

СЕЛЕКТИВНАЯ ГЕМОАДСОРБЦИЯ ЭНДОТОКСИНА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКИМ СЕПСИСОМ

Е.Е. Круглов¹, А.В. Ватазин¹, А.М. Фомин¹, Р.В. Кошелев¹, А.Б. Зулкарнаев¹, В.В. Яковлев¹, М.Д. Крстич¹, В.Б. Метелин²

¹МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

²Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава

Приведены результаты исследования влияния селективной гемосорбции на больных с хирургическим сепсисом. Под наблюдением находились больные с грамотрицательным сепсисом, которым проводилась гемосорбция. При полиорганной недостаточности лечение дополнялось фильтрационными и комбинированными методами экстракорпоральной детоксикации. Селективная гемосорбция приводит к редукции системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: сепсис, селективная гемосорбция, полиорганная недостаточность.

SELECTIVE HEMOSORPTION OF GRAMM-NEGATIVE BACTERIAL ENDOTOXIN IN PATIENTS WITH SURGICAL SEPSIS

Е.Е. Kruglov¹, А.В. Vatazin¹, А.М. Fomin¹, Р.В. Koshelev¹, А.Б. Zulkarnayev¹, В.В. Yakovlev¹, М.Д. Krstich¹, В.Б. Metelin²

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research institute

² Russian Gerontologic Research and Clinical Center, Russian Health Care

Results of selective hemosorption influence on patients with surgical sepsis were presented. Under observation there were patients with gramm-negative sepsis who underwent hemosorption. In cases of multiple organ failure, the filtration and combined methods of extracorporeal detoxication were added to the treatment. Selective hemosorption leads to reduction of systemic inflammation.

Key words: sepsis, selective hemosorption, multiple organ failure.

Сепсис и септический шок во всем мире остаются основными причинами смерти пациентов, поступивших в реанимационные отделения. Так, по данным К.Е. Sands и соавт. [28], в США на 500 тысяч больных с сепсисом, регистрируемых в течение года, приходится от 20 до 50% летальности. При этом в 58% случаев течение сепсиса осложняется септическим шоком, летальность при котором приближается к абсолютной. Характерно, что летальность от грамотрицательного сепсиса вдвое выше, чем от грамположительного. В России, по данным отечественных авторов, летальность при сепсисе составляет от 30 до 60% [5, 6, 13].

В настоящее время сепсис рассматривается как «... патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы» [14]. В результате взаимодействия организма человека и инфекции при определенных условиях (повреждение

естественных барьеров, увеличение количества или изменение соотношений сапрофитных микроорганизмов и др.) формируется местная воспалительная реакция – нормальная контролируемая реакция на действие инфекционного агента. При продолжении действия инфекционного агента запускается каскадный механизм активации медиаторов воспаления – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (TNFα), простагландины и др. – формируется системная воспалительная реакция (CBP, inflammatory response syndrome – SIRS). Наличие микробных токсинов приводит к активации системы комплемента, активации нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, эндотелиоцитов и тромбоцитов, повышению их адгезивных свойств, дегрануляции и выделению кислородных радикалов, протеаз, т.е. происходит активация гуморальных и клеточных механизмов иммунной системы. Вместе с тем выделяются медиаторы (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13), которые

ограничивают воспалительную реакцию. При выраженной и/или продолжительной стимуляции иммунокомпетентных клеток цитокины, проникая в системную циркуляцию и накапливаясь там в достаточном количестве, могут приводить к нарушению баланса про- и противовоспалительных агентов. Происходит срыв гомеостаза, утрачивается регуляция ответа на инфекцию.

Несмотря на достигнутые успехи, до сих пор полиорганная недостаточность (ПОН) остается основной причиной высокой летальности при сепсисе. При участии в полиорганной недостаточности четырех и более систем летальность приближается к 100%.

На протяжении многих лет антибактериальная терапия и ликвидация источника инфекции считались главными средствами борьбы с сепсисом. В настоящее время общепризнано, что главная роль в патогенезе сепсиса принадлежит не инфекционному агенту, который является лишь пусковым звеном, а чрезмерной и неадекватной воспалительной реакции, вызванной медиаторами, которые образуются под действием бактериальных токсинов. При этом ход воспалительного процесса неинфекционной природы часто осложняется присоединением инфекции вследствие транслокации бактерий через ишемизированную в результате нарушений микроциркуляции стенку кишечника или присоединения внутрибольничной пневмонии и так далее, то есть развивается вторичная инфекция, еще больше осложняя течение основного заболевания [9, 11, 14, 21].

