

Применение экстракорпоральных методов гемокоррекции у пациентов с абдоминальным сепсисом

О.В. Никитина , С.И. Рей, Я.В. Забродская, В.И. Авфуков, А.Г. Лебедев, П.А. Ярцев, Г.А. Бердников, А.М. Казиева, Е.А. Острогина

Отделение неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ **Контактная информация:** Никитина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Email: o.v.nikitina@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Теоретические данные убедительно свидетельствуют в пользу применения методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) в лечении сепсиса. Однако большому числу исследователей убедительно доказать преимущество методов ЭКГК до сих пор не удается, единства во мнениях не существует.

Мы попытались проанализировать собственный опыт применения методов ЭКГК в лечении абдоминального сепсиса за последние 3 года.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ применения методов ЭКГК в ранние сроки лечения абдоминального сепсиса, установить, имело ли их применение преимущество для выживания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – проспективное когортное.

Описание метода. В 50 наблюдениях (группа 1) в ранние сроки после операции проводили ЭКГК. Медиана времени от поступления в отделение интенсивной терапии после операции до начала ЭКГК 25,3 (17,7; 36,5) часа. При определении модальности ЭКГК руководствовались индивидуальным подходом и клиническим опытом специалиста по ЭКГК. Методы афереза изолированно были проведены у 8% больных (4/50), комбинация методов афереза и заместительной почечной терапии – у 40% (20/50), методы заместительной почечной терапии (ЗПТ) – у 98% (46/50), плазмаферез/плазмообмен/селективная плазмодифльтрация – у 30% (15/50), селективная гемосорбция цитокинов – у 4% (2/50), селективная гемосорбция липополисахаридов – у 24% (12/50).

Анализировали исходы, оценки тяжести функциональных расстройств и сепсис-ассоциированной органной дисфункции по шкалам *APACHE II* и *SOFA* и их динамику, вероятности исходов в зависимости от оценок по индексам (логистическая регрессия); времена жизни, кумулятивную долю выживания (метод Каплана–Майера).

Характеристика выборки. 113 пациентов после экстренной лапаротомии в связи с распространенным перитонитом, абдоминальным сепсисом в возрасте от 23 до 90 лет. 67 мужчин, 46 женщин. В 50 наблюдениях (группа 1) в ранние сроки проводили ЭКГК; в 63 случаях методы активной гемокоррекции не использовались (группа 2). В группе 1 – 35 пациентов с септическим шоком и 15 человек со стабильной гемодинамикой (подгруппа 1/шок и подгруппа 1/сепсис). В группе 2 – 20 пациентов с шоком и 43 с устойчивой гемодинамикой (подгруппа 2/шок и подгруппа 2/сепсис).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение методов ЭКГК позволило выжить пациентам с более тяжелыми оценками по *APACHE II* и *SOFA*: у выживших в подгруппе 1/шок *Me* 29 (24; 31) против 23 (14; 26) в подгруппе 2/шок и 8 (4; 10) против 4 (2; 6) баллов, $p=0,048$ и $p=0,010$; при стабильной гемодинамике у выживших в подгруппе 1/сепсис *Me* 20 (17; 22) против 15 (11; 19) в подгруппе 2/сепсис, $p=0,016$. ЭКГК изменила порог выживания в пользу более тяжелых пациентов с 29 до 33 баллов; снизила вероятность неблагоприятного исхода в 1,2 раза на каждый балл оценки по шкале *APACHE II* и в 1276 раз на весь диапазон оценок; пролонгировало время жизни у гемодинамически нестабильных пациентов на уровне значимости $p=0,083$, сдвинув первую квинтиль выживания с 1 до 12 суток, медиану – с 12 до 20, третью квинтиль – с 27 до 45 дней. При проведении ЭКГК кумулятивная доля выживания была выше на всем госпитальном периоде наблюдения: через 2 суток – 0,886 (95% ДИ 0,780–0,939) против 0,700 (95% ДИ 0,499–0,802); через 10 суток – 0,800 (95% ДИ 0,667–0,868) против 0,545 (95% ДИ 0,325–0,658); через 14 суток 0,653 (95% ДИ 0,494–0,734) против 0,416 (95% ДИ 1,185–0,533).

Общая летальность от всех причин 35,4% (40/113), при шоке – 67,3 (37/55), при стабильной гемодинамике – 5,2% (3/58). Максимальный риск неблагоприятного исхода пришелся на ранние сроки: 30% (12/40) всех смертельных исходов произошло в первые 4 суток после операции, 20% (8/40) – в первые 24 часа. У шоковых пациентов 10-суточная летальность была ниже при проведении ЭКГК: 20,0% (7/35) против 45,0% (9/20), $p=0,050$, 1-я ст. тест Фишера, $P=0,38$ – недостаточная. Госпитальная летальность в шоковых подгруппах сравнялась, все достигнутые на ранних этапах преимущества ЭКГК были утрачены; хотя в большинстве поздних исходов перитонит был купирован; что было подтверждено при секции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мощность исследования оказалась достаточной для выявления статистически значимых преимуществ экстракорпоральной гемокоррекции в лечении абдоминального сепсиса на основе индексных оценок *APACHE II* и *SOFA*. Для метода Каплана–Мейера различия были получены для шоковых пациентов на уровне значимости 0,083; число наблюдений должно быть удвоено, чтобы выявить статистически значимые различия. Итоговые результаты госпитальной летальности требуют дополнительного углубленного анализа, так как в поздние сроки многие смертельные исходы не были связаны с абдоминальным сепсисом и наступили при уже разрешившемся перитоните. Необходимо понимание, в какой степени они были ассоциированы с пережитым сепсисом, а в какой – с коморбидной патологией; была ли ассоциация с методами экстракорпоральной гемокоррекции.

Ключевые слова:

сепсис, септический шок, летальность, продолжительная заместительная почечная терапия, селективная гемосорбция липополисахаридов, экстракорпоральная гемокоррекция

Ссылка для цитирования

Никитина О.В., Рей С.И., Забродская Я.В., Авфуков В.И., Лебедев А.Г., Ярцев П.А. и др. Применение экстракорпоральных методов гемокоррекции у пациентов с абдоминальным сепсисом. *Журнал им. Н.В.Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(4):552–567. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-552-567>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ДИ — доверительный интервал
ЗПТ — заместительная почечная терапия
ИКЧ — индекс коморбидности Чарлсона (*Charlson M.E.*, 1987)
ИМТ — индекс массы тела
МИП — Мангеймский индекс перитонита (*Linder M.M.*, 1987)
ОПП — острое почечное повреждение
ОШ — отношение шансов

ЭКГК — экстракорпоральная гемокоррекция
APACHE II — (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) шкала оценки острых и хронических функциональных изменений
SOFA — (*Sepsis-related Organ Failure Assessments Score*) шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия накопилось значительное число экспериментальных и клинических исследований, посвященных применению методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) в лечении абдоминального сепсиса и септического шока. Это касается не только методов заместительной почечной терапии (ЗПТ), которые применяются как у пациентов с острым почечным повреждением (ОПП), так и по «внепочечным показаниям», но и селективной сорбции эндотоксина при грамотрицательном сепсисе, селективной сорбции цитокинов. Имеются обнадеживающие результаты по использованию плазмообмена и комбинации методов ЭКГК [1–3].

Однако убедительно доказать преимущество методов ЭКГК оказалось трудной задачей. При обобщении большого числа исследований единства во мнениях не существует. Два недавно опубликованных метаанализа показали улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом при использовании гемофильтрации/гемодиализации, но в то же время авторы отметили, что различия в летальности не были найдены в работах, проводимых в Европе и США, и были выражены в исследованиях, проводившихся в Азиатских странах [2]. В другом метаанализе 2021 года отмечалось улучшение выживаемости при использовании гемофильтрации у пациентов с сепсисом [4]. В обзоре 2018 года авторы сделали вывод, что ожидаемая польза от ЗПТ при сепсис-ассоциированном ОПП пока не нашла убедительного подтверждения; ЗПТ, по-видимому, не улучшает выживаемость или восстановление почек. При этом авторы отмечают, что ЗПТ часто применяли на поздних стадиях ОПП при наличии абсолютных показаний: ацидозе, гиперкалиемии, олигурии/анурии, объемной перегрузке [5].

Различны оценки эффективности селективной сорбции эндотоксина. Опубликованные в 2015 году резуль-

таты исследования “*ABDOMIX*” не показали снижения летальности у пациентов с абдоминальным сепсисом; но в ходе исследования полностью выполнить 2 процедуры липополисахаридной гемосорбции удалось только у 69,8% пациентов [6]. В 2018 году были опубликованы результаты исследования “*EUPHRATES*” у пациентов с септическим шоком и уровнем активности эндотоксина выше 0,6 у.е.; при первичном анализе 28-дневная летальность не различалась в основной и контрольной группе; в последующем при исключении пациентов с активности эндотоксина более 0,89 у.е. авторы выявили статистически значимое снижение 28-дневной летальности [7, 8]. В метаанализе 2019 года отмечалось снижение летальности [2].

В начале 2000-х годов были получены обнадеживающие результаты по использованию плазмообмена у пациентов с сепсисом; в метаанализе отмечается статистическое значимое снижение летальности [4].

Отсутствуют какие-либо определенные стратегии в применении методов ЭКГК. Китайские авторы обзора 2021 года считают, что еще слишком рано говорить, должна ли ЗПТ быть частью стандартного лечения сепсиса. Противоречивые результаты по выживаемости требуют проведения дальнейших исследований; необходимо определить показания, выбор метода, время начала, продолжительность ЗПТ, дозу; так как недостаточно информации для преимущества одной стратегии над другими [9]. Немецкие авторы отмечают, что методы следует выбирать индивидуализировано, и они не должны рассматриваться как конкурирующие [10]. *D. Jarczак et al.* в статье, посвященной патофизиологии сепсиса и основным терапевтическим концепциям, отметили, что доказательная терапия по-прежнему состоит из основных причинно-следственных и поддерживающих мер, в то время как адьювантные вмешательства, такие как методы ЭКГК,

остаются до сих пор без доказательств эффективности [11]. Эксперты Кампании по выживанию при сепсисе (*Surviving Sepsis Campaign*), рассмотрев ряд актуальных вопросов в 2021 году, рекомендуют продолжить клинические испытания, чтобы определить идеальный выбор пациентов и идеальную технологию ЭКГК [12].

Мы попытались проанализировать собственный опыт применения методов ЭКГК в лечении абдоминального сепсиса за последние 3 года.

Тип исследования: проспективное когортное.

Проверяемая гипотеза: применение методов ЭКГК в ранние сроки лечения абдоминального сепсиса имеет преимущество для выживания.

Критерии включения: возраст от 18 до 90 лет, распространенный вторичный и третичный перитонит, абдоминальный сепсис.

Критерии исключения: атоническая кома, беременность, онкогематологические заболевания, терминальная фаза перитонита, терминальная стадия хронических заболеваний.

Временной период: с июля 2019 по апрель 2022 года (34 месяца).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов: 113 пациентов прошли лечение в отделении реанимации в послеоперационном периоде после экстренной лапаротомии в связи с распространенным перитонитом (диагноз был установлен в ходе абдоминального хирургического вмешательства) в возрасте от 23 до 90 лет, средний возраст 64 ± 17 лет, медиана 65 (57; 77). 67 мужчин, 46 женщин.

В 50 наблюдениях (группа 1) в ранние сроки проводили ЭКГК. Медиана времени от поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии после операции до начала ЭКГК составила 25,3 (17,7; 36,5) часа.

