

УДК 616.61-78

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ ПО УРОВНЮ ЭЛИМИНАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ**

Гудков Георгий Владимирович – д.м.н., профессор  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Шабанова Наталья Евгеньевна – к.м.н.  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;  
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Гончаренко Сергей Иванович  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия

В настоящее время в лечении сепсиса применяются разнообразные виды и методы интенсивной терапии, которые предусматривают проведение эфферентной заместительной терапии. При этом наиболее актуальным является исследование цитокинового профиля у септических больных при различных способах гемодиализации, LPS-сорбции и их влияния на смертность. Применение эфферентной терапии у пациентов с сепсисом способствует снижению уровня медиаторов воспаления. При наличии грамотрицательной инфекции и повышенном уровне эндотоксина эффективным методом эфферентной терапии является проведение LPS-сорбции.

Ключевые слова: ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ, СЕПСИС, ЭЛИМИНАЦИЯ ЦИТОКИНОВ, ЭНДОТОКСИН

UDC 616.61-78

**THE ASSESSMENT OF EFFERENT THERAPY IN SEPTIC PATIENTS ACCORDING TO INFLAMMATED CYTOKINE ELIMINATION LEVEL**

Gudkov Georgii Vladimirovich – MD, professor  
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HPE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Shabanova Natalia Evgenevna – Ph.D. (Med.)  
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2»;  
SBEA HPE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Goncharenko Sergei Ivanovich  
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

Different methods of intensive therapy use in treatment of sepsis today. The methods include efferent replaced therapy. The most important parameter is cytokine profile level at different methods of hemofiltration, LSP-sorbition and their effect on mortality is very important. Efferent therapy using reduces the inflammated mediator level in patients with sepsis. When gram-negative infection and increased endotoxin level revealed the LPS-sorbition is necessary.

Key words: EFFERENT THERAPY, SEPSIS, CYTOKINE ELIMINATION, ENDOTOXIN

В современной медицине сепсис остается одной из актуальных проблем в связи с неуклонным ростом заболеваемости и высокой степенью летальности. Несмотря на то, что исследования этого тяжелого заболевания в разных странах мира проводятся более 20 лет и углубленно изучены звенья его патогенеза, в отделениях реанимации и интенсивной терапии летальность пациентов достигает 30–70 % [5].

Сепсисом называется патологический процесс, основу которого составляет реакция организма в виде генерализованного воспаления, которое развивается в ответ на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [1, 5].

Считается, что под влиянием основного медиатора сепсиса – микробного эндотоксина – происходит запуск цитокинового каскада, причем как воспалительного, так и провоспалительного. Однако не доказано, является ли повышение уровня цитокинов в плазме при сепсисе результатом увеличения их продукции или снижения естественной элиминации.

В ряде исследований было показано, что избыток основных противовоспалительных (интерлейкинов рецептора ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )) и провоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов приводит к клинической картине септического шока. В результате у пациентов снижается артериальное давление, появляется лихорадка, возникает тромбоз сосудов, развивается и прогрессирует острая почечная и полиорганная недостаточность [1–4, 7–9].

В последнее время с целью прямого удаления цитокинов и других медиаторов воспаления активно изучаются и применяются методы заместительной почечной терапии. Среди вышеназванных методов наибольший интерес представляют гемодиафильтрация (ГДФ), эффективно воздействующая на уремические нарушения гомеостаза при

почечной недостаточности, а также современные методы гемосорбции, в частности LPS-сорбция (удаление липополисахарида) [6, 13].

Несмотря на многочисленные сведения, приведенные в литературе о статистически значимой элиминации большинства цитокинов из плазмы крови в ходе ГДФ, вопрос о снижении летальности септических больных, с точки зрения доказательной медицины, требует дальнейших исследований [10–12]. В настоящее время противоречивостью данных литературы и клинического опыта обусловлена неоднозначная оценка эффективности применения ГДФ при «внепочечных» показаниях. Это является побудительным мотивом дальнейших исследований и, в частности, изучения глубины элиминации цитокинов из крови в ходе ГДФ и ее влияния на выживаемость больных.

**Целью работы** стало изучение динамики цитокинового профиля у септических больных при различных способах эфферентной терапии и их влияния на исход заболевания.

### **Материал и методы**

Обследовано 39 пациентов с сепсисом, находящихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР) № 2 ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара в возрасте от 19 до 70 лет, среди которых мужчин – 21 (53,8 %), женщин – 18 (46,2 %). У 13 (33,3 %) обследованных пациентов сепсис развился в связи с деструктивным панкреатитом, у 12 (30,8 %) – гнойно-септическими осложнениями (флегмона ягодицы, флегмона промежности, эмпиема плевры, абсцесс печени, острый пиелонефрит) и у 14 (35,9 %) – акушерским сепсисом в послеродовом периоде.

