

УДК 54-414/612.1:616.94-002.7

**ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ
ЛИПОПОЛИСАХАРИДНОЙ ГЕМОСОРБЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ
И ЭНДОТОКСИМИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ МИКРОФЛОРОЙ**

Гончаренко Сергей Иванович
МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

Бердников Александр Петрович
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар, Россия*

Мусаева Татьяна Сергеевна – к.м.н.
*МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО»,
Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар, Россия*

В статье приведены данные российских и зарубежных исследований, касающихся применения селективной липополисахаридной гемосорбции в комплексе интенсивной терапии у пациентов с септическим шоком и эндотоксимией, вызванной грамотрицательной микрофлорой.

Ключевые слова: СЕПСИС, ПОЛИОРГААННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ, СЕЛЕКТИВНАЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДНАЯ ГЕМОСОРБЦИЯ.

UDC 54-414/612.1:616.94-002.7

**FIRST EXPERIENCE OF SELECTIVE
HEMOSORBTION IN PATIENTS WITH SEPTIC
SHOCK AND ENDOTOXEMIA CAUSE BY
GRAM-NEGATIVE PATOGENS**

Goncharenko Sergei Ivanovich
City Hospital Nr 2 «KVMDA», Krasnodar, Russia

Berdnikov Alexandr Petrovich
City Hospital Nr 2 «KVMDA», Krasnodar, Russia

Musaeva Tatyana Sergeevna – MD
City Hospital Nr 2 «KVMDA», Krasnodar, Russia

The article presented the data of Russian and Foreign studies of selective lipo-polysaccharide hemosorbption using combined with intensive therapy in patients with septic shock and endotoxemia caused by gram-negative microflora.

Key words: SEPSIS, MULTIPLE ORGAN FAILURE, GRAM-NEGATIVE INFECTION, LIPO-POLYSACCARIDE HEMOSORBTION.

Целью настоящего исследования стало изучение основных параметров гомеостаза у больных с клиническими признаками септического шока и подтвержденной грамотрицательной бактериальной инфекцией при проведении процедур селективной липополисахаридной гемосорбции.

Согласно современным представлениям, сепсис – это системная воспалительная реакция макроорганизма, развившаяся в результате взаимодействия иммунной системы и микроорганизмов или их токсинов и опосредованная гиперэкспрессией совокупности гуморальных факторов [1, 2]. Бактериальные эндотоксины, в частности, липополисахарид ЛПС (LPS; англ. *Lipopolysaccharide*) – компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий – относятся к одним из наиболее значимых триггерных факторов развития системной воспалительной реакции [3].

Развитие органных и системных повреждений при сепсисе связано, прежде всего, с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения (цитокинов, фактора активации тромбоцитов, метаболитов арахидоновой кислоты, эндотелина-1, оксида азота, компонентов комплемента и др.). Под их влиянием происходит последующая активация макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода [3].

При сепсисе, осложненном полиорганной недостаточностью, наблюдается токсический синдром, обусловленный дезорганизацией системы детоксикации организма и манифестацией нарушений со стороны системы кровообращения, дыхательной недостаточностью, дисфункцией ЦНС и возрастанием в сыворотке циркулирующей крови молекул со средним весом (5–30 кДа) [4]. Значительную часть пептидных молекул со

средним весом составляют цитокины. Цитокины являются низкомолекулярными протеинами с молекулярной массой около 25 кДа, которые индуцируются клетками иммунной системы в ответ на стимуляцию и реализуют сигнальную функцию через специфические рецепторы. В связи с этим представляется целесообразным удаление из крови не только триггерных факторов (бактериальных токсинов), но и медиаторов воспаления (цитокинов и хемокинов) в возможно более ранние сроки до наступления необратимых патологических изменений в органах и тканях больного [3].

Комплексную терапию сепсиса в последние годы рекомендуется дополнять методами экстракорпоральной детоксикации с использованием устройств для селективной или неселективной гемосорбции (ГС) [5]. Перспективным направлением стала разработка селективных сорбентов ЛПС, позволяющих элиминировать значительные количества бактериального токсина из крови больных. На основе катионактивного пептидного антибиотика полимиксина В, который, как известно, специфически связывается с эндотоксином и нейтрализует его токсичность, создана гемофильтрационная колонка Toraymuхin (PMX, Toray Industries Inc, Токио, Япония) [6]. С 2006 г. известен новый LPS-адсорбер фирмы Altesco (Швеция), основанный на синтетическом нетоксичном пептиде, способном селективно адсорбировать эндотоксин [7].

Согласно исследованию двух адсорбентов, в которое были включены кардиохирургические больные с синдромом системной воспалительной реакции и подтвержденной грамотрицательной инфекцией, у пациентов после процедуры снижались в крови концентрации эндотоксина, провоспалительных медиаторов. На этом фоне улучшались параметры гемодинамики, оксигенация крови и уменьшилась потребность в применении вазопрессоров. Благоприятное влияние на течение

инфекционного процесса подтверждалось снижением лейкоцитоза и тенденцией к нормализации температуры тела. Статистически достоверных различий эффективности указанных двух сорбентов не выявлено [3].