В 63 случаях проводили стандартную терапию сепсиса (группа 2).

У наблюдаемых пациентов в двух временных точках — в первые сутки после операции и через 5 суток интенсивной терапии — производили забор крови для определения основных метаболитов, маркеров системного воспаления, газового и клеточного состава; по совокупности клинических и лабораторных показателей проводили оценку по шкалам *APACHE II* и *SOFA*.

Общая характеристика групп сравнения представлена в табл. 1. Группу 1 составили 50 пациентов, которым в ранние сроки после операции, медиана времени 25,3 (17,7; 36,5) часа, после компенсации гиповолемии было начато проведение ЭКГК. Решение о проведении ЭКГК принимали с участием профильного специалиста на основании совокупной оценки клинического состояния, риска смерти по шкале *APACHE II*, выраженности органной дисфункции, наличия и стадии ОПП, маркеров системного воспаления. Учитывались метаболический и волевический статус пациента, потребность в объемной инфузионной терапии, парентеральном питании. При определении модальности ЭКГК руководствовались индивидуальным подходом и клиническим опытом специалиста по ЭКГК.

В группе 2 (63 человека) проводили стандартную терапию сепсиса.

Группы не различались по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ); тяжести перитонита, оцененной по Мангеймскому индексу (МИП) [13]; тяжести коморбид-

ной патологии, оцененной по индексу коморбидности Чарлсона (ИКЧ) [14] (см. табл. 1).

В группу 1 вошли 35 пациентов с септическим шоком по версии Сепсис-3 [15] и 15 человек со стабильной гемодинамикой (подгруппа 1/шок и подгруппа 1/сепсис). В группу 2 — 20 человек с шоком и 43 с устойчивой гемодинамикой (подгруппа 2/шок и подгруппа 2/сепсис). Пациенты подгрупп шока и стабильной гемодинамики также не имели статистически значимых межгрупповых различий по указанным параметрам (см. табл. 1).

В группе 1 было представлено статистически значимо больше пациентов с нестабильной гемодинамикой (коррекция катехоламинами) — 70,0% (35 из 50) против 31,7% (20 из 63), $p < 0,0001$; и в целом группа 1 являлась более «тяжелой» по сравнению с группой 2. Исходные оценки функциональных изменений и органной дисфункции, связанной с сепсисом, по шкалам *APACHE-II* и *SOFA* были статистически значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2: 26 (20; 30) против 18 (13; 24) и 8 (4; 10) против 4 (2; 6), $p < 0,0001$ (табл. 2).

Группы 1 и 2 сильно различались по наличию и степени выраженности ОПП (стадии по версии *KDIGO*

Таблица 1

Характеристика групп и подгрупп сравнения

Table 1

Characteristics of comparison groups and subgroups

	Доля в %, Ме (1 кв.; 3 кв.)		p двусторонний тест Манна-Уитни двусторонний тест Фишера
	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=63)	
Возраст, годы	66 (60; 79)	64 (54; 77)	0,270
Индекс массы тела	24 (23; 31)	27 (22; 30)	0,732
МИП, баллы	32 (27; 36)	28 (24; 37)	0,150
ИКЧ, баллы	6 (3; 9)	5 (2; 10)	0,432
Мужчины/женщины	60%/40% (31/20)	59%/41% (37/26)	0,850
Септический шок	70% (35 из 50)	32% (20 из 63)	<0,001
ОПП (<i>KDIGO</i> -2012)	100% (50/50)	69,8% (44/63)	<0,001
– 1-я стадия	8% (4/50)	44,4% (28/63)	<0,001
– 2-я стадия	26,0% (13/50)	9,5% (6,63)	0,024
– 3-я стадия	66,0% (33/50)	15,9% (10/63)	<0,001
	Подгруппа 1/шок (n=35)	Подгруппа 2/шок (n=20)	
Возраст, годы	69 (58; 81)	73 (63; 83)	0,295
Индекс массы тела	25 (23; 28)	27 (23; 30)	0,228
МИП, баллы	32 (28; 36)	33 (29; 40)	0,166
ИКЧ, баллы	7 (3; 10)	8 (5; 13)	0,122
Мужчины/женщины	63%/37% (22/13)	40%/60% (8/12)	0,159
	Подгруппа 1/сепсис (n=15)	Подгруппа 2/сепсис (n=43)	
Возраст, годы	63 (60; 71)	60 (45; 74)	0,266
Индекс массы тела	27 (22; 35)	27 (23; 30)	0,515
МИП, баллы	32 (24; 37)	25 (20; 34)	0,173
ИКЧ, баллы	4 (3; 6)	4 (2; 7)	0,712
Мужчины/женщины	53%/47% (8/7)	67%/33% (29/14)	0,363

Примечания: ИКЧ — индекс коморбидности Чарлсона (*Charlson M.E.*); ИМТ — индекс массы тела; МИП — Мангеймский индекс перитонита; ОПП (*KDIGO*-2012) — острое почечное повреждение; стадии острого почечного повреждения по версии *KDIGO* 2012 года (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)
Notes: ИКЧ — Charlson comorbidity index; ИМТ — body mass index; МИП — Mannheim peritonitis index; ОПП (*KDIGO*-2012) — acute kidney injury; *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

2012 года) [16]. В группе 1 у всех 50 пациентов имели место признаки ОПП, а в группе 2 в 19 случаях признаки ОПП отсутствовали. В группе 1 преобладали тяжелые почечные повреждения (2–3 стадии) — 92%, в группе 2 тяжелые расстройства составили только 25,4% (см. табл. 1).

Таблица 2

Влияние возраста, тяжести перитонита (МИП), тяжести коморбидной патологии (ИКЧ) на развитие расстройств гемодинамики при абдоминальном сепсисе (ключевые параметры моделей логистической регрессии)

Table 2

The influence of age, severity of peritonitis (МИП), severity of comorbid pathology (ИКЧ) on the development of hemodynamic disorders in abdominal sepsis (key parameters of logistic regression models)

	<i>n</i>	χ^2	<i>p</i>	β^1	<i>p</i> для β^1	Отношение несогласия	% конкордации	% подтверждения шока	% исключения шока	Точка отсечения
Возраст, годы	113	6,4	0,014	-0,033	0,009	3,6	65,5	60,0	70,7	65 лет
МИП, баллы	113	13,4	0,0003	-0,102	0,0004	2,7	61,9	63,6	60,3	32 балла
ИКЧ, баллы	113	11,5	0,0007	-0,159	0,002	3,9	65,5	58,2	72,4	6 баллов

Примечания: ИКЧ — индекс коморбидности Чарлсона (*Charlson M.E.*); МИП — Мангеймский индекс перитонита; ОШ — отношение шансов
Notes: ИКЧ — Charlson comorbidity index; МИП — Mannheim peritonitis index; ОШ — odds ratio

Таблица 3

Характеристика примененных методов и режимов ЭКГК в группе 1 (*n*=50)

Table 3

Characteristics of the methods and modes of ЭКГК used in group 1 (*n*=50)

Модальность методов ЭКГК	Количество пациентов и их доля (в %), получивших различные методы ЭКГК			<i>p</i> Тест Фишера, Тест Манна–Уитни
	<i>n</i> =50	Выжившие (<i>n</i> =24)	Умершие (<i>n</i> =26)	
Методы афереза изолированно	4 (8%)	2 (8,3%)	2 (7,7%)	1,000
Комбинация методов афереза и заместительной почечной терапии	20 (40%)	9 (37,5%)	11 (42,3%)	0,779
Методы заместительной почечной терапии	46 (92%)	22 (91,7%)	24 (92,3%)	1,000
Плазмаферез, плазмообмен, селективная плазмофильтрация	15 (30%)	8 (33,3%)	7 (26,9%)	1,000
Селективная гемосорбция липополисахаридов	12 (24%)	5 (20,8%)	7 (26,9%)	0,745
Селективная гемосорбция цитокинов	2 (4%)	1 (4,2%)	1 (3,8%)	1,000
Отдельные характеристики методов ЭКГК				
Использование высокопроницаемых мембран при ЗПТ	21 (42%)	13 (54,2%)	8 (30,8%)	0,046
Объем удаленной плазмы при плазмаферезе и селективной плазмофильтрации, мл	1800 (1500; 3000)	1800 (1500; 3000)	1800 (1500; 4500)	1,000
Количество процедур селективной гемосорбции липополисахаридов:	14	5	9	0,352
– <i>Alteco LPS Adsorber</i> ;	6	4	2	
– <i>Toraymyxin</i> ;	4	1	3	
– Эфферон ЛПС	4	0	4	
Средняя продолжительность процедур селективной гемосорбции липополисахаридов, часы	8 (8; 10)	8 (8; 8)	8 (8; 16)	0,330
Методы и режимы заместительной почечной терапии (суммарно 125 процедур)				
Всего процедур ЗПТ	125	45	80	
Продолжительные процедуры	58	24 из 45	34 из 80	0,267
Продленные методы	67	21 из 45	46 из 80	0,267
Гемодиафильтрация	81	26 из 45	55 из 80	0,171
Гемофильтрация	44	19 из 45	25 из 80	0,171
Число процедур ЗПТ на одного пациента	2,0 (1; 3)	1,0 (1,0; 2,0)	3,0 (1,0; 4,5)	0,035
Средняя продолжительность процедуры, часы	23 (12; 40)	13,5 (12,0; 33,0)	30,5 (17; 28)	0,109
Достигнутая суточная доза, мл/кг/ч	25,6 (20,1; 30,5)	24,2 (20,1; 30,3)	27,1 (20,9; 31,6)	0,248
Дефицит ультрафильтрации, мл	1550 (800; 3200)	1100 (500; 2050)	2500 (1500; 4000)	0,008

Примечания: ЗПТ — заместительная почечная терапия; ЭКГК — экстракорпоральная гемокоррекция; *n* — число наблюдений; *p* — уровень значимости различий; *Alteco LPS Adsorber*, *Toraymyxin*, Эфферон ЛПС — различные виды сорбентов, выпускаемые разными производителями
Notes: ЗПТ — renal replacement therapy; ЭКГК — extracorporeal hemocorrection; *n* — number of observations; *p* — level of significance of differences; *Alteco LPS Adsorber*, *Toraymyxin*, *Efferon LPS* — various types of sorbents produced by different manufacturers

Как видно из описания методов ЭКГК, выжившие и умершие пациенты не различались по частоте применения методов афереза изолированно и в комбинации с ЗПТ ($p=0,779$). У тех и других преимущественно использовались методы ЗПТ, как по почечным, так и по «внепочечным» показаниям (91,7 и 92,3%).

У выживших чаще использовались высокопроницаемые гемофильтры и диализаторы (*Filtryzer BK-F*, *TORAY*, Япония и *Ultraflux EMIc 2*, *Fresenius Medical Care*, Германия) — в 54,2 и 30,8%, $p=0,046$.

На умершего в среднем пришлось большее количество процедур ЗПТ (3 (1; 5) против 1 (1; 2), $p=0,035$); более продолжительным было время их проведения (30,5 часов против 13,5, $p=0,109$); больший объем в среднем составил дефицит ультрафильтрации (2500 (1500; 4000) мл против 1100 (500; 2050), $p=0,008$). В то же время достигнутая суточная доза ЗПТ не различалась и составила 27,1 и 24,2 мл/кг/ч ($p=0,248$), что соответствовало международным рекомендациям *KDIGO* (20–25 мл/кг/ч) [14].