Критерием включения пациентов в исследование являлось проведение эфферентной терапии не позднее 48 часов развития клинических проявлений синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) с лабораторным подтверждением (лейкоцитоз или лейкопения,

нейтрофильный сдвиг, повышение уровней С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, эндотоксина). При развитии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) ее тяжесть оценивали в динамике по шкалам SOFA (10 и более баллов) и APPACHE II (18–20 баллов).

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от выбранного метода проведения эфферентной терапии: в 1-й группе ( $n = 15$ ) – вено-венозная ГДФ в течение 8–10 часов на аппарате Fresenius Medical Care 4008S и Dialog «+» фирмы В. Braun; во 2-й группе ( $n = 13$ ) – пролонгированная заместительная терапия длительностью 24–48 часов на аппарате Prismaflex Gambro; в 3-й группе ( $n = 11$ ) – LPS-сорбция с использованием адсорбирующих колонок Тогаумухин фирмы «TORAY» на аппарате Ostanova для заместительной почечной терапии в течение 3–4-х часа.

Эффективность процедур ГДФ оценивали по результатам определения противовоспалительных (интерлейкины рецепторов ИЛ-2, ИЛ-6, TNF $\alpha$ ) и провоспалительных (ИЛ-10) цитокинов до и после фильтрации, а также по динамике клинических и общелабораторных показателей. Маркеры воспаления характеризовали также по снижению показателей температуры тела до субфебрильных и нормальных значений, лейкоцитоза и СРБ (ниже 100 мг/л), прокальцитонина (менее – 2 нг/мл), эндотоксина (менее – 0,5 усл. ед.). Цитокины определяли иммуноферментным методом на аппарате Immulite 1000 (ОМБ) производство США, прокальцитонин – полуколичественным методом с применением тест-полосок фирмы PCT Termo suntific. Активность эндотоксина (Endotoxin Activity Assay – EAA) в образцах цельной крови определяли первым и единственным количественным анализом, утвержденным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) .

В соответствии с принятыми рекомендациями, пересмотренными и дополненными на VII конференции РАСХИ (ноябрь 2008 г.), всем септическим больным проводили инфузионную, антибактериальную терапию, осуществляли нутриционную поддержку, назначали ингибиторы протонной помпы, иммуноглобулины [5].

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ STATISTICA for Windows Release 8.0 (Stat Soft Inc., США). Средние значения сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Нулевую гипотезу отвергали при  $p > 0,05$ .

### **Результаты**

У пациентов трех групп при проведении эфферентной терапии отмечали положительную динамику лабораторных показателей и течения основного патологического процесса. Эфферентную терапию начинали проводить на этапе манифестации клинико-лабораторных проявлений ССВР, до развития выраженных гемодинамических и других полиорганных нарушений.

Исходно до фильтрации значение лабораторных показателей ССВР в группах больных не имело достоверных различий. Исключение составлял уровень эндотоксина, который в 3-й группе был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) (табл. 1), что подтверждало развитие септических осложнений на фоне грамотрицательной инфекции.

В связи с тем, что патогенетической основой сепсиса является развитие цитокиновой «бури», проводили эфферентную терапию, направленную на элиминацию эндотоксина из крови. Диагностически значимой для проведения LPS-сорбции концентрация эндотоксина была, более 0,6 усл. ед., которая определялась у всех пациентов 3-й группы.

Таблица 1 – Значения лабораторных показателей до проведения эфферентной терапии в клинических группах

Показатель	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 13)	3-я группа (n = 11)
Лейкоциты крови (10 <sup>9</sup> /мм)	17,1 ± 2,7	19,1 ± 3,2	24,5 ± 4,2
СРБ (мг/л)	172,3 ± 15,6	177,2 ± 16,1	193,4 ± 14,7
Прокальцитонин (нг/мл)	4,3 ± 1,1	4,7 ± 2,5	6,4 ± 2,2
Эндотоксин, усл. ед.	0,01 ± 0,21	0,01 ± 0,22	1,41 ± 0,31*

**Примечание:** \* – достоверные отличия между группами пациентов.

В первых двух группах, где уровень эндотоксина не достигал диагностического порога, проводили ГДФ, в том числе пролонгированную. Эффективность эфферентной терапии оценивали по содержанию цитокинов в крови до и после фильтрации (табл. 2).

