

В.В. Кирковский¹, В.Н. Гапанович², Д.С. Третьяк³, А.В. Старостин¹,
А.И. Добриянец³, С.В. Андреев², Н.И. Мельнова²

АНТИЛИПОПОЛИСАХАРИДНЫЙ ГЕМОСОРБЕНТ НА ОСНОВЕ СШИТОГО ПОЛИМИКСИНА *Сообщение № 3*

Характер лечебного действия антилипополисахаридного гемосорбента «липосорб» у пациентов с инфекционно-токсическим шоком различного генеза

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
РНПЦ Тиг/ УП «ЛОТИОС»², УЗ «432 Главный военный клинический медицинский центр»³

Настоящее сообщение посвящено исследованию характера лечебного действия анти-ЛПС гемосорбента «ЛИПОСОРБ».

Ключевые слова: полимиксин В/ колистин, сорбция, анти- ЛПС гемосорбент, эндотоксин, инфекционно-токсический шок, сепсис.

V.V. Kirkovsky, V.N. Gapanovich, D.S. Tretiak, A.V. Starostin, A.I. Dobriyanets, S.V. Andreev, N.I. Melnova

THE CHARACTER OF THE THERAPEUTIC ACTION OF ANTILIPOLYSSACCHARIDE HAEMOSORBENT «LIPOSORB» IN PATIENTS WITH INFECTIOUS-TOXIC SHOCK OF VARIOUS ORIGINS

This present report is devote to the investigation of the character of the therapeutice action of anti-LPS haemosorbent «LIPOSORB»

Key words: polymyxin B/ kolystin, sorbtion, anti- LPS haemosorbent, endotoxin, infectious-toxic shock, sepsis.

Ключевым фактором в патогенезе септических состояний считается эндотоксин или липополисахарид (ЛПС), выделяющийся из стенок грамотрицательных бактерий при их разрушении, причем выраженность эндотоксемии коррелирует с тяжестью и прогрессированием грамнегативного сепсиса [3, 5, 8].

Принимая во внимание тот факт, что лекарственная терапия сепсиса, не говоря уже об эндотоксиновом шоке, не достаточно эффективна, в последнее время активно обсуждается возможность включения в нее экстракорпоральных методов детоксикации организма, которые позволяют извлекать из крови избыточное количество патологических субстанций, во многом определяющих течение и исход заболевания. Однако практическая реализация данных методов достаточно сложна, так как требует синтеза специфических лигандов к ЛПС и носителей для их ковалентной иммобилизации, способных работать в системах экстракорпоральной детоксикации, а также

выдерживать стерилизацию и не изменять при этом свою активность [2-11].

В связи с этим, коллективом исследователей под руководством: проф. Гапановича В.Н. (РНПЦ Тиг/ УП «ЛОТИОС»), проф. Кирковского В.В. (БГМУ) и проф. Голубовича В.П. (ИБОХ НАН Беларуси) был разработан ЛПС эндотоксин-связывающий гемосорбент на основе гемосовместимого полиакриламидного гидрогеля с ковалентно сшитым полимиксином В/ колистином, включенных в оригинальный массообменный модуль [3].

Всесторонняя экспериментальная оценка разработанного антилипополисахаридного гемосорбента (анти-ЛПС гемосорбент) показала, что при перфузии через него крови не происходит уменьшения количества форменных элементов крови, гемоглобина, достоверных изменений со стороны основных показателей перекисного окисления липидов, свертывающей системы крови, а также агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов [3].

Кроме того было установлено, что анти-ЛПС гемосорбент в режиме реальной гемосорбции на животных обладает удовлетворительной сорбционной емкостью относительно эндотоксина *E.coli*, что проявлялось в купировании развития симптоматики эндотоксического шока и выраженных гемодинамических нарушений после введения кроликам тест-дозы эндотоксина, предварительно обработанного гемосорбентом [4].

Хорошие гемосовместимость и биоспецифичность анти-ЛПС гемосорбента позволили предположить его потенциально высокие возможности для целевого клинического применения в ситуациях, сопровождающихся развитием эндотоксического шока.

