

Селективная липополисахаридная гемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии грамотрицательного сепсиса

*В.В. Кулабухов, А.Г. Чижов, А.Н. Кудрявцев
Клиника гнойно-септической хирургии им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»*

Определено место селективной липополисахаридной гемосорбции с использованием колонок ALTECO LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Lund, Sweden) в комплексе интенсивной терапии у пациентов с септическим шоком и эндотоксемией вызванной грамотрицательной микрофлорой. В исследование включено 12 пациентов, которые были рандомизированы (метод «слепых конвертов») на две группы. В одной из них к стандартной терапии, основанной на рекомендациях Surviving Sepsis Campaign (2008г.) была добавлена Алтеко-ЛПС адсорбция. Установлено, что в процессе Алтеко-ЛПС отмечается достоверное снижение в крови концентрации эндотоксина (65–70%), провоспалительных цитокинов (TNF?, IL-1?, IL-6), что доказывало значимость элиминации ЛПС из системного кровотока в основной группе (Алтеко-ЛПС адсорбция). Использование Алтеко-ЛПС адсорбции у больных с септическим шоком приводит к быстрому восстановлению респираторных, гемодинамических показателей, что способствует нормализации системного транспорта кислорода и позволяет в значительной мере предотвратить развитие полиорганной дисфункции.

Ключевые слова: Алтеко-ЛПС адсорбция, грамотрицательный сепсис, липополисахарид, септический шок, эндотоксемия.

The place of selective Adsorption of lipopolysaccharide (LPS) has been determined with use of columns ALTECO LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Lund, Sweden) in a complex of intensive therapy at patients with a septic shock and lipopolysaccharide (LPS) circulating in blood at Gram-negative infections. The study included 12 patients who were randomized (method of «blind envelopes») into two groups. In one of them to standard therapy based on recommendations Surviving Sepsis Campaign (2008г.) adsorption has been added Alteco-LPS. It is established, that in the course of Alteco-LPS authentic decrease in concentration blood endotoxin (65–70 %) is noticed, proinflammatory cytokines (TNF ?, IL-1 ?, IL-6), that proved the importance elimination of LPS from the systemic blood flow in the main group (AltecoLPS adsorption). Use Alteco-LpS of adsorption at patients with a septic shock leads to fast restoration of respiratory, haemodynamic indicators that promotes normalisation of system transport of oxygen and allows preventing appreciably development multiple organ dysfunction.

Keywords: Alteco-LPS adsorption, endotoxemia, gram-negative sepsis, lipopolysaccharide, septic shock.

Сепсис является классическим примером критического состояния больного, при котором расстройства физиологических функций и нарушение деятельности органов и систем достигают такой степени, что не могут спонтанно корригироваться путём саморегуляции и требуют частичной или полной коррекции или замещения. Основные механизмы, ответственные за развитие критического состояния, возможно, являются универсальными, и согласно мнению академика РАМН Г.А. Рябова, связаны с необратимыми расстройствами метаболизма в связи с дефицитом кислорода,

интоксикационным повреждением функций органов и глобальным иммунологическим конфликтом [2].

В настоящее время сепсис, несмотря на многолетние интенсивные исследования, направленные на оптимизацию патогенетически обоснованной терапии, остаётся одной из главных причин смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [18]. Частота сепсиса и септического шока неуклонно возрастает с тридцатых годов прошлого века и, по видимому, будет продолжать расти.

Тенденция к увеличению числа больных с тяжёлым сепсисом происходит в результате развития и широкого применения инвазивных медицинских технологий, расширения объёма оперативных вмешательств, бесконтрольного применения антибиотиков широкого спектра, увеличения количества микробов, устойчивых к антибиотикам и антисептикам.

Летальность при сепсисе остаётся очень высокой, достигая более чем 30% случаев при тяжёлом сепсисе и более 50% при септическом шоке. Летальность больных грамотрицательным сепсисом в два раза выше летальности больных сепсисом, вызванным грамположительной флорой.