R.C. Bone в 1996 г. на основании цитокиновой теории полиорганной недостаточности ввел термин «компенсаторный противовоспалительный ответ» (compensatory antiinflammatory response syndrome – CARS) с тремя клиническими вариантами: преобладание синдрома системной воспалительной реакции, которая в конечном счете приводит к формированию органной недостаточности; преобладание CARS («иммунный паралич», повышенная опасность инфекционной инвазии); сбалансированность SIRS и CARS – самый благоприятный вариант воспалительной реакции с высокой вероятностью благополучного исхода [21, 22].

В последнее время появились сообщения о возможности селективной сорбции циркулирующего эндотоксина как главного фактора инициирования ПОН. Циркулирующий эндотоксин активирует множество биологических систем: систему коагуляции, комплемента, клетки крови — моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, — а также эндотелиоциты с иницированием освобождения множества медиаторов, что клинически проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией с дальнейшим формированием ПОН [8, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 26, 27, 29].

Селективное удаление эндотоксина из крови представляется весьма перспективной процедурой,

способной прекратить или, по крайней мере, ослабить стимуляцию выработки воспалительных медиаторов. Это означает, что в арсенале клинициста появилось новое оружие воздействия на одно из основных звеньев патогенеза сепсиса [8, 17, 15].

Высокоселективная сорбция должна оказывать избирательное действие только на количество эндотоксина — основного медиатора системного воспалительного ответа при сепсисе [3, 5, 9, 11]. Это звено патогенеза ранее было практически недоступно — имеются редкие сообщения об успешном применении в клинической практике гипериммунной плазмы донорской крови с высокими титрами антиэндотоксина антител. Однако разноречивые данные о результатах лечения этой плазмой в значительной мере сдерживают клиническое применение этого метода. К тому же метод сопровождается многими недостатками: опасность заражения реципиента вирусным гепатитом, сложность заготовления и хранения плазмы, сложность подбора и предварительной иммунизации доноров и т.д. При этом методе эндотоксин не удаляется из организма, а лишь инактивируется путем образования комплексов [1, 2, 7, 12, 25, 30, 31].

В литературе имеются сообщения об успешном применении моноклональных антител к эндотоксину, Ил-1 и TNF α . Установлено, что использование этих препаратов снижает прогрессирование полиорганной недостаточности, однако не оказывает влияния на выживаемость пациентов. К тому же их крайне высокая стоимость и сложность производства снижают доступность для широкого практического применения [20, 23, 24].

Многих этих отрицательных сторон лишен метод удаления циркулирующего эндотоксина путем селективной сорбции на картридже для экстракорпоральной гемоперфузии «Toraymixin PMX-20R» компании «Toray». Этот картридж представляет собой сорбент на основе полистириновых волокон с ковалентно связанным Polymyxin B, который способен нейтрализовать биологическую активность эндотоксина путем связывания липида А. Этот липид является составной частью эндотоксинов и одинаков у всех грамотрицательных бактерий. При попадании в системный кровоток Polymyxin B оказывает нефро- и нейротоксическое действие, что в значительной мере сдерживает его применение. Эти побочные действия отсутствуют при гемоперфузии через сорбент с ковалентно связанным Polymyxin B.

Была исследована эффективность использования селективной гемосорбции у больных сепсисом. Были сформированы две группы больных: основная, состоящая из 30 пациентов, которым проведена гемосорбция, и группа сравнения, состоящая из 30 больных, у которых применялся аналогичный комплекс лечебных мероприятий, за исключением гемосорбции. При по-

лиорганной недостаточности лечение дополнялось фильтрационными и комбинированными методами экстракорпоральной детоксикации. Некоторые клинические характеристики больных обеих групп представлены в табл. 1.

Причины сепсиса у больных представлены в табл. 2. Чаще других встречался абдоминальный сепсис (перитонит и панкреонекроз в фазе гнойных осложнений).

У всех пациентов был диагностирован грамнегативный сепсис, причем грамотрицательные бактерии в посевах крови были обнаружены у 36,7%. Частота встречаемости микроорганизмов в других биологических средах у больных основной группы продемонстрированы в табл. 3.

