

УДК 618.1+616.94:615.382+615.844.6

## ВЛИЯНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ПРОДЛЕННОЙ ВЕНО-ВЕНОЗНОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ НА ДИНАМИКУ МАРКЕРОВ СЕПСИСА У АКУШЕРСКИХ БОЛЬНЫХ

А.Ю. Яковлев<sup>1</sup>, Л.В. Боровкова<sup>2</sup>, С.Ю. Власкин<sup>1</sup>, А.В. Абрамов<sup>1</sup>,  
К.В. Мокров<sup>3</sup>, Ю.В. Ильин<sup>1</sup>, А.Ю. Сморгалов<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

<sup>3</sup>ГБУЗ НО «Городская больница № 33», г. Н. Новгород

*Яковлев Алексей Юрьевич – e-mail: aritnru@list.ru*

У больных с акушерским сепсисом исследовалось влияние плазмафереза и продленной вено-венозной гемофильтрации на динамику липополисахарида грамотрицательных бактерий, пресепсина, С-реактивного белка и прокальцитонина в раннем послеоперационном периоде. Раннее последовательное проведение ПФ и ПВВГФ у больных с акушерским сепсисом позволяет достоверно снизить содержание липополисахарида, пресепсина, С-реактивного белка и прокальцитонина в первые сутки после операции. Удаление маркеров сепсиса во время ПВВГФ пропорционально их молекулярной массе.

**Ключевые слова:** акушерский сепсис, плазмаферез, гемофильтрация, липополисахарид, пресепсин, С-реактивный белок, прокальцитонин.

In patients with obstetric sepsis studied the effect of plasmapheresis and prolonged veno-venous hemofiltration on the dynamics of the lipopolysaccharide of gram-negative bacteria, presepsina, C-reactive protein and procalcitonin in the early postoperative period. Early and consistent implementation of the PA PVVHF in patients with obstetric sepsis significantly lowers the content of lipopolysaccharide presepsina, C-reactive protein and procalcitonin in the first day after surgery. Deletion Markers sepsis during PVVHF proportional to their molecular weight.

**Key words:** obstetric sepsis, plasmapheresis, hemofiltration, lipopolysaccharide, presepsin, C-reactive protein, procalcitonin.

### Введение

В настоящее время методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза широко используются у акушерских больных при развитии сепсиса. Это обусловлено не только развитием почечной дисфункции, но и известным предупреждающим действием на динамику полиорганной недостаточности [1]. Показания к применению плазмафереза (ПФ) и продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) и оценка эффективности их применения базируются на постоянно расширяющемся комплексе клинических и лабораторных показателей [2, 3, 4]. При этом некоторые низко- и средномолекулярные маркеры сепсиса активно удаляются через полупроницаемую мембрану гемофильтра при проведении изолированной ПВВГФ [5].

В связи с этим расширение объемов детоксицирующих мероприятий может дополнительно изменять лабораторную картину инфекционного процесса.

**Цель исследования:** изучить влияние элиминации эндотоксина, пресепсина, С-реактивного белка и прокальцитонина при проведении плазмафереза и продленной вено-венозной гемофильтрации на их содержание в крови при акушерском сепсисе.

### Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование проведено у 19 пациенток с акушерским сепсисом, в возрасте от 19 до 38 лет. Противопоказаниями для включения в исследование были факторы, оказывающие влияние на продукцию и элиминацию исследуемых маркеров сепсиса:

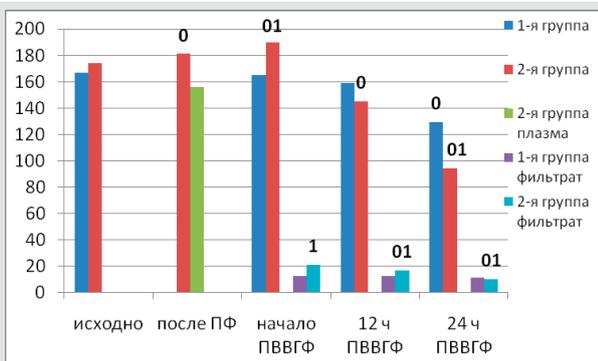
1) техническая невозможность выполнения полноценной хирургической санации очага инфекции; 2) септический шок; 3) наличие экстраабдоминальных очагов инфекции (пневмония, уросепсис, менингоэнцефалит); 4) острая почечная недостаточность. Всем пациенткам проводилась дезэскалационная антибактериальная химиотерапия с применением карбапенемов в максимально разрешенной суточной дозировке. В зависимости от детоксицирующей тактики были выделены 2 группы пациенток. В 1-й группе 10 родильниц в течение первых 6 часов после перевода больного из операционной начиналась ПВВГФ со скоростью замещения 30–35 мл/кг/час (Multifiltrate (Fresenius, Германия), гемофильтр – Ultraflux AV 600S). Во 2-ю группу вошли 9 пациенток, которым дополнительно перед началом ПВВГФ проводили плазмаферез в объеме 30% от объема циркулирующей плазмы с замещением свежезамороженной плазмой 1:1. Исследование маркеров сепсиса проводилось в венозной крови, удаляемой плазме и фильтрате. Для количественной оценки маркеров сепсиса использовались следующие реактивы: липополисахарид (эндотоксин, ЛПС) – МАЧ-endotox spp. тест (ГУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, ООО НПФ РОХАТ, Россия), пресепсин – PATHFAST Presepsin (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония), прокальцитонин – Elecsys BRANMS PCT (Франция), С-реактивный белок (СРБ) – Thermo

