

ПРИМЕНЕНИЕ АДСОРБЕРА ЛИПОПОЛИСАХАРИДА У БОЛЬНЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

С.П. Логинов¹, Е.Г. Громова², М.В. Киселевский², Н.П. Кротенко¹,
Ю.И. Должикова², Р.Я. Власенко², Л.С. Кузнецова²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Исследованы результаты сорбции липополисахарида (ЛПС) с применением селективного ЛПС-адсорбера (Alteco) у 20 пациентов с грамотрицательным сепсисом. Выполняли от 2 до 6 операций гемоперфузии. Контролировали концентрации интерлейкинов (IL): IL-6, IL-8, IL-10, IL-18; ЛПС в сыворотке крови до и после процедуры и в смывах с сорбентов. Снижение уровня ЛПС сопровождалось улучшением или нормализацией клинических и лабораторных показателей, более выраженными в группе выживших больных. Продемонстрирована высокая сорбционная емкость ЛПС-адсорбера и его эффективность в элиминации из кровотока не только ЛПС, но и избытка цитокинов.

- **Ключевые слова:** сепсис, септический шок, ЛПС-адсорбер Alteco, ЛПС, интерлейкины

Для корреспонденции: Громова Елена Георгиевна — д-р мед. наук, заведующая ОРИТ № 2 НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; e-mail: e_gromova05@mail.ru

Для цитирования: Логинов С.П., Громова Е.Г., Киселевский М.В., Кротенко Н.П., Должикова Ю.И., Власенко Р.Я., Кузнецова Л.С. Применение адсорбера липополисахарида у больных с септическим шоком. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;3:46–52.

LPS-ADSORBER IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK

S.P. Loginov¹, E.G. Gromova², M.V. Kiselevskij², N.P. Krotenko¹, Ju.I. Doljikova², R.Ja. Vlasenko², L.S. Kuznetsova²

¹ Botkinskaia State Hospital, Moscow

² Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The results of lipopolysaccharide (LPS) sorption using selective LPS adsorber (Alteco) in 20 patients with gram-negative sepsis were investigated. From 2 to 6 hemoperfusion operations were performed. Concentrations of interleukins (IL): IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, lipopolysaccharide (LPS) in serum before and after the procedure, and in washouts from sorbents were controlled. Decrease in LPS was accompanied by improvement or normalization of clinical and laboratory parameters, more pronounced in the group of survivors. High sorption capacity of LPS-adsorber and its efficiency in elimination of not only LPS but cytokine excess from the blood flow have been demonstrated.

- **Keywords:** sepsis, septic shock, Alteco LPS adsorber, LPS, interleukins

For correspondence: Gromova Elena Georgievna — MD, Head of the Intensive Care Unit № 2 FBSI “N.N. Blokhin NMRCO”, Moscow; e-mail: e_gromova05@mail.ru

For citation: Loginov SP, Gromova EG, Kiselevskij MV, Krotenko NP, Doljikova JuI, Vlasenko RJa, Kuznetsova LS. LPS-adsorber in patients with septic shock. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;3:46–52.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-46-52



Введение. Сепсис в отделениях интенсивной терапии сохраняет лидирующие позиции по уровню летальности [1]. Липополисахарид (ЛПС) — эндотоксин грамотрицательных микроорганизмов, а также медиаторы воспаления, активированные клетки иммунной системы являются наиболее важными факторами, инициирующими и реализующими развитие сепсиса [2–6]. Основополагающая доктрина интенсивной терапии сепсиса предусматривает санацию источника инфекции, антимикробную и мультиорганную поддерживающую терапию. Однако многочис-

ленные исследования последних лет показали, что попавшие в системный кровоток бактериальные токсины или эндогенные медиаторы воспаления являются не только пусковым, но и поддерживающим триггером синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной недостаточности (ПОН). Сложнейшей и нерешенной задачей остается устранение либо нивелирование негативных эффектов.

В последнее время все большее значение приобретают методы экстракорпорального очищения крови, при-

менение которых ассоциировано, по мнению многих исследователей, с более низкой смертностью при тяжелых формах сепсиса [7]. Особая клиническая эффективность направленного удаления триггеров и медиаторов сепсиса продемонстрирована у кардиохирургических больных после применения селективных ЛПС-адсорберов [8].

Alteco® ЛПС-адсорбер применяется в клинической медицине с 2007 г. В качестве связывающего эндотоксин элемента выступает синтетический пептид НАЕ 27, который покрывает поверхность пористой полиэтиленовой матрицы, располагающейся в виде пластин внутри колонки, общей площадью 3,3 м². Адсорбция эндотоксина осуществляется за счет ионных и гидрофобных взаимодействий липидного радикала молекулы ЛПС и пептида НАЕ 27. Сорбционная емкость одного картриджа составляет 7500 единиц эндотоксина [9]. В немногочисленных и выполненных на небольших группах пациентов исследованиях продемонстрированы безопасность и эффективность применения ЛПС-адсорберов Alteco в снижении концентрации эндотоксина [10].