Всем больным основной группы было проведено по два сеанса селективной гемосорбции в течение 2 часов каждый, с перерывом в 24 часа. Процедуру проводили на аппарате «HYGIEIA ULTIMA» фирмы «KIMAL». Использовался сосудистый доступ через трехпросветный катетер, установленный в одну из подключичных или бедренных вен. Средняя скорость кровотока составила 100 мл/мин.

Тяжесть состояния оценивали по шкалам APACHE II, SOFA, шкале L.E. Stevens (1996) до первой процедуры, на первые сутки после второй процедуры и на 5-7-е

сутки после двух процедур. Также оценивалась выживаемость пациентов в течение 28 суток. Для оценки результатов лечения исследовались эффективная и общая концентрации альбумина, концентрация среднемoleкулярных пептидов и концентрация провоспалительных цитокинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных в табл. 4 данных следует, что на первые сутки после гемосорбции количество баллов по всем трем шкалам (APACHE II, SOFA, SSS) снизились. На 5-7-е сутки эта тенденция сохранялась. Летальность в основной группе в целом была ниже: 33,5% – в основной группе и 43,3% – в группе сравнения.

Среди больных основной группы с сепсисом без ПОН умерли 11,1% больных. После процедуры на первые и пятые сутки у них отмечено улучшение состояния, однако в этом случае имелось прогрессирование основного заболевания, что, в конечном итоге, привело к летальному исходу. Среди больных основной группы, у которых течение сепсиса осложнилось полиорганной недостаточностью, умерли 26,7% больных. Однако даже у впоследствии умерших пациентов отмечено некоторое улучшение состояния на первые и пятые сутки после гемосорбции. У выживших пациентов улучшение

Таблица 1

Тяжесть состояния больных и стадии сепсиса

Характеристики	Баллы			Стадии сепсиса, %		
	APACHE II	SOFA	SSS	Сепсис	Сепсис + ПОН	Септический шок
Основная группа	25,4±1,4	8,8±0,7	38,3±3,6	30	50	12
Группа сравнения	28,7±3,18	10,2±1,29	48±4,2	26,7	46,7	26,7

Таблица 2

Причины сепсиса у больных основной группы

Заболевание	Число больных	
	абс.	%
Перитонит	18	30,0
Панкреонекроз	12	20,0
Медиастинит	6	10,0
Пиелонефрит	8	13,3
Эндофитрит	4	6,7
Ангиосепсис	4	6,7
Абсцесс печени	4	6,7
Прочие	4	3,3
Всего	60	100

Таблица 3

Частота встречаемости микроорганизмов (%) в различных биологических средах у больных основной группы

Вид микроорганизмов	Кровь	Первичный очаг	Дренажи
E. Coli	20,0	50,0	50,0
P. Aeruginosa	10,0	25,0	13,3
Proteus morganii	10,0	30,0	13,3
Enterobacter spp.	0	46,7	25
Klebsiella pneumoniae	10,0	20,0	0

Таблица 4

Динамика количества баллов по шкалам APACHE II, SOFA, SSS в основной группе

Баллы	Исходные баллы	На первые сутки	На 5-7-е сутки
APACHE II	25,4±1,4	22,5±1,3	20,8±1,8
SOFA	8,8±0,7	7,2±0,7	6,4±0,9
SSS	38,3±3,6	32,3±3,6	29,1±4,0

жизненных параметров прослеживается и на первые, и на пятые сутки. Среди больных с септическим шоком умерли 83,3%. На первые сутки у больных, которые впоследствии умерли, отмечено некоторое улучшение состояния, однако к пятым суткам тяжесть состояния вернулась. У выживших пациентов состояние постепенно улучшалось на первые и пятые сутки после гемосорбции. Приведенная летальность в основной группе коррелирует с динамикой клинической картины в соответствии со шкалами APACHE II, SOFA, SSS (табл. 5).

В качестве критериев эффективности селективной сорбции мы исследовали динамику общей и эффективной концентрации альбумина, а также его резерв-

ную связывающую концентрацию в основной группе и в группе сравнения, где применялись гемофильтрация и гемодиализация (рис. 1).

Из представленных на рис. 1 данных следует, что после процедуры на первые сутки общая и эффективная концентрации альбумина у больных основной группы имели тенденцию к увеличению. Резервная связывающая способность альбумина к пятым суткам несколько уменьшилась за счет более быстрого увеличения концентрации общего альбумина.

