

УДК [618.2/.7+616.94]-099-083.98	UDC [618.2/.7+616.94]-099-083.98
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА LPS-АДСОРБЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ КАРТРИДЖЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АКУШЕРСКОГО СЕПСИСА	EXPERIENCE OF LPS-ADSORPTION WITH DIFFERENT CARTRIDGES USING IN OBSTETRIC SEPSIS TREATMENT
Гончаренко Сергей Иванович	Goncharenko Sergei Ivanovich
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Фокша Владимир Александрович	Foksha Vladimir Alexandrovich
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Раев Виталий Павлович	Rayev Vitaliy Pavlovich
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Фоменко Ксения Александровна	Fomenko Ksenia Alexandrovna
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Гаджиева Екатерина Игоревна	Gadzhieva Ekaterina Igorevna
<i>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	<i>FSBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
Воронцова Ирина Григорьевна	Vorontsova Irina Grigoryevna
<i>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	<i>FSBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
В статье описан опыт применения и подтверждена эффективность метода LPS-адсорбции в комплексной терапии тяжелого сепсиса, а также приведена оценка результатов лечения.	The study describes the experience of using and confirms the efficacy of LPS-adsorption method in complex therapy of severe sepsis. The assessment of treatment results is demonstrated.
Ключевые слова: АДСОРБЕР, СЕПСИС, СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	Key words: ADSORBER, SEPSIS, MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME

Введение

В соответствии с определением третьего международного консенсуса по сепсису и септическому шоку (Сепсис-3) сепсис – это «дисфункция органов, угрожающая жизни, вызванная нерегулируемой реакцией хозяина на инфекцию» [1]. Это новое определение вытекает из улучшения понимания патофизиологии сепсиса, а также подчеркивает решающую роль избыточного или несбалансированного иммунного ответа организма на течение сепсиса [2]. Наряду с антибактериальной терапией, лечением органной дисфункции и хирургическим лечением [3], в качестве дополнительного лечения могут быть предложены различные экстракорпоральные методы очищения крови, предназначенные для модуляции воспалительного ответа. Тем не менее, эта группа методов остается предметом споров из-за отсутствия многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтверждающих их клиническую значимость [4]. Однако использование методов экстракорпоральной детоксикационной терапии способно прервать порочный круг и предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания до стадии полиорганной недостаточности. Помимо элиминации разнородных веществ увеличение активной поверхности с целью селективной сорбции является перспективным направлением. Посредством адсорбции существует возможность воздействовать целенаправленно на определенный спектр молекул, патогенетически задействованных в прогрессировании сепсиса. С данной целью, по сравнению с полыми волокнами фильтра, удастся справиться адсорбционным колонкам [5].

Многие исследовательские работы, как зарубежных, так и российских авторов, свидетельствуют о том, что элиминация липополисахарида в составе комплексной терапии способна предотвратить дальнейшее развитие полиорганной дисфункции, что было

продемонстрировано по данным шкалы SOFA, уменьшить пребывание больных на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ), снизить уровень летальности [6, 7]. Исследования показали, что проведение сорбции эндотоксина при тяжелом сепсисе эффективно, не только с клинической, но и с экономической точки зрения [1, 8–11]. Таким образом, данный метод лечения является патогенетическим, что оправдывает необходимость его применения в комплексной интенсивной терапии сепсиса и септического шока.

Цель

Сравнение эффективности селективной гемоперфузии на картридже Toraymuhin PMX20R и ALTECO LPS ADSORBER при лечении акушерского сепсиса.

Материал и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ 33-х карт медицинского наблюдения пациенток (всего 58 процедур), получавших лечение в АРО № 2 ГБУЗ «ККБ № 2» в период с 2014 по 2018 г. Все пациентки были с тяжелым послеродовым сепсисом и локализацией очага инфекции в полости малого таза, после проведения операции экстирпации матки без придатков, санации и дренирования брюшной полости. Гемосорбция проводилась на аппарате multi Filtrate Fresenius Medical Care. Анализ показателей проводился на следующих этапах: до и после процедуры, через 24, 48 и 72 часа. В первой группе пациенток ($n = 16$) использовали картридж Toraymuhin PMX20R (Japan), на поверхности волокон которого фиксирован Полимиксин-В, способный селективно адсорбировать эндотоксин. Вторую группу пациенток ($n = 42$) лечили с использованием пептидного сорбента ALTECO LPS ADSORBER (Sweden), с поверхностью пористых пластин которого связан синтетический, нетоксичный пептид с высокой способностью связывать Липид-А молекулы эндотоксина. Картриджи предназначены для селективного удаления эндотоксина из