В последующих работах была показана статистически значимая ассоциация гемоперфузии с применением колонок Alteco у пациентов с септическим шоком со снижением активности эндотоксина и значительным уменьшением тяжести органного повреждения [11].

Одно из первых открытых контролируемых проспективных рандомизированных одноцентровых исследований, начатое в Китае в 2010 г. в группе пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком, прекращено в 2012 г. преждевременно. Причиной прекращения программы исследования явилось отсутствие, по данным этапного анализа, достоверных различий в продолжительности пребывания пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 28-дневной летальности, изменениях показателей индекса оксигенации и тяжести состояния между группой с применением адъювантной экстракорпоральной терапии с использованием сорбентов Alteco и группой контроля [12]. В 2015 г. группой скандинавских клиник было начато пилотное многоцентровое стратифицированное двойное слепое рандомизированное исследование клинической эффективности ЛПС-адсорбера Alteco. Исследование включило 32 пациента с абдоминальным и урогенитальным сепсисом. В качестве плацебо использована аналогичная колонка с немодифицированной поверхностью полиэтиленовых дисков [13]. Однако к настоящему времени результаты этого клинического исследования не опубликованы.

В отечественной и зарубежной литературе есть указания на гиперпродукцию резидентными макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности IL-6, в ответ на действие ЛПС, коррелирующую с синтезом белков острой фазы [14]. Есть сообщения о высвобождении IL-8 макрофагами и эндотелиальными клетками в ответ на бактериальную инфекцию [15] и многочисленные данные о взаимосвязи различных биомаркеров сепсиса [16]. Ранее выполнено периоперационное тестирование цитокинов в контролируемых биоматериалах (сыворотке, отделяемом из дренажей, моче и эффлюенте при выполнении

гемофильтрации) у онкологических больных с сепсисом после расширенных оперативных вмешательств. Выявлено периодически встречающееся несоответствие концентраций цитокинов в различных биоматериалах, обусловленное, вероятно, существованием их связанных форм, не детектируемых при стандартном дизайне исследования, и их элиминацией в процессе гемофильтрации [22].

Эффективный патогенетический подход предусматривает своевременное удаление из кровотока и тканей триггеров и медиаторов сепсиса [15, 17]. Обнадешивающие данные получены отечественными учеными при использовании селективной сорбции эндотоксина у пациентов с абдоминальным сепсисом [18].

Таким образом, небольшой опыт применения данной методики и противоречивые литературные данные затрудняют адекватную оценку ее терапевтического потенциала и делают актуальным клиническое исследование ее эффективности, предложенное в данной работе.

Материалы и методы. В проспективное пилотное исследование без формирования контрольной группы включены 20 взрослых пациентов (12 мужчин, 8 женщин) в возрасте от 18 до 67 лет с септическим шоком грамотрицательной этиологии, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии ГКБ им. С.П. Боткина в период с января 2015 г. по июнь 2016 г. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2012 (SSC) [21]. В соответствии с критериями SSC основанием для установления диагноза септического шока и интенсификации лечебных мероприятий служило развитие у больного с сепсисом гемодинамически значимой гипотензии в условиях адекватной внутривенной инфузии и признаков тканевой гипоперфузии, отражаемой повышением уровня сывороточного лактата и/или олигурии. Антимикробная терапия назначалась внутривенно в первый час с момента постановки диагноза септического шока или тяжелого сепсиса без шока. Стартовая антимикробная терапия проводилась одним или несколькими препаратами широкого спектра действия в соответствии с внутрибольничным скринингом нозокомиальной флоры, как правило, цефалоспорины II–III поколения, а при развитии септического шока — карбапенемами в максимальных суточных дозах. Режим антимикробной терапии пересматривался ежедневно, ориентируясь на результаты бактериологического посева, уровня прокальцитонина, лейкоцитов, температуры тела с целью возможной и быстрой деэскалации.

У 18 из 20 больных по результатам микробиологических исследований выявлены ассоциации двух и более микроорганизмов, в том числе с наличием грамположительных возбудителей (*Enterococcus faecalis*). Клиническая картина у 8 пациентов с ассоциированной микрофлорой и наличием резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* протекала особенно тяжело в связи с развитием прогрессирующей полиорганной недостаточности,

в том числе острой, вентилятор-зависимой дыхательной недостаточности. У этих больных антимикробная терапия включала комбинации бета-лактамов расширенного спектра с аминогликозидами или фторхинолонами.

