



**Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф.Владимирского**

Отделение хирургической гемокоррекции и детоксикации

Руководитель отделения - главный токсиколог Московской области, профессор, доктор медицинских наук, Фомин Александр Михайлович

Селективная гемоперфузия при абдоминальном сепсисе

Глубокоуважаемый президиум, глубокоуважаемые коллеги!

К сожалению, сепсис и септический шок во всем мире остаются основными причинами смерти пациентов, находящихся в реанимационных отделениях. Так, в США по данным Sands К.Е. на 500 тысяч случаев сепсиса, регистрируемых в течение года, летальность составляет от 20 до 50%.

В 58% случаев течение сепсиса осложняется септическим шоком, летальность при котором приближается к абсолютной. При этом летальность от граммотрицательного сепсиса вдвое выше, чем от грамположительного. По данным отечественных авторов **ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ СЕСПСИСЕ СОСТАВЛЯЕТ 30-60%**

В настоящее время сепсис рассматривается как «... патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы» (В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд и др.).

В результате взаимодействия организма человека и инфекции формируется местная воспалительная реакция. Возникает нормальная контролируемая реакция на действие инфекционного агента. При продолжении действия инфекционного агента, запускается каскадный механизм активации медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , простагландины и др.) – формируется системная воспалительная реакция. Наличие микробных токсинов приводит к активации системы комплемента, активации нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, эндотелиоцитов и тромбоцитов, повышению их адгезивных свойств, дегрануляции и выделении кислородных радикалов, протеаз – происходит активация гуморальных и клеточных механизмов иммунной системы. Вместе с тем, выделяются такие медиаторы как 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. ФНО α и ИЛ-1 опосредуют непреодолимый физиологический эффект, приводящий к тканевому повреждению и заключающийся в развитии диффузного капиллярного повреждения, органной дисфункции. Под действием таких веществ как фактор активации тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена, цитокины, непосредственно или опосредовано активируются факторы свертывания. Повреждение эндотелиальных клеток инициирует цитокиновый каскад. Избыточная выработка цитокинов является вредной, так как стимулирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления, таких, как эйкозаноиды, интерлейкины, тромбоксан, лейкотриены, брадикинин, оксид азота, участвующие в нарушениях микроциркуляции, проницаемости капилляров. Формируется замкнутый круг. Антикоагулянтные факторы активно потребляются и неизбежно наступает их дефицит, который прогрессирует по мере утяжеления сепсиса. Развивается гиперкоагуляционное

состояние. Под действием ДВС, нарушений центральной гемодинамики, микроциркуляции, уменьшения ОЦК, ишемических и реперфузионных повреждений, а также повреждениями органов и тканей, вызванных непосредственным действием бактериальных токсинов, развивается органная дисфункция, а позже - полиорганная недостаточность.

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. Бактериальная инвазия же рассматривается как механизм, запускающий множество каскадных реакций и стимулирующий их дальнейшее течение. Доказанным является тот факт, что прогрессирование системной воспалительной реакции в рамках сепсиса, отягощение полиорганной недостаточности могут происходить уже при санированном гнойном очаге. Возникающий порочный круг аутоагрессии приводит к тому, что обменные процессы в организме направлены не на регенерацию а, скорее, на деструкцию тканей.

Не смотря на достигнутые успехи, до сих пор ПОН остается основной причиной высокой летальности при сепсисе. При участии 4 и более систем в полиорганной недостаточности летальность приближается к абсолютной.

В последнее время появились сообщения о возможности селективной сорбции циркулирующего эндотоксина, как главного фактора инициирования полиорганной недостаточности при сепсисе. Эндотоксин грамотрицательных бактерий является облигатным липополисахаридом бактериальной стенки. Биологическое действие открытого Richard Pfeiffer в 1892 году эндотоксина изучается на протяжении многих лет.

Трудно назвать звенья гомеостаза, которые оставались бы интактными и не взаимодействовали бы прямым или косвенным образом с эндотоксином. Циркулирующий эндотоксин активирует множество биологических систем: систему коагуляции, комплемента, клетки крови — моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, а также эндотелиоциты с инициированием освобождения множества медиаторов, что клинически проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией, с дальнейшим формированием ПОН.