Этиология

Этиологическая картина сепсиса динамично меняется в течение десятилетий. Так, для 70–80-х гг. в развитии сепсиса было характерно подавляющее значение грамотрицательной флоры, в начале XXI века — грамположительной. В настоящее время полирезистентные штаммы грамотрицательных факультативных анаэробов по-прежнему представляют серьёзнейшую проблему [1]. Процесс этот характерен для всех стран, в том числе и для России. Объяснением этого феномена, может быть, является формирование штаммов микробов с высокой устойчивостью к применяемым антибиотикам, необходимость внедрения новых препаратов, широким использованием инвазивной диагностической и лечебной техники, трансплантацией органов, тканей и протезов. Наравне с такими «классическими» возбудителями, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., отмечается возрастание этиологической роли микроорганизмов, ранее часто упоминаемых как «оппортунистическая» микрофлора — *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* и др. [3].

Исследования сепсиса принесли определённые успехи в понимании патогенеза заболевания, особенно вызванного грамотрицательной флорой. Пусковым механизмом патологического процесса является часть оболочки грамотрицательных бактерий, которая называется эндотоксином или липополисахаридом (ЛПС), оба эти названия используются как синонимы.

ЛПС является одним из основных составляющих элементов наружной мембраны грамотрицательных бактерий и единственным липидом в составе наружной оболочки; одна лишь бактерия *E. coli* содержит примерно $3,5 \cdot 10^6$ молекул ЛПС [17]. ЛПС молекула не токсична, когда включена в наружную бактериальную мембрану бактерии. Эндотоксин высвобождается в процессе физиологической гибели, вызванной антибиотиками, комплементом или фагоцитозом. ЛПС — исключительно активный пироген. Для развития лихорадочного приступа достаточно присутствия бактериального эндотоксина в инфузионном растворе в концентрации 1 нг/мл (около 10 ЕА/мл). Другие пирогены менее активны, и для развития пирогенного ответа их концентрация должна быть в 100–1 000 раз больше.

Огромным резервуаром эндотоксина является кишечник. В условиях гипоперфузии слизистой кишечника, нарушения пищеварения, инфекции или абдоминальных хирургических вмешательств эндотоксин может проникать в систему кровообращения одновременно с транслокацией бактерий кишечника.

Начальный этап неспецифической защитной реакции (патофизиология сепсиса)

Как известно, индивидуальная восприимчивость организма к инфекциям определяется патогенностью микроорганизма, факторами окружающей среды и состоянием иммунной системы. Различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут определять различный характер протекания воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов. В первую очередь это касается генов регуляторных молекул, обеспечивающих начальные этапы развития воспалительной реакции: распознавание патогена, проведение внутриклеточного активационного сигнала и синтез медиаторов развития воспалительной реакции, в состав которых входят и цитокины.

Защита на местном уровне после попадания в ткани патогена развивается путём формирования типичной воспалительной реакции с её классическими проявлениями: гиперемией, развитием отёка, появлением болевого синдрома и нарушением функций. Начало развития этой реакции связано с первичным распознаванием клетками миеломоноцитарного ряда сходных структурных компонентов различных патогенов, называемых молекулярными паттернами — РАРМ (pathogen-associated molecular patterns) [6]. Примерами молекулярных паттернов служат ЛПС грамотрицательных бактерий, являющиеся компонентами клеточной стенки микроорганизмов.

Лейкоциты экспрессируют соответствующие паттерн-распознающие рецепторы (ПРР), специфичные для определённых РАРМ-микроорганизмов. Среди клеточных ПРР главную роль в распознавании патогенов играют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), названные так по аналогии с Toll-рецепторами, открытыми впервые у дрозофилы [8]. Кроме того, к ПРР относят и некоторые другие мембранные рецепторы (CD14, CD18, селектины и др.), а также растворимые молекулы, способные распознавать РАРМ, например, LBP-белок, связывающий ЛПС, и компоненты системы комплемента. LBP служит для связывания растворимого ЛПС, а компоненты комплемента запускают альтернативный либо лектиновый пути активации системы комплемента, что очень важно для осуществления одного из эффективных защитных механизмов врождённого иммунитета. После взаимодействия микроорганизмов или их компонентов с мембранными ПРР запускается внутриклеточный каскад передачи сигнала, во многом сходный для всех ПРР, приводящий к усилению функциональной активности лейкоцитов.