В группе сравнения, где в качестве экстракорпоральной детоксикации применялись лишь гемофильтрация и гемодиализация, после процедуры также

Таблица 5

Динамика количества баллов в результате лечения с учетом тяжести процесса

Баллы	Этапы гемосорбции	Сепсис		Сепсис + ПОН		Септический шок	
		выжившие	умершие	выжившие	умершие	выжившие	умершие
APACHE II	До	11,8±0,8	16	23,5±1,4	32±3,3	36	36±0,5
	1-е сутки	10,5±0,5	15	20,2±1,5	28±3,5	31	33±0,5
	5-7-е сутки	9,4±0,7	11	17,5±2,0	26±4,6	28	36±0,6
SOFA	До	10,9±0,5	5	7,7±0,8	11±2,4	11	14±0,2
	1-е сутки	9,3±0,4	4	5,8±0,8	10±2,3	9	13±0,2
	5-7-е сутки	7,4±0,7	8	4,8±1,1	8±2,4	7	14±0,2
SSS	До	10,5	16	37,6±4,5	49±10,0	52	65±1,5
	1-е сутки	10,4±1,1	3	30,6±4,5	42±9,4	48	60±1,2
	5-7-е сутки	11,5±2,2	4	23,6±4,9	40±10,9	42	63±1,7

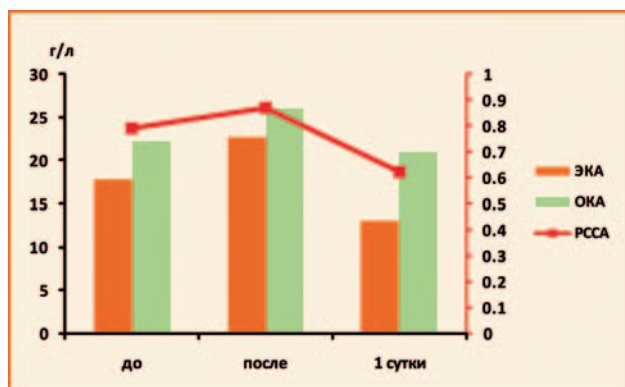


Рис. 1. Динамика эффективной и общей концентрации альбумина, а также резервносвязывающей концентрации альбумина у больных основной группы

отмечено повышение общей и эффективной концентрации альбумина. Однако через 24 часа после процедуры уровень эндогенной интоксикации снова увеличился, что потребовало повторной процедуры.

Селективная гемосорбция не оказывает непосредственного выраженного влияния на уровень средномолекулярных пептидов. Однако очевидно, что снижение общего уровня системной эндотоксинеми к пятым суткам косвенно приводит к уменьшению концентрации молекул средней массы. Применение же фильтрационных методик значительно снижает уровень средномолекулярных пептидов (рис. 2).

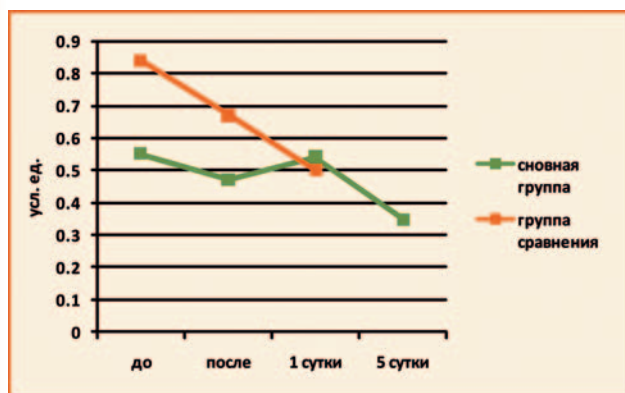
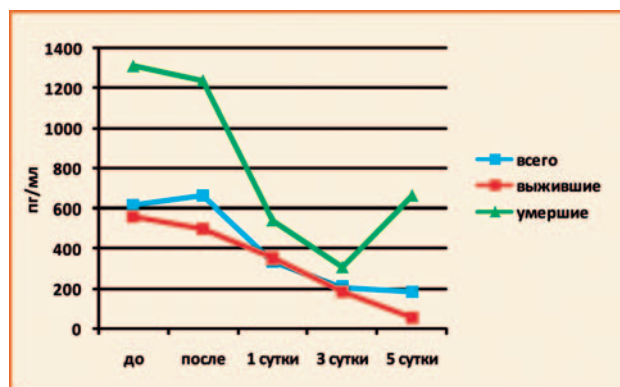