Материал и методы исследования. Было проведено ретроспективное исследование у 26 пациентов, поступивших в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО) № 2 МБУЗ ГБ № 2 г. Краснодара с диагнозом «Абдоминальный сепсис. Септический шок, вызванный грамотрицательной микрофлорой», подтвержденный лабораторно и клинически, за период 2011–2012 гг.

В зависимости от проводимого лечения пациентов разделили на две группы: 1-я группа ($n = 13$) – больные в комплексе лечения стандартной терапией получали процедуры гемофильтрации (ГФ), 2-я группа ($n = 13$) – больные в комплексе лечения получали стандартную терапию плюс LPS-адсорбцию. У всех пациентов проводили инотропную поддержку и механическую вентиляцию легких.

Критерии включения пациентов в группы:

- клинические признаки септического шока;
- грамотрицательная бактериальная инфекция (бактериологический анализ);
- лабораторные признаки тяжелого сепсиса (гипертермия – более 38°C , лейкоцитоз – более $12 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный сдвиг – более 10 %, прокальцитонинный тест – более 2,0 нг/мл.)

Процедура LPS-адсорбции проводилась по методике:

- доступ – подключичная, бедренная вена;
- заполнение – 0,9 %-й раствор NaCl;
- режим антикоагуляции – гепарин 800–1000 Ед/ч [8];
- скорость кровотока – 140 мл/мин;
- длительность процедуры – 270 мин (± 30 мин).

Контроль состояния пациентов: согласно рекомендациям, регистрировали параметры гемодинамики, биохимические показатели крови, КОС, показатели коагуляции [11, 14, 15].

Результаты и их обсуждение

При проведении процедур с использованием LPS-адсорбера побочных явлений не отмечено. Во второй группе больных случаи летального исхода составили 35 % от всей группы, остальные пациенты были в кратчайшие сроки переведены из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в профильные отделения и выписаны. В первой группе больных случаи летального исхода составили 47 % от всей группы. Перевод больных в данной группе из ОРИТ в профильные отделения пролонгировался, нарастание маркеров эндотоксемии требовало проведения повторных процедур ГФ (рис. 1).

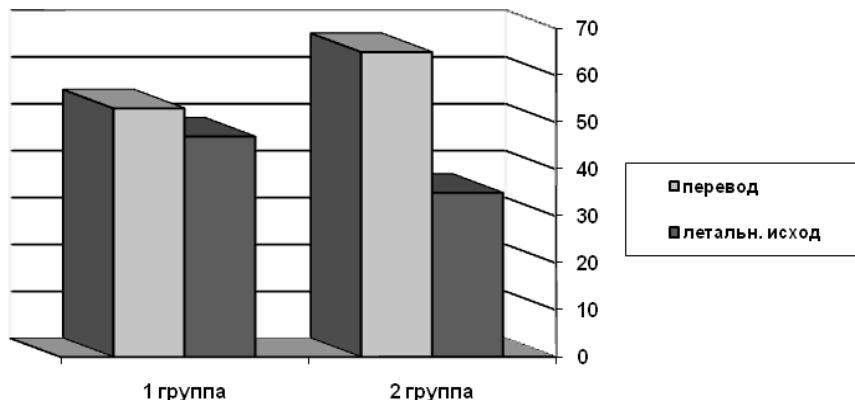


Рисунок 1. Летальность в исследуемых группах

В результате изучения объективного статуса и лабораторных данных мы получили значимое улучшение показателей оксигенации, снижение маркеров эндотоксикоза в группе у пациентов с применением терапии LPS-адсорбции (табл. 1). В ранее проведенных исследованиях доказаны прогностические возможности основных шкал оценки тяжести состояния пациента [9, 10, 12, 13]. Таким образом, купирование эндотоксемии

привело к снижению клинических проявлений полиорганной недостаточности, определяемой по шкале SOFA. Индекс оксигенации во второй группе больных вырос более значительно, чем в первой. Потребность в инотропной поддержке во время LPS-сорбции значительно уменьшилась. Также отмечалось более значимое снижение уровня лактата как показателя соответствия доставки и потребления кислорода тканями. Данные результаты мы можем связывать с удалением иницирующего фактора (эндотоксина) из системного кровотока, что является компонентом патогенетически обоснованной терапии грамтрицательного сепсиса.

Однако эффективное использование данной лечебной стратегии определено лабораторным контролем ЛПС, к сожалению, наши возможности в этом были ограничены, и лимитировано сроками проведения от начала развития системного воспаления.