У всех больных продолжительность комбинированной эмпирической антибактериальной терапии не превышала 5 дней. Дезэскалация до монотерапии проводилась немедленно после выяснения чувствительности возбудителя к антимикробным лекарственным средствам. При отсутствии данных бактериологических посевов выбор антимикробных лекарственных средств и/или их комбинаций выполняли эмпирически после консультации с клиническим фармакологом. Отсутствие роста микробной флоры при наличии клинических (септический шок) и анамнестических данных (операция по поводу перфорации стенки толстой кишки, что предполагает выход грамотрицательных микроорганизмов за пределы кишечной стенки) не являлось поводом для отказа от включения пациентов в исследование, назначения эмпирической антимикробной терапии и применения гемоперфузии в комплексе интенсивной терапии.

Фракцию выброса левого желудочка определяли с помощью М-модального эхокардиографического исследования парастернальным доступом по формуле Тейхольца, с использованием информации о систолическом и диастолическом объеме левого желудочка и его размеров и автоматическим вычислением результата исследования с помощью введенной программы [19].

Критерии включения пациентов в исследование:

- клинические признаки септического шока;
- концентрация прокальцитонина (ПКТ) > 2 нг/мл;
- уровень эндотоксина > 0,72 по LAL-тесту или > 0,6 ЕАА.

Критерии исключения из исследования:

- наличие противопоказаний к введению гепарина;
- резистентная к медикаментозной коррекции гипотензия;
- продолжающееся кровотечение;
- наличие несанированного очага инфекции.

Старт адьювантной терапии — селективной сорбции ЛПС — осуществляли в течение 12 ч с момента развития септического шока.

Критериями экстренной лабораторной диагностики наличия ССВО являлся иммунохроматографический экспресс-тест на ПКТ с результатом ≥ 10 нг/мл при наличии стандартных клинических признаков сепсиса согласно критериям SSC 2012.

ЛПС в сыворотке крови определяли количественным хромогенным методом на основе ферментной реакции (LAL-тест), с уровнем эндотоксина в плазме 5 МЕ/мл. Лабораторно-клиническая оценка состояния пациентов производилась на следующих этапах: до начала ЛПС-адсорбции и через 12 ч после ее завершения. Определение уровня эндотоксина и ПКТ в крови пациентов осуществлялось ежедневно. Для определения уровня ЛПС и медиаторов воспаления у всех пациентов собирали образцы крови до и после каждой операции гемоперфузии и хранили при -70 °С.

Указания на наличие связанных форм цитокинов и их диссоциацию в процессе экстракорпоральной детоксикации инициировали исследования смывов с сорбента

по окончании гемоперфузии. Для этого образцы сорбента в 5 мл 0,9 % раствора NaCl (рН 7,2–7,4) перемешивали на шейкере, затем центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. Определение концентраций цитокинов в сыворотке крови (IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) проводили с помощью наборов для иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Уровень бактериального липополисахарида определяли с использованием коммерческих наборов на основе LAL-теста (Hbt, The Netherlands; HyClone, USA).

Статистический анализ осуществляли с использованием непараметрического модуля пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США). Описательная статистика полученных данных представлена в виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (25 %, 75 %). Сравнение показателей групп проводили, используя U-критерий Манна—Уитни. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты. В среднем сепсис диагностировали на 2-е (1–5-е) сутки пребывания в ОРИТ. Для поддержания адекватной перфузии и оксигенации у всех пациентов проводились двух- и трехкомпонентная симпатомиметическая терапия и пролонгированная искусственная вентиляция легких. У пациентов хирургического профиля, оперированных как в плановом ($n = 4$), так и в экстренном ($n = 14$) порядке, перитонит, обусловленный нарушением целостности кишечника, наблюдался в 6 случаях, у 6 пациентов был диагностирован гнойный панкреатит, у двух — эмпиема плевры вследствие двусторонней плевропневмонии, в двух случаях — перфорация пищевода с последующим развитием медиастинита. У пациенток гинекологического профиля в одном случае причиной сепсиса явился гнойный метроэндометрит, во втором — гнойный хориоамнионит, эндометрит. Уросепсис наблюдался у 2 пациентов на фоне мочекаменной болезни, пиелонефрита. Все пациенты были оперированы в адекватном объеме.