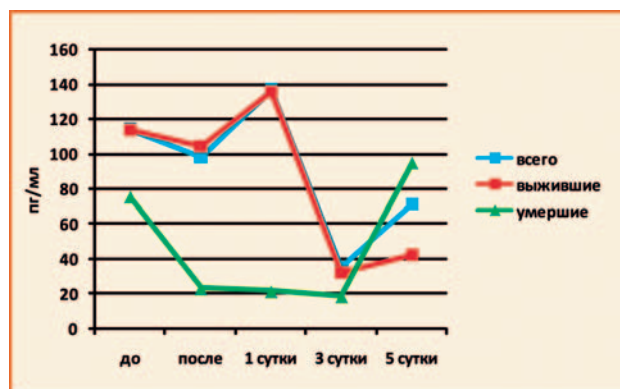
Рис. 2. Динамика концентрации средномолекулярных пептидов у больных обеих групп

Весьма интересные, на наш взгляд, данные получены при исследовании концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли TNFα) при селективной сорбции. В целом отмечено снижение всех указанных провоспалительных цитокинов после процедуры (рис. 3). Вместе с тем динамика ИЛ-6, ИЛ-8 и TNFα у выживших и умерших больных была различной.

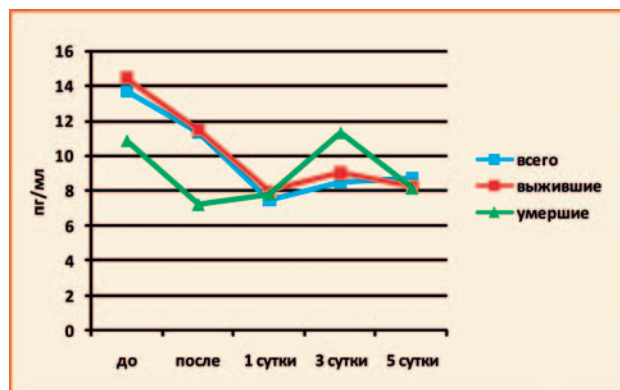
Нами установлено, что у выживших больных к 3-5-м суткам после проведения второй процедуры, если и был некоторый рост концентрации ИЛ-6, ИЛ-8



а



б



в

Рис. 3. Динамика концентрации цитокинов при селективной сорбции у больных основной группы: а – ИЛ-6; б – ИЛ-8; в – TNFα

и TNFα, то он статистически недостоверен. У умерших больных к 5-м суткам после селективной сорбции отмечался достоверный рост ИЛ-6 и ИЛ-8 при менее выраженном увеличении концентрации TNFα, что, безусловно, свидетельствовало о повторной волне эндотоксикоза, требовавшей соответствующей коррекции. Наши данные не совсем согласуются с результатами, полученными другими авторами [26, 27], которые не рекомендуют проводить более двух процедур селективной гемосорбции.

Исходя из представленных данных, мы можем сделать вывод, что при сепсисе без полиорганной недостаточности селективная сорбция эндотоксина является весьма эффективной процедурой. При сепсисе, отягощенном полиорганной недостаточностью или септическим шоком, селективная сорбция у больных с количеством баллов по APACHE II ≤ 25 , SOFA ≤ 14 , SSS ≤ 30 менее эффективна, но позволяет снизить летальность. При большем количестве баллов по указанным шкалам тяжесть состояния, очевидно, уже в меньшей мере определяется концентрацией циркулирующего эндотоксина. Гемосорбция приводит лишь к незначительному и кратковременному улучшению состояния.

Таким образом, селективная гемосорбция, избирательно воздействуя на одно из основных начальных звеньев патогенеза сепсиса, опосредованно – через снижение стимуляции выработки воспалительных медиаторов – приводит к редукции системной воспалительной реакции. Это находит отражение в снижении количества баллов по интегральным шкалам оценки тяжести состояния больного и снижению уровня эндотоксической интоксикации.