На рис. 1 представлена общая схема начальных этапов активации неспецифического иммунитета на примере распознавания бактериального ЛПС с участием TLR-4 и проведения внутриклеточного активационного сигнала.

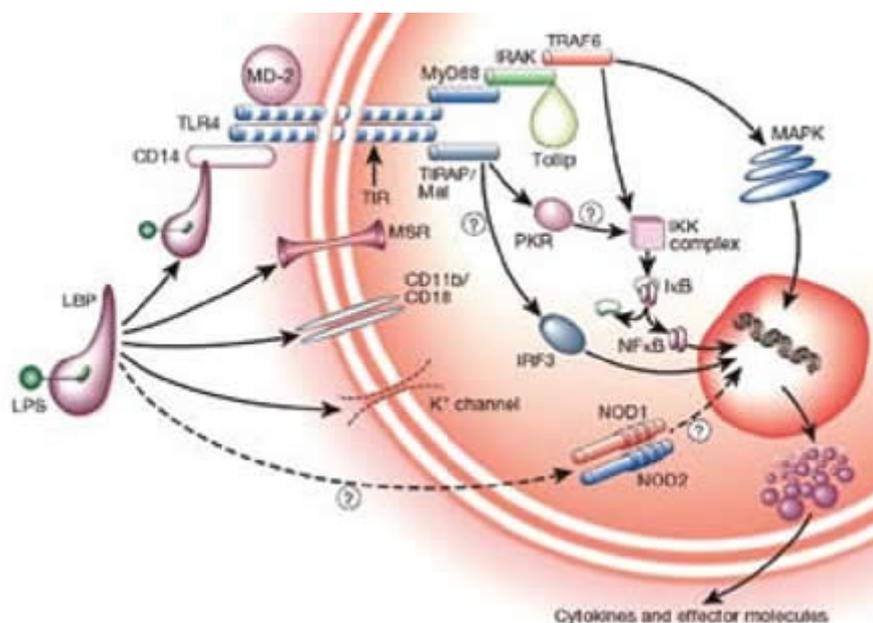


Рис. 1.

Схема активации липополисахаридом системного воспалительного ответа (по Jonathan Cohen //Nature. — 2002. — 420. P. 885–891)

В последние годы выяснилось, что клеточный рецепторный комплекс для ЛПС состоит из нескольких молекул. Основным компонентом данного комплекса является TLR-4 [16], представляющий собой одноцепочечный трансмембранный белок, который экспрессируется на различных типах лейкоцитов, включая дендритные клетки. Внеклеточные домены TLR-4 обеспечивают распознавание ЛПС, в котором принимают участие и другие белки, в частности, мембранная рецепторная молекула CD14 и адаптерная молекула MD2, обеспечивающая стабильность всего комплекса. Растворимый ЛПС в межклеточном пространстве связывается с молекулой LBP, которая, с одной стороны, способна нейтрализовать его активность как эндотоксина, а с другой стороны, важна для распознавания ЛПС, т.к. комплекс ЛПС с LBP гораздо эффективнее взаимодействует с клеточными рецепторами CD14 и TLR-4. Рецептор CD14 не имеет внутриклеточной части, нужной для проведения активационного сигнала. Его функция сводится к связыванию ЛПС и формированию высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с TLR-4. Несмотря на отсутствие функции непосредственного проведения сигнала, без молекулы CD14 не формируется высокоаффинный рецепторный комплекс, и распознавание ЛПС нарушается. CD14 существует и в растворимой форме, не утрачивая способности взаимодействия с ЛПС. Кроме того, CD14 связывает также компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий (пептидогликаны и липотейхоевую кислоту) и способствует их распознаванию TLR-2.