Селективная гемосорбция липополисахаридов была проведена у 20,8% выживших пациентов и у 26,9% умерших ($p=0,745$) с медианой времени 8 часов ($p=0,330$); были использованы сорбенты *Alteco LPS Adsorber* и *Alteco Medical AB*, Швеция; *Toraymixin*, *TORAY*, Япония; Эфферон ЛПС, АО Эфферон, РФ).

Статистический анализ данных. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ *STATISTICA-10* фирмы *StatSoft Inc.* (США), *MS Excel*.

Около 80% распределений при оценке критерием Шапиро–Уилка не имели нормального распределения; центральные тенденции и их вариации представлены медианами с квартильным размахом Ме (1 кв., 3 кв.).

В отдельных случаях (при нормальности распределений) рассчитывали мощность сравнения (P) и стандартизированный эффект (Es); в таких случаях в таблицах дополнительно приведены средние значения и стандартные отклонения $M \pm SD$.

Сравнения количественных данных независимых групп проводили непараметрическим критерием Манни–Уитни, зависимых — критерием Вилкоксона. Пороговая величина $p < 0,05$, точное значение p указано в тексте и таблицах.

Долевые сравнения проводили с помощью 2-стороннего критерия Фишера, в отдельных случаях — 1-сторонним. Для долевых оценок рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Связь бинарного признака с количественным исследовали методом логистической регрессии.

Для оценки выживаемости с учетом функции времени использовали метод Каплана–Мейера. Для анализа связи нескольких переменных с наблюдаемыми временами жизни была применена регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса.

Госпитальный койко-день при анализе учитывали от момента проведения оперативного вмешательства, верифицировавшего диагноз распространенного перитонита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние возраста, оценки тяжести перитонита по МИП и оценки коморбидной патологии по ИКЧ на развитие гемодинамических расстройств. В представленной выборке гемодинамически нестабильные (сеп-

тический шок) пациенты составили 49% (55/113), гемодинамически устойчивые (сепсис) — 51% (58/113).

По выборочным оценкам пациенты с шоком были статистически значимо старше гемодинамически устойчивых больных — 69 (60; 83) лет против 61 (53; 73), $p=0,007$; у них регистрировали более высокую оценку по МИП — 33 (28; 38) балла против 26 (22; 34), $p=0,0004$; и ИКЧ — 8 (5; 10) баллов против 4 (2; 7), $p=0,0006$.

Для уточнения связи перечисленных параметров с расстройством гемодинамики и выяснения ориентировочных точек отсечения был проведен логистический регрессионный анализ; результаты представлены в табл. 2. Модели корректны на высоком уровне значимости; предсказательная ценность моделей невелика (невысокие значения отношения несогласия и процента конкордации); однако полученные точки отсечения можно использовать как ориентировочные. Каждый возрастной год увеличивал шанс развития шока в 1,03 раза, а на всем возрастном диапазоне от 23 до 90 лет шанс гипотонии возрастал в 9,3 раза. Каждый дополнительный балл МИП сопровождался ростом шанса расстройств гемодинамики в 1,07 раза; на всем диапазоне от 12 до 47 баллов шанс возрастал в 35,0 раза. Каждый балл ИКЧ увеличивал шанс развития шока в 1,17 раза; на всем диапазоне от 0 до 17 баллов — в 14,9 раза. 95% ДИ для всех значений отношения шансов не имели переход через единицу. Из трех переменных самое сильное влияние оказывал индекс коморбидности.

Оценка тяжести функциональных расстройств по шкале APACHE II и тяжести органной дисфункции по шкале SOFA. Выраженность функциональных расстройств и органной дисфункции, ассоциированной с сепсисом, была статистически значимо и существенно большей в группе 1 за счет высокой доли шоковых пациентов (70% от общей численности группы): оценка по шкале *APACHE II* составила 26 (20; 30) против 18 (13; 24) баллов, $p=0,00003$, $Es=0,75$, $P=0,98$; оценка по шкале *SOFA* — 8 (4; 10) против 4 (2; 6) баллов, $p=0,00007$ (табл. 4).

Очевидно, что для корректного сравнения необходимо было выделить подгруппы с нестабильной и стабильной гемодинамикой и сравнивать их межгрупповые различия.

Шоковые пациенты в подгруппах сравнения статистически значимо не различались ни по шкале *APACHE II*, ни по *SOFA*: $p=0,658$ и $p=0,136$.

А вот гемодинамически стабильные больные в подгруппе 1/сепсис были статистически значимо и сильно «тяжелее» подгруппы 2/сепсис, что, и обусловило назначение им ЭКГК: оценка по *APACHE II* 20 (17; 25) против 15 (11; 19) баллов, $p=0,004$, $P=0,91$; $Es=0,92$ — высокий. И хотя индексные оценки в подгруппе 1/сепсис были статистически значимо ниже обеих шоковых подгрупп (20 (17; 25) баллов против 28 (25; 32) и 29 (21; 36), $p < 0,0001$ и $p=0,003$), именно у этих гемодинамически стабильных пациентов с довольно высокими индексными оценками эффект от ЭКГК был максимально позитивным.

Для сравнения силы детоксикационного стабилизирующего воздействия ЭКГК и инфузионной терапии в обеих группах проводили продольные сравнения по индексам *APACHE II* и *SOFA* между первой точкой (1-е сутки) и точкой 2 (через 5 суток интенсивной

терапии). Сравнения проводили у пациентов, которые дожили до этого периода и продолжали лечение в отделении интенсивной терапии (табл. 5). К 5-м суткам послеоперационного периода из подгруппы 1/шок и подгруппы 2/шок выбыло по 6 человек (6 из 35 и 6 из 20). У всех выбывших были смертельные исходы при очень высоких оценках по APACHE II 35 (33; 37) и 38 (36; 40) баллов и SOFA 12,5 (10,3; 14,8) и 10,5 (8,5; 12,5) баллов. В подгруппе гемодинамически стабильных, но при этом «тяжелых» по органной дисфункции пациентов, которым проводили ЭКГК (подгруппа 1/сепсис), изменений не произошло; у всех 15 — продолжали интенсивную терапию. В самой «легкой» подгруппе 2/сепсис 10 человек были переведены в хирургическое отделение (10 из 43).

При использовании ЭКГК у нестабильных пациентов (группа 1/шок) оценка по APACHE II снизилась статистически значимо и сильно: с 27 (24; 30) баллов до 19 (15; 26), $p=0,0004$, $P=1,00$, $Es=1,09$. Снижение по шкале SOFA с 9 (6; 10) до 6 (3; 8) баллов не достигло уровня статистической значимости: $p=0,052$, $P=0,51$, хотя стандартизированный эффект был ощутимым, средней силы $Es=0,52$.

При общепринятых методах лечения (подгруппа 2/шок) оценка по APACHE II также статистически значимо и сильно снизилась: с 25 (20; 30) баллов до 15 (13; 18), $p=0,007$, $P=0,95$, $Es=1,08$. Статистически значимого снижения оценки по SOFA в этой подгруппе не произошло — $p=0,374$.

У «тяжелых» пациентов со стабильной гемодинамикой при проведении электромеханической диссциации (подгруппа 1/сепсис) зарегистрировали статистически значимое и наиболее сильное по эффекту (Es) снижение индекса APACHE II: с 20 (17; 25) до 13 (10; 17), $p<0,001$, $P=1,00$, $Es=1,53$. Индекс SOFA также снизился: с 4 (2; 5) до 2 (1; 4), $p=0,038$, $P=0,61$, $Es=0,59$.

В самой «легкой» подгруппе (группа 2/стабильная гемодинамика) статистически значимо снизились оба индекса: APACHE II — с 15 (12; 19) баллов до 11 (8; 13), $p<0,001$, $P=1,00$, $Es=1,11$; SOFA — с 3 (2; 4) баллов до 1 (1; 2), $p<0,001$. В этой подгруппе в итоге выжили все пациенты.

В табл. 6 представлены оценки среди выживших пациентов. Они иллюстрируют, что как при развитии шока, так и при стабильной гемодинамике экстракорпоральная детоксикация позволила выжить гораздо более тяжелым пациентам по значениям индексов APACHE II и SOFA. Так, из шоковых больных при использовании ЭКГК сумели выжить больные с исходной средней оценкой по APACHE II 29 (24; 31) баллов, тогда как без участия ЭКГК сумели выжить только пациенты с гораздо более низкой оценкой 23 (14; 26); $p=0,052$, $P=0,51$ — мощность низкая, однако стандартизированный эффект $Es=0,97$, то есть сила различия велика. Различие по шкале SOFA еще сильнее: 10 (8; 11) и 5,5 (3; 8), $p=0,010$, $P=0,73$, $Es=1,48$ — очень высокий.

Шкала APACHE II оказалась более чувствительной для оценки изменений состояния, хотя это прогностическая шкала для оценки вероятности смерти в исходной точке заболевания. Динамический же индекс SOFA проявил некоторую ригидность в динамических оценках.

Категория «стабильность гемодинамики» оказалась очень широкой: в группу 1 вошли гемодинамически устойчивые пациенты с высокими оценками функциональных расстройств и органной дисфункции в

Таблица 4

Сравнение исходных оценок тяжести функциональных изменений по шкале APACHE II и тяжести органной дисфункции по шкале SOFA

Table 4

The comparison of baseline severity scores of functional changes using the APACHE scale II and severity of organ dysfunction according to the SOFA scale

Шкалы	Группа 1, n=50 Ме (1 кв.; 3 кв.) M±SD	Группа 2, n=63 Ме (1 кв.; 3 кв.) M±SD	p тест Манна-Уитни	P	Es
APACHE II	26 (20; 30) 26±7	18 (13; 24) 20±9	<0,001	0,98	0,75
SOFA	8 (4; 10) Шок, n=35	4 (2; 6) Шок, n=20	<0,001		
APACHE II	28 (25; 32)	29 (21; 36)	0,658		
SOFA	9,0 (7,0; 11,0) Сепсис, n=15	8,0 (5,0; 10,0) Сепсис, n=43	0,136		
APACHE II	20 (17; 25) 20±5	15 (11; 19) 15±5	0,004	0,91	0,92
SOFA	4,0 (2,0; 5,0)	2,0 (2,0; 4,0)	0,191		

Примечания: APACHE II — шкала оценки острых и хронических функциональных изменений (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation); Es — стандартизированный эффект; M — среднее значение; Me — медиана; 1 кв.; 3 кв. — первая квартиль; третья квартиль; n — число наблюдений; p — уровень значимости различий; P — мощность исследования; SD — стандартное отклонение, квадратичная ошибка; SOFA — шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score)

Notes: APACHE II — scale for assessing acute and chronic functional changes (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation); Es — standardized effect; M — average value; Me — median; 1 quart.; 3 quart. — first quartile; third quartile; n — number of observations; p — level of significance of differences; P — research power; SD — standard deviation, square error; SOFA — Sepsis-related Organ Failure Assessments Score)

Таблица 5

Динамика оценок тяжести функциональных изменений по шкале APACHE II и тяжести органной дисфункции по шкале SOFA

Table 5

The dynamics of assessments of the severity of functional changes according to the APACHE scale II and severity of organ dysfunction according to the SOFA scale

