

© КОТЕЛЬНИКОВА Л. П., ВЕРЕЩАГИН А. В., ПЕРЕМЫКИНА К. С.

УДК 615.246.2.03:616.94].036.8

DOI: 10.20333/25000136-2022-5-56-62

Применение экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина в лечении сепсиса и септического шока

Л. П. Котельникова^{1,2}, А. В. Верещагин^{1,2}, К. С. Перемыкина¹

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь 614000, Российская Федерация

² Ордена Знак Почета Пермская краевая клиническая больница, Пермь 614000, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить эффективность применения экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина в комплексном лечении сепсиса и септического шока у пациентов с хирургическими заболеваниями, а также у родильниц с акушерскими осложнениями или хирургическими проблемами.

Материал и методы. В пилотное ретроспективно-проспективное исследование без формирования контрольной группы вошло 36 пациентов сепсисом (7) и септическим шоком (29) на фоне хирургической патологии и/или акушерских осложнений. Им проведено 67 сеансов сорбции липополисахарида (LPS-сорбция) с использованием Алтеко LPS адсорберов и количеством перфузий от одной до трех. Эффективность процедуры оценивали клинически и лабораторно с определением уровней С-реактивного белка, прокальцитонина, пресеписина, активности уровня эндотоксина (ЕАА).

Результаты. После проведения одного-трех сеансов LPS-сорбции тяжесть по шкале SOFA достоверно снизилась с 12 до 7 баллов ($p=0,000$) за счет улучшения кардиоваскулярных ($p=0,000$), дыхательных ($p=0,001$) и неврологических показателей ($p=0,041$). Отмечено достоверное снижение процента палочкоядерных нейтрофилов, уровня прокальцитонина и уровня активности эндотоксина ($p=0,007$, $p=0,000$, $p=0,002$). Летальность составила 17 из 36 (47,2%). Обнаружена прямая положительная корреляция развития летальных исходов и сроков проведения LPS-сорбции ($r=0,432$, $p=0,024$), а также наличия септического шока ($r=0,324$, $p=0,050$). Чем позже была сделана процедура, тем чаще отмечали неблагоприятные исходы, особенно при септическом шоке. Установлена прямая положительная зависимость летальности от необходимости вазопрессорной поддержки до и после проведения процедуры ($r=0,446$, $p=0,007$; $r=0,653$, $p=0,000$). Исходные уровни прокальцитонина, пресеписина и уровня активности эндотоксина не имели достоверного значения для прогноза результатов применения экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина.

Заключение. Проведение LPS-сорбции при сепсисе и септическом шоке в дополнение к комплексному лечению достоверно снижает тяжесть полиорганной недостаточности по шкале SOFA за счет улучшения кардиоваскулярных, дыхательных, неврологических показателей и приводит к значимому снижению уровня прокальцитонина и уровня активности эндотоксина. Чем раньше была инициирована процедура экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина, тем реже возникали летальные исходы.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, LPS-сорбция, грам-отрицательная инфекция, эндотоксин.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Котельникова ЛП, Верещагин АВ, Перемыкина КС. Применение экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина в лечении сепсиса и септического шока. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(5):56-62. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-56-62

The efficiency of extracorporeal selective endotoxin adsorption in treatment of sepsis and septic shock

L. P. Kotelnikova^{1,2}, A. V. Vereshchagin^{1,2}, K. S. Peremykina¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm 614000, Russian Federation

²Perm Krai Clinical hospital, Perm 61400, Russian Federation

The aim of the research. The aim of the study was to evaluate the efficiency of extracorporeal selective endotoxin adsorption in complex treatment of sepsis and septic shock in patients with surgical diseases, as well as in puerperas with obstetric complications or surgical problems.