Таблица 2 – Уровень цитокинов в крови до и после проведения эфферентной терапии в клинических группах

Показатель	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 13)		3-я группа (n = 11)	
	До	После	До	После	До	После
Рецептор ИЛ-2 (223,0– 710,0 ед./мл)	3134,1 ± 1458,1	2994,9 ± 1410,1	2162,4 ± 1663,5	2281,9 ± 1553,5	723,3 ± 461,7	1220,5* ± 430,8
ИЛ-6 0,0–4,10 пг/мл	296,1 ± 244,9	293,9 ± 249,7	158,1 ± 140,6	109,6* ± 62,3	68,4 ± 30,8	53,7 ± 22,2
TNFα 0,0–8,10 пг/мл	100,0 ± 128,6	33,5* ± 22,9	50,4 ± 36,2	223,9 ± 225,5	263,7 ± 368,2	20,7* ± 5,7
ИЛ10 0,0–9,10 пг/мл	120,1 ± 180,7	49,3* ± 60,4	154,3 ± 241,6	26,0* ± 25,7	6,5 ± 1,3	6,7 ± 1,8

**Примечание:** \* – достоверное снижение или повышение уровня цитокинов в крови пациентов после проведения эфферентной терапии ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным, у пациентов 1-й группы после проведения эфферентной терапии достоверно снизилась концентрация в крови ИЛ-10 и TNF $\alpha$ , а у 2-й – содержание ИЛ-6 и ИЛ-10. Динамика снижения содержания в крови остальных цитокинов до и после фильтрации была не достоверной.

В 3-й группе достоверные изменения в содержании свободных цитокинов после проведения LPS-сорбции были выявлены только в отношении показателей TNF $\alpha$  и рецептора ИЛ-2, так, концентрация TNF $\alpha$  в крови снижалась в 12 раз, а содержание рецептора ИЛ-2 возросло в 1,5 раза. Все остальные показатели изменялись незначительно. В ходе LPS-сорбции у 7 пациентов 3-й группы установлено снижение уровня эндотоксина почти в три раза в крови после проведенной терапии, а у 2-х больных – увеличение уровня бактериального эндотоксина. Это, возможно, было связано с повышенной транслокацией эндотоксинов кишечной микрофлоры из кишечника и разрушением липополисахаридного комплекса в ходе проведения гемосорбции. Таким образом, наиболее эффективным эфферентным методом по удалению эндотоксина из крови была LPS-сорбция, которая проводилась у пациентов 3-й группы.

Кроме того, анализ последующего течения заболевания показал, что в трех группах пациентов, несмотря на проводимую эфферентную терапию, у части больных отмечали нарастание тяжести септических проявлений вплоть до развития тяжёлого СПОН и летальных исходов (табл. 3).

При благоприятном исходе сепсиса у больных проведение комплексной терапии позволяло предотвратить развитие тяжелого СПОН. В случае неблагоприятного исхода у пациентов развивалась тяжёлая полиорганная недостаточность, что требовало длительного пребывания в отделении реанимации, и в 18 % случаев привело к летальному исходу.

Таблица 3 – Варианты исходов течения сепсиса в клинических группах

Течение заболевания	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 13)	3-я группа (n = 11)	Всего (n = 39)
Благоприятное течение	9 (60,0 %)	8 (61,5 %)	6 (54,6 %)	23 (58,9 %)
Неблагоприятное течение	4 (26,7 %)	2 (15,4 %)	3 (27,3 %)	9 (23,1 %)
Летальный исход	2 (13,3 %)	3 (23,1 %)	2 (18,1 %)	7 (18,0 %)

Сравнительный анализ с 3-й группой, в которой проводилась LPS-сорбция, показал, что клиническая эффективность эфферентной терапии наблюдалась в случае грамотрицательной инфекции с позитивной динамикой элиминации эндотоксина из крови. Развитие тяжёлой полиорганной недостаточности и летальные исходы в этой группе были обусловлены присоединением грамположительной и грамотрицательной флоры, устойчивой к химиотерапии.

### **Обсуждение**

Одной из причин развития сепсиса является повышение уровня эндотоксина бактериальных клеток, поэтому его рассматривают в качестве фактора, необходимого для нормального ответа иммунной системы. При развитии сепсиса повышение содержания эндотоксина запускает иммунные механизмы, которые непосредственно или опосредованно приводят к необратимым и часто несовместимым с жизнью повреждениям органов. Поэтому в комплексном лечении сепсиса, кроме оптимизации схем антибактериальной терапии и санации гнойных очагов, важное значение имеют методы эфферентной терапии.

Кроме того, в патогенезе сепсиса, по распространённому, но «устаревшему» мнению, важную роль отводили «средним» молекулам медиаторов воспаления, и фильтрация их с помощью современных



методик эфферентной терапии весьма ограничена и не имеет серьезной клинической значимости.

