$ ) до 99,8 (51,0; 139,6) мг/л.

После проведения ГС установлена положительная динамика в отношении показателя ПКТ: через 3 ч его уровень уменьшился в 2 раза от исходного и составил 2,4 (1,2; 4,8) нг/мл, а через 48 ч отмечена нормализация данного показателя – 0,21 (0,07; 0,4) нг/мл. Снижение ПКТ после гемосорбции было статистически значимым ( $p=0,00002$ ). Во II группе наблюдалось минимальное снижение уровня ПКТ – с 1,8 (0,3; 6,6) нг/мл до 1,5 (0,4; 4,0) нг/мл в течение 48 ч, что говорит о слабом положительном ответе на проводимую терапию.

Концентрация фибриногена в двух группах была незначительно выше нормы: в I – 5,8 (4,9; 6,7) г/л, во II – 5,4 (4,4; 6,7) г/л, и при дальнейшем исследовании через 24 (I гр. – 6,0 (5,0; 7,0) г/л, II гр. – 6,1 (4,8; 6,6) г/л.) и 48 ч (I гр. – 5,8 (4,6; 7,2) г/л, II гр. – 6,6 (5,6; 7,1) г/л.) достоверных различий ( $p > 0,05$ ) между группами не получено.

### **Исследование sCD14, CD14ST**

CD14 представляет собой гликозил-фосфатидилинозитол-связанный белок, экспрессированный на поверхности клеток миелоидного ряда, особенно макрофагах, компонент комплекса CD14-TLR4-MD2, распознающего липополисахарид. После связывания с эндотоксинами происходит активация неспецифического иммунитета и провоспалительного ответа. Далее mCD14 отщепляется от макрофагов и в растворимой форме (sCD14) выходит в циркуляцию. При активации фагоцитоза лизосомальные протеиназы расщепляют sCD14 с образованием фрагмента sCD14-ST, который и получил название пресепсин. Данный биомаркер ассоциирован только с бактериальной инфекцией, что дает возможность использовать его в качестве важнейшего критерия для оценки тяжести состояния и контроля проводимой терапии [13, 14].

Медианная концентрация биомаркера sCD14-ST до проведения гемосорбции в основной группе составила 5,7 (2,5; 8,8) нг/мл, при норме 0-0,2 нг/мл и была в 4 раза выше, чем во II группе – 1,5 (0,4; 3,7) нг/мл. Исходный уровень пресепсина в крови напрямую коррелирует со степенью тяжести состояния пациентов в двух группах. Согласно шкале pSOFA, тяжесть

**Таблица 1.** – Динамика СРБ, ПКТ, фибриногена в исследуемых группах**Table 1.** – Dynamics of CRP, PCT, fibrinogen in the studied groups

Показатели	СРБ (мг/л)	ПКТ (нг/мл)	Фибриноген (г/л)
I группа с ГС, n=30			
исходные данные	83,7 (72,2; 131,3)	4,65 (2,1; 7,4)	5,8 (4,9; 6,7)
после ГС ч/з 3 часа	69,4 (62,5; 88,1)	2,4 (1,25; 5,1)	5,5 (5,1; 7,0)
p	<b>0,004</b>	<b>0,0003</b>	0,59
ч/з 24 часа	61,2 (28,7; 78,1)	2,4 (1,2; 4,8)	6,0 (5,0; 7,0)
p <sub>1</sub>	<b>0,039</b>	<b>0,0008</b>	0,21
ч/з 48 часов	12,9 (10,0; 22,0)	0,21 (0,07; 0,4)	5,8 (4,6; 7,2)
p <sub>2</sub>	<b>0,0003</b>	<b>0,00002</b>	0,25
II группа с ГС, n=30			
исходные данные	117,5 (52,6; 150)	1,8 (0,3; 6,6)	5,4 (4,4; 6,7)
ч/з 24 часа	111,0 (54,0; 137,0)	1,5 (0,5; 3,7)	6,1 (4,8; 6,6)
p <sub>1</sub>	1,0	0,69	0,79
ч/з 48 часов	99,8 (51,0; 139,6)	1,5 (0,4; 4,0)	6,6 (5,6; 7,1)
p <sub>2</sub>	1,0	<b>0,01</b>	0,48
p <sub>3</sub>	0,77	<b>0,012</b>	1,0
p <sub>4</sub>	0,26	0,48	0,37
p <sub>5</sub>	<b>0,02</b>	0,39	0,79
p <sub>6</sub>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,003</b>	0,16