Цель исследования: Изучить характер лечебного действия нового отечественного биоспецифического гидрогелевого полимиксин-пришитого анти-липополисахаридного гемосорбента у пациентов с инфекционно-токсическим шоком различного генеза.

Материалы и методы. В исследование были включены 29 человек: 15 мужчин и 14 женщин. Инфекционно-токсический шок (ИТШ) развился у 16 пациентов на почве разлитого гнойного перитонита, у 7 – в результате внебольничной пневмонии, у 3 рожениц – на почве эндометрита и у 3 пациентов – в послеоперационном периоде на почве нагноившегося гемоперитонеума. Всем пациентам проводилась терапия согласно современным требованиям на базе отделения интенсивной терапии, в том числе осуществлялась инфузия лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса и ударного объема. В среднем в группе: дофамин («Дарница», Украина) назначался в дозе $10 \pm 4,2$ мг/кг/мин; Levanor® (POLFA.S.A, Польша) – $20,6 \pm 8,4$ мкг/мин, до стабилизации артериального давления на минимально возможном уровне; коргликон («Галичфарм», Украина) – 0,5-1 мл 0,06% раствора. Процедура гемосорбции (ГС) проводилась на полифункциональной системе для гемо-плазмасорбции и почечной заместительной терапии «CRRT MULTIFILTRAT» (Frisenius Medical Care, Германия) с применением контура «AV-SET Multifiltrate» (Frisenius Medical Care, Германия), с использованием биоспецифического анти-ЛПС гемосорбента «ЛИПОСОРБ» (ОДО «Фармавит», Беларусь). Для гепаринизации пациента использовался раствор гепарина РУП «Белмедпрепараты», 20-50 тысяч единиц за сеанс. Скорость перфузии крови через массообменный модуль в среднем в группе составляла 60 ± 10 мл/мин, время манипуляции – 90 ± 12 минут. Объем перфузии крови за одну ГС – 5400 ± 120 мл.

До начала комплексной терапии с применением биоспецифического анти-ЛПС гемосорбента, а также до и после ГС определяли следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД; систолическое, диастолическое, среднее), количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, формулу крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), активное частичное тромбиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО). Одновременно с этим изучали уровень общего белка, альбумина, фибриногена, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, биохимические показатели. Общий анализ крови, был определен на оборудовании (Coulter® AC® Tdiff™ Analyzer, Beckman, США) [14]. Оценка гемостаза проведена на коагулогическом ана-

лизаторе «ACL 7000» (Instrumentation Laboratory, США) [14].

Результаты исследования. Несмотря на выполненные хирургические вмешательства по устранению, санации и дренированию гнойно-септических очагов и проводимую медикаментозную терапию, к началу применения биоспецифического анти-ЛПС гемосорбента состояние пациентов оценивалось как крайне тяжелое. Более того, в послеоперационном периоде у хирургических и акушерско-гинекологических больных грубые функционально-метаболические нарушения продолжали быстро нарастать, с превалированием расстройств со стороны макро- и микрогемодинамики, формируя клиническую картину острой циркуляторной недостаточности и признаков генерализованного инфекционного процесса. Данный симптомокомплекс традиционно описывается как ИТШ. У всех пациентов отмечалась бледность и влажность кожных покровов, акроцианоз. Это состояние также сопровождалось гектическим или ремиттирующим типом температурной реакции. После выраженной гипертермии наступало снижение температуры тела, с критическим падением до субнормальных значений и обильным потоотделением. Нередко появлялись геморрагии на коже и слизистых оболочках. Подавляющее число пациентов находилось в состоянии эйфории, неадекватно оценивали окружающую обстановку, а также свое состояние. У 79,3% пациентов нервно-психический статус характеризовался заторможенностью, дезориентацией и потерей интереса к окружающей обстановке. У всех пациентов этой подгруппы регистрировалась выраженная гипотензия: АД систолическое в среднем составило $90 \pm 4,2$ мм рт.ст., АД среднее – $70 \pm 1,0$ мм рт.ст., сердечный индекс – $< 3,5 \pm 5,1$ л/мин/м². Резкая гипотензивная реакция сопровождалась тахикардией, которая колебалась в достаточно широком диапазоне от – 110 до 150 ударов в минуту; в среднем в группе этот показатель составил 124 ± 16 ударов в минуту.