Проведение активационного сигнала после связывания ЛПС обеспечивают внутриклеточные домены TLR-4 путём взаимодействия с внутриклеточным адаптерным белком MyD88 и фосфорилированием с участием киназ IRAK1 и IRAK4 (см. рис. 1). Вслед за этим происходит активация внутриклеточного фактора TRAF6, расщепление димерного комплекса IKKα/IKKβ, освобождение и транслокация в ядро транскрипционного фактора NFκB, что приводит к началу экспрессии генов цитокинов, NO-синтазы и генов других медиаторов, ферментов и регуляторных молекул воспаления

[14]. В результате активируются все основные клеточные функции, связанные с развитием фагоцитоза и представлением антигенов, продукцией NO и свободных форм кислорода, синтезом низкомолекулярных медиаторов воспаления и группы провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкины (IL): IL-1, IL-6, IL-18, фактор некроза опухоли (TNF), интерфероны I типа, хемокины. Также происходит активация цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов I типа — IL-12, IL-23, IL-27 [6]. Последнее служит своеобразным мостиком к началу развития реакций специфического иммунитета, связанных с распознаванием антигенных структур микроорганизмов.

В случае несостоятельности местных защитных реакций развивается воспалительная реакция, возрастает синтез цитокинов, они попадают в сосудистое русло, и их действие проявляется на системном уровне. Начинается следующий этап воспаления — системная воспалительная реакция. В этом случае провоспалительные цитокины приводят к повреждению ткани, в том числе и эндотелиальной.

Увеличение уровней цитокинов не может продолжаться бесконтрольно, так как гиперпродукция цитокинов служит причиной развития ряда патологических состояний, в частности, септического шока. Появление цитокинов в кровотоке сразу приводит к увеличению синтеза стероидных гормонов, причём IL-1 и другие провоспалительные цитокины вызывают как усиление синтеза рилизинг-факторов, так и стимуляцию продукции гормонов клетками коры надпочечников. Стероидные гормоны, известные как одни из наиболее мощных иммуносупрессоров, блокируют синтез цитокинов и не позволяют их уровню превысить предельные значения. Это является эффективным механизмом отрицательной обратной связи для контроля гиперпродукции цитокинов. Тем не менее, в ряде случаев уровни цитокинов превышают физиологические концентрации. На примере TNF очевидно, что характер действия цитокинов в организме зависит от их уровня [9]. Цитокины в низких концентрациях нужны для правильного формирования местного воспаления, более высокие дозы вызывают развитие системной воспалительной реакции, но патологически высокие концентрации 10–7 М TNF приводят к состоянию септического шока: снижение сократимости миокарда и гладкомышечных клеток сосудов, увеличение проницаемости эндотелия, нарушения микроциркуляции в органах, падения артериального давления.

Цитокины и сам эндотоксин непосредственно воздействуют на систему свёртывания крови, стимулируя коагуляцию. В результате диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и повреждений, причинённых в результате внутри- и внесосудистого фагоцитоза, возникают гипоперфузия и гипоксия [13, 10]. Это может привести к летальным проявлениям сепсиса, таким как полиорганная недостаточность. В первую очередь вовлекается в процесс лёгкое (острый респираторный дистресс-синдром), развивается печёчно-почечная недостаточность [7, 15]. К тому же гипоперфузия в результате диссеминированного внутрисосудистого свёртывания в условиях поддерживающего стресса в отдельных органах и системе кровообращения ослабляет барьер слизистой кишечника, что приводит к транслокации бактерий в брыжеечные лимфатические узлы. Транслокация бактерий поддерживает полиорганную недостаточность и значительно ухудшает прогноз [20].

Особенности измерения эндотоксина (ЛПС) или лабораторной диагностики

Используемый чаще всего и самый чувствительный метод обнаружения эндотоксина — это лимулюс амёбоцитный лизатный тест (ЛАЛ-тест). Этот тест основывается на случайном открытии, что у краба мечехвоста *Limulus polyphemus*

инъекция грамотрицательных бактерий ведёт к диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию. Последующие исследования показали, что свёртывание гемолимфы обуславливает один компонент бактерии — эндотоксин. Для того чтобы вызвать этот эффект достаточно 1 пг очищенного эндотоксина. Необходимые для активации процессов свёртывания факторы можно найти в гранулах, которые имеются в специализированных кровяных клетках *Limulus polyphemus* — амёбоцитах. С применением лизата этих клеток был разработан простой тест свёртывания для измерения количества эндотоксина.