\*p – достоверность различий в сравнении до и после ГС; p<sub>1</sub> – достоверность различий в сравнении с исходными данными и через 24 ч; p<sub>2</sub> – достоверность различий в сравнении с исходными данными и через 48 ч; p<sub>3</sub> – достоверность различий в исходных данных между группами; p<sub>4</sub> – достоверность различий в сравнении I группы после ГС с исходными данными II группы; p<sub>5</sub> – достоверность различий в сравнении между группами через 24 ч; p<sub>6</sub> – достоверность различий в сравнении между группами через 48 ч

состояния пациентов в основной группе была достоверно (p=0,003) выше, чем во II группе (I гр. – 4,5 (3,0; 6,0) балла против 3,0 (3,0; 4,0) балла во II гр.). В результате проведения гемосорбции в основной группе уровень пресепсина снизился в 1,5 раза от исходного и составил 3,7 (1,9; 5,0) нг/мл, а через 48 ч отмечено его дальнейшее статистически значимое (p=0,009) снижение до 0,4 (0,3; 0,8) нг/мл. Наблюдалось также достоверное снижение суммы баллов по шкале pSOFA – с 4,5 (3,0; 6,0) до 0,5 (0; 2,0), p<0,001, в течение 48 ч, что свидетельствует об уменьшении полиорганной дисфункции и улучшении состояния. В группе без гемосорбции на всех этапах исследования не наблюдалось статистически значимого снижения уровня пресепсина (I этап – 1,5 (0,4; 3,7) нг/мл, II этап – 1,0 (0,5; 2,1) нг/мл, III этап – 1,0 (0,4; 1,9) нг/мл, тяжесть состояния по шкале pSOFA практически не изменилась и составила 3,0 (1,0; 3,0) балла [15].

Концентрация sCD14 в двух группах была в пределах нормы: в I – 26,8 (25,3; 28,5) нг/мл, во II – 29,6 (26,3; 31,7) нг/мл, и при дальнейшем исследовании через 24 (I гр. – 27,5 (25,6; 28,7) нг/мл, II гр. – 30,9 (29,8; 32,8) нг/мл.) и 48 ч (I гр. – 27,4 (26,3; 28,9) нг/мл, II гр. – 30,7(29,4; 32,6) нг/мл) данный показатель оставался практически без изменения, достоверных различий (p>0,05) между группами не получено.

### Исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов

Цитокины – это система низкомолекулярных белков организма, в нормальных условиях их продукция незначительна, они регулируют взаимодействие клеток друг с другом и выполняют иммуномодулирующую функцию. Повреждающее действие провоспалительных интерлейкинов в значительной степени нейтрализуется противовоспалительными и в их продукции сохраняется равновесие. При генерализации воспаления происходит их избыточное высвобождение из клетки в кровотоке с нарушением регулирующей функции иммунной системы, что приводит к нарушению баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в пользу провоспалительных. В связи с этим медиаторы воспаления из факторов, защищающих организм, становятся повреждающими.

В таблице 2 приведены результаты измерения концентрации цитокинов в сыворотке крови у пациентов двух групп. При исследовании показателей цитокинового статуса в первые сутки после оперативного вмешательства у всех детей отмечено одинаковое повышение уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β (в I гр. – 3,3 (1,3; 4,7) пг/мл, во II гр. – 3,3 (1,3; 4,7) пг/мл); уровня ИЛ-6 (в I гр. – 25,3 (6,0; 68,8) пг/мл, во II гр. – 38,0 (13,9; 73,9) пг/мл); уровня ФНО-альфа (в I гр. – 1,9 (1,0; 16,0) пг/мл, во II гр. – 1,5 (1,9; 10,1) пг/мл). Избыточное производство этих цитокинов без соответствующей терапии приводит к неспособности контролировать инфекцию. При этом уровень противовоспалительных цитокинов вырос незначительно: уровень ИЛ-10 в I гр. составил 15,1 (6,9; 30,4) пг/мл, во II гр. – 15,0 (9,4; 25,5) пг/мл. Отмечено также минимальное повышение уровня ИЛ-4 как в I – 0,8 (0,1; 2,0) пг/мл, так и во II группах – 0,8 (0,1; 2,1) пг/мл.