Material and Methods. This pilot retrospective-prospective study without formation of a control group included 36 patients with sepsis (7) and septic shock (29) against the background of surgical pathology and/or obstetric complications. The patients underwent 67 sessions of lipopolysaccharide sorption (LPS sorption) using Alteco LPS adsorbers and the number of perfusions from one to three. The efficacy of the procedure was evaluated clinically and in the laboratory with the determination of levels of C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and endotoxin activity assay (EAA).

Results. After one-three sessions of LPS sorption, the severity on the SOFA scale reliably decreased from 12 to 7 points ($p=0.000$) due to improvements in cardiovascular ($p=0.000$), respiratory ($p=0.001$) and neurological indicators ($p=0.041$). There was a significant decrease in the percentage of rod-shaped neutrophils, the level of procalcitonin and endotoxin activity ($p=0.007$, $p=0.000$, $p=0.002$). The mortality rate amounted to 17 out of 36 (47.2%). A direct positive correlation was found between the lethal outcome and the timing of LPS sorption ($r=0.432$, $p=0.024$), as well as the presence of septic shock ($r=0.324$, $p=0.050$). The later the procedure was performed, the more often lethal outcomes were noted, especially in septic shock. A direct positive dependence of mortality on the need for vasopressor support before and after the procedure was established ($r=0.446$, $p=0.007$; $r=0.653$, $p=0.000$). The initial levels of procalcitonin, presepsin and endotoxin activity were not considered to be statistically significant for predicting the results of extracorporeal selective sorption of endotoxin.

Conclusion. LPS sorption in sepsis and septic shock in addition to complex treatment significantly reduces the severity of multiple organ failure on the SOFA scale by improving cardiovascular, respiratory, neurological parameters and leads to a significant decrease in the level of procalcitonin and endotoxin activity. The earlier the procedure of extracorporeal selective sorption of endotoxin was initiated, the less lethal outcomes occurred.

Key words: sepsis, septic shock, LPS sorption, Gram-negative infection, endotoxin.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kotelnikova LP, Vereshchagin AV, Peremykina KS. The efficiency of extracorporeal selective endotoxin adsorption in treatment of sepsis and septic shock. *Siberian Medical Review*. 2022;(5):56-62. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-56-62

Введение

Последние годы в качестве адьювантной терапии в лечении сепсиса и септического шока активно используются таргетные технологии селективной экстракорпоральной сорбции, ориентированные на удаление из циркулирующего кровотока липополисахарида. Известно, что липополисахарид – это бактериальный эндотоксин, который является компонентом внешней оболочки грамотрицательных бактерий и играет ключевую роль в патогенезе сепсиса [1, 2, 3]. В эксперименте на диких мышях было установлено, что даже низкие дозы вводимых липополисахаридов приводят к развитию сепсиса и летального исхода на фоне мультиорганной недостаточности [4]. Результаты клинического изучения концентрации эндотоксина в плазме пациентов с сепсисом трудно интерпретировать, однако, летальность при высоком его уровне в момент поступления значительно выше, по сравнению с аналогичными больными, но с низким его содержанием [5]. На основании этих исследований была выдвинута гипотеза, что удаление из крови бактериального эндотоксина может улучшить результаты лечения грамотрицательного сепсиса.

В конце прошлого века началась разработка высокоселективных сорбентов, способных элиминировать из циркулирующего кровотока эндотоксин грамотрицательных бактерий как основополагающий фактор инициирования мультиорганной недостаточности. Впервые подобный картридж был представлен в Японии фирмой Торей в 1994 году под торговым названием Тореймиксин. Он состоял из полистироловых волокон, ковалентно связанных с полимиксином В. Проведение экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина оказывало положительный клинический эффект, которой реализовался за счёт способности полимиксина В связывать и нейтрализовывать эндотоксин без токсических эффектов, описанных при попадании его в системный кровоток [6, 7]. Десятилетие спустя, компания Алтеко Медикал АБ (Швеция) создала липополисахаридный адсорбер, состоящий из частиц положительно заряженного полипептида (Alteco LPS adsorber), который селективно удаляет липополисахарид из крови, достоверно снижая его концентрацию на 55-85% [8, 9]. Многие авторы отмечают значительное снижение температуры тела, улучшение гемодинамических параметров и функции органов в течение 24 часов после проведения сорбции липополисахарида (LPS-сорбции) у больных с грамотрицательным сепсисом и септическим шоком [9, 10, 11]. В то же время, ряд исследователей указывают, что, несмотря на улучшение показателей гемодинамики, функции дыхания и снижение уровня воспалительных цитокинов в крови, летальность у пациентов с септическим шоком и тяжелой полиорганной недостаточностью, в лечении которых применялась LPS-сорбция, достоверно не снижалась [12, 13, 14].