В лаборатории содержание эндотоксина определяется фотометрически, при добавлении к энзиму хромогенного субстрата, в качестве которого используют связанный с дипептидом п-нитроанилин. Цветная реакция происходит, если энзим отщепляет фрагмент п-нитроанилина. Показано, что определяемые очень низкие концентрации эндотоксина порядка 10 пг/мл в плазме могут свидетельствовать о грамотрицательном сепсисе.

Первые результаты показали, что наличие и уровень эндотоксемии коррелируют с клиническим исходом. Титр эндотоксина более 700 пг/мл ассоциируется статистически достоверно с развитием шока.

Однако ряд факторов осложняет интерпретацию концентрации эндотоксина в плазме: различные бактерии высвобождают различные количества эндотоксина и имеют неодинаковое количество и активность ЛПС.

Обнаружение концентраций эндотоксина в плазме может быть ранним индикатором развития грамотрицательного сепсиса. Отрицательный результат не исключает, что эндотоксины и медиаторы уже проявили своё действие и циркулирующие эндотоксины больше не обнаруживаются. Часто эндотоксин при самом тяжёлом сепсисе можно обнаружить в циркуляторном русле лишь в течение короткого времени.

Несмотря на это ограничение при обнаружении эндотоксина в человеческой плазме, хромогенный ЛАЛ-тест оказывается, как и прежде, единственным клинически практикуемым методом обнаружения и количественной оценки эндотоксина в плазме.

Экстракорпоральная детоксикация

Концептуальная смена патофизиологического понимания септического синдрома также находит отражение в изменении терапевтического подхода, который теперь помимо антимикробных мер включает методы очистки крови для нейтрализации токсинов и иммунную модуляцию регулированных защитных реакций.

В последние годы наблюдается значительный прогресс в технических возможностях экстракорпоральной детоксикации, но консенсуса по оптимальному методу и условий использования этих видов лечения не существует. В целом, эти методы лечения сепсиса можно разделить на селективные и неселективные (рис. 2).

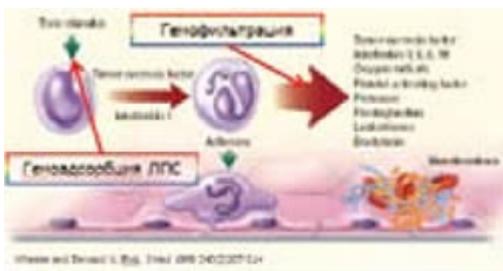


Рис. 2.
Точки приложения экстракорпоральных методов очистки крови при сепсисе

Высокообъёмная продлённая вено-венозная гемо- и гемодифльтрация позволяет улучшить результаты лечения пациентов с сепсисом [19].

Положительный эффект получается в результате удаления средних молекул (провоспалительных медиаторов), но они имеют очень высокую норму прохождения через поры мембраны по сравнению с уремическими токсинами. Также существуют ограничения в скорости и качестве удаления ЛПС, обусловленные физико-химической основой фильтрационных и конвекционных методов [5].

В последние годы появился чрезвычайно перспективный метод — селективная гемоадсорбция ЛПС при помощи специально синтезированного полипептида, обладающего мощным селективным сорбционным потенциалом к ЛПС [21], поэтому своевременное проведение данного метода, до 4–6 ч от момента развития эндотоксемии, обеспечивает избежание инициирующего стимула, тем самым блокируя цитокиновый каскад и развитие полиорганной дисфункции.

В Клинике гнойно-септической хирургии НМХЦ им. Н.И. Пирогова в программе интенсивной терапии тяжёлого сепсиса, вызванного грамотрицательной микрофлорой, применяется LPS-адсорбция при помощи колонок ALTECO LPS Adsorber (рис. 3) (Alteco Medical AB, Lund, Sweden) [11, 12].