Анализируя динамику цитокинового статуса на II и III этапах исследования, в I группе после применения ГС отмечено достоверное снижение таких показателей, как ИЛ-6 до 8,8 (2,0; 37,3) пг/мл, (p=0,0005) с последующим снижением на вторые сутки до 4,6 (0,9; 8,3) (p=0,000001) пг/мл. ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии синдрома «высвобождения цитокинов» благодаря своим плейотропным свойствам. Помимо сильного провоспалительного действия, он индуцирует выработку различных белков острой фазы, таких как С-реактивный белок, антитрипсин, фибриноген и компоненты комплемента, запускающие воспалительные реакции и активирующие

систему свертывания с запуском ДВС-синдрома, поэтому его нормализация крайне важна. Далее установлено, что после проведения ГС уровень ИЛ-1 $\beta$  не изменился (II этап – 3,7 (1,3; 5,2) пг/мл, III этап – 3,6 (1,3; 4,7)), а уровень ФНО-альфа, наоборот, увеличился до (II этап – 3,7 (1,4; 15,3)) пг/мл и на III этапе был на прежнем уровне – 3,1 (0,9; 17,4) пг/мл). Данные показатели не имели достоверного уменьшения в сравнении с исходным этапом, что указывало на отсутствие должной элиминации данных метаболитов с помощью гемосорбции. При этом уровень ИЛ-10 снизился до 11,5 (5,8; 28,0) пг/мл, ( $p=0,06$ ) и через 48 ч составил 6,7 (4,5; 9,5) пг/мл,  $p=0,001$ . Что касается уровня ИЛ-4, после ГС данный показатель снизился до 0,5 (0,1; 2,2) пг/мл, а через 48 ч вернулся к исходным значениям – 0,8 (0,1; 2,2) пг/мл. Продолжая анализ полученных данных во II группе, при проведении традиционного лечения перитонита можно констатировать лишь медленное снижение таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 только через 48 ч от начала лечения, а уровень ФНО-альфа и ИЛ-1 $\beta$  через 48 ч, наоборот, вырос по сравнению с I этапом. Данные представлены в таблице 2. Учитывая, что статистическая достоверность не является синонимом клинической значимости результатов исследования, проведен анализ влияния ГС на основные клинические и лабораторные показатели, характеризующие

**Таблица 2.** – Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах

**Table 2.** – Dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the study groups

Показатели	Провоспалительные цитокины			Противовоспалительные цитокины	
	ФНО-альфа (пг/мл)	ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)
Среднее значение, условно здоровых	<0,5 пг/мл	<1,6 пг/мл	2,0-12 пг/мл	<0,2 пг/мл	<5,0 пг/мл
I группа с ГС, n=30					
исходные данные	1,9 (1,0; 16,0)	3,3 (1,3; 4,7)	25,3 (6,0; 68,8)	0,8 (0,1; 2,0)	15,1 (6,9; 30,4)
ч/з 24 часа	3,7 (1,4; 15,3)	3,7 (1,3; 5,2)	8,8 (2,0; 37,3)	0,5 (0,1; 2,2)	11,5 (5,8; 28,0)
p <sub>1</sub>	0,85	0,78	<b>0,0005</b>	0,26	0,06
ч/з 48 часов	3,1 (0,9; 17,4)	3,6 (1,3; 4,7)	4,6 (0,9; 8,3)	0,8 (0,1; 2,2)	6,7 (4,5; 9,5)
p <sub>2</sub>	0,85	1,0	<b>&lt;0,001</b>	0,13	<b>&lt;0,001</b>
II группа без ГС, n=30					
исходные данные	1,5 (1,9; 10,1)	3,3 (1,3; 4,7)	38,0 (13,9; 73,9)	0,8 (0,1; 2,1)	15,0 (9,4; 25,5)
ч/з 24 часа	1,7 (0,9; 12,4)	3,7 (1,2; 5,2)	19,2 (3,0; 39,5)	0,3 (0,1; 1,5)	9,4 (4,9; 14,4)
p <sub>1</sub>	0,55	0,85	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>
ч/з 48 часов	1,9 (0,9; 12,4)	3,6 (1,2; 4,7)	5,5 (1,8; 9,2)	0,2 (0,1; 1,4)	6,1 (3,2; 8,7)
p <sub>2</sub>	0,85	1,0	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>	<b>&lt;0,001</b>
p <sub>3</sub>	0,76	0,99	0,46	0,95	0,84
p <sub>4</sub>	0,41	0,98	0,39	0,39	0,22
p <sub>5</sub>	0,57	0,95	0,51	0,44	0,24