В 2020 году для лечения септического шока впер-

вые был использован сорбент на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополимера с иммобилизованным LPS-селективным лигандом, который позволяет удалять из крови пациента не только эндотоксины, но и воспалительные медиаторы. Получены первые положительные результаты применения колонок нового поколения Эфферон за счет снижения содержания эндотоксина и интерлейкина-1 β после проведенной сорбции [15].

Учитывая высокую стоимость LPS-сорбции с использованием различных колонок, дальнейшая оптимизация показаний к ее проведению, а также сроков и режимов применения, являются весьма актуальной задачей.

Цель исследования

Оценить эффективность применения экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина в комплексном лечении сепсиса и септического шока у пациентов с хирургическими заболеваниями, а также у родильниц с акушерскими осложнениями или хирургическими проблемами.

Материал и методы

С 2014 года в Пермской краевой клинической больнице (ПККБ) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 36 пациентам с сепсисом (7) и септическим шоком (29) произведена селективная сорбция эндотоксина. Проведенное исследование НИР 121 031 700 180 - 6 было пилотным ретроспективно-проспективным без формирования контрольной группы. Возраст пациентов колебался от 17 до 80 лет и в среднем составил 41,06+15,96 (медиана 36). Женщин было 28, мужчин - восемь. Для оценки исходного состояния пациентов использовали шкалы APACHE 2 и SOFA. Общеклинические рутинные методы исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму. Диагноз сепсиса и септического шока подтверждали в соответствии с международными критериями «Сепсис-2» (2012) и «Сепсис-3» (2016) и определением количественного уровня лабораторных биомаркеров системного воспаления: С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина методом количественной иммунохемилюминесценции.

В 23 случаях (63,88%) первый сеанс экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина проведен в течение 24 часов с момента поступления. У остальных 13 пациентов - через 3-17 суток, что было связано с изменением их состояния в ходе лечения по сравнению с исходным или поздним поступлением в ОРИТ Пермской краевой клинической больницы из других стационаров. Пациенты, которым LPS-сорбция была проведена позже 24 часов с момента развития септического шока, из анализа не исключались. Суммарно было выполнено 67 сеансов сорбции эндотоксина с использованием Алтеко

LPS адсорберов и количеством перфузий от одной до трех. Процедура длилась от двух до десяти часов, в среднем 5,50±1,39 (медиана 6). Интервалы между ними колебались от 10 до 55 часов, в среднем – 20,78±8,49 (медиана – 18). В одном случае после двух процедур LPS-сорбции состояние пациента значительно улучшилось – увеличился индекс оксигенации в 1,5 раза, стабилизировалась артериальное давление без симпатомиметиков, а на третьей сутки снова возникла необходимость в вазопрессорной поддержке. Интервал между второй и третьей процедурой составил 55 часов.

LPS-сорбцию проводили с использованием венозного доступа через центральную вену двухпросветным катетером V.Braun 12 Fr. Способ подключения применяли вено-венозный. Использовали перфузионный блок аппарата V.Braun Dialog. Скорость перфузии, согласно инструкции к применению Алтеко LPS-адсорберов, составила 150±50 мл/мин. Для стабилизации крови применяли гепарин в дозе 20 Ед/кг/час. Перед сеансом экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина определяли уровень креатинина, мочевины, электролитов (калия, натрия и хлора) крови, СРБ, ПКТ, пресепсина. С 2019 года в связи с появлением технической возможности дополнительно исследовали уровень активности эндотоксина - EAA (Endotoxin Activity Assay) с помощью набора для хемилюминесцентного анализа (Endotoxin Activity Assay Kit, Canada). При этом также оценивали степень адекватности окислительного ответа нейтрофилов по показателю Response, референсное значение которого составляло 0,80-0,98.