В подгруппе пациентов с внебольничной пневмонией рентгенологически отмечали «облаковидные инфильтраты», пониженную прозрачность легочного рисунка, «мозаичные тени». Прогрессирующая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся резким снижением сатурации гемоглобина ($< 70\%$), приводила к необходимости перевода больных на искусственную вентиляцию легких.

У пациентов с разлитым гнойным перитонитом отмечались явления выраженного динамического илеуса, что характеризовалось обильным отделяемым по зонду застойного желудочного содержимого, метеоризмом и отсутствием перистальтики. Прогрессировала острая почечная недостаточность, выражающаяся в постоянном снижении почасового диуреза, нарастании гиперкалиемии и азотемии. Фактически у всех пациентов отмечалась коагулопатия, при которой АЧТВ составлял > 60 с или МНО $> 1,5$. Из крови в 40% случаев выявлялся *Acinetobacter* spp., в 60% случаев – *Pseudomonas aeruginosa*, у части пациентов отмечалось сочетание нескольких видов микроорганизмов.

Как показали исследования, проведение перфузии крови через массообменный модуль с ковалентно пришитым анти-ЛПС гемосорбентом со скоростью 60 ± 10 мл/минут способствовало улучшению тканевой перфузии, что характеризовалось уменьшением выраженности цианоза кожных покровов. Наряду с этим, в постсорбционном периоде у большинства пациентов уже после однократ-

но проведенной ГС отмечалось уменьшение частоты и выраженности озноба, у части проявлялось сознание, что сочеталось с заметным улучшением самочувствия. Существенным показателем положительного эффекта от гемосорбции было повышение общего периферического сосудистого сопротивления, что приводило к достоверному повышению максимального и, что особенно важно, минимального артериального давления – с $109 \pm 1,0$ мм рт.ст. и $66 \pm 1,3$ мм рт.ст., до $120 \pm 1,3$ мм рт.ст. и $70 \pm 0,4$ мм рт.ст., соответственно (табл. 1). Следует отметить, что в постсорбционном периоде практически у всех пациентов отмечено повторное транзиторное уменьшение минимального артериального давления на следующие сутки. Позитивные изменения гемодинамической ситуации были основанием для снижения дозировки лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса и ударного объема. Наряду с этим в процессе гемоперфузии практически у всех пациентов этой группы отмечено постепенное уменьшение выраженности тахикардии: как следует из данных таблицы 1, к концу ГС регистрировалось достоверное уменьшение ЧСС – с $104,8 \pm 12,1$ ударов в минуту до $85,2 \pm 6,5$ ударов в минуту. Со стороны дыхательной системы, проведение ГС на анти-ЛПС гемосорбенте обеспечивало снижение уровня дыхательной недостаточности. Рентгенологическая картина в межсорбционном интервале характеризовалась повышением прозрачности и снижением тяжести легочной ткани, повышением сатурации гемоглобина до 98%. Проведение повторных гемосорбций позволило перевести пациентов на вспомогательный режим вентиляции легких с последующим отлучением от ИВЛ (83% случаев).

Клинический эффект от ГС на антилиполисахаридном гемосорбенте «ЛИПОСОРБ» проявлялся также в виде достоверного увеличения почасового диуреза – с 25 ± 10 мл/ч до 45 ± 10 мл/ч. Уже во время проведения сеанса гемосорбции появлялась или активизировалась перистальтическая активность кишечника, уменьшалась выраженность метеоризма.

В наблюдаемые сроки исследования не происходило достоверно значимых изменений количества эритроцитов, тогда как количество лейкоцитов статистически достовер-

Таблица 1. Динамика изменений клинических показателей до- и после ГС на биоспецифическом анти-ЛПС гемосорбенте в группе пациентов с клиникой инфекционно-токсического шока, развившегося на почве гнойно-септических процессов различного генеза