\*p<sub>1</sub> – достоверность различий в сравнении с исходными данными и через 24 ч; p<sub>2</sub> – достоверность различий в сравнении с исходными данными и через 48 ч; p<sub>3</sub> – достоверность различий в исходных данных между группами; p<sub>4</sub> – достоверность различий в сравнении между группами через 24 ч; p<sub>5</sub> – достоверность различий в сравнении между группами через 48 ч

**Таблица 3.** – Данные оценки эффективности использования гемосорбции на сорбенте «Гемо-протеазсорб» через 48 ч

**Table 3.** – Evaluation data for the effectiveness of the use of hemosorption on the "Hemoproteazsorb" sorbent after 48 hours

Критерии клинической эффективности	Время наблюдения через 48 часов					
	Шкала pSOFA	Лейкоциты	СРБ	ПКТ	Пресепсин	ИЛ-6
Риск события в контрольной группе	90 %	76,7 %	81,5 %	50 %	64,7%	50%
Риск события в группе вмешательства	43,3%	16,6 %	30,7 %	35,2 %	7%	36,7%
Относительный риск	0,48	0,21	0,37	0,7	0,11	0,73
Снижение абсолютного риска	46,7% ДИ 28,8-64,5	60 % ДИ 47,6-72,4	50,7 % ДИ 37,2-64,2	14,7 % ДИ 1,8-27,6	57,0% ДИ 39,3-74,7	13,3% ДИ 4,7-22,0
Снижение относительного риска	51,9 %	78,2 %	62,2 %	29,4 %	88%	26,7%
Число пациентов, которых необходимо лечить	2 (2,14) ДИ 1,5-3,5	2 (1,67) ДИ 1,4-2,1	2 (1,97) ДИ 1,6-2,7	7 (6,8) ДИ 3,6-55,2	2 (1,8) ДИ 1,3-2,5	8 (7,5) ДИ 4,5-21,2
Отношение шансов для определенного исхода	11,8	16,4	9,9	1,8	22	1,7

ющие тяжесть состояния пациента. В качестве критериев эффективности лечения использовали следующие показатели: шкала рSOFA, лейкоциты, СРБ, ПКТ, пресепсин, интерлейкин-6. В таблице 3 представлены данные о клинической эффективности использования гемосорбции на сорбенте «Гемо-протеазсорб» в лечении тяжелых форм перитонита.

Представленные в таблице 3 данные показывают, что применение процедуры ГС в комплексном лечении тяжелых форм перитонита оказывает значительное положительное влияние на течение воспалительного процесса. Так, через 48 ч после проведения ГС значение относительного риска развития негативных изменений со стороны всех выбранных показателей составило меньше 1,0. Полученные данные указывают на благоприятный исход от проводимого вмешательства. Снижение процентного значения абсолютного и относительного риска в среднем на 60% со стороны шкалы рSOFA, лейкоцитов, СРБ и пресепсина указывает на то, что при использовании гемосорбции у двух пациентов можно избежать отрицательных последствий у одного ребенка. Если же принимать во внимание только ПКТ и ИЛ-6, то в данном случае число пациентов, которых необходимо лечить, увеличится в среднем до семи. При терапии стандартными методами отрицательная динамика будет наблюдаться примерно в 15 раз чаще, чем при использовании ГС.

### **Выводы**

1. Решающим значением в интенсивной терапии тяжелой абдоминальной инфекции является

своевременность и обоснованность начала экстракорпоральных процедур. Максимального эффекта можно достичь, если экстракорпоральная гемокоррекция выполняется в ранние сроки появления клинической и лабораторной манифестации синдрома «высвобождения цитокинов».

2. Раннее применение гемосорбции в комплексном лечении распространенного перитонита у детей позволяет нивелировать дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, что способствует благоприятному разрешению процесса и дает реальную возможность улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

3. Операция гемосорбции оказывает значительное положительное влияние на течение воспалительного процесса, что подтверждается достоверным снижением уровня маркеров (СРБ и ПКТ).

4. Высокий послеоперационный уровень пресепсина свидетельствует о манифестации сепсиса и является одним из маркеров установления показаний для начала проведения гемосорбции. В результате исследования установлено статистически значимое снижение уровня пресепсина в группе пациентов, которым была выполнена гемосорбция, что свидетельствует о снижении выраженности воспалительного процесса и об уменьшении риска возникновения сепсиса.