циркулирующей крови с помощью метода прямой гемоперфузии (LPS-сорбция). Показанием к ее проведению послужило наличие у пациенток клинических признаков сепсиса или септического шока, подтвержденного очага инфекции, положительной гемокультуры, лабораторных признаков – прокальцитонина (PCT), наличие среднего (0,59 ЕД) и высокого (0,60 ЕД) уровня активности эндотоксина (ЕАА), измеренного на специальном количественном анализаторе (ЕАА Spectral Diagnostics, Toronto, Canada). ЕААТМ является тестом на активность эндотоксина с численной границей отсутствия грамотрицательной инфекции, установленной на уровне 0,40 ЕД, средним (до 0,59 ЕД) и высоким (выше 0,60 ЕД) уровнем активности эндотоксина. Длительность сеанса составляла 5,5 (4,8–5,9) ч в группе 1 и 6,5 (6,2–7,4) ч в группе 2; скорость потока крови – 100 мл/ч, антикоагулянт – гепарин под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – 145–155 с. Все контролируемые в процессе исследования показатели были занесены в файл базы данных программы Excel XP (MicrosoftCorp., США). Производились вычисления медианы (Me) и персентиля (P25, P75). Статистические расчеты осуществлялись при помощи программ IBM, SPSSStatistics, version 20 и Statistica 5.0 (StatSoftInc., США) на ПЭВМ на базе процессора Intel Celeron 2400 МГц. Полученные данные были проверены на нормальность распределения. Учитывая характер распределения, использовались непараметрические методы статистического анализа. Определение достоверности различий по отношению к исходному уровню производили по критерию Ньюмена – Кейлса, на этапах между подгруппами на основании критерия Краскела – Уоллиса.

Результаты и их обсуждение

Все процедуры селективной ЛПС-адсорбции, проводимые в комплексе интенсивной терапии, выполнялись не позднее 48 ч от момента прогрессирования сепсиса. Всем пациентам в среднем проводилось не

менее двух процедур [33].

Среди больных, включенных в исследование, не было выявлено значимых различий по балльным шкалам оценки тяжести состояния (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение динамики шкал оценки тяжести

Показатель (балл)	Группа 1 (<i>n</i> = 16)	Группа 2 (<i>n</i> = 42)
APACHE II	22,0 (19,0–28,0)	23,0 (21,0–27,0)
APACHE III	82,0 (79,0–92,0)	88,0 (82,0–94,0)
SOFA	9,0 (6,0–11,0)	11,0 (8,0–12,0)
ШКГ	12,0 (9,0–14,0)	11,0 (9,0–14,0)

Относительно индекса оксигенации данные лабораторного и объективного статуса свидетельствовали о значимом улучшении показателей на фоне снижения маркеров эндотоксикоза наиболее значимо во второй группе (таблица 2). Эта группа характеризовалась тенденцией к увеличению индекса оксигенации на фоне динамического снижения фракции вдыхаемого кислорода. В первой группе отмечалось отсутствие динамических изменений, а в третьей – наблюдалась некоторая положительная динамика. Однако увеличение фракции вдыхаемого кислорода в данной группе не привело к нормализации индекса оксигенации. Во всех группах отмечались явления гиперлактатемии как косвенный показатель нарушений доставки и потребления кислорода тканями. Наиболее значимо его снижение происходило во второй группе ($\Delta = 0,4$ мм рт. ст.).

* $p < 0,05$ по критерию Ньюмана – Кейлса между 3-м этапом по сравнению с 1-м этапом;

** $p < 0,05$ по критерию Ньюмана – Кейлса между 4-м этапом по сравнению с 1-м этапом;

$p < 0,05$ по критерию Краскела – Уоллиса между группами на 4-м этапе.

Таблица 2 – Динамика кислородного статуса и метаболизма

Показатель	Группа 1	Группа 2
Лактат (ммоль/л)		
1-й этап (до)	1,8 (1,5–2,4)	1,6 (1,6–1,9)
2-й этап (после)	1,6 (1,5–1,9)	1,6 (1,5–2,0)
3-й этап (через 24 часа)	1,6 (1,4–1,8)*	1,6 (1,5–2,0)
4-й этап (через 72 часа)	1,5 (1,4–1,6)**	1,7 (1,6–1,9)#
pO₂/FiO₂		
1-й этап (до)	299,0 (256,0–320,5)	293,9 (281,0–316,0)
2-й этап (после)	315,0 (287,0–330,0)	303,6 (281,0–323,3)
3-й этап (через 24 часа)	317,0 (299,5–340,5)	300,0 (259,5–330,5)
4-й этап (через 72 часа)	330,0 (310,0–340,0)**	295,0 (260,0–310,0)#

