

2. Применение озонированного искусственного кровообращения и мексикора позволило уменьшить дозы и сроки применения кардиотонических препаратов, причем наименьшая продолжительность ИСМ отмечена при использовании мексикора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003. № 2.

Golikov A.P., Boytsov S.A., Mihin V.P. i dr. Svobodnoradikalnoe okislenie i serdechno-sosudistaya patologiya: korrektsiya antioksidantami. Lechaschiy vrach. 2003. № 2.

2. Бархоткина Т.М., Томашевский Р.С. Метод оценки озонотерапии. Медицинский альманах. 2013. № 3 (27). С. 31-32.

Barhotkina T.M., Tomashevskiy R.S. Metod otsenki ozonoterapii. Meditsinskiy almanah. 2013. № 3 (27). S. 31-32.

3. Масленников О.В., Грибкова И.А., Масленникова И.Р. Применение озонотерапии при ишемической болезни сердца и бронхиальной астме. Медицинский альманах. 2013. № 3 (27). С. 133-135.

Maslennikov O.V., Gribkova I.A., Maslennikova I.R. Primenenie ozonoterapii pri ishemicheskoy bolezni serdtsa i bronhialnoy astme. Meditsinskiy almanah. 2013. № 3 (27). S. 133-135.

4. Бояринов Г.А., Соколов В.В. Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения). Н. Новгород: Покровка, 1999. 318 с. – ISBN 5-89259-022-4.

Boyarinov G.A., Sokolov V.V. Ozonirovannoe iskusstvennoe krovoobraschenie (eksperimentalnoe obosnovanie i rezultaty klinicheskogo primeneniya). N. Novgorod: Pokrovka, 1999. 318 s. – ISBN 5-89259-022-4.

5. Чернов С.А. Осложнения раннего послеоперационного периода и их профилактика у больных ишемической болезнью сердца после прямой реваскуляризации миокарда. Тер. архив. 2002. № 9.

Chernov S.A. Oslozhneniya rannego posleoperatsionnogo perioda i ih profilaktika u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa posle pryamoy revaskulyarizatsii miokarda. Ter. arhiv. 2002. № 9.



УДК 616.94-085.246.2

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ГЕМОСОРБЦИИ У БОЛЬНЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

А.Ю. Яковлев, А.В. Абрамов, Ю.Д. Бричкин, А.Ю. Сморкалов, Ф.Ф. Бершадский, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Сморкалов Андрей Юрьевич – e-mail: freedoc@rambler.ru

Проведены исследования эффективности применения массивной антибиотикотерапии во время проведения селективной ЛПС-сорбции с помощью LPS adsorber (ALTECO, Швеция) у больных с септическим шоком. Бактерицидный эффект «антимикробного удара» обеспечил более эффективную сорбцию липополисахарида во время ЛПС-сорбции, что позволило сократить сроки нарушений гемодинамики, метаболизма и дозировки инотропных препаратов.

Ключевые слова: септический шок, LPS adsorber, липополисахарид, пресепсин, норадреналин, полиорганная недостаточность.

Studied the effectiveness of massive antibiotic therapy during the selective sorption of LPS using «LPS adsorber» (ALTECO, Sweden) in patients with septic shock. Bactericidal effect «antimicrobial strike» to ensure more effective sorption of lipopolysaccharide during LPS-sorption, reducing timing violations hemodynamics, metabolism and dosage of inotropic agents.

Key words: septic shock, LPS adsorber, lipopolysaccharide, presepsin, norepinephrine, multiple organ failure.