5. Не получено достоверных данных о влиянии гемосорбции на содержание sCD14 и фибриногена у обследованных пациентов.

### **Литература**

- Kieser, K. J. Multi-receptor detection of individual bacterial products by the innate immune system / K. J. Kieser, J. C. Kagan // *Nat Rev Immunol.* – 2017. – Vol. 17, № 6. – P. 376-390. – doi: 10.1038/nri.2017.25.
- Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children / S. L. Weiss [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, suppl. 1. – P. 10-67. – doi: 10.1007/s00134-019-05878-6.
- Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181-1247. – doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- Якубцевич, Р. Э. Гемокоррекция и экстракорпоральное очищение крови в элиминации токсических метаболитов при сепсисе и критических состояниях, связанных с дисрегуляцией метаболических процессов: монография / Р. Э. Якубцевич. – Гродно: ГрГМУ, 2017. – 207 с.
- Beutler, B. A. TLRs and innate immunity / B. A. Beutler // *Blood.* – 2009. – Vol. 113, № 7. – P. 1399-1407. – doi: 10.1182/blood-2008-07-019307.
- Lin, H. Y. Why we need to revise the definition and diagnostic criteria for sepsis / H. Y. Lin // *Chin J Traumatol.* – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 249-250 – doi: 10.1016/j.cjtee.2015.11.009.
- Hotchkiss R. S. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach / R. S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Lancet Infect Dis.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 260-268. – doi: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
- Moriyama, K. Targeting Cytokines, Pathogen-Associated Molecular Patterns, and Damage-Associated Molecular Patterns in Sepsis via Blood Purification / K. Moriyama, O. Nishida // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8882. – doi: 10.3390/ijms22168882.
- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304-377. – doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Hommel, G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test / G. Hommel // *Biometrika.* – 1988. – Vol. 75, № 2. – P. 383-386. – doi: 10.1093/biomet/75.2.383
- Вельков, В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин / В. В. Вельков. – Москва: ДИАКОН, 2017. – 117 с.
- Логинава, О. П. Прокальцитонин: применение в практике / О. П. Логинава, Н. И. Шевченко. – Гомель: ГУ «РНЦ РМиЭЧ», 2018. – 49 с.
- Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome / T. Shozushima [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 764-769. – doi: 10.1007/s10156-011-0254-x.

14. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) in Emergency Patients with Early Sepsis Using the New Assay PATHFAST Presepsin [Electronic resource] / E. Spanuth [et al.] // 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine IFCC-WorldLab, Berlin, 15-19 may 2011. – Berlin : EuroMedLab, 2011. – Mode of access: <https://clck.ru/ZGQUW>. – Date of access: 10.12.2021.
15. Результаты воздействия антипротеиназного гемосорбента на динамику клинико-лабораторных показателей у детей с распространённым перитонитом / В. К. Сергиенко [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 410-417. – doi: 10.25298/2221- 8785-2021-19-4-410-417.