Шкалы	Точка 1 Ме (1 кв.; 3 кв.) M±SD	Точка 2 Ме (1 кв.; 3 кв.) M±SD	p тест Вилкоксона	P	Es
Подгруппа 1/шок, n=29	APACHE II 27 (24; 30) 27±6	19 (15; 26) 20±6	0,0004	1,00	1,09
	SOFA 9 (6; 10) 8,1±3,2	6 (3; 8) 6,5±3,7	0,052	0,51	0,52
Подгруппа 2/шок, n=14	APACHE II 25 (20; 30) 25±7	15 (13; 18) 17±7	0,007	0,95	1,08
	SOFA 6 (5; 8)	5 (1; 9)	0,347		
Подгруппа 1/сепсис, n=15	APACHE II 20 (17; 25) 20±5	13 (10; 17) 13±4	<0,001	1,00	1,53
	SOFA 4 (2; 5)	2 (1; 4)	0,038	0,61	0,59
Подгруппа 2/сепсис, n=33	APACHE II 15 (12; 19) 16±5	11 (8; 13) 11±4	<0,001	1,00	1,11
	SOFA 3 (2; 4)	1 (1; 2)	<0,001		

Примечания: Точка 1 — 1 сутки; Точка 2 — через 5 суток лечения; APACHE II — шкала оценки острых и хронических функциональных изменений (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation); Es — стандартизированный эффект; M — среднее значение; Me — медиана; 1 кв.; 3 кв. — первая квартиль; третья квартиль; n — число наблюдений; p — уровень значимости различий; P — мощность исследования; SD — стандартное отклонение, квадратичная ошибка; SOFA — шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score)

Notes: Point 1 — day 1; Point 2 — in 5 days of treatment; APACHE II — scale for assessing acute and chronic functional changes (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation); Es — standardized effect; M — average value; Me — median; 1 quart.; 3 quart. — first quartile; third quartile; n — number of observations; p — level of significance of differences; P — research power; SD — standard deviation, square error; SOFA — Sepsis-related Organ Failure Assessments Score)

Таблица 6

Сравнение исходных оценок по шкале APACHE II и по шкале SOFA среди выживших пациентов

Table 6

Comparison of initial APACHE scores II and SOFA scale among surviving patients

Шкалы	Группа 1, n=50 Me (1 кв.; 3 кв.) M±SD	Группа 2, n=63 Me (1 кв.; 3 кв.) M±SD	p тест Манна-Уитни t-тест	P	Es
	Шок, n=12	Шок, n=6			
APACHE II	29 (24; 31) 27±5	23 (14; 26) 21±6	0,053 0,048	0,51	0,97
SOFA	10 (8; 11) 8,9±2,6	5,5 (3; 8) 5,1±2,8	0,010	0,73	1,48
	Сепсис, n=12	Сепсис, n=43			
APACHE II	20 (17; 22) 19±5	15 (11; 19) 15±5	0,016	0,44	0,94
SOFA	4 (2; 5)	2 (2; 4)	0,237		

Примечания: APACHE II – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation); Es – стандартизированный эффект; M – среднее значение; Me – медиана; 1 кв.; 3 кв. – первая квартиль; третья квартиль; n – число наблюдений; p – уровень значимости различий; P – мощность исследования; SD – стандартное отклонение, квадратичная ошибка; SOFA – шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score)

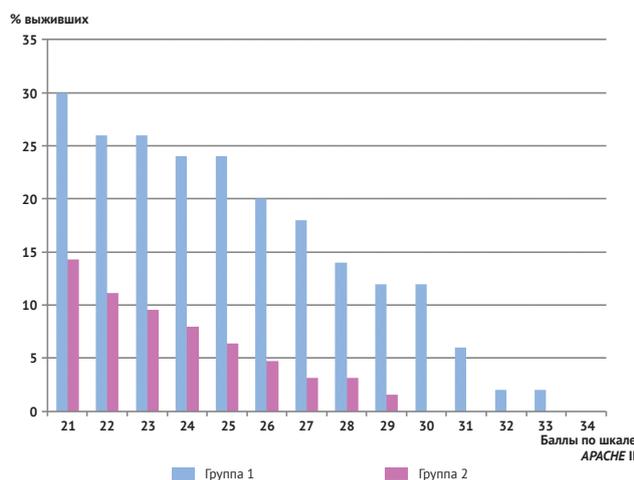
Notes: APACHE II – scale for assessing acute and chronic functional changes (Acute Physiology And Chronic Health evaluation); Es – standardized effect; M – average value; Me – median; 1 quart.; 3 quart. – first quartile; third quartile; n – number of observations; p – level of significance of differences; P – research power; SD – standard deviation, square error; SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessments Score)

отличие от группы 2, где аналогичные показатели статистически значимо отличались в лучшую сторону (см. табл. 4). Формат данного исследования не позволял судить, смогли бы выжить больные с выраженной органной дисфункцией и устойчивой гемодинамикой без проведения ЭКГК. Открытым также являлся вопрос, какими критериями следует руководствоваться при принятии решения о назначении ЭКГК гемодинамически стабильным пациентам. Возможно ли использовать индексные оценки, и где проходят точки отсечения?

Порогом выживания в группе 2 явилась оценка по APACHE II в 29 баллов; все пациенты с индексом выше этого значения умерли. Тогда как в группе 1 таким порогом явилась оценка в 33 балла. Для шкалы SOFA порогом выживания стали соответственно оценки в 8 и 12 баллов.

Рис. 1 иллюстрирует, что методы гемокоррекции позволили выжить более тяжелым по оценке APACHE II пациентам. На рис. 1 представлены пропорции выживания при высоких исходных оценках по шкале APACHE II с точками отсечения в 21 балл (то есть все пациенты с индексом от 21 балла и выше), 22 балла и т.д. Так, при проведении ЭКГК среди пациентов с индексом более 22 баллов выжило 25,5% больных, а в группе 2 – только 12,9%, $p < 0,001$. Если объединить всех больных группы 1 с оценками 23 балла и выше, то из них выжило 26,0%, а в группе 2 – только 9,5%; $p = 0,024$. Все сравнения пропорций имеют статистически значимое различие (см. подпись к рис. 1). Задача диаграммы – проиллюстрировать тенденцию выживания более тяжелых пациентов при применении ЭКГК.

Для определения характера связи с исходом и ориентировочных точек отсечения высокой вероятности смертельного исхода был проведен логистический регрессионный анализ (табл. 7).



Баллы по шкале APACHE II	Доля выживших, %		p тест Фишера	
	Группа 1	Группа 2	Двусторонний	Односторонний
21 и более	30,0	14,3	0,063	0,036
22 и более	26,0	11,1	0,049	0,035
23 и более	26,0	9,5	0,024	0,019
24 и более	24,0	7,9	0,032	0,017
25 и более	24,0	6,4	0,013	0,008
26 и более	20,0	4,8	0,016	0,013
27 и более	18,0	3,2	0,011	0,010
28 и более	14,0	3,2	0,075	0,039
29 и более	12,0	1,6	0,043	0,029
30 и более	12,0	0	0,006	0,006
31 и более	6,0	0	–	–
32 и более	2,0	0	–	–
33 и более	2,0	0	–	–
34 и более	0	0	–	–

Рис. 1. Пропорции выживания в группе 1 и в группе 2 при высоких исходных оценках по шкале APACHE II. Синие столбики диаграммы показывают в группе 1 долю выживших пациентов с исходным индексом APACHE II 21 балл и выше, далее – 22 балла и выше и т.д. Лиловые столбики – долю выживших пациентов с аналогичными индексными оценками в группе 2. При всех точках отсечения доля выживания в группе с электромеханической диссоциацией была выше, для большинства позиций – статистически значимо выше. Так, при проведении экстракорпоральной гемокоррекции среди пациентов с индексом 22 балла и более выжило 25,5% больных, а в группе 2 – только 12,9%, $p < 0,001$, двусторонний тест Фишера

Fig. 1. Survival proportions in group 1 and group 2 with high initial APACHE scores II. Blue chart bars show in group 1 proportion of surviving patients with baseline APACHE index II 21 points and above, then – 22 points and above, etc. Purple bars indicate the proportion of surviving patients with similar index scores in group 2. At all cut-off points, the survival rate in the group with electromechanical dissociation was higher, for most positions it was statistically significantly higher. Thus, during extracorporeal hemocorrection among patients with an index of 22 points or more, 25.5% of patients survived, and in group 2 – only 12.9%, $p < 0,001$, two-sided Fisher test

В табл. 7 представлены ключевые параметры лог-моделей группы 1 и группы 2 для индексных оценок по APACHE II. Модели корректны ($p = 0,0036$, $p < 0,00001$). Модель для группы 2 обладает лучшими характеристиками: отношение несогласия 58,8; процент конкордации 90,5%; модель в 95,9% правильно классифицирует благоприятные исходы; точка отсечения 23 балла.

Модель для группы 1 — несколько худшего качества, однако и она правильно предсказывает 76,9% смертельных исходов. Точку отсечения 26 баллов можно рассматривать как ориентировочную. Таким образом, точка отсечения для группы 1 — 26 баллов, для группы 2 — 23 балла. Из этого следует, что при стандартной терапии вероятность неблагоприятного исхода резко возрастала при оценке по APACHE II свыше 23 баллов, а при проведении ЭКГК — при оценке выше 26 баллов.

Отношения шансов (ОШ) 0,873 (95% ДИ 0,787–0,970): каждая единица индекса APACHE II снижала шанс на выживание в группе 1 в 0,873 раза и повышала шанс умереть в 1,145 раза; в группе 2 — снижала шанс на выживание в 0,729 раза, повышала вероятность смерти — в 1,373 раза. Таким образом, влияние одного балла на любой исход в группе 2 было сильнее, чем в группе 1 в 1,2 раза. А на всем диапазоне — от минимальной до максимальной оценки (в группе 1 — от 11

до 40, в группе 2 — от 6 до 41 баллов APACHE II) — шанс на исход в группе 1 изменялся в 51 раз, а в группе 2 — в 65 000 раз. То есть шанс на исход в группе 2 на диапазоне изменялся в 1276 раз сильнее; следовательно — ЭКГК явилась очень мощным фактором выживания.

Корректные логистические модели относительно выборочных значений индекса SOFA получены не были: $p > 0,005$.

Анализ летальности. Точечные оценки 5–10–14-суточной и госпитальной летальности представлены в табл. 8.