Эффективность сеансов экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина оценивали через 24 часа после каждой процедуры клинически и лабораторно, используя шкалу SOFA, и с определением уровня СРБ, ПКТ, пресепсина, EAA. Кроме того, сравнили клинические и лабораторные показатели до лечения и через сутки после проведения сессий, состоящих из 1-3 LPS-сорбций.

Изучаемые количественные признаки представлены в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое значение, m – стандартное отклонение. Для исключения влияния выбросов оценку среднего значения

проводили с использованием медианы, 25-го и 75-го квартилей. Для выявления значимых различий в рассматриваемых группах использовали стандартные методы непараметрической статистики - тест Вилкоксона для сопоставления количественных признаков одной группы в разные периоды времени. Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности устанавливали с помощью корреляционного анализа, вычисляли коэффициент корреляции (r) Спирмена, а также уровень его значимости. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для ретроспективного сравнения влияния фактора риска на две группы пациентов использовали расчет отношения шансов (OR).

Результаты и обсуждение

Причиной сепсиса у 14 пациентов была хирургическая патология, у 11 - хирургические заболевания на фоне акушерских осложнений в раннем послеродовом периоде, у девяти - акушерские осложнения, а у двух - двусторонняя внебольничная пневмония (табл. 1).

Акушерские осложнения в виде гнойного метрознодометрита, послужившие причиной развития сепсиса, возникли в 7 случаях после кесарева сечения. У двух возник хориоамнионит. Пациенткам была выполнена экстирпация матки с трубами. Еще в 11 случаях после кесарева сечения и экстирпации матки в связи с развитием гнойных осложнений в раннем послеродовом периоде возникла перфорация толстой или тонкой кишки (2), гнойный панкреатит (2), гнойный пиелонефрит (2), флегмона (2) или обширная инфицированная гематома (2) передней брюшной стенки, свернувшийся гемоторакс (1). Этим пациенткам дополнительно произведены хирургические вмешательства: вскрытие флегмоны или удаление обширных гематом передней брюшной стенки с установкой системы для лечения ран отрицательным давлением - VAC-системы (4), лапароскопическая холецистэктомия с дренированием сальниковой сумки (2), операция Гартмана (1), резекция тонкой кишки (1), торакотомия, удаление свернувшегося гемоторакса (1), декапсуляция почки, нефрэктомия (1), нефрэктомия (1).

Среди хирургических заболеваний в двух случаях диагностирован сахарный диабет, осложненный аб-

Таблица 1

Ведущая патология у пациентов с сепсисом и септическим шоком

Table 1

Leading pathology in patients with sepsis and septic shock

Основная патология Main pathology	Количество пациентов Number of patients
Гнойный метрознодометрит, хориоамнионит	9
Инфекция кожи и мягких тканей	8
Ранение/перфорация кишечника	7 (4/3)
Гнойный пиелонефрит	4
Острый деструктивный панкреатит	2
Двусторонняя внебольничная пневмония, осложненная эмпиемой плевры	2
Свернувшийся гемоторакс	1
Абсцесс печени	1
Спонтанный разрыв пищевода, медиастинит	1
Диабетическая флегмона стопы	1
Всего	36