Рис. 3.
Сорбционная колонка в аппарате экстракорпоральной детоксикации

Материалы и методы

В наше рандомизированное контролируемое исследование включено 12 пациентов с септическим шоком и эндотоксемией (5 женщин и 7 мужчин, средний возраст $47,3 \pm 24,8$ года), составившие две группы: группу, в которой больным проводили стандартную терапию плюс ЛПС-сорбцию (adsorber group (AdG), n=6), и группу, в которой пациенты получали только стандартную терапию, основанную на рекомендациях Surviving Sepsis Campaign в редакции 2008 г. (reference group [RefG], n=6).

У всех пациентов проводили интотропную поддержку и механическую вентиляцию лёгких. Грамотрицательная инфекция подтверждена клиническими и лабораторными исследованиями. Выявленная микрофлора представлена *K. pneumoniae* и *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, обнаруженными в крови.

Средний балл APACHE II равнялся $26,6 \pm 2,3$.

Критерии включения:

- клинические признаки септического шока;
- грамотрицательная бактериальная инфекция (бактериологический анализ);
- лабораторные признаки тяжёлого сепсиса (гипертермия более $38,0^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ и/или нейтрофильный сдвиг более 10%, прокальцитонин тест более 2,0 нг/мл).

Больные обеих групп в исследовании получали стандартную терапию для пациентов с септическим шоком (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines 2008). Целенаправленная антибактериальная терапия по принципам деэскалационной терапии (стартовая терапия — карбапенем и линезолид с последующим переходом к целенаправленной терапии по результатам микробиологического исследования).

Процедура LPS-адсорбции проводилась по методике, описанной ниже:

- подключение адсорбера — катетер ARROW 12 Fr,
- доступ — бедренная вена; заполнение — 0,9% раствор NaCl;
- режим антикоагуляции — гепарин 800–1000 ед/ч;
- скорость кровотока 200 ± 50 мл/мин.;
- длительность процедуры 120 мин.;
- кратность — 2 процедуры через 24 часа.

Контроль состояния: регистрировали гемодинамические параметры в соответствии с установленными положениями процедуры (PICCO technology), так же КОС, газы крови, лактат, Hb, Ht, SatO₂ артериальной и венозной крови. Биохимические показатели: креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза, общий белок, альбумин. Коагулологические показатели: АЧТВ, АТ III, МНО, Фибриноген. Концентрация эндотоксина (LAL-тест, Cambrex, USA). Концентрация TNF α , IL-1 β , IL-6 (IFA Quantikine, R&D Systems USA). Концентрация PCT (LUMItest PCT, BRAHMS Diagnostica GmbH, Germany). Образцы крови для биохимического анализа были взяты из артериальной линии экстракорпорального контура, КОС и газы крови — из правого предсердия и бедренной артерии.

Этапы исследования:

1. до начала 1-й процедуры;
2. до начала 2-й процедуры (24 ч после 1-й процедуры);
3. 24 ч после окончания 2-й процедуры (48 ч после 1-й процедуры);
4. 48 ч после окончания 2-й процедуры (72 ч после 1-й процедуры).
5. Статистическую обработку полученных данных проводили в системе SPSS 17.0.

Результаты исследования

Гемодинамические данные, результаты лабораторных исследований и анализа газов крови приведены в табл. 1.