Исследуемый показатель	До гемосорбции	После гемосорбции
Клинические показатели		
ЧСС, уд. в минуту	$104,8 \pm 2,1$	$85,2 \pm 1,5$
САД (макс.), мм рт.ст.	$109,1 \pm 1,0$	$120,9 \pm 1,3^*$
ДАД (мин.), мм рт.ст.	$66,0 \pm 1,3$	$70,4 \pm 0,4^*$
АД (ср.), мм рт.ст.	$85,5 \pm 1,5$	$95,6 \pm 1,5^*$
Температура, $t^{\circ}\text{C}$	$37,5 \pm 1,2$	$37,2 \pm 1,4$
Почасовой диурез, мл/ч	25 ± 10	$45 \pm 10^*$
Эритроциты, $\times 10^{12}$	$3,4 \pm 1,8$	$3,2 \pm 1,0$
Лейкоциты, $\times 10^9$	$12,5 \pm 1,8$	$9,0 \pm 1,4^*$
Тромбоциты, $\times 10^9$	$2,3 \pm 0,1$	$2,4 \pm 1,5$
СОЭ, мм/ч	$32,0 \pm 1,1$	$33,0 \pm 1,0$

Примечание: * – статистическая достоверность отличий по отношению к досорбционным данным при уровне значимости $P < 0,05$

но снижалось и эта направленность сохранялась до окончания исследования (табл. 1). Количество тромбоцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) достоверно не изменялись на протяжении всего исследования.

Уровень МНО увеличился в 1,5 раза (табл. 2), что свидетельствовало о повышении свертываемости крови по сравнению с исходными данными, уровень АЧТВ претерпел незначительные изменения.

Согласно полученным данным, сравнительное изучение биохимических параметров до- и после гемосорбции на разработанном анти-ЛПС гемосорбенте «ЛИПОСОРБ» не выявило достоверных изменений со стороны белковых фракций крови. Тем не менее, в постсорбционном периоде отмечено недостоверное повышение уровня альбумина, и такое же снижение уровней фибриногена и мочевины плазмы крови. Отдельно стоит отметить значительное (более, чем в 2,5 раза) снижение концентрации креатинина плазмы крови. Наряду с вышеперечисленным, происходило снижение уровня сывороточного калия, а также активности трансаминаз.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что применение разработанного анти-ЛПС гемосорбента у пациентов с гнойно-септической патологией, осложненной проявлениями ИТШ, приводило к снижению выраженности системных функционально-метаболических нарушений. Также следует отметить, что выраженность регрессии эндотоксикоза у данных больных в каждой конкретной клинической ситуации и даже у одного больного в процессе комплексной терапии значительно отличалась. В отдельных ситуациях уже во время проведения сеанса ГС проявлялось сознание, исчезала тахикардия, восстанавливался пассаж по кишечнику, что сочеталось с заметным улучшением самочувствия больных. В других случаях положительная клиническая динамика была не менее выраженной. В результате исследований было установлено, что наиболее выраженным клинический эффект был у молодых пациентов в тех случаях, когда в процессе операции удавалось достичь радикального устранения источника перитонита, а также адекватной санации брюшной полости и интраинтестинального пространства. При этом наблюдалось стойкое снижение эндогенной интоксикации без тенденции

Таблица 2. Динамика изменений биохимических и гемостазиологических показателей до- и после гемосорбции на биоспецифическом анти-ЛПС гемосорбенте в группе пациентов с клиникой инфекционно-токсического шока, развившегося на почве гнойно-септических процессов различного генеза

Исследуемый показатель	До гемосорбции	После гемосорбции
Биохимический анализ крови:		
Общий белок, г/л	$55,6 \pm 1,5$	$57,4 \pm 1,3$
Альбумин, г/л	$29,8 \pm 1,0$	$31,6 \pm 1,5$
Фибриноген, г/л	$4,92 \pm 1,3$	$4,25 \pm 1,0$
Мочевина, ммоль/л	$8,45 \pm 1,3$	$8,24 \pm 1,5$
Креатинин, ммоль/л	$204,9 \pm 8,0$	$119,8 \pm 9,3$
АЛТ, ед./л	$259,4 \pm 6,0$	$169,0 \pm 8,5^*$
АСТ, ед./л	$135,1 \pm 10,0$	$74,8 \pm 11,3^*$
Коагулограмма:		
АЧТВ, с	$40,5 \pm 5,0$	$40,2 \pm 6,3$
МНО	$1,40 \pm 1,6$	$2,33 \pm 1,0$

Примечание: * – достоверность отличий по отношению к досорбционным данным при уровне значимости $P < 0,05$

к повторному ее углублению в постсорбционном периоде.