сцессом печени и флегмоной стопы. Четверо пациентов поступили с сочетанной травмой груди и живота с разрывом тонкой, толстой, 12-перстной кишок, что привело к развитию перитонита и/или забрюшинной флегмоны. Еще один больной был госпитализирован с перфорацией злокачественной опухоли толстой кишки и разлитым каловым перитонитом. В четырех случаях были обнаружены гнойные заболевания мягких тканей, в двух – гнойный пиелонефрит. У одного пациента диагностирован спонтанный разрыв пищевода, осложненный медиастинитом и острой эмпиемой плевры. Пациентам произведены хирургические вмешательства: резекция 3-го сегмента печени (1), резекция тонкой кишки (2), операция Гартмана (2), ушивание раны слепой (1) и 12-перстной кишки (1), резекция пищевода с заднемедиастинальной пластикой желудком (1), ампутация нижней конечности (2), вскрытие флегмоны стопы (1), мастита (1), декапсуляция почки, нефростомия (1), чрескожная нефростомия (1). Течение внебольничной пневмонии осложнилось развитием эмпиемы плевры, что потребовало торакоцентеза и дренирования плевральной полости (2).

В 58,33% случаев (21 чел.) обнаружены сопутствующие заболевания или их сочетание: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го и 1-го типов, желчнокаменная болезнь, гипертоническая болезнь, мочекаменная болезнь, цирроз печени вирусной этиологии, острое расстройство мозгового кровообращения, миеломная болезнь. При бактериологическом исследо-

вании крови результаты оказались положительными в 30 случаях из 36. У всех пациентов грамотрицательные микроорганизмы обнаруживали в трахеальном аспирате, в раневом отделяемом, моче, в мазках из половых путей в диагностически значимом титре.

При оценке исходного состояния пациентов количество баллов по шкале APACHE 2 колебалось от пяти до 28 (медиана 13), по шкале SOFA – от пяти до 21 (медиана 12) (таб.2).

У всех пациентов диагностировали респираторную и кардиоваскулярную, у большинства почечную (81,48%) недостаточность. Наибольшее количество баллов по шкале SOFA отмечено при дыхательном (медиана 4), кардиоваскулярном (медиана 4) и неврологическом (медиана 2) дефиците.

Показанием к проведению экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина считали клиническое состояние пациентов, соответствующие сепсису или септическому шоку, уровень ПКТ более двух нг/мл. При наличии хирургической патологии или акушерских осложнений LPS-сорбцию проводили в течение первых суток после оперативного вмешательства.

В 15 случаях проведена одна процедура экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина, в 13 – две и еще в 8 – три. Осложнений во время и после проведения процедуры не отмечено. Из 15 пациентов, получивших один сеанс, у восьми был получен значимый положительный эффект: пациенты были экстубированы, доза норадреналина снизилась в 2 раза в четырех случаях, в

Таблица 2

Клинические и лабораторные показатели до и после LPS-сорбций

Table 2

Organ dysfunction indicated by SOFA before and after endotoxin elimination therapy

Показатели	До LPS-сорбции Медиана (25-й и 75-й квартили)	После LPS-сорбции Медиана (25-й и 75-й квартили)	Достоверность р
Общие баллы по шкале SOFA	12 (10; 15)	7 (3; 10)	0,000*
Дыхательная система	4 (3; 4)	2 (0; 4)	0,001*
Сердечно-сосудистая система	4 (4; 4)	1 (0; 4)	0,000*
Центральная нервная система	2 (0; 3)	1 (0; 2)	0,041*
Почечная функция	1 (1; 3)	1(0; 2)	0,184
Коагуляция	1 (1; 2)	0 (0; 1)	0,064
Печеночная функция	1 (0; 2)	1 (0; 1)	0,616
Среднее артериальное давление	106 (94; 122)	105 (95; 120)	0,761
Частота сердечных сокращений в мин	106 (95; 130)	105 (95; 120)	0,863
Частота дыхательных движений в мин	16 (15; 20)	18 (16; 19)	0,075
Температура тела С	37,8 (37,2; 38,6)	37,3 (36,9; 37,7)	0,025*
Индекс оксигенации	190 (133; 247)	324 (173; 430)	0,001*
Доза норадреналина мг/кг/мин	0,4(0,00; 0,7)	0,2 (0,00; 0,4)	0,000*
Эритроциты, x10 ⁹ /л	3,61 (3,22; 3,95)	3,3 (3,17; 3,91)	0,501
Лейкоциты, x10 ¹² /л	15,2 (10,2; 21,6)	15,0 (8,9; 23)	0,681
% палочкоядерных нейтрофилов	17 (12; 26)	13 (7; 18)	0,007*
% миелоцитов	1 (0; 3)	1(0; 4)	0,49
СРБ мг/л	146 (106; 192)	122 (106; 226)	0,751
ПКТ, нг/мл	13,21 (5; 34)	1,98 (0,74; 13,5)	0,000*
Пресепсин пг/мл	2380 (1190; 3087)	1678 (487; 3409)	0,172
ЕАА у.е.	0,87 (0,7; 1,0)	0,69 (0,56; 0,75)	0,002*
Response	0,79 (0,71; 0,86)	0,91 (0,66; 0,91)	0,751