scientific (Финляндия). Результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0 по критериям непараметрической статистики с использованием критерия сравнения Краскела-Уоллиса ANOVA.

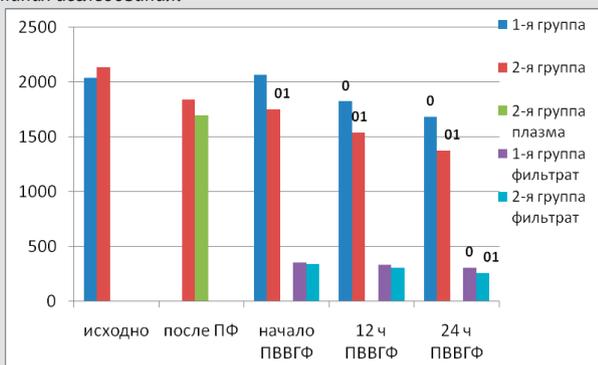
### Результаты и их обсуждение

Молекулярная масса ЛПС грамотрицательных бактерий колеблется от 2 до 2000 кДа, зависит от вида микроорганизма и механизмов бактерицидного действия антибактериальных препаратов. Низкомолекулярные фракции эндотоксина (до 70 кДа) имеют теоретическую возможность фильтрации через мембрану гемофильтра, в то время как ПФ обеспечивает удаление ЛПС любой молекулярной массы, а также живых грамотрицательных бактерий. Исходная гиперлиполисахаридемия (от 64 до 1024 пг/мл) была хотя и косвенным, но весьма ранним подтверждением того, что именно грамотрицательные бактерии являются основными возбудителями сепсиса у акушерских больных (рис. 1).

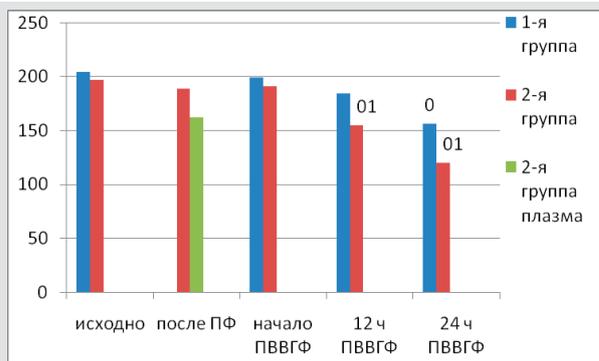
У больных 2-й группы в удаляемой плазме уровень липополисахарида был достоверно ниже его содержания в крови, что связано с обязательным введением раствора антикоагулянта и неизбежным разведением крови перед плазмофильтром. Однако несмотря на быстрое удаление из крови эндотоксина, его ожидаемого снижения по окончании ПФ в крови не отмечено. Напротив, в



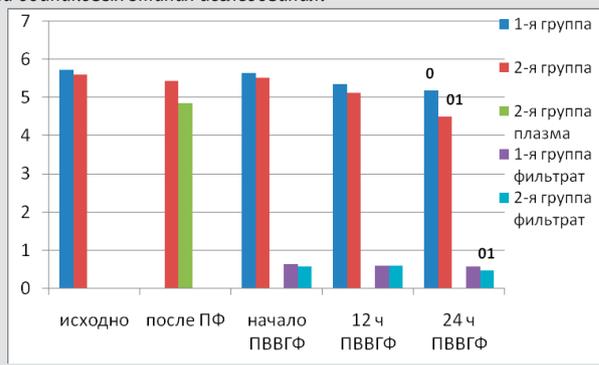
**РИС. 1.**  
Динамика ЛПС у больных исследуемых групп.  
Примечание: 0 – достоверность относительно исходных значений  
1 – достоверность относительно значений 1-й группы на одинаковых этапах исследования.



**РИС. 2.**  
Динамика пресепсина у больных исследуемых групп.  
Примечание: 0 – достоверность относительно исходных значений  
1 – достоверность относительно значений 1-й группы на одинаковых этапах исследования.