В настоящее время сепсис является основной причиной смертности в хирургических отделениях интенсивной терапии [1, 2]. В основные направления интенсивной терапии сепсиса включены антибактериальная химиотерапия и экстракорпоральная детоксикация, от свое-временности и последовательности применения которых зависит успех терапии [3, 4]. До последнего времени в 50% случаев сепсиса имеет место недостаточно эффективная стартовая антибиотикотерапия, особенно при развитии септического шока. Целесообразно использование препаратов с учетом локализации первичного и вторичных очагов инфекции и данных эпидобследований каждого конкретного лечебного учреждения [5]. Особенностью современного этапа

развития экстракорпоральных технологий лечения больных с грамотрицательным сепсисом является активное внедрение в повседневную практику селективных методов элиминации основных патогенов микроорганизмов. В то же время теоретическая опасность усугубления тяжести септического шока вследствие молниеносного бактерицидного действия антимикробных химиопрепаратов побуждает клиницистов сокращать сроки начала детоксицирующих процедур от момента госпитализации и оперативного лечения основного заболевания. Учитывая вышеизложенное, представляется перспективным раннее использование деэскалационной тактики антибактериальной терапии на фоне проведения селективных методов

детоксикации, направленных на удаление липополисахарида грамотрицательных бактерий.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторную эффективность применения антибактериальных препаратов с бактерицидным механизмом действия во время проведения селективной гемосорбции с помощью LPS adsorber (ALTECO, Швеция) у больных с септическим шоком.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование проведено во время 15 селективных ЛПС-гемосорбций у 15 пациентов с абдоминальным сепсисом, осложненным септическим шоком в раннем послеоперационном периоде. Причиной абдоминального сепсиса были: послеоперационный перитонит – 5 пациентов, гнойный метрэндомиетрит – 7 пациентов, острый деструктивный панкреатит – 3 больных. Диагноз грамотрицательного сепсиса выставлялся на основании результатов клинических, биохимических и бактериологических исследований. Результаты бактериологических исследований выявили, что возбудителями грамотрицательного сепсиса были *Escherichia coli* – 7 больных, *Pseudomonas aeruginosa* – 5 больных, *Enterobacter spp.* – 2 пациента. В одном случае в гемокультуре обнаружилась комбинация из трех микроорганизмов – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Стратегия диагностики и терапии выстраивалась в соответствии с международной программой лечения тяжелого сепсиса и септического шока, принятой в 2013 году [4]. Учитывая характер заболевания и прогноз развития полиорганной недостаточности, стартовая antimicrobная терапия включала в себя тиамам, амикацин и метрогил в максимальной суточной дозировке. Пациенты с почечной дисфункцией и противопоказаниями к применению этих препаратов в исследование не включались.

Решение о проведении селективной ЛПС-сорбции принималось в первые два часа после оперативной санации очага инфекции в брюшной полости. Показаниями для проведения ЛПС-сорбции у исследуемых больных были липополисахаридемия более 120 пкг/мл и пресепсинемия более 1500 пг/мл. Гемосорбция проводилась с помощью LPS adsorber (ALTECO, Швеция) на аппарате Multifiltrate

(Fresenius, Германия) по вено-венозному контуру со скоростью 150 мл/мин в течение 6 часов. Предварительная гепаринизация больного не проводилась, гепарин вводился в экстракорпоральный контур с помощью шприца-дозатора с начальной дозировкой 10 ЕД/кг/час, ежечасным контролем АЧТВ в экстракорпоральном контуре и поддержанием его на уровне 70–90 сек.

В зависимости от тактики антибактериальной терапии были выделены две группы исследования, не отличающиеся по составу и характеру сопутствующей патологии. Интраоперационно больным обеих групп вводился карбапенем в максимальной разовой дозировке на кг массы тела больного. В 1-й группе 7 больным амикацин в максимальной суточной дозировке вводился после сеанса ЛПС-сорбции, а во 2-й группе (8 пациентов) – в процессе ЛПС-сорбции через 1 час после ее начала. Для контроля эффективности исследовались следующие клинико-лабораторные маркеры: показатели гемодинамики и потребность в инотропной стимуляции, показатели газов артериальной и венозной крови, лактат, липополисахарид (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 BRAHMS PCT).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 по критериям непараметрической статистики, используя критерий сравнения Краскела-Уоллиса ANOVA.

Результаты исследования

Исходно перед началом проведения гемосорбции у всех больных отмечались нарушения гемодинамики, требующие введения высоких доз норадреналина. Данные изменения в основном влияли на оценку тяжести полиорганной недостаточности у больных, вошедших в исследование. Несмотря на проводимую активную инфузионную и инотропную терапию стабилизации гемодинамических нарушений в большинстве случаев не удавалось достигнуть, что наряду с лабораторными данными послужило причиной для экстренного проведения ЛПС-сорбции в самом раннем послеоперационном периоде.