Note: Wilcoxon test. *- the difference is statistically significant.

Примечание: Критерий Вилкоксона. *- разница статистически достоверна.

четырёх вазопрессоры были отменены. Медиана уровня ПКТ снизилась с 8,5 (2,7; 10,3) до 4 (0,7; 5,88) нг/мл. Семь пациентов погибли через сутки после процедуры по причине прогрессирования септического шока. У остальных 21 больного состояние улучшилось незначительно по снижению баллов по шкале SOFA с 12 (10,5; 15) до 9 (7,5; 12). Индекс оксигенации у них увеличился на 30%, доза норадреналина снизилась на 25%. Им были проведены вторая и третья процедуры.

После проведения одного-трех сеансов тяжесть по шкале SOFA достоверно снизилась с 12 до 7 баллов за счет улучшения кардиоваскулярных, дыхательных и неврологических показателей. Почечные, печеночные и гематологические параметры компенсировались незначительно. Отмечено достоверное увеличение индекса оксигенации, снижение дозы норадреналина, температуры тела, процента палочкоядерных нейтрофилов, уровня ПКТ. Активность эндотоксина, определенная в 14 случаях, значимо уменьшилась до 0,69 (p=0,002). Адекватность окислительного ответа нейтрофилов достоверно повысилась (медиана 0,91), что соответствовало хорошей функциональной способности нейтрофилов (табл. 2).

Летальность составила 17 из 36 (47,2%). Неблагоприятный исход лечения не зависел ни от тяжести исходного состояния пациентов по шкалам APACHE 2 и SOFA, ни от количества, длительности проведенных перфузий и интервалов между ними. Не имели достоверного значения и исходные уровни прокальцитонина, пресепсина и активности эндотоксина (табл. 3).

Установлено, что летальность при септическом шоке была выше, чем при сепсисе (OR=2,71, 95%ДИ). Обнаружена прямая положительная корреляция силой величины развития летальных исходов от нали-

чия септического шока до процедуры, тяжести сердечно-сосудистой недостаточности по шкале SOFA, средняя – от дозы норадреналина, а также выраженная прямая зависимость от дозы добутамина, который добавляли в качестве второго катехоламина. Кроме того, чем позже была сделана процедура, тем чаще отмечали неблагоприятные исходы (r=0,432, p=0,024). Неблагоприятные исходы лечения сепсиса и септического шока имели заметную корреляционную связь с результатами экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина, оценка которых была проведена через 24 часа. Пациенты чаще погибали при незначительном снижении общих баллов по шкале SOFA за счет респираторной, кардиоваскулярной и неврологической недостаточности. Отсутствие существенного увеличения индекса оксигенации после LPS-сорбции, длительность искусственной вентиляции легких, уровень ПКТ после LPS-сорбции служили достоверными факторами риска летального исхода (табл.3).