Как следует из данных таблицы 2, клиренс лактата был наиболее выражен в первой группе, что позволило увидеть достоверное снижение через 24 часа с сохранением результата к 72 часам. Во второй группе не было достигнуто значимого снижения клиренса лактата. Относительно индекса оксигенации было найдено достоверное отличие между группами через 72 часа, и динамика улучшения данного показателя была более выражена в первой группе.

Относительно исследуемых маркеров воспалительного процесса хотелось бы обратить внимание на исходный уровень лейкоцитоза и повышенный уровень СРБ во всех группах (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика маркеров эндотоксикоза

Показатель (до / после процедуры)	Группа 1 (до / после процедуры)	Группа 2 (до / после процедуры)
Лейкоциты 10×9/л	12,7 (9,8–14,3)/ 8,5 (7,6–10,5)	13,2 (10,1–11,7)/ 7,1 (6,3–9,5)
СРБ (мг/л)	129,7 (92,1–150,5)/ 126,5 (87,4–165,5)	141,4 (122,9–295,3)/ 136,5 (123,9–280,8)
Активность эндотоксина (ЕАА)	1,05/0,45	1,02/0,64

На фоне комплексного применения с экстракорпоральными методами ЛПС-адсорбции наиболее значимо уровень маркеров воспалительного процесса имел тенденцию к снижению в первой группе, тогда как не было отмечено различий по уровню СРБ. Данные результаты можно связывать с удалением эндотоксина из системного кровотока как основного триггерного фактора воспалительного процесса.

Выводы

На фоне применения процедур ЛПС-адсорбции все исследуемые пациенты уже в течение первых 24 часов продемонстрировали клинико-лабораторные улучшения (клиренс лактата, уровень эндотоксинемии, индекс оксигенации), более выраженные в группе с применением Toramuxin.

Список литературы

1. *Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., 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). P. 801–10.
2. *Shankar-Hari M., Deutschman C. S., Singer M.* Do we need a new definition of sepsis? // *Intensive Care Med*. 2015. 41(5). P. 909–11.
3. *Мусаева Т. С.* Ранняя инфузионно-трансфузионная терапия тяжелого сепсиса и септического шока / Т. С. Мусаева, И. Б. Заболотских // *Вестник интенсивной терапии*. 2009. № 2. С. 28–42.
4. *Ankawi G., Neri M., Zhang J., Breglia A., Ricci Z., Ronco C.* Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls // *Crit Care*. 2018. 22 (1). P. 262.
5. *Blomquist S., Gustafsson V., Manolopoulos T., Pierre L.* Clinical experience with a novel endotoxin adsorption device in patients undergoing cardiac surgery // *Perfusion*. 2009. Vol. 24 (1). P. 13–17.
6. *Musaeva T. S., Zabolotskikh I. B., Berdnikov A. P.* Intermittent high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis and intracranial hypertension // *European Journal of Anaesthesiology*. 2014. Т. 31. № S52. С. 206.
7. *Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N. et al.* PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib. // Nephrol*. 2010. Vol. 167. P. 83–90.
8. *Vincent J. L., Laterre P. F., Cohen J., et al.* A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. // *Shock*. 2005. Vol. 23. P. 400–405.
9. *Зайцев Р. Р.* Селективная сорбция эндотоксина в комплексной терапии посттравматического абдоминального сепсиса / Р. Р. Зайцев, А. Ю. Яковлев, А. В. Абрамов, Д. В. Рябиков, С. И. Чистяков, Ю. В. Ильин // *Вестник интенсивной терапии*. 2017. № 2. С. 21–25.
10. *Логинов С. П.* Применение адсорбера липополисахарида у больных с септическим шоком / С. П. Логинов, Е. Г. Громова, М. В. Киселевский, Н. П. Кротенко, Ю. И. Должикова, Р. Я. Власенко, Л. С. Кузнецова // *Вестник интенсивной терапии*. 2018. № 3. С. 46–52.
11. *Бердников А. П.* Оценка эффективности комбинированного применения селективной липополисахаридной гемосорбции у больных с тяжелым сепсисом / А. П. Бердников, Т. С. Мусаева, С. И. Гончаренко // *Вестник интенсивной терапии*. 2016. S.–1.