Использование процедур ГДФ и пролонгированной заместительной терапии способствовало снижению концентрации TNF $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10, а проведение LPS-сорбции обеспечивало достоверное снижение уровня TNF $\alpha$  и эндотоксина в крови. Последнее свидетельствует об эффективности данного метода эфферентной терапии при лечении сепсиса на фоне грамотрицательной инфекции и повышенном уровне эндотоксина.

Разработка новых методов терапии сепсиса основывается на теории, согласно которой нейтрализация бактериальных токсинов и медиаторов воспаления может замедлить или даже остановить процесс развития сепсиса и полиорганной недостаточности. Случаи неэффективности эфферентных процедур, включающих ГДФ, в том числе пролонгированную, а также LPS-сорбции, подтверждают факт, что в настоящее время наиболее обоснованной и эффективной терапией при сепсисе являются адекватная санация гнойного очага и использование антибактериальной терапии.

Неблагоприятное течение сепсиса, обусловленное присоединением грамположительной и грамотрицательной резистентной флоры, несмотря на активное применение всех видов эфферентной терапии, в том числе LPS-сорбции, указывает на необходимость дополнительного изучения доказательной базы и их оптимизации в клинически тяжёлых случаях. Эффективность применения методов эфферентной терапии при сепсисе в настоящее время не нашла окончательного подтверждения на практике и нуждается в дальнейшем исследовании.

### Список литературы

1. *Анисимова, Н.Ю.* Элиминация TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-8 в процессе вено-венозной гемофильтрации в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных / Н.Ю. Анисимова, Е.Г. Громова, А.Р. Тугуз, М.В. Киселевский, Н.В. Малахова // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафареза: сб. материалов конф., 29–31 мая 2002. – М., 2002. – С. 195–196.
2. *Громова, Е.Г.* Почасовой мониторинг TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-4 в сыворотке крови и фильтрате при проведении артериовенозной гемофильтрации у онкологических больных / Е.Г. Громова, А.Р. Тугуз, М.В. Киселевский // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафареза: сб. материалов конф., 29–31 мая 2002 г. – М., 2002. – С. 51–52.
3. *Громов, Е.Г.* Кинетика цитокинов в сыворотке крови, моче и отделяемом из дренажей в периоперационном периоде у больных раком почки / Е.Г. Громова, А.Р. Тугуз, М.В. Киселевский, В.Б. Матвеев // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 4. – С. 232–235.
4. *Рыбакова, О.Б.* Динамика цитокинов у больных с хронической почечной недостаточностью / О.Б. Рыбакова, А.Ю. Денисов, Е.Г. Громова, А.Р. Тугуз // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафареза: сб. материалов конф., 29–31 мая 2002. – М., 2000. – С. 51–52.
5. *Савельев, В.С.* Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практ. пособие / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – М.: Изд. МИА, 2008. – С. 360.
6. *Смагин, А.А.* Коррекция органных дисфункций при деструктивных формах острого панкреатита / А.А. Смагин, Д.А. Наборщиков, Е.И. Стрельцова, Е.И. Верещагин, А.Ю. Демура // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 8. – С. 53–57.
7. *Тугуз, А.Р.* Значение соотношения основных провоспалительных цитокинов в крови, моче, отделяемом из дренажей и фильтрате в процессе артериовенозной гемофильтрации (ГФ) у оперированных онкологических больных с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) / А.Р. Тугуз, Е.Г. Громова, М.В. Киселевский, Л.С. Кузнецова // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафареза: сб. материалов конф., 29–31 мая 2002. – М., 2002. – С. 51–52.
8. *Тугуз, А.Р.* Динамика цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-4 и IL-8) у онкологических больных при применении экстракорпоральных методов детоксикации в раннем послеоперационном периоде / А.Р. Тугуз, Е.Г. Громова, Н.В. Малахова [и др.] // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 56–58.
9. *Тугуз, А.Р.* Спонтанная и стимулированная интерлейкином-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором продукция цитокинов нейтрофильными гранулоцитами здоровых доноров / А.Р. Тугуз, Д.В. Данилина, Е.Г. Громова [и др.] // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 3. – С. 156–158.
10. *Peng Z., Singbartl K., Simon P. et al.* Blood purification in sepsis: a new paradigm // Contrib. Nephrol. – 2010; 165: 322–8.
11. *Peng Z., Pai P., Han-Min W. et al.* Evaluation of the effects of pulse high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis: a preliminary study // Int. J. Artif. Organs. – 2010; 33 (8): 505–11.
12. *Pang Z., Pai P., Hong-Bao L. et al.* The impacts of continuous venovenous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients // Cytokine. – 2010; 50 (2): 186–91.
13. *Ronco C. [et al.]* // Blood Purif. – 2004. – Vol. 22, №1. – P. 164–174.