Ведущая патология у включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

У 19 из 20 больных выявлена сопутствующая коморбидная патология, у 17 из них выявлен комплекс сопутствующих заболеваний с наличием двух и более форм. Так, хронической обструктивной болезнью легких страдали 8 пациентов (из них 7 мужчин, 1 женщина). Ожи-

Таблица 1

Ведущая патология в исследуемой группе пациентов

| Основная патология | Число пациентов |
|---|-----------------|
| Перфорация/ранение кишечника/ несостоятельность анастомоза | 6 |
| Гнойный панкреатит | 6 |
| Эмпиема плевры | 2 |
| Перфорация пищевода | 2 |
| Гнойный метроэндометрит | 2 |
| Пиелонефрит | 2 |

Таблица 2
Данные микробиологических исследований

| Возбудитель | Частота обнаружения при исследовании | |
|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| | гемокультуры | трахеального аспирата |
| <i>E. coli</i> | 6 | — |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 5 | — |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 5 | — |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 4 | 7 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 4 | 6 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 5 | 3 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 2 | 2 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1 | — |
| <i>Burkholderia (P.) cepacia</i> | 1 | — |

Таблица 3
Выживаемость больных с момента постановки диагноза «септический шок»

| 7-дневная выживаемость | 14-дневная выживаемость | 28-дневная выживаемость | Выписаны из стационара |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| 10/20 | 7/20 | 5/20 | 5/20 |

рение 2–3 ст. с индексом массы тела 26–28 кг/м² выявлено у 6 пациентов (двое мужчин, четыре женщины), сахарный диабет 2-го типа с длительностью анамнеза от 2 до 7 лет — у 5 (двое мужчин, три женщины) больных. Мультифокальный атеросклероз отмечен у 5 больных (четверо мужчин, одна женщина); хроническая болезнь почек 2–5 ст. — у 5 больных (четверо мужчин, одна женщина), в том числе 1 пациент с хронической болезнью почек 5 ст. на протяжении предшествовавших 3 лет находился на программном гемодиализе. Хроническим алкоголизмом страдали 3 пациента мужского пола.

Результаты бактериологического посева крови у 18 из 20 пациентов оказались положительны, отсутствие роста микрофлоры при наличии клинических и лабораторных признаков септического шока не являлось поводом для исключения пациентов из исследования. У 10 пациентов микроорганизмы высевались также при исследовании трахеального аспирата (табл. 2). В большинстве случаев бактериологический пейзаж характеризовался ассоциацией микроорганизмов, в том числе с присутствием грамположительных культур. Главным ориентиром для оценки тяжести микробной инфекции являлись результаты бактериологического исследования крови.

Результаты микробиологического исследования мочи и отделяемого из дренажей принципиально совпадали с результатами посева крови.

Сосудистый доступ для выполнения гемоперфузии обеспечивался двухпросветным катетером (12–14 Fr),

установленным в доступную центральную вену по общепринятым методикам. Гемоперфузию осуществляли с использованием аппарата MultiFiltrate (Fresenius). Экстракорпоральный контур и сорбент подготавливались и заполнялись в соответствии с инструкциями производителя. Пациентам проводили от 2 до 6 процедур гемоперфузии с использованием ЛПС-адсорбера. Длительность каждой процедуры составляла 2 часа. Скорость кровотока устанавливали в пределах 90–120 мл/мин. Антикоагуляцию осуществляли с помощью нефракционированного гепарина путем болюсного введения в начале процедуры ~ 40 ед/кг и последующей постоянной инфузией в дозе ~ 20 ед/кг/ч. Адекватность антикоагуляции оценивалась по динамике показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), аспартатами-нотрансферазы (АСТ).

У 10 пациентов с острым почечным повреждением различной степени выраженности в составе синдрома ПОН (уровнем креатинина от 380 до 710 мкмоль/л, мочевины от 36 до 52 ммоль/л, олиго-/анурией ($n = 10$) и гиперкалиемией ($n = 6$) от 6,2 до 7,2 ммоль/л) гемоперфузию чередовали с бикарбонатным гемодиализом на аппарате Fresenius 4008Hcc с использованием high-flux-фильтров.

При применении гемоперфузии 28-дневная выживаемость больных с септическим шоком составила 25 %, при этом все выжившие пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии (табл. 3).

В группе выживших пациентов шок удалось купировать в течение 12–36 часов. В группе умерших больных у 7 пациентов продолжительность шока составила от 28 до 59 часов, у 8 больных шок купировать не удалось, эти больные скончались в 7-дневный период после начала развития септического шока. Непосредственными причинами смерти были резистентная к медикаментозной терапии сердечная и сосудистая недостаточность на фоне продолжающегося септического шока (8 пациентов), нарушения сердечного ритма (у трех пациентов), отек головного мозга с вклиниванием на фоне декомпенсации полиорганной недостаточности (у четырех пациентов).