**РИС. 3.**  
Динамика СРБ у больных исследуемых групп.  
Примечание: 0 – достоверность относительно исходных значений  
1 – достоверность относительно значений 1-й группы на одинаковых этапах исследования.



**РИС. 4.**  
Динамика прокальцитонина у больных исследуемых групп.  
Примечание: 0 – достоверность относительно исходных значений  
1 – достоверность относительно значений 1-й группы на одинаковых этапах исследования.

первые часы после ПФ уровень эндотоксемии достоверно вырос относительно исходных значений и цифр больных 1-й группы. Причиной временного нарастания эндотоксемии мы считаем неизбежное повышение роли транслокационных механизмов после санации брюшной полости в условиях воспаления и кишечной недостаточности, а также за счет быстрого улучшения гемореологии и микроциркуляции, обычно отмечаемого по окончании ПФ [6]. В процессе проведения ПВВГФ у больных 2-й группы отмечались повышенные темпы снижения липополисахаридемии за счет роста фильтрации этого ключевого агента развития системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности. На наш взгляд, улучшение микроциркуляции после ПФ привело к росту в крови именно низкомолекулярных фракций эндотоксина, которые более эффективно элиминировались из циркуляции через мембрану гемофильтра [7]. Через 24 часа интенсивность удаления эндотоксина в фильтрат достоверно снизилась в обеих группах больных, пропорционально снижению уровня ЛПС в крови. Достоверно более низкие значения ЛПС у больных 2-й группы мы связываем не только с оптимизацией процессов удаления эндотоксина в экстракорпоральном контуре, но и со снижением его транслокации из желудочно-кишечного тракта с восстановлением антиэндотоксина системы печеночных макрофагов [6, 8].

Пресепсин, являясь взаимосвязанным с ЛПС маркером сепсиса, имеет молекулярную массу в 13 кДа, что позволяет ему покидать сосудистое русло через мембрану плазмо- и гемофильтра [9, 10]. Исходно у всех исследуемых больных в крови определялась гиперпресепсинемия, свидетельствующая о высокой активности фагоцитоза грамотрицательных бактерий и липополисахарида в крови. Проведение ПФ у больных 2-й группы позволило достоверно снизить содержание пресепсина к началу проведения ПВВГФ, несмотря на параллельный рост липополисахаридемии на этом этапе исследования. ПФ позволяет удалить не только крупномолекулярные фракции ЛПС, но и живые бактерии, что вероятно повлияло на снижение активности фагоцитоза и выделение в сосудистое русло пресепсина [11]. Через 12 и 24 часа ПВВГФ содержание пресепсина было достоверно ниже у пациенток 2-й группы, что отразилось и на достоверном снижении пресепсина в удаляемом фильтрате (рис. 2).

Помимо прямого влияния ПФ и ПВВГФ на уровень пресепсинемии снижение степени транслокации живых бактерий в кровь также могло положительно сказаться на его динамике.

Исходно перед началом детоксицирующих процедур определялись высокие значения СРБ, имеющего молекулярную массу 115 кДа, что исключает его фильтрацию во время ПВВГФ [12]. Удаление СРБ в процессе ПФ не отразилось на его содержании в крови перед началом ПВВГФ у больных 2-й группы, что, вероятно, связано с сохраняющейся стимуляцией его синтеза. Но при этом у больных обеих групп отмечено его постепенное снижение, более выраженное у пациенток 2-й группы, что определило появление достоверных межгрупповых отличий. В литературе описано положительное опосредованное влияние диализных методов лечения на продукцию СРБ у больных сепсисом, но при этом нет данных о стимулиро-

вании этих процессов при включении в программу детоксикации ПФ [13, 14].

Современный подход к оценке прокальцитонина, имеющего молекулярную массу 12,5 кДа, становится всё более взвешенным, но хорошо известна его связь с уровнем ЛПС в крови [15–18]. Удаление прокальцитонина с эксфузируемой плазмой не отразилось на его снижении по окончании ПФ (рис. 4).

Содержание прокальцитонина в фильтрате составляло от 10 до 15% его значений в крови. Но несмотря на активное постоянное удаление прокальцитонина из крови в фильтрат достоверные межгрупповые отличия получены только через 24 часа после начала ПВВГФ. Полученные нами результаты созвучны с литературными данными, свидетельствующими о слабом самостоятельном влиянии изолированной ПВВГФ на уровень прокальцитонина в крови [19, 20, 21, 22]. Мы считаем, что основной вклад в развитии межгрупповых отличий на последнем этапе исследования связан именно с удалением крупномолекулярных фракций ЛПС и живых грамотрицательных бактерий при ПФ.