Параметры	Этапы							
	I		II		III		IV	
	RefG	AdG	RefG	AdG	RefG	AdG	RefG	AdG
LPS (EU/ml)	1,4±0,0	1,4±0,0	1,4±0,2	0,8±0,2	1,4±0,6	0,4±0,3	1,4±0,2	0,2±0,0
PCT (ng/ml)	15,6±2,8	16,0±2,5	16,4±2,2	11,6±3,7	14,3±2,8	4,2±2,2	13,6±3,8	1,4±0,9
CI (l/min/m ²)	2,7±0,8	2,9±0,7	2,9±0,8	3,9±0,9	3,1±0,6	3,9±0,7	2,9±0,5	4,7±1,9
MAP (mm Hg)	60,6±4,3	59,1±5,8	66,9±5,5	79,7±4,6	69,4±1,4	81,1±2,9	69,1±3,2	83,8±5,7
PaO ₂ (mm Hg)	88,2±2,1	84,5±12,1	89,9±14,4	108,7±16,1	88,3±9,4	129,4±12,2	91,7±7,8	130,6±9,2
FiO ₂ (%)	60,0±0,0	50,0±4,1	50,0±0,0	40,1±4,3	50,0±0,0	37,4±3,5	50,0±0,0	35,0±0,0
ELWI (ml/kg)	12,9±3,3	13,2±1,2	13,1±2,2	9,2±3,1	11,0±2,7	7,1±1,1	9,7±2,1	4,3±2,1
PaO ₂ / FiO ₂	146,4±12,1	168,4±16,5	179,2±10,1	270,1±24,3	176,3±9,5	345,0±21,1	183,2±12,1	373,5±14,2
Dopamin (µg/kg/min)	12,0±1,7	13,3±3,9	14,2±2,2	8,1±2,1	13,5±3,1	3,3±1,4	11,7±1,9	3,1±0,3
SaO ₂ (%)	87,3±2,2	86,7±3,1	86,9±1,9	94,9±2,8	89,5±3,5	98,2±0,9	93,6±5,4	98,5±0,4
SvO ₂ venous (%)	79,8±2,5	80,0±1,5	82,2±2,3	76,0±3,4	85,3±3,1	71,3±2,4	79,8±2,9	72,8±3,7
Lactate (mmol/l)	4,9±2,1	4,8±1,7	5,5±1,3	3,2±1,1	5,3±1,3	2,4±0,9	5,4±0,9	1,7±0,6

АРТt (sec)	41,5±5,9	42,1±4,6	46,6±7,7	58,4±5,7	48,8±12 ,1	66,3±8,5	50,2±11, 8	62,3±3,4
---------------	----------	----------	----------	----------	---------------	----------	---------------	----------

- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ в сравнении со значениями референсной группы

При проведении процедуры с использованием ALTECO® LPS Adsorber побочных явлений не отмечено, все пациенты этой группы выписаны из ОРИТ.

Мы получили статистически значимое улучшение гемодинамики, оксигенации, снижение маркеров эндотоксикоза в группе у пациентов с применением терапии ALTECO® LPS Adsorber по сравнению с традиционной терапией заболевания, как правило, совпадающего с высокой лихорадкой на фоне пиковых концентраций цитокинов IL 1 и/или TNF альфа.

Изменение концентрации ЛПС при проведении сорбции свидетельствует о высокой эффективности данного метода элиминации эндотоксина у больных граммотрицательным сепсисом. Мы строго придерживались протокола исследования, который предполагал 120-минутную процедуру. Вместе с тем высокая сорбционная ёмкость ALTECO® LPS адсорбера, на наш взгляд, позволяет проводить гемосорбцию более длительный период при условии контроля концентрации ЛПС он-лайн. Такой подход повысит эффективность терапии и, вероятно, снизит материальные затраты.

Восстановление оксигенирующей функции лёгких при сепсисе напрямую зависит от коррекции их нереспираторных функций [4]. В нашем исследовании индекс оксигенации в группе AdG повысился более чем в два раза, в то же время в группе сравнения улучшение оксигенирующей функции лёгких было незначительным. Купирование эндотоксемии привело к снижению клинических проявлений полиорганной недостаточности, определяемой по шкале SOFA. Потребность в инотропной поддержке (допмин) во время ЛПС-сорбции достоверно уменьшилась с 13,3 мкг/кг·мин до 3,1 мкг/кг·мин. Достоверная разница между группами пациентов была выявлена и в скорости снижения концентрации лактата как косвенного показателя соответствия доставки и потребления кислорода тканями. Воздействие на систему транспорта кислорода происходило за счёт увеличения исходно сниженной артериовенозной разницы по кислороду и увеличения сердечного выброса.

Такие результаты мы связываем с удалением иницирующего фактора (эндотоксин) из системного кровотока, что является существенным компонентом патогенетически обоснованной терапии граммотрицательного сепсиса. Однако эффективное использование данной лечебной стратегии в немалой степени лимитировано сроками проведения от начала развития системного воспаления, в период 4–6 ч. Обоснованием данного терапевтического подхода может служить этапность развития системного воспалительного ответа с критическим временным промежутком в 6–8 ч от манифеста.