В группе выживших пациентов на фоне проведения гемоперфузии отмечались улучшение или нормализация показателей гемодинамики, что позволило существенно редуцировать вазопрессорную поддержку. На этом фоне отмечалось снижение уровня лейкоцитов и количества юных форм лимфоцитов, а также уменьшение уровня ПКТ в среднем с 14,29 нг/мл до 8,6 нг/мл. Об улучшении состояния пациентов свидетельствует динамика показателей шкал APACHE II и SOFA. В группе умерших пациентов также наблюдалась тенденция к нормализации регистрируемых параметров, однако эти изменения были менее выраженными (табл. 4).

После окончания гемоперфузии отмечена очевидная тенденция к снижению сывороточных уровней провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, однако статистической достоверности не отмечено (табл. 5).

После гемоперфузии отмечалось снижение IL-6 и IL-8 в тех случаях, когда исходные концентрации этих цитокинов превышали 100 пг/мл. У этих больных после про-

Таблица 4

Клинические и лабораторные показатели до гемоперфузии и через 12 часов после завершения гемоперфузии

| Показатели | Исходно | Выжившие (n = 5) | Умершие (n = 15) | p ₁ | p ₂ |
|---|-------------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------|
| Число больных | 20 | 5 | 15 | — | — |
| АДср., мм рт. ст. | 52,7 (46–66) | 68 (58–79) | 58 (52–70) | 0,03 | н/д |
| ЧСС, уд./мин | 99 (91–121) | 96 (87–109) | 102 (96–115) | н/д | н/д |
| ФВ _{лж} (%) по Тейхольцу | 55 (40–68) | 62 (45–65) | 60 (40–70) | н/д | н/д |
| Адреналин, мкг/кг/мин | 0,2 (0,1–0,4) | 0,12 (0,08–0,2) | 0,15 (0,1–0,3) | 0,02 | 0,04 |
| Норадреналин, мкг/кг/мин | 0,35 (0,1–0,4) | 0,08 (0,05–0,15) | 0,2 (0,15–0,25) | 0,01 | 0,03 |
| Допамин, мкг/кг/мин | 7 (5–9) (n = 3) | — | 7 (5–9) | — | н/д |
| Добутамин, мкг/кг/мин | 6 (4–9) (n = 2) | — | 6 (4–9) | — | н/д |
| РаО ₂ /FiO ₂ | 230 (154–286) | 321 (242–359) | 294 (196–315) | 0,01 | 0,03 |
| Температура тела, °С | 39,5 (38,3–40,1) | 37,8 (37,4–39,0) | 38,2 (37,9–39,2) | 0,02 | 0,02 |
| Тромбоциты, 1 × 10 ⁹ /л | 78 (40–116) | 72 (46–110) | 69 (42–121) | н/д | н/д |
| Лейкоциты, 1 × 10 ⁹ /л | 22,2 (19,4–38,4) | 15 (9,6–24,1) | 28,2 (21,5–41,7) | 0,01 | 0,04 |
| Частота обнаружения незрелых форм нейтрофилов | 53 % (42–64) | 46 % (34–53) | 49 % (38–58) | 0,02 | н/д |
| С-реактивный белок, мг/л | 88,8 (57,7–124,5) | 64 (42–79,3) | 82,4 (61,5–130,2) | 0,03 | н/д |
| Прокальцитонин, нг/мл | 14,29 (6,22–22,1) | 8,6 (5,3–13,7) | 12,4 (8,1–19,4) | 0,01 | н/д |
| ЕАА, у. е. | 0,8 (0,66–0,9) | 0,58 (0,54–0,58) | 0,72 (0,68–0,83) | 0,01 | 0,04 |
| D-димер, нг/мл | 3460 (2430–7240) | 2275 (1860–3150) | 3270 (2640–6880) | 0,02 | н/д |
| APACHE II, баллы | 29 (26–32) | 18 (14–23) | 26 (22–29) | 0,01 | н/д |
| SOFA, баллы | 14 (11–14) | 11 (9–12) | 12 (10–13) | 0,03 | н/д |
| Лактат сыворотки, ммоль/л | 4,6 (2,8–8,1) | 2,8 (2,4–4,4) | 4,2 (3,2–6,5) | 0,02 | н/д |

p₁ — различия клинико-лабораторных показателей до и после гемоперфузии у выживших пациентов; p₂ — различия клинико-лабораторных показателей до и после гемоперфузии у умерших пациентов; н/д — нет достоверных различий.