В лечении сепсиса и септического шока в настоящее время широко используются экстракорпоральные методы детоксикации. В последние годы внедрена LPS-сорбция, которая направлена на удаление циркулирующего в крови эндотоксина за счет его иммобилизации специальным пептидом на LPS-абсорберах. Положительный эффект процедуры на гемодинамику и газообмен отмечают многие исследователи, однако, степень улучшения весьма вариабельна: индекс оксигенации увеличивался от 25% до 100% [8, 11, 16]. В. И. Adamic с соавт. (2015) не обнаружили значимого улучшения газообмена, но отметили достоверное уменьшение кардиоваскулярной недостаточности [17]. Результаты нашего исследования также показали улучшение состояния пациентов после LPS-сорбции,

Таблица 3

Факторы риска развития летальных исходов

Table 3

Risk factors for lethal outcomes

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмана (r)	Достоверность (p)
Баллы по шкале APACHE 2	0,156	0,370
Баллы по шкале SOFA	0,193	0,266
Сердечно-сосудистая система (баллы по шкале SOFA исходно)	0,337	0,047*
Доза норадреналина до LPS-сорбции	0,446	0,007*
Доза добутамина до LPS-сорбции	0,891	0,017*
Количество LPS-сорбций	- 0,681	0,501
Длительность LPS-сорбции	0,034	0,847
Интервалы между LPS-сорбциями	-0,102	0,652
ПКТ исходный	0,288	0,099
Пресепсин исходный	0,144	0,522
ЕАА исходный	0,195	0,504
Баллы по шкале SOFA после LPS-сорбции	0,766	0,000*
Баллы сердечно-сосудистой системы по шкале SOFA после LPS-сорбции	0,667	0,000*
Баллы дыхательной системы по шкале SOFA после LPS-сорбции	0,736	0,000*
Баллы центральной нервной системы по шкале SOFA после LPS-сорбции	0,517	0,001*
Баллы системы коагуляции по шкале SOFA после LPS-сорбции	0,429	0,011*
ПКТ после LPS-сорбции	0,560	0,000*
Индекс оксигенации после процедуры	- 0,524	0,001*
Пресепсис после LPS-сорбции	0,368	0,159
ЕАА после LPS-сорбции после LPS-сорбции	-0,387	0,213
Длительность искусственной вентиляции легких	0,388	0,019*
Доза норадреналина после LPS-сорбции	0,653	0,000*
Сроки проведения LPS-сорбции	0,432	0,024*

что проявилось значимым снижением температуры тела, уменьшением дозы симпатомиметиков в 2 раза, увеличением индекса оксигенации 1,65 раза.

Влияние результатов LPS-сорбции на лабораторные показатели неоднозначны. В ряде исследований авторы отмечают значительное снижение общего количества лейкоцитов [11], процента палочкоядерных нейтрофилов [16], в то же время в других работах не находят существенных изменений этих показателей до и после LPS-сорбции [17]. Результаты нашей работы показали достоверное снижение процента палочкоядерных лейкоцитов, уровня ПКТ и активности эндотоксина после проведения экстракорпоральной селективной LPS-сорбции совпадает с результатами других авторов [9, 11, 15, 17]. В работе М.Б. Ярустовского с соавт. (2014) установлена взаимосвязь между активностью эндотоксина и уровнем прокальцитонина: обнаружена сильная корреляция между этими показателями у больных септическими осложнениями после операций на сердце [11]. В другом исследовании низкий уровень эндотоксина был ассоциирован с незначительно повышенным содержанием прокальцитонина, в то время как при содержании эндотоксина более 0,6, ПКТ был повышен более, чем в 4 раза [18]. Не смотря на небольшое количество проведенных исследований, наши данные также указывают на значимое снижение активности эндотоксина после селективной его сорбции. Учитывая роль эндотоксина в развитии сепсиса, логично предположить, что снижение его активности приведет к снижению летальности. Тем не менее, в ряде работ авторы отмечают значительное снижение уровня активности эндотоксина после проведения LPS-сорбции без существенного влияния на уровень летальности [12, 13, 14]. На основании корреляционного анализа мы также не обнаружили значимого влияния снижения активности ЕАА на неблагоприятные результаты лечения.