В течение 28 сут из 6 пациентов в группе с традиционной терапией 4 умерло (66,7%), в группе с применением ALTECO® LPS сорбцией умер 1 пациент (16,7%) в поздние сроки (вследствие продолжающегося перитонита).

Выводы

1. Применение метода липополисахаридной сорбции с использованием ALTECO® LPS Adsorber является патогенетически обоснованным и позволяет в ранние сроки купировать проявления системного воздействия бактериального эндотоксина.
2. Быстрое восстановление респираторных, гемодинамических показателей у пациентов способствует нормализации системного транспорта кислорода и позволяет в значительной мере предотвратить развитие полиорганной дисфункции.
3. Необходимо контролировать концентрацию ЛПС во время проведения процедуры сорбции для более эффективного использования ALTECO® LPS адсорбера.

Литература

1. Руднов В.А. Современное клиническое значение синегнойной инфекции и возможности ее терапии у пациентов отделений реанимации // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — №6. — С. 170–177.
2. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний / М.: Медицина, 1994.
3. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии: пособие для врачей // Клин. микробиол., антимикробная химиотер. — 2002. — № 4. — С. 379–390.
4. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких /Л.: Медицина, 1987. — 168 с.
5. Bellomo R., Baldwin I., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapy for sepsis and systemic inflammation: its biological rationale // Contrib. Nephrol. — 2001. — Vol. 132. — P. 367–374
6. Ben-Baruch A., Michiel D., Oppenheim J. Signals and receptors involved in recruitment of inflammatory cells // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 11703–11706.
7. Bone R. C. The pathogenesis of sepsis // Ann. Intern. Med. 1991. Vol. 115. P. 457–469.
8. Brightbill H., Modlin R. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response // Immunology. — 2000. — Vol. 101. — P. 1–10.
9. Carswell E., Old L, Kassel R. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1975. — Vol. 72. — P. 3666–3670
10. van Gorp E.C., Suharti C., ten Cate H. et al. Review: infectious diseases and coagulation disorders // J. Infect. Dis. 1999. Vol. 180. P. 176–186.
11. Kulabukhov V. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis // Acta Anaesthesiol. Scand. — 2008. — Vol. 52. — P. 1024–1025.
12. Kulabukhov V., Chizhov A. The use of a novel technique for adsorption of lipopolysaccharide in combined therapy of patients with severe gram negative sepsis // 28th Internat. Symp. on Intensive Care and Emergency Medicine. — Grenada, Spain, 2008. — P. 78.
13. Leturcq D.J., Moriarty A.M., Talbott G. et al. Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock // J. Clin. Investig. 1996. Vol. 98: 1533–1538.
14. Muzio M., Ni J., Feng P., Dixit V. IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling // Science. — 1997. — Vol. 278 (5343). — P. 1612–1617.
15. Parrillo J.E. Pathogenetic mechanisms of septic shock // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 1471–1477.
16. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57Bl/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene // Science. — 1998. — Vol. 282. — P. 2085–2088.

17. Rietschel E.T., Kirikae T., Schade F.U. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function // *FASEB J.* — 1994. — Vol. 8. — P. 217–225.
18. Riedermann N., Murray H., Kellum J. Fluid resuscitation and immunomodulation in the critically ill // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9, No 5. — P. 517–524.
19. Ronco C., Bellomo R., Ricci Z. et al. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе «Анестезиология и реаниматология // *Анестезиология и реаниматология.* — 2005. — № 2. — С. 87–91.
20. Yao Y.M., Redl H., Bahrami S., Schlag G. The inflammatory basis of trauma/shock-associated multiple organ failure // *Inflamm. Res.* 1998. Vol. 47. P. 201–210.
21. Yarousovsky M., Gelfand B., Popok Z. et al. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis // *Crit. Care.* — 2008. — Vol. 12, Suppl. 2. — P. 178.