Проведенные исследования свидетельствуют также о том, что количество процедур селективной гемосорбции должно определяться не только динамикой клинической картины и тяжестью эндотоксикоза, но и концентрацией провоспалительных цитокинов, динамика концентрации которых может являться критерием эффективности процедуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполлонин А.В., Крохина М.А., Лиходед В.Г. и др. Протективная активность плазмы доноров, иммунизированных гретой корпускулярной вакциной из Re-мутанта *Salmonella Minnesota* // Журн. микробиол. 1985. №8. С.119-120.
2. Аполлонин А.В., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Эндотоксинсвязывающие системы крови // Журн. микробиол. 1990. №11. С.100-106.
3. Ватазин А.В., Лобаков А.И., Фомин А.М. и др. Филтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации при перитоните. М., 1998.
4. Воробьев А.И. Патогенез заражения крови. Сепсис – нозологическая форма или собрание различных нозологических форм // Клин. геронтол. 1997. №1. С.26-29.
5. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н., Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. СПб., 2000. С.448.
6. Костюченко Б.М., Светухин А.М. Хирургический сепсис // Раны и раневая инфекция. М., 1990. С.424-526.
7. Липац А.А., Дубова В.Г. Применение гипериммунной донорской плазмы для лечения гнойно-септических заболеваний // Бактериальные антигены / Сб. научн. тр. Моск. НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. М., 1982. С.153-155.
8. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в патогенезе атеросклероза // Журн. микробиол. 2001. №6. С.105-109.
9. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. М., 2005.
10. Мешков В.М., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в регуляции активности системы гемостаза и патогенезе ДВС-синдрома // Физиол. человека. 2005. №6. С.91-96.
11. Мороз В.В., Лукач, Е.М., Шифман Е.М. и др. Сепсис: клинко-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: Рук. для врачей. Петрозаводск, 2004.
12. Подгорная Л.Г., Дзюбан Н.Ф. Антигенные свойства анатоксина синегнойной палочки и протективное действие антиоксической антисинегнойной сыворотки // Журн. эпидемиол. 1986. №8. С.67-69.
13. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. Сепсис в хирургии: современное состояние проблемы // Врач. 2000. №10. С.3-7.
14. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика / Практическое руководство. М., 2006.
15. Салахов И.М., Ипатов А.И., Конев Ю.В., Яковлев М.Ю. Современные аспекты патогенеза эндотоксического шока // Успехи совр. биол. 1998. №1. С.33-49.
16. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюлл. ВНЦ РАМН. 2005. №1. С.15-18.
17. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность // Труды РОП. 2006. Том 1. С.437-440.
18. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиол. человека. 2003. №4. С.154-164.
19. Яковлев М.Ю., Пермяков Н.К., Лиходед В.Г. и др. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия // Арх. пат. 1996. №2. С.41-46.
20. Abreham E., Winderink E., Silverman H. et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome – a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial // JAMA. 1995. V.273. P.934-41.
21. Bone R.C. Immunologic Dissonance: A Continuing Evolution in Our Understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome // Ann. Intern. Med. 1996. V.125, No.8. P.680-687.
22. Bone R.C., Sprung Ch.L., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure // Crit. Care Med. 1992. V.20, No.6. P.724-726.
23. Fisher C.J., Dhainaut J-F.A., Opal S.M. et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome – results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // JAMA. 1994. V.271. P.1836-1843.
24. Fisher C.J., Opal S.M., Lowry S.F. et al. Role of interleukin-1 and the therapeutic potential of interleukin-1 receptor antagonist in sepsis // Crit. Shock. 1994. V.44. P.1-8.
25. Greenman P.L., Scheun R.M.N., Martin M.A. et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis // JAMA. 1991. V.266. P. 1097-1102.
26. Nemoto H., Nakamoto H. et al. Newly Developed Immo-

- lized Polymyxin B Fibers Improve the Survival of Patients with Sepsis // *Blood Purif.* 2001. V.19. P.361-369.
27. *Kodama M., Tani T.* et al. Treatment of sepsis by plasma endotoxin removal: hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column // *J. Endotox. Res.* 1997. V.4, No.4. P.293-300.
28. *Sands K.E., Bates D.W., Laken P.N.* et al. Epidemiology of sepsis syndrome in eight academic medical centres // *JAMA.* 1997. V. 278, No.3. P.234-240.
29. *Tani T., Hanasawa K.* et al. Therapeutic Apheresis for Septic Patients with Organ Dysfunction: Hemoperfusion using a Polymyxin B Immobilized Column // *Artif. Organs.* 1998. V.22, No.12.
30. *Ziegler E.J., Fisher C.J., Sprung C.L.* et al. Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *N. Engl. J. Med.* 1991. V.324. P.429-436.
31. *Ziegler E.J., McCutchan J.A., Fierer J.* et al. Treatment of Gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli* // *N. Engl. J. Med.* 1982. V.307. P.1225-1230.