ТАБЛИЦА.

Динамика исследуемых показателей у исследуемых больных

Показатель	Группа	Значения показателей на этапах исследования						
		Перед ЛПС-сорбцией	1 час ЛПС-сорбции	2 часа ЛПС-сорбции	4 часа ЛПС-сорбции	6 часов ЛПС-сорбции	Через сутки	Через трое суток
АД ср., мм рт. ст.	I	64,8±6,9	67,4±5,5	71,5±4,8	72,4±5,0 [#]	73,7±4,7 [#]	74,8±3,6 [#]	78,4±4,0 [#]
	II	63,5±4,8	65,9±5,0	68,4±5,1	73,8±4,3 [#]	74,0±3,5 [#]	75,9±3,3 [#]	79,7±4,3 [#]
Дозировка норадреналина, мкг/кг/мин	I	2,11±0,32	2,07±0,34	1,70±0,24	1,33±0,30 [#]	1,24±0,28 [#]	0,60±0,13 [#]	0,23±0,05 [#]
	II	2,04±0,25	1,83±0,36	1,84±0,30	1,43±0,26 [#]	0,93±0,25 ^{#*}	0,36±0,10 ^{#*}	0,08±0,01 ^{#*}
Индекс оксигенации	I	245±26	235±20	247±21	269±34	295±27 [#]	326±30 [#]	374±26 [#]
	II	227±32	240±28	273±32	293±39	305±32 [#]	327±35 [#]	365±31 [#]
	II	2293±232	2079±220	1823±184 [#]	1508±165 [#]	1036±106 ^{#*}	990±113 ^{#*}	729±90 [#]
Прокальцитонин, нг/мл	I	12,0±1,4	12,3±1,2	12,0±1,5	11,2±2,0	10,9±1,3	8,4±1,0 [#]	3,9±0,8 [#]
	II	12,9±1,7	12,4±1,9	12,6±1,8	12,0±1,5	10,7±1,7	7,9±0,9 [#]	3,7±0,5 [#]
Тяжесть оценки ПОН по SOFA, баллы	I	6,9±1,1	-	-	-	-	4,7±0,8 [#]	3,1±0,4 [#]
	II	6,5±0,7	-	-	-	-	4,4±0,7 [#]	2,8±0,5 [#]

Примечание: * – $p < 0,05$ - в сравнении межгрупповых значений на одинаковых этапах исследования, # – $p < 0,05$ - в сравнениями со значениями перед ЛПС-сорбцией.

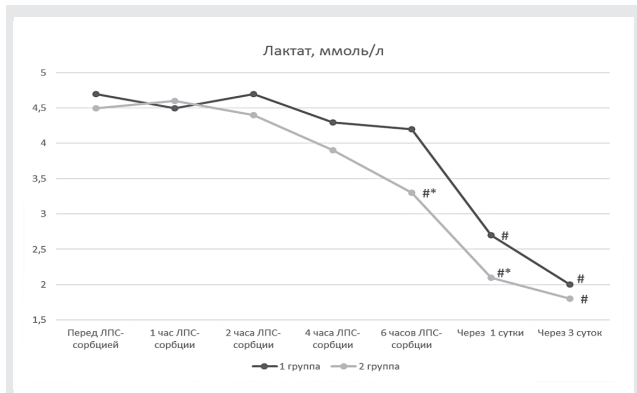


РИС. 1.
Динамика лактата в исследуемых группах.
* – $p < 0,05$ – в сравнении межгрупповых значений на одинаковых этапах исследования, # – $p < 0,05$ – в сравнении со значениями перед ЛПС-сорбцией.