Высокая биологическая активность липополисахарида бактериальной стенки обуславливает тяжелые осложнения грамотрицательных инфекций. Можно выделить следующие факторы, способствующие развитию системной эндотоксинемии: антибактериальная терапия с применением препаратов бактерицидного действия, повреждение естественных барьеров, замедление и шунтирование портального кровотока, приводящие к недостаточности детоксицирующей функции печени; повреждение элиминационных функций почек и легких и др. Формирующаяся системная эндотоксинемия является мощным стимулятором генерализованной тяжелой воспалительной реакции. На этом фоне, селективное удаление эндотоксина из крови представляется крайне 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.

Не смотря на успехи мировой медицинской науки, до сих пор не существует метода, который позволил бы коренным образом изменить показатели выживаемости при сепсисе. Необходимо воздействовать на разные звенья патогенеза. Адекватная хирургическая санация гнойного очага и антибактериальная терапия – на бактериальную инвазию. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации позволяют бороться с полиорганной недостаточностью, устранять из организма медиаторы воспаления, токсические субстанции, продукты тканевого метаболизма.

Однако недостатками указанных методов экстракорпоральной детоксикации является то, что они являются недостаточно селективными: вместе с воспалительными медиаторами, удаляются и противовоспалительные, с вредными субстанциями удаляются и полезные. Высокоселективная сорбция должна оказывать избирательное действие только на количество эндотоксина – основного медиатора системного воспалительного ответа при сепсисе. Это звено патогенеза ранее было практически недоступно – имеются редкие сообщения об успешном применении в клинической практике гипериммунной плазмы донорской крови с высокими титрами антиэндотоксиновых антител. Однако этот метод сопровождается многими недостатками: опасность заражения реципиента вирусными гепатитами, сложность заготовления и хранения плазмы, сложность подбора и предварительной иммунизации доноров и так далее. При этом методе эндотоксин не устраняется из организма, а лишь инактивируется путем образования комплексов.

Также в литературе нам встретились сообщения об успешном применении моноклональных антител к эндотоксину и ФНО α . Установлено, что использование этих препаратов снижает прогрессирование полиорганной недостаточности, однако, не оказывает влияния на выживаемость пациентов. К тому же крайне высокая стоимость и сложность производства этих препаратов снижает их доступность для широкого практического применения.

Многих указанных отрицательных сторон лишен метод удаления циркулирующего эндотоксина путем селективной сорбции на картриджах для экстракорпоральной гемоперфузии «Тогаумухин РМХ-20R» компании «Тогау». Этот картридж представляет собой сорбент на основе полистириновых волокон с ковалентно связанным Polymuxin B. Polymuxin B известен своей способностью нейтрализовать биологическую активность эндотоксина путем связывания липида А, который является составной частью эндотоксинов и одинаков у всех грамотрицательных бактерий. Однако при попадании в системный кровоток Polymuxin B оказывает нефро- и нейротоксическое действие, что в значительной мере сдерживает его применение. Эти побочные действия отсутствуют при гемоперфузии через сорбент с ковалентно связанным Polymuxin B.

Дизайн исследования. В исследовании приняло участие 39 человек. Были сформированы 2 группы больных: основная, состоящая из 16 пациентов, которым проведена гемосорбция, и группа сравнения, состоящая из 23 больных, у которых применялся аналогичный комплекс лечебных мероприятий за исключением гемосорбции. При полиорганной недостаточности, лечение дополнялось фильтрационными и комбинированными методами экстракорпоральной детоксикации.

Таблица 1. Основные характеристики основной и контрольной групп.

Характеристики	Баллы			%		
	APACHE II	SOFA	SSS	Сепсис	Сепсис + ПОН	Септический шок
Основная группа	27,9 \pm 1,8	9,9 \pm 0,9	44,3 \pm 4,5	25	43,8	31,3
Группа сравнения	28,7 \pm 3,18	10,2 \pm 1,29	48 \pm 4,2	26,1	43,5	30,4

Причины сепсиса у больных основной группы следующие:

Таблица 2. Причины сепсиса у больных основной группы.

Заболевание	%
Перитонит	37,5
Панкреонекроз	18,8
Медиастинит	6,3
Пиелонефрит почечного трансплантата	6,3
Эндометрит	12,5
Менингит	6,3
Остеомиелит	6,3
Абсцесс печени	6,3

Структура синдрома полиорганной недостаточности у больных основной группы выглядит следующим образом.