### References

1. Kieser KJ, Kagan JC. Multi-receptor detection of individual bacterial products by the innate immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(6):376-390. doi: 10.1038/nri.2017.25.
2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, Nadel S, Schlapbach LJ, Tasker RC, Argent AC, Brierley J, Carcillo J, Carroll ED, Carroll CL, Cheifetz IM, Choong K, Cies JJ, Cruz AT, De Luca D, Deep A, Faust SN, De Oliveira CF, Hall MW, Ishimine P, Javouhey E. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020;46(Suppl 1):10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
4. Yakubtsevich RE. Gemokorrekcija i ekstrakorporalnoe ochishchenije krovi v eliminacii toksicheskikh metabolitov pri sepsise i kriticheskikh sostojanijah, svjazannyh s disreguljaciej metabolicheskikh processov. Grodno: GrGMU; 2017. 207 p. (Russian).
5. Beutler BA. TLRs and innate immunity. *Blood.* 2009;113(7):1399-407. doi: 10.1182/blood-2008-07-019307.
6. Lin HY. Why we need to revise the definition and diagnostic criteria for sepsis. *Chin J Traumatol.* 2015;18(5):249-50. doi: 10.1016/j.cjtee.2015.11.009.
7. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260-8. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
8. Moriyama K, Nishida O. Targeting Cytokines, Pathogen-Associated Molecular Patterns, and Damage-Associated Molecular Patterns in Sepsis via Blood Purification. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8882. doi: 10.3390/ijms22168882.
9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinhan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
10. Hommel G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test. *Biometrika.* 1988;75(2):383-386. doi: 10.1093/biomet/75.2.383
11. Velkov VV. Kompleksnaja laboratornaja diagnostika sistemnyh infekcij i sepsisa: S-reaktivnyj belok, prokalcitonin, presepsin. Moskva: DIAKON; 2017. 117 p. (Russian).
12. Loginova OP, Shevchenko NI. Prokalcitonin: primenenie v praktike. Gomel: GU “NPC RMiJeCh”; 2018. 49 p. (Russian).
13. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17(6):764-9. doi: 10.1007/s10156-011-0254-x.
14. Spanuth E, Wilhelm J, Loppnow H, Ebel H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) in Emergency Patients with Early Sepsis Using the New Assay PATHFAST Presepsin [Internet]. In: *21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine IFCC-WorldLab; 2011 May 15-19; Berlin.* Berlin: EuroMedLab; 2011. Available from: <https://clck.ru/ZGQUW>
15. Serhiyenka UK, Yakubtsevich RE, Vakulchik VG, Kazhina VA, Klochko AI, Amelchenko NV, Semenchuk YV. Rezultaty vozdeystvija antiproteinaznogo gemosorbenta na dinamiku kliniko-laboratornyh pokazatelej u detej s rasprostranjonnym peritonitom [Results of the impact of antiproteinase hemosorbent on the dynamics of clinical and laboratory indicators in children with generalized peritonitis]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2021;19(4):410-417. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-410-417>. (Russian).

# RESULTS OF THE IMPACT OF ANTIPROTEINASE HEMOSORBENT ON THE DYNAMICS OF THE MAIN MARKERS OF INFLAMMATION IN CHILDREN WITH SEVERE FORMS OF PERITONITIS

U. K. Serhiyenka

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Background.* Generalized peritonitis refers to a severe form of abdominal infection, which is based on the body's reaction in the form of generalized inflammation to infection of a bacterial nature in combination with acute signs of organ dysfunction. The levels of C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and cytokine status in blood plasma play an important role in determining the severity of the patient's condition. Assessing the dynamics of these indicators, it is possible to judge the severity of the pathology and the adequacy of intensive care.

The aim of the study was to study the effect of the antiproteinase hemosorbent "Hemo-proteazsorb" on the dynamics of the main markers of inflammation in the complex intensive care of children with generalized peritonitis.

*Material and methods.* A prospective randomized study of 60 children with generalized peritonitis was conducted. Group I included 30 patients who underwent hemosorption through the sorbent "Hemo-proteazsorb". Group II included 30 patients who underwent traditional treatment. The examined groups were comparable by the nature of the pathology and severity of the condition.

*Results.* After hemoperfusion, a significant decrease in the main markers of inflammation was found: C-reactive protein decreased from 83.7 (72.2; 131.3) to 12.9 (10.0; 22.0) ( $p=0.0003$ ) mg/l, procalcitonin level normalized from 4.65 (2.1; 7.4) to 0.21 (0.07; 0.4) ( $p=0.00002$ ) ng/ml, presepsin level decreased from 5.7 (2.5; 8.8) to 0.4 (0.3; 0.8) ( $p=0.25$ ) ng/ml, the level of IL-6 decreased from 25.3 (6.0; 68.8) to 4.6 (0.9; 8.3) ( $p=0.000001$ ) pg/ml. When compared in the second group, the studied indicators changed much more slowly.

*Conclusions.* The data obtained as a result of the study indicate a decrease in the severity of the inflammatory process, a decrease in the risk of sepsis in the group of patients who underwent hemosorption, and thereby prove the effectiveness of this method.

**Keywords:** children, peritonitis, abdominal sepsis, procalcitonin, C-reactive protein, fibrinogen, sCD14, presepsin, tumor necrosis factor alpha, interleukin -1, -4, -6, -10; hemosorption.

**For citation:** Serhiyenka UK. Results of the impact of antiproteinase hemosorbent on the dynamics of the main markers of inflammation in children with severe forms of peritonitis. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(6):616-623. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-616-623>.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares that there is no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.  
**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

Сергиенко Владимир Константинович / Serhiyenka Uladzimir, e-mail: bobvovis@yandex.ru, ORCID:0000-0001-7646-0183

Поступила / Received: 07.10.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.11.2021