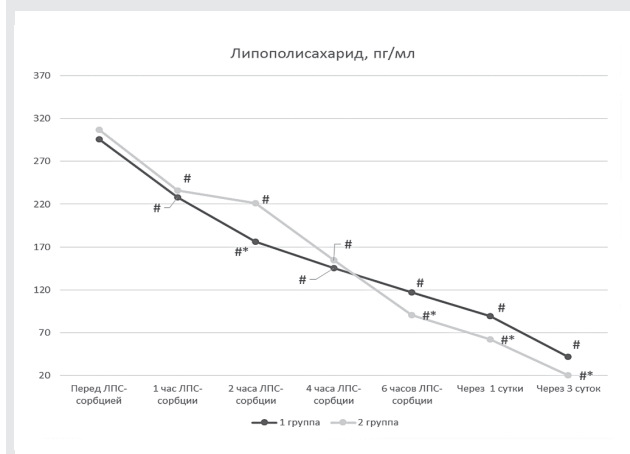


РИС. 2.
Динамика липополисахарида в исследуемых группах.
* – $p < 0,05$ – в сравнении межгрупповых значений на одинаковых этапах исследования, # – $p < 0,05$ – в сравнении со значениями перед ЛПС-сорбцией.

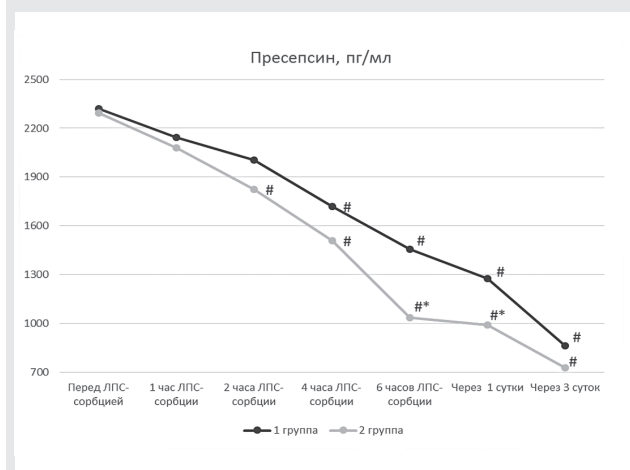


РИС. 3.
Динамика пресепсина в исследуемых группах.
* – $p < 0,05$ – в сравнении межгрупповых значений на одинаковых этапах исследования, # – $p < 0,05$ – в сравнении со значениями перед ЛПС-сорбцией.

Следует отметить, что в обеих исследуемых группах больных стабилизация гемодинамических нарушений с последующим постепенным повышением уровня АДср. происходила одинаковыми темпами. Но при этом дозировка норадреналина во 2-й группе больных была достоверно ниже в конце проведения ЛПС-гемосорбции и через сутки после операции, что связано во многом со снижением уровня эндотоксемии в процессе ЛПС-сорбции, особенно у больных 2-й группы [6].

Легкие являются очень восприимчивым органом к повреждению вследствие септического шока. Поэтому важным вкладом в снижение степени тяжести полиорганной недостаточности является регресс степени легочного повреждения и купирование острого респираторного дистресс-синдрома. Индекс оксигенации повышался в процессе проведения ЛПС-сорбции и в постсорбционном периоде одинаковыми темпами в обеих группах больных, что связано с активной элиминацией эндотоксина в обеих группах больных [7] (таблица).

Скорость коррекции гиперлактатемии (рис. 1), которая является маркером повреждения тканевого метаболизма и предуктором тяжести полиорганной недостаточности, наряду с абсолютными значениями лактата, важна для оценки эффективности лечения и прогноза заболевания [8]. У больных 1-й группы регресс гиперлактатемии наступил через сутки после операции, в то время как антимикробный болюс в первый час ЛПС-сорбции привел к достоверному снижению лактатемии через шесть часов после ее начала. Достоверной разницы была и через сутки после операции. На третьи сутки после операции у всех больных, вошедших в исследование, в венозной крови регистрировались должные значения лактата.

Темп снижения гиперлипидемии (рис. 2) был одинаковым в обеих группах в первый час проведения ЛПС-сорбции. Через два часа после начала операции темпы снижения липидемии значительно снизились у больных 2-й группы, но к концу ЛПС-сорбции и на всех последующих этапах исследования были достоверно ниже значений больных 1-й группы. На наш взгляд, применение «ударной» дозы амикацина привело к выраженному бактерицидному эффекту, который проявился только временным замедлением скорости снижения эндотоксемии. Совмещение сроков лизиса бактерий и элиминации эндотоксина позволило, на наш взгляд, повысить эффективность ранней ЛПС-сорбции, проводимой в условиях септического шока.