Таблица 3. Структура синдрома полиорганной недостаточности у больных основной группы. У всех больных была недостаточность 3-х и более органов и систем.

	%
Стрессовые эрозии и язвы ЖКТ	39,2
Почечная недостаточность	70,3
Печеночная недостаточность	40,4
ДВС-синдром	44,8
РДСВ и СОПЛ	82,4
Сердечно-сосудистая недостаточность	42,4
Токсическая энцефалопатия	51,2

У всех пациентов обеих групп был диагностирован грамотрицательный сепсис, причем грамотрицательные бактерии в посевах крови были обнаружены у 31,3%. Частота встречаемости микроорганизмов в различных биологических средах больных основной группы продемонстрированы на слайде.

Таблица 4. Частота встречаемости микроорганизмов и состав в различных биологических средах у больных основной группы.

	Кровь, %	Первичный очаг, %	Дренажи, %
E. Coli	18,8	50	43,8
P. Aeruginosa	6,3	25	12,5
Proteus morgani	6,3	31,3	12,5
Enterobacter spp.		31,5	25
Klebsiella pneumoniae	6,3	18,8	

Всем больным основной было проведено по 2 сеанса селективной гемосорбции по 2 часа 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’a (1996) до первой процедуры, на первые сутки после 2 процедуры и на 5-7 сутки после 2 процедуры. Для оценки эффективности исследовались эффективная и общая концентрации альбумина, концентрация среднемолекулярных пептидов. Также оценивалась выживаемость пациентов в течение 28 суток.

Итак, в результате лечения получены следующие результаты.

Таблица 5. Динамика количества баллов в результате лечения

Баллы	Исходные баллы	На первые сутки	На 5-7 сутки
APACHE II	27,9±1,8	24,7±1,7	23,5±2,6
SOFA	9,9±0,9	8,1±1	7,1±1,2
SSS	44,3±4,5	37,3±4,6	35±5,4

Таблица 6. Структура смертности в основной группе.

Процесс	%
Сепсис	0
Сепсис + ПОН	12,5
Септический шок	50

Из представленных данных следует, что на первые сутки после гемосорбции количество баллов по всем трем шкалам снизилось. На 5-7 сутки эта тенденция сохранилась. Летальность в основной группе также снизилась.

Крайне интересными представляются данные если оценивать эффективность лечения отдельно при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке.

Так, все больные основной группы с сепсисом без полиорганной недостаточности прожили 28 суток и более. После процедуры на первые и пятые сутки у них отмечено улучшение состояния.

Среди больных основной группы, течение сепсиса у которых осложнилось полиорганной недостаточностью, умерло 12,5%. Однако даже у умерших пациентов отмечено некоторое улучшение состояния на 1 сутки. К пятым же суткам состояние этих пациентов снова начало ухудшаться и, в итоге, наступил смертельный исход. У выживших пациентов улучшение жизненных параметров прослеживается и на первые, и на пятые сутки.

Среди пациентов с септическим шоком умерло 50%. На первые сутки у умерших больных отмечено некоторое улучшение состояния, однако, к пятым суткам тяжесть состояния опять вернулась к такой до процедуры. У выживших пациентов состояние постепенно улучшалось на первые и пятые сутки.

Из представленных данных следует, что после процедуры, на первые и первые сутки общая и эффективная концентрации альбумина 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 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 среднемолекулярных пептидов. Однако, очевидно, снижение общего уровня системной эндотоксинемии к пятым суткам косвенно приводит к уменьшению концентрации «молекул средней массы». Применение фильтрационных же методик, значительно снижает уровень среднемолекулярных пептидов.

На основании проведенного исследования мы можем сделать вывод, что селективная гемосорбция, воздействуя избирательно 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 эндогенной интоксикации.

В результате летальность в основной группе составила 37,5%, в группе сравнения – 56,5%.

Исходя из этих 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, вместе с тем, позволяет снизить летальность. При большем количестве баллов, тяжесть состояния, очевидно, уже в меньшей мере определяется концентрацией циркулирующего эндотоксина. Гемосорбция приводит лишь к незначительному кратковременному улучшению состояния.

Спасибо за внимание!