Смертельные исходы происходили почти исключительно среди пациентов с расстройствами гемодинамики. Гемодинамически стабильные пациенты почти все выжили в обеих группах; неблагоприятных исходов было всего три (на 14-е, 15-е и 38-е сутки); все были ассоциированы с конкурентным заболеванием

Таблица 7

Влияние тяжести исходных функциональных изменений (оценка по шкале APACHE II) на исход (ключевые параметры моделей логистической регрессии)

Table 7

The influence of the severity of initial functional changes (assessed on the APACHE scale II) on the outcome (key parameters of logistic regression models)

	<i>n</i>	χ^2	<i>p</i>	β_1	<i>p</i> для β_1	Отношение несогласия	Процент конкордации	Подтверждение выживших	Подтверждение умерших	Точка отсечения
Группа 1	50	8,5	0,0036	-0,136	0,012	3,9	66,0%	54,2%	76,9%	26 баллов
Выживание: ОШ на единицу изменения 0,873 (95% ДИ 0,787–0,970) ОШ для диапазона 0,020 (0,001–0,408) Смертельный исход: ОШ на единицу изменения 1,145 (1,031–1,272) ОШ для диапазона 50,9 (2,5–1058,7)										
Группа 2	63	38,1	<0,000001	-0,317	0,0004	58,8	90,5%	95,9%	71,4%	23 балла
Выживание: ОШ на единицу изменения 0,729 (0,615–0,863) ОШ для диапазона 0,00001 (0,00000004–0,006) Смертельный исход: ОШ на единицу изменения 1,372 (1,159–1,625) ОШ для диапазона 65000,7 (175,7–24048750)										

Примечания: ОШ — отношение шансов; *n* — число наблюдений; χ^2 — хи-квадрат; β_1 — коэффициент β_1 ; *p* — уровень значимости различий; *p* для β_1 — уровень значимости *p* для коэффициента β_1

Notes: ОШ — odds ratio; *n* — the number of observations; χ^2 — xi-square; β_1 — coefficient β_1 ; *p* — level of significance of differences; *p* for β_1 — significance level of *p* for coefficient β_1

Таблица 8

5-суточная, 10-суточная 14-суточная и госпитальная летальность в подгруппах сравнения

Table 8

The 5-day, 10-day, 14-day and hospital mortality in comparison subgroups

Подгруппы	Группа 1							
	Шок, <i>n</i> =35				Сепсис, <i>n</i> =15			
Время	5 сут	10 сут	14 сут	Госпитальная летальность	5 сут	10 сут	14 сут	Госпитальная летальность
Умершие	6	7	12	23	0	0	1	3
Выжившие	29	28	23	12	15	15	14	12
Летальность, %	17,1	20,0	34,3	65,7	0	0	6,7	20,0
Подгруппы	Шок, <i>n</i> =20				Сепсис, <i>n</i> =43			
	5 сут	10 сут	14 сут	Госпитальная летальность	5 сут	10 сут	14 сут	Госпитальная летальность
Умершие	6	9	10	14	0	0	0	0
Выжившие	14	11	10	6	43	43	43	43
Летальность, %	30,0	45,0	50,0	70,0	0	0	0	0
<i>p</i> , двусторонний тест Фишера	0,319	0,067	0,270	1	1	1	0,259	0,015
<i>p</i> , односторонний тест Фишера	0,219	0,050	0,195				0,259	0,015
<i>P</i> , мощность исследования	0,21	0,38	0,21				0,20	0,60

и поздними осложнениями при уже разрешившемся перитоните.

Среди шоковых больных через 5 суток лечения летальность при проведении электромеханической диссоциации составила 17,1% (6/35), при стандартной терапии — 30,0% (6/20); статистической значимости различия не достигли, $p=0,319$, $P=0,21$. Через 10 суток — 20,0% против 45,0%, $p=0,050$ для одностороннего теста Фишера; это был наиболее близкий к статистической значимости результат. Через 14 суток — 34,3% против 50,0%, $p=0,270$, $P=0,21$. Расчетное число наблюдений на основании выборочных данных, при котором может быть выявлен статистически значимый результат, должно превысить $n_1=n_2$ 80/80 случаев. Итоговая летальность для шоковых больных оказалась равнозначной: 65,7% (23/35) и 70,0% (14/20), $p=1,0$.

Все гемодинамически стабильные пациенты 5- и 10-суточный период пережили. Итоговая летальность для стабильных пациентов (подгруппа 1/сепсис, подгруппа 2/сепсис) — 20,0% (3/15) и 0% (0/43), $p=0,015$, $P=0,60$.

Таким образом, хотя 10-суточная оценка продемонстрировала тенденцию к преимуществу применения ЭКГК для выживания, в целом линейные оценки летальности статистически значимого преимущества не выявили.

Далее была проведена сравнительная оценка выживаемости с учетом функции времени методом Каплана–Мейера.

Предварительно приводим сравнение кривых выживания у пациентов с нарушенной и устойчивой гемодинамикой для данной выборки, которое очевидно еще раз продемонстрировало, что депрессия системной гемодинамики при абдоминальном сепсисе указывала на тяжелейшие системные расстройства, глобальную дезинтеграцию компенсаторных механизмов, по сути на фатальность состояния (рис. 2). Красная кривая шоковых пациентов располагается существенно ниже синей, представляющей гемодинамически стабильных пациентов; вероятность различия кривых выживаемости — на очень высоком уровне значимости — $p<0,00001$ для всех пяти критериев сравнения из пакета *STATISTICA* (Вилкоксона–Гехана, Кокса–Мантеля, Вилкоксона–Пето, логарифмический ранговый, F -критерий).

Вероятность пережить первые 6 суток после операции для гемодинамически нестабильных пациентов составила 75% (25-я перцентиль); а вероятность пережить 16 суток — 50% (50-я перцентиль, медиана). Тогда как при стабильной гемодинамике вероятность остаться в живых на тех же временных промежутках составила 100 и 92%. 75-я перцентиль для септического шока составила 37 суток, то есть только четверть больных смогла бы прожить 37 дней. Тогда как без расстройств гемодинамики вероятность выживания на этом временном промежутке составила 69%. С той же вероятностью 69% стабильные больные могли дожить до 57-х суток.

Максимальная продолжительность госпитального лечения среди пациентов с нестабильной гемодинамикой составила 78 дней, а среди стабильных — 57. Статистически значимо различались и средние величины: у шоковых пациентов большей была продолжительность интенсивной терапии в реанимационном отделении — 9 (3; 16) суток против 4 (3; 6), $p=0,001$;

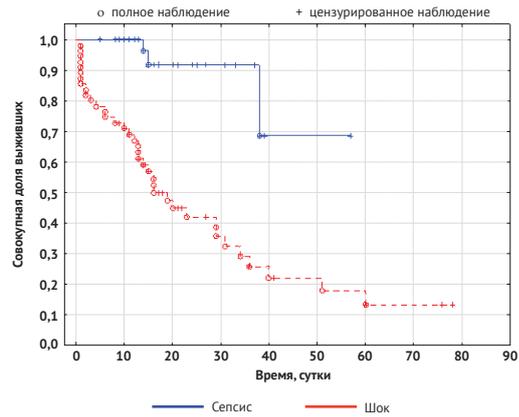


Рис. 2. Кривые выживания Каплана–Мейера. Группа шок — кривая красного цвета: 25-я перцентиль — 6 дней, 50-я перцентиль, медиана — 16 дней; 75-я перцентиль — 37 дней. Группа сепсис (стабильная гемодинамика) — кривая синего цвета: 8-я перцентиль — 15 суток, 31-я перцентиль — 38 суток; дальнейшего снижения выживаемости на всем протяжении наблюдения не произошло. Уровень значимости различий двух кривых $p<0,00001$ критерий Вилкоксона–Гехана, Вилкоксона–Пето, Кокса–Мантеля, F -критерий Кокса, логарифмический ранговый критерий
Fig. 2. Kaplan–Meier survival curves. SHOCK group — red curve: 25th percentile — 6 days, 50th percentile, median — 16 days; 75th percentile — 37 days. Sepsis group (stable hemodynamics) — blue curve: 8th percentile — 15 days, 31st percentile — 38 days; There was no further decrease in survival throughout the follow-up period. The significance level of differences between two curves $p<0.00001$ Wilcoxon–Gehan, Wilcoxon–Peto, Cox–Mantel test, Cox F-test, log-rank test

продолжительность госпитального периода не различалась: 14 (6; 27) и 13 (10; 17), $p=0,73$.

Диаграмма Каплана–Мейера также показала, что, во-первых, смертельные исходы происходили преимущественно при септическом шоке — 37 из всех 40 негативных исходов. Во-вторых, наиболее интенсивно смертельное выбывание происходило в ранние сроки: 30% (12 из 40) всех смертей регистрировали в первые 4 суток после операции, причем 20% (8 из 40) — в течение первых суток.

Далее на рис. 3 представлены функции выживания шоковых пациентов: синяя линия — подгруппа 1/шок, в которой проводили ЭКГК, красная линия — подгруппа 2/шок, стандартная терапия. Синяя кривая подгруппы 1/шок располагается выше красной. Сравнение перцентилей выживания — в пользу ЭКГК: 25-я перцентиль — 12 дней против 1, медиана — 20 дней против 11, 75-я перцентиль — 45 и 27 дней. ДИ выживаемости (кумулятивная доля выживших \pm стандартная ошибка) на всем периоде наблюдения с 1-х по 40-е сутки или не перекрывались вообще, или перекрывались частично, сохраняя статистически значимое различие (рис. 4). Однако мощность сравнения для каждого из временных отрезков, представленная в последнем столбце таблицы к рисунку, не достигла критического значения; лучшее значение $P=0,65$ — для 10-суточной выживаемости. Уровень значимости различий на всем протяжении наблюдения: $p=0,083$ для тестов Вилкоксона–Гехана и Вилкоксона–Пето. Для достижения статистически значимого результата необходимо увеличить мощность исследования.

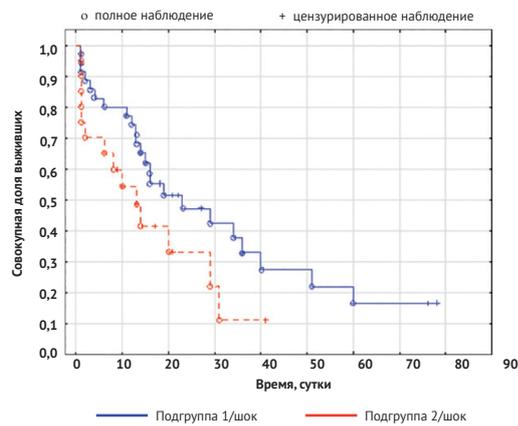


Рис. 3. Сравнение кривых выживания шоковых пациентов, которым были проведены методы экстракорпоральной гемокоррекции в ранние сроки после операции (группа 1/шок — синий цвет) с теми, кому экстракорпоральную гемокоррекцию не проводили (группа 2/шок — красный цвет). Выживаемость в группе 1/шок: 25-я перцентиль — 12 дней, 50-я перцентиль, медиана — 20 дней; 75-я перцентиль — 45 дней. Выживаемость в группе 2/шок: 25-я перцентиль — 1 день, 50-я перцентиль, медиана — 12 дней; 75-я перцентиль — 27 дней. Уровень значимости различий двух кривых $p=0,083$ — критерий Вилкоксона–Гехана, $p=0,083$ — Вилкоксона–Пето, $p=0,083$ — Кокса–Мантеля

Fig. 3. The comparison of survival curves shock patients who underwent extracorporeal hemocorrection methods in the early stages after surgery (group 1/shock — blue color) with those who did not undergo extracorporeal hemocorrection (group 2/shock — red color). Survival in group 1/shock: 25th percentile — 12 days, 50th percentile, median — 20 days; 75th percentile — 45 days. Survival in group 2/shock: 25th percentile — 1 day, 50th percentile, median — 12 days; the 75th percentile is 27 days. Significance level of differences between two curves $p=0.083$ — Wilcoxon–Gehan test, $p=0.083$ — Wilcoxon–Peto test, $p=0.083$ — Cox–Mantel test

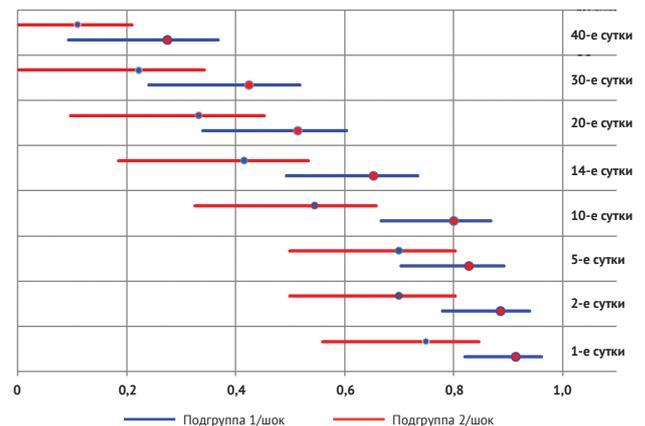
Таким образом, можно констатировать лишь тенденцию — применение ЭКГК повышало выживаемость шоковых пациентов.