Косвенным подтверждением правильности выбранной тактики явилась динамика пресепсина (рис. 3), который отражает активность фагоцитоза живых микроорганизмов в крови. Появление достоверных межгрупповых отличий в конце гемосорбции и сохранение сниженных концентраций пресепсина в течение суток после операции свидетельствуют о снижении циркуляции живых микроорганизмов в сосудистом русле [9].

Уровень прокальцитонина (таблица) достоверно сопоставимо снизился у больных обеих групп через сутки после окончания ЛПС-гемосорбции, что подчеркивает известную сложность использования этого маркера для экспресс-

оценки эффективности антибиотикотерапии и формулировки решения о целесообразности повышения или снижения ее интенсивности [10].

Уровень сознания не оценивался, так как у всех больных в течение 24–48 часов после операции проводилась медикаментозная седация. Количество тромбоцитов не изменялось во время проведения гемосорбции и в раннем послеоперационном периоде, что также не отразилось на динамике оценки тяжести полиорганной недостаточности. У трех пациентов 1-й группы и четырех пациентов 2-й группы отмечено увеличение темпа диуреза с 0,6 до 1,05 мл/кг/час к шестому часу гемосорбции. Темпы снижения гипертермии и гиперлейкоцитоза у больных 2-й группы были достоверно выше таковых в 1-й группе.

Общая динамика оценки тяжести полиорганной недостаточности (таблица) выразилась в значительном снижении балльной оценки к моменту окончания селективной ЛПС-сорбции, что происходило за счет снижения темпа инотропной стимуляции сердца, роста респираторного коэффициента и темпа диуреза. Госпитальная летальность составила в 1-й группе 28,6%, во второй группе – 12,5%.

Выводы

1. Раннее применение LPS adsorber (ALTECO, Швеция) в комбинации с введением суточной дозы амикацина в первый час гемосорбции позволяет повысить эффективность лечения септического шока за счет селективной сорбции эндотоксина, высвобождающегося при гибели грамотрицательной микрофлоры.
2. Включение ЛПС-сорбции в комплекс интенсивной терапии септического шока позволяет сократить сроки коррекции нарушений гемодинамики, газообмена, метаболизма и почечной дисфункции.
3. Для оценки эффективности бактерицидного действия стартовых антибактериальных препаратов, применяемых

при лечении септического шока, возможно использование лабораторного маркера фагоцитоза живых микроорганизмов – пресепсина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moore L.J., Moore F.A. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis. *J Intensive Care Med.* 2013. Vol. 28 (2). P. 107-117.
2. Moore L.J., Moore F.A., Todd S.R. et al. Sepsis in general surgery: the 2005–2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch Surg.* 2010. Vol. 145 (7). P. 695-700.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/ Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и переп. М.: ООО «МИА», 2013. 360 с.
Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticskaya kontseptsiya i lechenie: Prakticheskoe rukovodstvo/ Pod red. V.S. Saveleva, B.R. Gelfanda. 2-e izd., dop. i perer. M.: ООО «МИА», 2013. 360 s.
4. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2012. *Crit. Care Med.* 2013. Vol. 41 (2). P. 580-586.
5. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006. Vol. 34 (6). P. 1589-1596.
6. Aras O., Shet A., Bach R.R. et al. Induction of microparticle- and cell-associated intravascular tissue factor in human endotoxemia. *Blood.* 2004. Vol. 103. P. 454-455.
7. Smith P.D., Suffredini A.F., Allen J.B. et al. Endotoxin administration to humans primes alveolar macrophages for increased production of inflammatory mediators. *J. Clin. Immunol.* 1994. Vol. 14. P. 141-148.
8. Baue A., Faist E., Fry D. Multiply Organ Failure: Pathophysiology, Prevention and Therapy. Springer. 2000. 712 p.
9. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Critical Care.* 2010. Vol. 14 (Suppl 2). P. 19.
10. Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt).* 2013. Vol. 14 (6). P. 489-511.