Таблица 1 – Результаты лабораторных исследований
(средние значения)

№	Показатели		LPS-сорбция (n = 13)		Стандартная процедура (n = 13)	
			До процедуры	После процедуры	До процедуры	После процедуры
1.	APACHE III	–	119,8	110,3	103,68	98,56
2.	APACHE II	–	41,6	40,8	29	31
3.	SAPS2	–	47,4	40,4	42	38
4.	Диурез	мл/сут.	3170		2850	
5.	pCO ₂ (арт.)	мм рт.ст.	59,7	51,5	39,8	37,5
6.	pH (арт.)	–	7,33	7,4	7,4	7,44
7.	Лактат (арт.)	–	2,6	1,4	2,1	1,8
8.	pO ₂ /FiO ₂ (арт.)	–	182	200	162	175
9.	Лактат (вена)	–	2,5	2,16	2,3	1,9
10.	ЛИИ		1,7	1,48	1,56	1,36
11.	Тромбоциты	×10 ⁹ /л	100	100,6	150	164
12.	АЧТВ	с	28,5	43,8	27,8	29,6
13.	Глюкоза	ммоль/л	5,8	6,3	7,82	6,82
14.	СРБ	мг/л	155,3	145,4	160	148

Выводы

1. Процедура LPS-сорбции является новым и высокоэффективным методом экстракорпорального лечения пациентов с абдоминальным сепсисом.

2. Быстрое восстановление респираторных, гемодинамических показателей у пациентов способствует нормализации системного транспорта кислорода и позволяет в значительной мере предотвратить развитие полиорганной дисфункции.

3. Все пациенты продемонстрировали отчетливое клинико-лабораторное улучшение в течение 24 часов после проведения процедуры LPS-сорбции.

4. Отмечалось снижение времени пребывания в ОРИТ от 4 до 10 дней.

5. Для более эффективного использования LPS-адсорбера необходимо контролировать концентрацию ЛПС во время проведения процедуры сорбции.

Список литературы

1. *Jean-Baptiste E.* Cellular mechanisms in sepsis // *J. Intensive Care Med.* 2007. Vol. 22 (2). P. 63–72.
2. *Maier R.V.* Pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome-endotoxin, inflammatory cells, and their mediators: cytokines and reactive oxygen species // *Surgical Infections.* 2000 Fall. Vol. 1(3). P. 197–205.
3. *Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В.* Селективная и неселективная гемосорбция в интенсивной терапии онкологических больных с тяжелым сепсисом // *Неотложная медицина.* 2011. № 4. С. 27–31.
4. *Ronco C., Brendolan A., Dan M. et al.* Adsorption in sepsis // *Kidney Int. Suppl.* 2000. Vol. 76. P. S148–155.
5. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литерра, 2006. 127 с.
6. *Shoji H.* Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin) // *Ther. Apher. Dial.* 2003. Vol. 7. P. 108–114.
7. *Sakata H., Yonekawa M. and Kawamura A.* Blood purification therapy for sepsis // *Transfus. Apher. Sci.* 2006. Vol. 35(3). P. 245–251.
8. *Ямпольский А.Ф., Еремеева Л.Ф., Менищikov В.В., Заболотских И.Б.* Гемостаз в условиях МАРС-терапии и гемодиализации у больных с острой почечно-печеночной недостаточностью // *Анестезиология и реаниматология.* 2012. № 2. С. 71–74.
9. *Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Мусаева Т.С., Гончаренко С.И.* Анализ факторов риска летального исхода у беременных и родильниц при тяжелом течении гриппа А H1N1 // *Анестезиология и реаниматология.* 2010. № 6. С. 30–32.
10. *Заболотских И.Б., Мусаева Т.С., Григорьев С.В.* SAPS 3 в прогнозе летальности больных в критическом состоянии – развитие прогностической модели // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2009. Т. 6. № 3. С. 25–32.
11. *Мурунов А.Е., Заболотских И.Б.* Правила забора и хранения крови для лабораторных исследований // *Общая реаниматология.* 2008. Т. 4. № 5. С. 79–84.
12. Патент на изобретение RU 2259159 13.04.2004 Способ прогнозирования тяжести абдоминального сепсиса / И.Б. Заболотских, В.В. Голубцов.
13. Патент на изобретение RU 2149580 23.01.1997 Способ прогнозирования послеоперационных осложнений / И.Б. Заболотских, Г.С. Власов, Ю.П. Мальшев, Е.Г. Филиппова.
14. *Еремеева Л.Ф., Ямпольский А.Ф., Заболотских И.Б., Менищikov В.В.* Гемостаз в условиях МАРС-терапии и плазмсорбции у больных с печеночно-клеточной недостаточностью // *Общая реаниматология.* 2010. № 5. С. 35–39.
15. Патент на изобретение RU 2162329 18.06.1999 Способ профилактики тромбогенных осложнений / Н.М. Федоровский, И.Б. Заболотских, С.В. Анисимов, Н.А. Антонян.