АДср. — среднее артериальное давление; ФВ_{лж} — фракция выброса левого желудочка; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 5

Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов до и после гемоперфузии с использованием ЛПС-адсорбера Altoco

| Интерлейкины | Концентрация сывороточных цитокинов, пг/мл (n = 20) | | | | | | p |
|--------------|---|---------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|-------|
| | до гемоперфузии | | | после гемоперфузии | | | |
| | Me | 25-й квартиль | 75-й квартиль | Me | 25-й квартиль | 75-й квартиль | |
| IL-6 | 355 | 113,75 | 682,5 | 280 | 150,25 | 502,5 | 0,059 |
| IL-8 | 122 | 68,75 | 203,75 | 101 | 62,75 | 201,25 | 0,066 |
| IL-10 | 45 | 33,75 | 132,5 | 60 | 35 | 138,75 | 0,22 |
| IL-18 | 350 | 256 | 637,5 | 390 | 202,5 | 570 | 0,27 |

цедуры гемоперфузии отмечалось снижение содержания в крови этих медиаторов воспаления практически до нулевых значений. Вместе с тем в сыворотке после проведения процедуры определялись высокие концентрации IL-6 и IL-8, достигающие 300 пг/мл, что не соответствовало их исходно низкому содержанию в сыворотке крови, не отражало истинной цитокинемии и может косвенно свидетельствовать о высокой сорбционной емкости гемосорбентов для цитокинов. Остальные исследованные

цитокины у больных с септическим шоком находились в пределах физиологических колебаний, и их уровень существенно не изменялся после гемоперфузии.

Как следует из рис. 1, у 50 % пациентов отмечался высокий или чрезвычайно высокий исходный уровень содержания ЛПС в сыворотке крови. Концентрация эндотоксина в крови после гемоперфузии, как правило, снижалась от 2 до 10 раз по сравнению с исходными значениями. Лишь у одного пациента было отмечено повышение кон-

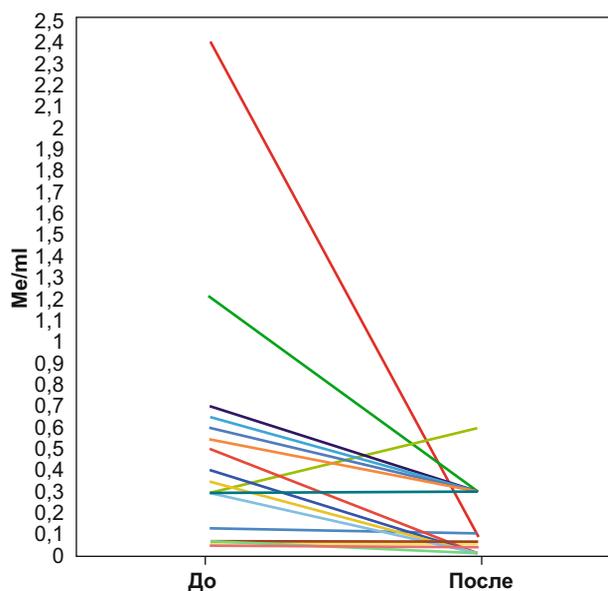


РИС. 1. Индивидуальные изменения уровня ЛПС после гемоперфузии с применением адсорбера Altesco у больных с грамотрицательным септическим шоком ($n = 20$)

центрации ЛПС после завершения цикла гемоперфузии на фоне нарастания тяжести клинической картины сепсиса. У остальных пациентов с относительно невысоким исходным уровнем ЛПС не удалось обнаружить значимых изменений этого параметра после процедур гемоперфузии.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛПС-адсорбер (Altesco) позволяет эффективно элиминировать из кровотока бактериальный эндотоксин даже при чрезвычайно высоких концентрациях этого триггера системной воспалительной реакции. При этом следует отметить, что для достижения стабильного снижения уровня ЛПС в крови пациентов, как правило, недостаточно одной процедуры гемосорбции, поскольку в большинстве случаев через сутки отмечалась повторная эндотоксемия. Поэтому потребовалось от 2 до 6 последовательных ежедневных гемоперфузий для достижения стойкого снижения концентрации ЛПС. Снижение уровня ЛПС сопровождалось нормализацией клинических и лабораторных показателей. В частности, в группе выживших пациентов отмечено достоверное увеличение среднего артериального давления, снижение температуры тела, уменьшение катехоламиновой нагрузки и уровня ПКТ. ЛПС-адсорбер (Altesco) способен элиминировать из кровотока не только ЛПС, но и избыток цитокинов. Циркуляция избыточных количеств этих эндогенных медиаторов провоцирует развитие патофизиологических нарушений, приводящих к развитию органной и полиорганной недостаточности. Проведенные исследования цитокинового профиля у больных с септическим шоком позволили установить, что из 4 исследуемых цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) было отмечено значимое повышение только концентрации IL-6 и IL-8. Вероятной причиной повышенного содержания в крови IL-6 является его гиперпродукция