#### Выводы

1. Раннее последовательное проведение ПФ и ПВВГФ у больных с акушерским сепсисом более эффективно по сравнению с изолированной ПВВГФ в отношении снижения основных лабораторных маркеров сепсиса: липополисахарида, пресепсина, С-реактивного белка и прокальцитонина.

2. Удаление маркеров сепсиса во время ПВВГФ зависит от их молекулярной массы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перер. М.: ООО «МИА». 2010.  
*Sepsis: klassifikacija, kliniko-diagnostičeskaja koncepcija i lečenje: Praktičeskoe rukovodstvo / Pod red. V.S. Savel'eva, B.R. Gelf'anda. 2-e izd., dop. i perer. M.: OOO «MIA». 2010.*
2. Самсонова Н.Н., Ярустовский М.Б., Абрамян М.В. и соавт. Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах. Инфекции в хирургии. 2011. 2. С.27-31.  
*Samsonova N.N., Jarustovskij M.B., Abramjan M.V. i soavt. Prognostičeskaja znachimost' pokazatelja aktivnosti jendotoksina u bol'nyh sepsisom posle operacij na serdce i sosudah. Infekcii v hirurgii. 2011. 2. S.27-31.*
3. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect. Dis.* 2013. 13. p.260-268.
4. Vincent J.-L., Opal S.M., Marshall J., Trasey K.J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013. 381. 3. p.774-775.
5. Зайцев Р.М., Яковлев А.Ю., Абрамов А.В. и соавт. Роль продленной веновенозной гемофильтрации в коррекции липополисахаридемии и ассоциированных маркеров грамотрицательного сепсиса. Медицинский альманах. 3(27). 2013. С. 148-150.  
*Zajcev R.M., Jakovlev A.Ju., Abramov A.V. i soavt. Rol' prodlennoj venovenoznoj gemofil'tracii v korrekcii lipopolisaharidemii i asociirovannyh markerov gramotricatel'nogo sepsisa. Medicinskij al'manah. 3(27). 2013. S. 148-150.*
6. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). М. 2005.  
*Ermolov A.S., Popova T.S., Pahomova G.V., Uteshev N.S. Sindrom kishechnoj nedostatocnosti v neotložnoj abdominal'noj hirurgii (ot teorii k praktike). M. 2005.*
7. Lentini P., Massimo de C., Anna Clementi et al. Sepsis and AKI in ICU Patients: The Role of Plasma Biomarkers. *Critical Care Research and Practice. Volume 2012, Article ID 856401: 5 pages*

8. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Теребилина Н.Н. и соавт. Механизмы антиэндотоксиновой защиты печени. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012. 3. С.62-69.

*Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Terebilina N.N. i soavt. Mehanizmy antijendotoksinovoj zashhity pecheni. Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. 2012. № 3. S.62-69.*

9. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). Clin Chim Acta. 2011.412(23-24). P. 2157-2161.

10. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother. 2011.17(6). p.764-769.

11. Shirakawa K, K Naitou K, J Hirose J et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, Induction mechanism in the rabbit sepsis models. Critical Care 2010. 14 (Suppl 2). P.19.

12. Luzzani A., Polati E., Dorizzi R. et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as marker of sepsis. Crit. Care Med. 2003. 31(6). P.1737-1741.

13. Chu L.P., Zhou J.J., Yu Y.F., Dong W.X. Clinical effects of pulse high-volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome. Ther. Apher. Dial. 2013 Feb. 17(1). P.78-83.

14. Kluczewski G., Gierek D., Kaczmarek A. et al. Continuous veno-venous haemofiltration in adult intensive therapy. Anesteziol Intens. Ter. 2011. Apr.-Jun, 43(2). P.80-84.

15. Jensen J.U., et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit. Crit Care Med. 2011.39. P.2048-2058.

16. Kibe S, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. J Antimicrob Chemother. 2011.66(S2). P.33- 40.

17. Li H. et al. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother. 2011.55. P.5900-5906.

18. Schuetz P, et al. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Medicine. 2011. 9. P.107.

19. Nishikura T. The clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemodiafiltration Intensive Care Med. 1999 Oct.25(10). P.1198- 1199.

20. Steinbach G., Bolke E., Grunert A., Storck M., Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. Wien Klin Wochenschr. 2004 Dec 30. 116 (24). P. 849-853.

21. Conti G, Amore A, Chiesa M. et al. Procalcitonin as a marker of micro-inflammation in hemodialysis. J Nephrol. 2005 May-Jun.18(3). P.282-288.

22. Dahaba A.A., Elawady G.A., Rehak P.H., List W.F. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. Anaesth Intensive Care. 2002 Jun. 30 (3). P. 269-274.