Как показали исследования, 2-х кратное включение в комплексную терапию ИТШ гемосорбции привело к стабилизации функционально-метаболических отклонений у 3 пациентов, что позволило исключить искусственную вентиляцию легких, и в конечном итоге перевести пациентов в общесоматический стационар. У 22 пациентов, несмотря на снижение дозы лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса, грубые нарушения гемодинамики сохранялись, что потребовало многократного применения данного метода (6-8 процедур). У 4 пациентов комплексная терапия по предложенной схеме не дала заметного эффекта, и они умерли при явлении нарастания полиорганной недостаточности.

Таким образом, многократное включение в комплексную терапию пациентов с инфекционно-токсическим шоком различного генеза гемосорбции на анти-ЛПС гемосорбенте «ЛИПОСОРБ», с учетом особенностей течения патологического процесса, является безопасной и эффективной медицинской технологией и приводит у большинства пациентов к стабилизации гемодинамической ситуации, а также уменьшению выраженности функционально-метаболических нарушений со стороны жизненно важных систем поддержания гомеостаза. Недостаточная эффективность этой методики может быть обусловлена поздним началом комплексной терапии на фоне уже развившейся полиорганной недостаточности, характеризующейся наличием несовместимых с жизнью необратимых дистрофических изменений в органах-мишенях.

Литература

1. Ватазин, А.В. Селективная адсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе // М., И.В. Балабанов, 2011. С.16-49.
2. Введенский, Д.В. Клиническая эффективность биоспецифического гемосорбента «Липосорб» / Д.В. Введенский, В.В. Кирковский, В.П. Голубович, В.Н. Гапанович, А.В. Старостин, Д.А. Макаревич // Вестник Российской академии медицинских наук. 2009. № 10. С. 40-43.
3. Гапанович, В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Куцук О.Н., Старостин А.В., Мельнова Н.И., Андреев С.В. / Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 1 // Военная медицина. 2012. № 3. С. 98-99.
4. Гапанович, В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Куцук О.Н., Старостин А.В., Мельнова Н.И., Андреев С.В. / Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 2 // Военная медицина. 2013. № 2. // В печати.
5. Голубович, В.П., Гапанович В.Н., Поликарпова В.И., Мартинович В.П. Структурные аспекты взаимодействия полимиксина В с липополисахаридами. / Тезисы. Доклад X Белорусского общества физиологов. Минск, 3-4 сентября 2001 г. – Минск: Бизнесофсет, 2001. С. 38-39.
6. Кирковский, В.В. Физико-химические методы коррекции гомеостаза // М., «Русский врач». 2012. С.168-171.
7. Мешков, В.М. Кишечный эндотоксин в регуляции активности системы гемостаза и патогенезе ДВС- синдрома / В.М. Мешков, И.А. Аниховская, М.М. Яковлев, М.Ю. Яковлева // Физиология человека. 2005. № 6.с.104-108.
8. Садчиков, Д.В. Влияние вида токсина на характер нарушений центральной гемодинамики при септическом шоке / Д.В. Садчиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1985. № 6. С. 19-23.
9. Яковлев, М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIRS – полиорганная недостаточность как звенья одной цепи / М.Ю. Яковлев // Бюлл. ВНЦ РАМН. 2005. №1. С. 15-18.
10. Яковлев, М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. 2003. № 4. С. 154-164.
11. Яковлев, М. Ю. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия / М.Ю. Яковлев, Н.К. Пермяков, В.Г. Лиходед и соавт. // Архив патологии. 1996. №2. С. 41-46.
12. Rachoïn, J.S., Foster D., Dellinger R.P. Endotoxin removal: how far from evidence? From EUPHAS to EUPHRATES // Contrib. Nephrol. 2010/ Vol/ 167/ P/ 111-118.
13. Kirkovsky, V.V., Vvedensky D.V. Advances and problems of biospecific hemisorption. // Biodefence. Advanced and methods for health protection. 2009. Springer., p.279-288.
14. Электронный справочник медицинского оборудования-2011.