Итоговый результат интерпретировать сложно. Однозначно делать вывод об отсутствии преимуществ применения ЭКГК в лечении сепсиса, вероятно, неправильно, так как на поздних этапах явное преимущество в эффективности купирования тяжелых проявлений абдоминального сепсиса нивелировалось за счет развития хирургических и нехирургических осложнений, обострения сочетанных конкурирующих заболеваний. Среди смертельных осложнений преобладали состояния, не связанные прямо с перитонитом и абдоминальным сепсисом.

Из 12 смертельных исходов в подгруппе 1/шок, наступивших в период от 15-х до 60-х суток после операции в 6 случаях исходы были обусловлены хирургическими осложнениями, в том числе несостоятельностью кишечных швов. Однако еще в 6 случаях причины смертельного исхода не были связаны непосредственно с основным хирургическим заболеванием, сепсисом и перитонитом.

Требуется дальнейший набор наблюдений и оптимизация дизайна исследования.

Для уточнения связи ЭКГК с наблюдаемыми временами жизни при абдоминальном сепсисе с расстройствами гемодинамики был применен еще один метод анализа. Регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса была построена для трех пере-



Время, сут	Подгруппа 1/шок			Подгруппа 2/шок			P
	S(t)	95% ДИ-	95% ДИ+	S(t)	95% ДИ-	95% ДИ+	
1	0,914	0,822	0,962	0,750	0,560	0,847	0,55
2	0,886	0,780	0,939	0,700	0,499	0,802	0,57
5	0,829	0,704	0,892	0,700	0,499	0,802	0,29
10	0,800	0,667	0,868	0,545	0,325	0,658	0,65
14	0,653	0,494	0,734	0,416	0,185	0,533	0,48
20	0,514	0,340	0,603	0,332	0,097	0,452	0,28
30	0,424	0,241	0,518	0,222	0	0,342	0,35
40	0,275	0,093	0,368	0,111	0	0,210	0,32

Рис. 4. Значения вероятности выживания ($S(t)$, функции выживания, кумулятивной доли выживания), выраженные в долях от единицы с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ±) в разные периоды после операции. Синими отрезками обозначены значения для подгруппы 1/шок, красными — для подгруппы 2/шок. Численные значения указаны ниже. P — мощность сравнений

Fig. 4. Survival probability values ($S(t)$, survival function, cumulative survival fraction) expressed as fractions of unity with 95% confidence interval (95% CI±) at different periods after surgery. Blue lines indicate values for subgroup 1/shock, red lines for subgroup 2/shock. Numerical values are shown below. P — power of comparisons

менных, двух количественных и одной дихотомической: для оценок по шкале APACHE II, максимального уровня лактата венозной крови, зарегистрированного в первые сутки после операции, и для использования экстракорпоральных методов гемокоррекции в лечении септического шока. Параметры модели представлены в табл. 9.

Наиболее сильным являлся бета-коэффициент для ЭКГК $-0,747$; его величина по модулю превышала два других в 6 и в 7 раз, что указывало на его наибольшее влияние как предиктора функции мгновенного риска. ЭКГК снижала вероятность неблагоприятного исхода в 0,473 раза (95% ДИ 0,228–0,984), тогда как повышение индекса APACHE II и уровня лактата увеличивали эту вероятность в 1,111 (95% ДИ 1,043–1,184) и 1,131 (95% ДИ 1,041–1,230) соответственно.

На диаграммах, построенных для сравнения вероятностей выживания при фиксированных значениях оценки по APACHE II (28 баллов) и уровня лактата (5 ммоль/л), можно вероятностно оценить значение использования методов гемокоррекции для времен жизни наблюдавшихся пациентов (рис. 5). Так, для пациента с нестабильной гемодинамикой, оценкой по шкале APACHE II 28 баллов и уровнем лактата венозной крови 5,0 ммоль/л прогностическая вероятность пережить 10 дней в случае проведения методов ЭКГК

Таблица 9

Ключевые параметры модели пропорциональных интенсивностей Кокса для трех переменных ($\chi^2=30,9$, $p<0,000001$) при септическом шоке ($n=55$)

Table 9

Key parameters of the Cox proportional intensity model for three variables ($\chi^2=30.9$, $p<0.000001$) for septic shock ($n = 55$)

Переменные	β	SE для β	t	p	ОР (95% ДИ)
Индекс APACHE II	0,105	0,032	3,24334	0,001	1,111 (1,043–1,184)
Лактат	0,124	0,043	2,89697	0,004	1,131 (1,041–1,230)
ЭКГК	-0,747	0,373	-2,00190	0,045	0,473 (0,228–0,984)

Примечания: ОР (95% ДИ) – относительный риск (Relative Risk – RR) и его 95%-й доверительный интервал; ЭКГК – экстракорпоральная гемокоррекция; APACHE II – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений; β – коэффициент β ; SE для β – стандартная ошибка для коэффициента β ; t – t-критерий, равен отношению β к своей стандартной ошибке $t = \beta/SE$; p – уровень значимости

Notes: RR (95% CI) – relative risk and its 95% confidence interval; ЭКГК – extracorporeal hemocorrection; APACHE II – scale for assessing acute and chronic functional changes; β – coefficient β ; SE for β – the standard error for the coefficient β ; t – t-criterion is equal to the ratio of β to its standard error $t = \beta/SE$; p – significance level

составила бы 83,2%, а в случае проведения только стандартной терапии – 67,8%; вероятность пережить 20 дней – соответственно 48,3% и 21,5%; 30 дней – 34,5% и 10,6%; 40 дней – 15,6% и 1,9%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В каждом конкретном наблюдении для клинициста эффективность примененного метода ЭКГК в лечении септического пациента была очевидна. В каждом случае, за редким исключением, наблюдался позитивный результат на некотором временном промежутке в виде регресса проявлений органной дисфункции, стабилизации состояния, когда другие методы лечения оказались неэффективными. Теоретические данные однозначно свидетельствуют в пользу применения ЭКГК [17–21]. Однако в течение продолжительного времени многим исследователям получить однозначные, статистически безупречные доказательства преимуществ методов ЭКГК в лечении сепсиса не удается. В публикациях относительный риск смерти то снижается, то нет, то снижается с большими оговорками; даже в строгих рандомизированных исследованиях [1, 2, 4, 6].

Снижения летальности в простой пропорции (выжившие/умершие) не удалось показать и нам.

Настоящее исследование показало, что максимальный риск неблагоприятного исхода приходился на ранние сроки: 30% смертельных исходов произошло в первые 4 суток после операции, причем 20% – в первые 24 часа. Это аргумент в пользу раннего начала применения методов ЭКГК.

Неблагоприятные исходы происходили преимущественно среди пациентов с нестабильной гемодинамикой: в 13,5 раза чаще по сравнению со стабильной (ОР 13,006; 95% ДИ 4,480–51,108); летальность 67,3% (95% ДИ 52,8–81,8) против 5,2% (95% ДИ -2,4–17,7), $p<0,00001$, $P=1,00$. А нестабильность гемодинамики, помимо прочего, была ассоциирована со старшим возрастом, более «тяжелой» оценкой перитонита по МИП и наличием неблагоприятного коморбидного фона. Старший возраст и серьезная коморбидность были способны сильно ограничить инфузионную детоксикационную терапию. Это также аргумент в пользу методов ЭКГК.

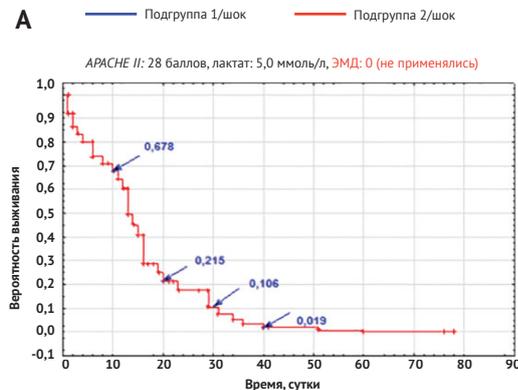
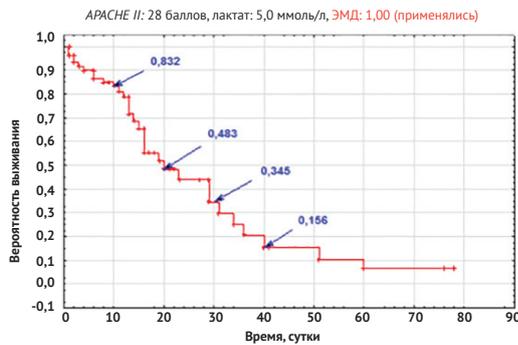


Рис. 5. На основе полученной выборочной модели пропорциональных интенсивностей Кокса построены гипотетические диаграммы вероятности времен жизни при условии проведения методов экстракорпоральной гемокоррекции (верхняя диаграмма) и при условии их отсутствия (нижняя диаграмма). На обеих диаграммах значения индекса APACHE II и содержания лактата в крови фиксированы на уровне средних выборочных значений 28 баллов и 5,0 ммоль/л. При равной тяжести функциональных расстройств (28 баллов) и метаболического ацидоза (лактат 5,0 ммоль/л) вероятность прожить дольше при проведении экстракорпоральной гемокоррекции выше: вероятность прожить 10 дней 83,2% против 67,8%, а вероятность прожить 40 дней – 15,6% против 1,9%

Fig. 5. Based on the obtained sample model of Cox proportional intensities, hypothetical diagrams of the probability of life times were constructed provided that methods of extracorporeal hemocorrection were carried out (upper diagram) and provided that they were absent (lower diagram). In both diagrams the values of the APACHE index II and blood lactate levels are fixed at the average sample values of 28 points and 5.0 mmol/l. With equal severity of functional disorders (28 points) and metabolic acidosis (lactate 5.0 mmol/l), the probability of surviving longer with extracorporeal hemocorrection is higher: the probability of surviving 10 days is 83.2% versus 67.8%, and the probability of surviving 40 days is 15.6% versus 1.9%

Статистически значимо доказать преимущество ЭКГК удалось при сравнении оценок по индексам APACHE II и SOFA. Применение ЭКГК сильно повысило порог выживаемости – с 29 до 33 баллов по индексу APACHE II, с 8 до 12 – по индексу SOFA. В группе 2 умерли все пациенты с оценкой по APACHE II выше 29 баллов, а в группе 1 – выше 33. В группе 2 умерли все пациенты с оценкой по SOFA выше 8 баллов, а в группе 1 – выше 12.

Вероятность неблагоприятного исхода при увеличении на единицу оценки по APACHE II с применением методов ЭКГК возрастала в 1,15 раза, а без методов – в 1,37 раза; то есть вероятность смерти без применения

ЭКГК была выше в 1,2 раза по сравнению с пациентами, у которых методы ЭКГК были применены.

Для всего диапазона оценок по *APACHE II* различия следующие: при использовании ЭКГК вероятность неблагоприятного исхода при индексе 40 баллов была выше в 50,9 раза (95% ДИ 2,45–1058,7) по сравнению с оценкой в 11 баллов; при стандартной терапии вероятность неблагоприятного исхода при индексе 41 балла был выше в 65 000,7 раза (95% ДИ 175,7–24048750) по сравнению с оценкой в 6 баллов. Различие вероятностей на диапазоне составило 1277 раз.

Риск исхода при ЭКГК изменялся в меньшей степени, более плавно: на каждый балл шкалы *APACHE II* — слабее в 1,2 раза, на весь диапазон оценок — слабее в 1276 раз.