резидентными макрофагами, в частности, купферовскими клетками печени в ответ на действие ЛПС, которая, как установлено ранее, коррелирует с синтезом белков острой фазы [14], в то время как IL-8 высвобождается макрофагами и эндотелиальными клетками в ответ на бактериальную инфекцию [15]. Ранее было показано, что сывороточные концентрации свободных цитокинов недостаточно информативны и не отражают их истинного содержания в кровотоке. Значительная часть этих биорегуляторов находится в связанном состоянии (лиганд-рецепторные комплексы), поскольку секреция цитокинов эффекторными клетками сопровождается высвобождением соответствующих растворимых рецепторов. Эти циркулирующие лиганд-рецепторные комплексы в зависимости от константы связывания способны диссоциировать на биологических мембранах с высвобождением свободных форм цитокинов [20]. Это было подтверждено в работах Тугуз А.Р., показавшей, что концентрация цитокинов в моче превышает их содержание в крови у онкологических больных с гнойно-септическими осложнениями [22]. Очевидно, что сходные процессы происходят при взаимодействии упомянутых комплексов с гемосорбентами. В частности, Анисимовой Н.Ю. и соавт. было установлено, что в смывах с угольных и полистирольных гемосорбентов концентрации цитокинов значительно превышают таковые в цельной крови пациентов с сепсисом и в модельных пробах плазмы крови пациентов. Это позволило прийти к заключению, что сорбция цитокинов на гемосорбентах может быть обусловлена не только связыванием свободных цитокинов, но и их высвобождением из связанных форм [23]. Полученные в настоящей работе данные позволяют предполагать, что ЛПС-адсорбер способен элиминировать из кровотока не только этиологический фактор развития грамотрицательного сепсиса — бактериальный эндотоксин, но и ключевые медиаторы воспаления, снижение содержания которых в кровотоке приводит к существенному улучшению или нормализации клинических и лабораторных показателей у больных с септическим шоком. Вместе с тем следует отметить, что большинство клинических исследований, посвященных ЛПС-адсорберу Altesco, выполнены в рамках пилотных исследований без рандомизации больных. Поэтому для уточнения показаний к применению ЛПС-адсорберов у больных с сепсисом и септическим шоком необходимо проведение рандомизированных исследований эффективности ЛПС-адсорберов.

Выводы

1. Селективная сорбция с применением адсорбера Altesco приводит к существенному снижению концентраций липополисахарида и интерлейкинов IL-6 и IL-8 в случае их исходно высоких значений в сыворотке крови у больных с грамотрицательным септическим шоком.
2. Снижение сывороточных концентраций ЛПС, IL-6 и IL-8 сопровождается статистически значимым повышением среднего АД, снижением дозы вазопрессоров, температуры тела, уровня эндотоксемии и ряда других

показателей, более выраженным в группе выживших больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Логинов С.П. — клиническая оценка, набор материала, описание и анализ клинических данных; Громова Е.Г. — дизайн клинических исследований, редактирование статьи; Киселевский М.В. — статистический анализ, дизайн лабораторных исследований; Кротенко Н.П. — подготовка материалов для литературного обзора, исполнение практической части исследования; Должикова Ю.И. — проведение исследований уровня цитокинов; Власенко Р.Я. — проведение исследований уровня ЛПС; Кузнецова Л.С. — подготовка материалов для литературного обзора.

ORCID авторов

Логинов С.П. — 0000-0003-4193-3512

Громова Е.Г. — 0000-0002-4633-8301

Киселевский М.В. — 0000-0002-0132-167X

Кротенко Н.П. — 0000-0001-7222-0537

Должикова Ю.И. — 0000-0003-2138-7323

Власенко Р.Я. — 0000-0002-3560-001X

Кузнецова Л.С. — 0000-0002-7447-7245

Литература/References

1. *Kaukonen K.M., Bailey M., Suzuki S., et al.* Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014; 311(13): 1308–1316.
2. *Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С. и др.* Динамика элиминации бактериальных эндотоксинов и цитокинов из крови онкологических больных с сепсисом при гемосорбции с использованием угольных сорбентов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 151(5): 560–562. [*Anisimova N.Yu., Gromova E.G., Kuznetsova L.S., et al.* Dinamika eliminacii bakterial'nyh endotoksinov i citokinov iz krovi onkologicheskikh bol'nyh s sepsisom pri gemosorbicii s ispol'zovaniem ugol'nyh sorbentov. *Vyulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2011; 151(5): 560–562. (In Russ)]
3. *Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С.* Селективная и неселективная гемосорбция в интенсивной терапии онкологических больных с тяжелым сепсисом. *Медицинский алфавит*. 2011; 4(18): 29–33. [*Anisimova N.Yu., Kiselevskij M.V., Gromova E.G., Kuznetsova L.S.* Selektivnaya i neselektivnaya gemosorbciya v intensivnoj terapii onkologicheskikh bol'nyh s tyazhyolym sepsisom. *Medicinskij alfavit*. 2011; 4(18): 29–33. (In Russ)]
4. *Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med*. 2001; 29(7): 1303–1310.
5. *Cinel I., Opal S.M.* Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit. Care Med*. 2009; 37(1): 291–304.
6. *Kulabukhov V.V.* Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2008; 52(7): 1024–1025.
7. *Ronco C., d'Intini V., Bellomo R., et al.* Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; 2: 87–91. [*Ronco C., d'Intini V., Bellomo R., et al.* Obosnovanie primeneniya ekstrakorporal'nyh metodov lecheniya pri sepsise. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2005; 2: 87–91. (In Russ)]
8. *Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., и др.* Селективная гемоперфузия при грамотрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций: проспективное рандомизированное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 6: 60–65. [*Yarustovskij M.B., Abramyan M.V., Popok Z.V., et al.* Selektivnaya gemoperfuziya pri gramotricatel'nom tyazhelom sepsise u bol'nyh posle kardiohirurgicheskikh operacij: prospektivnoe randomizirovannoe issledovanie. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010; 6: 60–65. (In Russ)]
9. *Yarustovskiy M., Abramyan M., Popok Z., et al.* Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay. *Blood Purif*. 2009; 28(3): 227–233.
10. *Blomquist S., Gustafsson V., Manolopoulos T., Pierre L.* Clinical experience with a novel endotoxin adsorption device in patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion*. 2009; 24(1): 13–17.
11. *Ala-Kokko T.I., Laurila J., Koskenkari J.* A New Endotoxin Adsorber in Septic Shock: Observational Case Series. *Blood Purif*. 2011; 32(4): 303–309.
12. *Shum H.P., Leung Y.W., Lam S.M., et al.* Alteco endotoxin hemoadsorption in Gram-negative septic shock patients. *Indian J. Crit. Care Med*. 2014; 18(12): 783–788.
13. *Lipcey M., Tenhunen J., Sjölin J., et al.* Abdominal Septic Shock — Endotoxin Adsorption Treatment (ASSET) — endotoxin removal in abdominal and urogenital septic shock with the Alteco® LPS Adsorber: study protocol for a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. *Trials*. 2016; 17(1): 587–597.
14. *Маевская М.В., Бувеев А.О.* Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 2: 14–19. [*Maevskaya M.V., Bueverov A.O.* Citokiny v patogeneze alkogol'nogo gepatita i vozmozhnosti terapii. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2009; 2:14–19. (In Russ)]
15. *Zhou M., Cheng S., Yu J., Lu Q.* Interleukin-8 for Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0127170.
16. *Колесниченко А.П., Мосякин Н.А., Распопин Ю.С., и др.* Биомаркеры и эфферентные методы терапии тяжелого сепсиса. *Вестник интенсивной терапии*. 2015; 4: 11–15. [*Kolesnichenko A.P., Mosyakin N.A., Raspopin Yu.S., et al.* Biomarkery i efferentnye metody terapii tyazhyolym sepsisa. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2015; 4: 11–15. (In Russ)]
17. *Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J.A.* Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med*. 2013; 41(9): 2209–2220.
18. *Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г. и др.* Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5(6): 83. [*Horoshilov S.E., Karpun N.A., Polovnikov S.G., et al.* Selektivnaya gemosorbciya ehndotoksina v lechenii abdominal'nogo sepsisa. *Obshchaya reanimatologiya*. 2009; 5(6): 83. (In Russ)]
19. *Teichholz L.E., Kreulen T., Herman M.V. et al.* Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am. J. Cardiol*. 1976; 37(1): 7–11.
20. *Tuguz A.R., Kiselevsky M.V., Gromova E.G., Matveev V.B.* Cytokines dynamics in the blood, urine and drainage liquid in the earlier postoperative period of kidney cancer patients. 18th UICC International Cancer Congress 30 June — 5 July, 2002. Oslo, Norway. P. 876.
21. *Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012.* *Critical Care Med*. 2013; 41(2): 580–637.
22. *Тугуз А.Р.* Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкологических больных. *Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2002.* [Tuguz A.R. Immunopatogenez rannihih послеoperacionnyh oslozhnenij u onkologicheskikh bol'nyh. *Diss. ... dokt. med. nauk. M., 2002.* (In Russ)]
23. *Anisimova N.Yu.* Immunological Pathogenesis of Sepsis and Use of Hemosorption for Treatment of Cancer Patients With Sepsis. *Nova Science Publishers Inc.*, 2014: 75–115.

Поступила 07.08.2018