То есть при оценках вероятностей исхода на основе индексов *APACHE II* и *SOFA* было показано очень мощное преимущество методов ЭКГК перед стандартными методами детоксикации.

Кроме того, по результатам повторной индексной оценки через 5 суток интенсивной терапии максимальная сила эффекта от применения методов ЭКГК была отмечена у пациентов со стабильной гемодинамикой: Es 1,53 против Es 1,09 у нестабильных пациентов. Тяжелые, но еще гемодинамически стабильные больные лучше, сильнее реагировали на методы гемокоррекции; и в результате абсолютное большинство из них выжило; 3 смертельных исхода произошли в поздние сроки при уже разрешившемся перитоните (данные секции). Это аргумент в пользу применения методов ЭКГК не только у шоковых, но и у гемодинамически стабильных пациентов с высокой оценкой по индексам *APACHE II* и *SOFA*; причем раннего применения, не вдгонку, не дожидаясь декомпенсации и абсолютных показаний к ЗИПТ.

Более высокая вероятность выживания (кумулятивная доля выживания) при проведении ЭКГК у гемодинамически нестабильных пациентов практически на всем периоде госпитального лечения была показана при анализе времен жизни методом Каплана–Мейера. До статистической значимости этим сравнениям не достало мощности (не превышала 0,65); однако тенденция была устойчивой на всем периоде наблюдения.

Наконец в модели пропорциональных интенсивностей Кокса для трех переменных ЭКГК явилась статистически значимым и наиболее сильным предиктором выживания на заданном отрезке времени, снижая вероятность наступления неблагоприятного исхода в 0,473 раза (95% ДИ 0,228–0,984).

Долевые же оценки простых пропорций статистически значимых различий не выявили.

Общая летальность от всех причин составила 35,4% (40/113); при септическом шоке — 67,3% (37/55), при устойчивой гемодинамике — 5,2% (3/58), $p=0,00002$.

Летальность в группе 1 — 52,0% (26/50); в группе 2 — 22,0% (14/63), $p=0,001$. Группы были несопоставимы по тяжести состояния, по доли пациентов с нестабильной гемодинамикой и острым почечным повреждением. Поэтому количественные сравнения проводились между сопоставимыми подгруппами, а между группами оценивались вероятности исхода и времен жизни более сложными и мощными методами.

10-суточная летальность среди пациентов с шоком различалась на статистически значимом уровне 20,0% против 45,0%, $p=0,05$; однако мощность сравнения

для подгрупп численностью 35 и 20 человек составила всего 0,38. Необходимая мощность сравнения для 5–10–20–30-суточной летальности может быть достигнута увеличением числа наблюдений на 30–40%.

Парадоксальным явился итоговый результат – госпитальная летальность в шоковых подгруппах сравнялась, то есть все достигнутые на ранних этапах преимущества ЭКГК были в итоге утрачены; причем в большинстве поздних исходов перитонит был купирован, что и было подтверждено при секции. Требуется углубленный анализ поздних осложнений, понимание в какой степени они были ассоциированы с пережитым сепсисом, а в какой — с коморбидной патологией; была ли ассоциация с методами ЭКГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по отдельным позициям преимущество применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в раннем послеоперационном периоде при абдоминальном сепсисе удалось доказать. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции улучшало и стабилизировало состояние пациентов, статистически значимо и сильно снижало оценку тяжести функциональных расстройств по шкале *APACHE II* ($Es=1,07$; $Es=1,56$ при $P=1,00$), позволило выжить пациентам с более тяжелыми мультиорганными расстройствами, изменило порог в сторону выживания более тяжелых пациентов с 29 до 33 баллов, снизило вероятность неблагоприятного исхода в 1,2 раза на каждый балл оценки по шкале *APACHE II* и в 1276 раз на весь диапазон оценок; пролонгировало время жизни у гемодинамически нестабильных пациентов на уровне значимости $p=0,083$, сдвинув медиану выживания с 12 до 20 суток. Наконец в модели пропорциональных интенсивностей Кокса применение методов экстракорпоральной гемокоррекции при септическом шоке явилось более сильным предиктором выживания на заданном отрезке времени, чем оценка по шкале *APACHE II* и уровень лактата венозной крови.

Численность исследованной выборки оказалась достаточной для выявления статистически значимых преимуществ экстракорпоральной гемокоррекции на основе индексных оценок *APACHE II* и *SOFA* и по вероятности времен выживания (модель пропорциональных интенсивностей Кокса). Для метода Каплана–Мейера число наблюдений должно быть удвоено, чтобы выявить статистически значимые различия. Для сравнения летальности статистический уровень значимости различий на 20-дневном промежутке после операции может быть достигнут при увеличении числа наблюдений на 30–40%. А итоговые результаты выживания требуют дополнительного углубленного анализа, так как в поздние сроки многие смертельные исходы не были связаны с абдоминальным сепсисом и наступили при уже разрешившемся перитоните.

ВЫВОДЫ

1. Неблагоприятные исходы при абдоминальном сепсисе происходили в 13,5 раза чаще среди пациентов с нестабильной гемодинамикой по сравнению со стабильной (отношение рисков 13,5; доверительный интервал 95% ± 4,7–52,9).

2. Ранний послеоперационный период — был наиболее угрожаемый для неблагоприятного исхода: 30% (12 из 40) всех смертельных исходов наступило в

первые 4 суток после операции; 20% (8 из 40) — в течение первых суток.

3. Развитие расстройств гемодинамики было ассоциировано со старшим возрастом, более «тяжелой» оценкой перитонита по Мангеймскому индексу перитонита, неблагоприятным коморбидным фоном. Каждый возрастной год увеличивал вероятность неблагоприятного исхода в 1,033 раза (95% доверительный интервал 1,008–1,060); каждый балл Мангеймского индекса — в 1,033 (95% доверительный интервал 1,008–1,060); каждый балл индекса коморбидности — в 1,172 раза (1,062–1,293). Ориентировочными точками отсечения можно рассматривать возраст в 65 лет, оценку по Мангеймскому индексу перитонита в 31 балл, оценку по индексу коморбидности Чарльсона — в 6 баллов.

4. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции позволило выжить пациентам с более тяжелыми оценками по APACHE II и SOFA: при шоке Me 29 (24; 31) против 23 (14; 26) и 8 (4; 10) против 4 (2; 6) баллов, $p=0,048$ и $p=0,010$; при стабильной гемодинамике Me 20 (17; 22) против 15 (11; 19), $p=0,016$.

5. Применение экстракорпоральной гемокоррекции у гемодинамически стабильных пациентов с высокой оценкой по шкалам APACHE II и SOFA предотвратило во всех наблюдениях эскалацию органной дисфункции, декомпенсацию гемодинамики, позволило пережить период интенсивной терапии; у всех пациентов были купированы абдоминальный сепсис и перитонит.

6. Применение экстракорпоральной гемокоррекции повысило порог выживаемости — с 29 до 33 баллов оценки по шкале APACHE II; снизило вероятность неблагоприятного исхода на единицу шкалы в 1,2 раза, на диапазон — в 1277 раз.

7. Применение экстракорпоральной гемокоррекции при гемодинамических расстройствах увеличивало сроки выживания (метод Каплана–Мейера): 1-я квартиль — одни сутки против 12, медиана — 12 суток против 20, 3-я квартиль — 27 суток против 45; на уровне значимости $p=0,083$.

8. Применение экстракорпоральной гемокоррекции показало преимущество в вероятности выживания (кумулятивной доли выживания) пациентов с септическим шоком на временных отрезках в 5, 10, 14, 20 и 30 дней:

0,829 (95% доверительный интервал 0,703–0,892) против 0,700 (95% доверительный интервал 0,499–0,802);

0,800 (95% доверительный интервал 0,667–0,868) против 0,545 (95% доверительный интервал 0,325–0,658);

0,653 (95% доверительный интервал 0,494–0,734) против 0,416 (95% доверительный интервал 0,185–0,533);

0,515 (95% доверительный интервал 0,340–0,603) против 0,332 (95% доверительный интервал 0,097–0,452);

0,424 (95% доверительный интервал 0,241–0,518) против 0,222 (95% доверительный интервал 0,000–0,342).

Однако мощность всех указанных сравнений не превысила 0,65.

9. В трехфакторной модели пропорциональных интенсивностей Кокса (экстракорпоральная гемокоррекция, оценка по шкале APACHE II, лактат венозной крови) экстракорпоральная гемокоррекция являлась статистически значимым и наиболее сильным фактором функции интенсивности (мгновенного риска); отношение рисков 0,473 раза (95% доверительный интервал 0,228–0,984).

10. Применение электромеханической диссоциации не оказало влияния на госпитальную летальность от всех причин при септическом шоке: 65,7% против 70,0%; смертельные исходы в поздние сроки были обусловлены или хирургическими осложнениями, такими как несостоятельность кишечных швов, или коморбидной патологией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl 3:1–14. PMID: 30974444 <https://doi.org/10.1159/000499520>
- Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, Cassina T, Landoni G. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock: a Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. *Anesthesiology*. 2019;131(3):580–593. PMID: 31246600 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002820>
- Girardot T, Schneider A, Rimmelé T. Blood Purification Techniques for Sepsis and Septic AKI. *Semin Nephrol*. 2019;39(5):505–514. PMID: 31514914 <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.06.010>
- Snow TAC, Littlewood S, Corredor C, Singer M, Arulkumaran N. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purif*. 2021;50(4–5):462–472. PMID: 33113533 <https://doi.org/10.1159/000510982>
- Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(6):483–492. PMID: 30239411 <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000544>
- Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Patients with Septic Shock Due to Peritonitis: a Multicenter Randomized Control Trial/. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):975–984. PMID: 25862039 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
- Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455–1463. PMID: 30304428 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
- Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2205–2212. PMID: 30470853 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7>
- Zhang L, Feng Y, Fu P. Blood purification for sepsis: an overview. *Precis Clin Med*. 2021;4(1):45–55. PMID: 35693122 <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbab005>
- Seeliger B, Stahl K, David S. Extracorporeal techniques for blood purification in sepsis: an update. *Internist (Berl)*. 2020;61(10):1010–1016. (In German) PMID: 32897403 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00862-5>
- Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:628302. PMID: 34055825 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>
- Martin-Loeches I, Nunnally ME, Hellman J, Lat I, Martin GS, Jog S, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Opportunities for Infection and Blood Purification Therapies. *Crit Care Explor*. 2021;3(9):e0511. PMID: 34514420 <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000511>
- Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E. [The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis]. *Chirurg*. 1987;58(2):84–92. PMID: 3568820
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373–383. PMID: 3558716 [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney

- Injury. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> [Accessed Jul 06, 2023]
- Triantafilou M, Triantafilou K. Sepsis: molecular mechanisms underlying lipopolysaccharide recognition. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6(4):1–18. PMID: 14987416 <https://doi.org/10.1017/S1462399404007409>
 - Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840–851. PMID: 23984731 <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
 - 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. PMID: 34445610 <https://doi.org/10.3390/ijms22168882>
 - Ронко К., Пиччинни П., Рознер М.Г. (ред.) *Эндотоксемия и эндотоксический шок. патогенез, диагностика и лечение*: пер. с англ. Москва: Издатель И.Б. Балабанов; 2012.
 - Булава Г.В., Рей С.И., Бердников Г.А., Никитина О.В., Шабанов А.К., Боровкова Н.В., и др. Использование селективной гемосорбции липополисахаридов в комплексном лечении сепсиса. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(2):201–209. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-201-209>
 - Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl 3:1–14. PMID: 30974444 <https://doi.org/10.1159/000499520>
 - Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, Cassina T, Landoni G. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. *Anesthesiology*. 2019;131(3):580–593. PMID: 31246600 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002820>
 - Girardot T, Schneider A, Rimmelé T. Blood Purification Techniques for Sepsis and Septic AKI. *Semin Nephrol*. 2019;39(5):505–514. PMID: 31514914 <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.06.010>
 - Snow TAC, Littlewood S, Corredor C, Singer M, Arulkumaran N. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purif*. 2021;50(4–5):462–472. PMID: 33113533 <https://doi.org/10.1159/000510982>
 - Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(6):483–492. PMID: 30239411 <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000544>
 - Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Patients with Septic Shock Due to Peritonitis: a Multicenter Randomized Control Trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):975–984. PMID: 25862059 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
 - Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455–1465. PMID: 30304428 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
 - Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2205–2212. PMID: 30470853 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5465-7>
 - Zhang L, Feng Y, Fu P. Blood purification for sepsis: an overview. *Precis Clin Med*. 2021;4(1):45–55. PMID: 35693122 <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbab005>
 - Seeliger B, Stahl K, David S. Extracorporeal techniques for blood purification in sepsis: an update. *Internist (Berl)*. 2020;61(10):1010–1016. (In German) PMID: 32897403 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00862-5>
 - Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:628302. PMID:34055825 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>
 - Martin-Loeches I, Nunnally ME, Hellman J, Lat I, Martin GS, Jog S, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Opportunities for Infection and Blood Purification Therapies. *Crit Care Explor*. 2021;3(9):e0511. PMID: 34514420 <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000511>
 - Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E. [The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis]. *Chirurg*. 1987;58(2):84–92. PMID: 3568820
 - Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373–385. PMID: 3558716 [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
 - Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
 - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> [Accessed Jul 06, 2023]
 - Triantafilou M, Triantafilou K. Sepsis: molecular mechanisms underlying lipopolysaccharide recognition. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6(4):1–18. PMID: 14987416 <https://doi.org/10.1017/S1462399404007409>
 - Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840–851. PMID: 23984731 <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
 - 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. PMID: 34445610 <https://doi.org/10.3390/ijms22168882>
 - Ronco C, Piccinni P, Rosner MH (eds.). *Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy*. Karger; 2010. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-8055-9485-1>. [Russ. ed.: Ronko K, Pichchinni P, Rozner MG (ed.). *Эндотоксемия и эндотоксический шок. Патогенез, диагностика и лечение*. Moscow: Izdatel' I.B. Balabanov; 2012]
 - Bulava GV, Rey SI, Berdnikov GA, Nikitina OV, Shabanov AK, Bоровкова NV, et al. The Use of Selective Hemosorption of Lipopolysaccharides in the Complex Treatment of Sepsis. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2020;9(2):201–209. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-201-209>

REFERENCES

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитина Ольга Владимировна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-3516-5492>, o.v.nikitina@mail.ru;

55%: концепция и дизайн, сбор данных, статистический анализ, анализ и интерпретация, написание статьи, участие в анализе литературы

Рей Сергей Игоревич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-7802-2283>, reysi@sklif.mos.ru;

12%: концепция и дизайн, анализ и интерпретация, участие в написании статьи, анализ литературы, проведение процедур ЭКГК

Забродская Яна Владимировна

заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-2012-9461>, yzabrodskaya@yandex.ru;

6%: контроль интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии, сбор данных, анализ и интерпретация, участие в написании статьи

Авфукон Владимир Иванович

кандидат медицинских наук, научный консультант отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-6736-9265>, avfukov@list.ru;

5%: сбор данных, анализ и интерпретация

- Лебедев Александр Георгиевич** доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-4008-6462>, lebedev_ag@mail.ru;
5%: анализ и интерпретация данных
- Ярцев Петр Андреевич** доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-1270-5414>, 79262265893@yandex.ru;
5%: концепция и дизайн, общая ответственность
- Бердников Геннадий Анатольевич** кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-3726-3256>, polina1905@yandex.ru;
4%: проведение процедур ЭКГК
- Казиева Альбина Магомедовна** врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-0016-784X>, albatrosik2012@yandex.ru;
4%: контроль интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии, сбор данных
- Острогина Елена Александровна** врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-4552-9595>, o.elena80@gmail.com;
4%: контроль интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии, сбор данных
- Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

Extracorporeal Methods of Hemocorrection in Patients with Abdominal Sepsis

O.V. Nikitina ✉, **S.I. Rey**, **Y.V. Zabrodskaya**, **V.I. Avfukov**, **A.G. Lebedev**, **P.A. Yartsev**, **G.A. Berdnikov**, **A.M. Kaziyeva**, **E.A. Ostrogina**

Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Olga V. Nikitina, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: o.v.nikitina@mail.ru

BACKGROUND Theoretical data convincingly support the use of extracorporeal hemocorrection (EHC) methods in the treatment of sepsis. However, a large number of researchers have still not been able to convincingly prove the advantage of EHC methods; there is no unanimity of opinion. We tried to analyze our own experience in using EHC methods in the treatment of abdominal sepsis over the past 3 years.

AIM OF STUDY To analyze the use of EHC methods in the early stages of treatment of abdominal sepsis, to determine whether their use had an advantage for survival.

STUDY DESIGN Prospective cohort

DESCRIPTION OF THE METHOD In 50 cases (group 1), EHC was performed early after surgery. The median time from admission to the intensive care unit after surgery to the start of EHC was 25.3 (17.7; 36.5) hours. When determining the EHC modality, we were guided by the individual approach and clinical experience of the EHC specialist. Apheresis methods alone were performed in 8% of patients (4/50), a combination of apheresis methods and renal replacement therapy was performed in 40% (20/50), renal replacement therapy (RRT) methods were performed in 98% (46/50), plasmapheresis/plasma exchange/selective plasma filtration were performed in 30% (15/50), selective hemosorption of cytokines was performed in 4% (2/50), selective hemosorption lipopolysaccharides was performed in 24% (12/50).

We analyzed outcomes, assessments of the severity of functional disorders and sepsis-associated organ dysfunction according to the APACHE scales II and SOFA and their dynamics, probabilities of outcomes depending on the scores on the indices (logistic regression); life times, cumulative survival rate (Kaplan-Meier method).

SAMPLE CHARACTERISTICS There were 113 patients after emergency laparotomy due to widespread peritonitis, abdominal sepsis, aged from 23 to 90 years. 67 men, 46 women. In 50 cases of observation (group 1), EHC was performed in the early stages; in 63 cases, methods of active hemocorrection were not used (group 2). In group 1 there were 35 patients with septic shock and 15 patients with stable hemodynamics (subgroup 1/shock and subgroup 1/sepsis). In group 2 there were 20 patients with shock and 43 with stable hemodynamics (subgroup 2/shock and subgroup 2/sepsis).

RESEARCH RESULTS EHC methods allowed survival of patients with more severe APACHE scores II and SOFA: in survivors in subgroup 1/shock Me 29 (24; 31) versus 23 (14; 26) in the subgroup 2/shock and 8 (4; 10) versus 4 (2; 6) points, $p=0.048$ and $p=0.010$; with stable hemodynamics in survivors in subgroup 1/sepsis Me 20 (17; 22) versus 15 (11; 19) in subgroup 2/sepsis, $p=0.016$. EHC changed the survival threshold in favor of more severe patients from 29 to 33 points; reduced the likelihood of an unfavorable outcome 1.2-fold for each point on the APACHE scale II and 1,276 times over the entire range of estimates; prolonged survival time in hemodynamically unstable patients at a significance level of $p=0.083$, shifting the first quartile of survival from 1 to 12 days, the median from 12 to 20, the third quartile from 27 to 45 days. When performing EHC, the cumulative survival rate was higher throughout the entire hospital observation period: 0.886 (95% CI 0.780–0.939) in 2 days versus 0.700 (95% CI 0.499–0.802); 0.800 (95% CI 0.667–0.868) in 10 days versus 0.545 (95% CI 0.325–0.658); 0.653 (95% CI 0.494–0.734) in 14 days versus 0.416 (95% CI 1.185–0.533).

Overall mortality from all causes was 35.4% (40/113), 67.3 (37/55) with shock, 5.2% (3/58) with stable hemodynamics. The maximum risk of an unfavorable outcome occurred in the early stages: 30% (12/40) of all deaths occurred in the first 4 days after surgery, 20% (8/40) in the first 24 hours. In shock patients, 10-day mortality was lower when performing EHC: 20.0% (7/35) versus 45.0% (9/20), $p=0.050$, 1st stage. Fisher's test, $P=0.38$ insufficient. Hospital mortality in the shock subgroups was equal, all the advantages of EHC achieved in the early stages were lost; although in most late outcomes the peritonitis was relieved; which was confirmed during the section.

CONCLUSIONS The power of the study was sufficient to identify statistically significant advantages of extracorporeal hemocorrection in the treatment of abdominal sepsis based on APACHE index estimates II and SOFA. For the Kaplan–Meier method, differences were obtained for shock patients at a significance level of 0.083; the number of observations must be doubled to detect statistically significant differences. The final results of hospital mortality require additional in-depth analysis, since in the later stages many deaths were not associated with abdominal sepsis and occurred with already resolved peritonitis. It is necessary to understand to what extent they were associated with experienced sepsis, and to what extent with comorbid pathology; whether there was an association with methods of extracorporeal hemocorrection.

Keywords: sepsis, septic shock, mortality, long-term renal replacement therapy, selective hemosorption lipopolysaccharides, extracorporeal hemocorrection

For citation Nikitina OV, Rey SI, Zabrodskaya YV, Yartsev PA, Lebedev AG, Avfukov VI, et al. Extracorporeal Methods of Hemocorrection in Patients with Abdominal Sepsis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(4):552–567. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-4-552-567> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Olga V. Nikitina	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3516-5492 , o.v.nikitina@mail.ru; 55%, concept and design, data collection, statistical analysis, analysis and interpretation, article writing, participation in literature review
Sergey I. Rey	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-7802-2283 , reysi@sklif.mos.ru; 12%, concept and design, analysis and interpretation, participation in writing the article, literature analysis, ECHC procedures
Yana V. Zabrodskaya	Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-2012-9461 , yzabrodskaya@yandex.ru; 6%, monitoring of intensive care in the intensive care unit, data collection, analysis and interpretation, participation in writing the article
Vladimir I. Avfukov	Candidate of Medical Sciences, Scientific Consultant of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6736-9265 , avfukov@list.ru; 5%, data collection, analysis and interpretation
Aleksandr G. Lebedev	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-4008-6462 , lebedev_ag@mail.ru; 5%, analysis and interpretation
Pyotr A. Yartsev	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1270-5414 , 79262265893@yandex.ru; 5%, concept and design, general responsibility
Gennady A. Berdnikov	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3726-3256 , polina1905@yandex.ru; 4%, carrying out ECHC procedures
Albina M. Kaziyeva	Anesthesiologist and Resuscitator of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-0016-784X , albatrosik2012@yandex.ru; 4%, intensive care monitoring in the intensive care unit, data collection
Elena A. Ostrogina	Anesthesiologist and Resuscitator of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-4552-9595 , o.elena80@gmail.com; 4%, intensive care monitoring in the intensive care unit, data collection

Received on 16.09.2022

Review completed on 19.10.2022

Accepted on 26.09.2023

Поступила в редакцию 16.09.2022

Рецензирование завершено 19.10.2022

Принята к печати 26.09.2023