Ни исходный уровень прокальцитонина, ни пре-сепсина, ни СРБ не могут служить предикторами исхода лечения. По нашим данным только лишь исходная тяжесть сердечно-сосудистой недостаточности по шкале SOFA, дозы норадреналина, добутамин и сроки проведения селективной сорбции эндотоксина имели прямую положительную корреляцию с летальными исходами. Проведение LPS-сорбции в ранние сроки при сепсисе и септическом шоке положительно влияют на результаты комплексного лечения, причем в меньшей степени при шоке. Также имеет значение клинический результат лечения. Шансы на благоприятный исход лечения больше имеют пациенты, у которых после LPS-сорбции значительно повысился индекс оксигенации, снизилась или исчезла необходимость в вазопрессорной поддержке. Полученные данные позволяют прогнозировать эффективность применения LPS-сорбции. В работе А.В. Вагазина с соавт. (2008) показано, что при грамтрицательном сепсисе с тяжестью по шкале АРАСНЕ 2 25 баллов и более, а по шкале SOFA более 14 эффективность экстракорпоральной селективной LPS-сорбции приводит лишь к незначительному, кратковременному улучшению состояния пациента и не влияет на выживаемость

[12, 13]. Yaguchi A. и соавт. (2012), Adamik B. и соавт. (2015) установили, что элиминация эндотоксина после процедуры улучшает гемодинамические параметры и функцию органов, но не оказывает значительного воздействия на продолжительность лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также на уровень летальности [17, 18].

В настоящее время нет строгих рекомендаций по количеству процедур, а их длительность, согласно техническому паспорту колонок Алтеко может колебаться от двух до шести часов. Авторы в своих исследованиях проводили от одной до шести сорбций продолжительностью от двух до 6 часов [8, 9, 13, 17, 18]. Мы проводили от одной до трех процедур продолжительностью от двух до 10 часов. При корреляционном анализе не обнаружили значимого влияния количества и длительности LPS-сорбций, а также интервалов между процедурами на летальные исходы лечения. Требуется дальнейшее исследование этого вопроса на больших группах пациентов.

Заключение

Проведение LPS-сорбции при сепсисе и септическом шоке в дополнение к комплексному лечению достоверно снижает тяжесть полиорганной недостаточности по шкале SOFA за счет улучшения кардиоваскулярных, дыхательных, неврологических показателей и приводит к значимому снижению процента палочкоядерных нейтрофилов, уровня прокальцитонина и активности эндотоксина. Чем раньше была инициирована процедура экстракорпоральной селективной сорбции эндотоксина, тем реже возникали летальные исходы.

Литература / References

1. Davies B, Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *The Lancet Infectious Diseases*. 2011; 11(1): 65-71. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70220-6
2. Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *Journal of Intensive Care Med*. 2007; 22(2):63-72. DOI: 10.1177/0885066606297123
3. Marshall JC. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis. *Contributions to Nephrology*. 2010; (167):1-13. DOI: 10.1159/000315914
4. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutation in TLR4 gene. *Science*. 1998; 282(5396): 2085-2088. DOI: 10.1126/science.282.5396.2085
5. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Delinger RP, Opal S, Abraham E, Brett SJ, Smith T, Mehta S, Derzko A. Diagnostic and prognostic implication of endotoxaemia in critical illness. Results of the MEDIC study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2004; 190 (3): 527-534. DOI: 1086/422254
6. Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, Matsumoto H, Hara Y, Kutsukata N, Yamamoto Y. Relationship between treatment resistance to hemoperfusion using a polymyxin B-immobilised fiber column and oxidative stress. *ASAIO Journal*. 2008; 54(4): 412-415. DOI: 10.1097/MAT.0bo13e31817e511b
7. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshioka T, Kodama M, Kaneko M, Uchiyama Y, Akizawa T, Takahashi K, Sugai K. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion

using a Polymyxin B immobilized column. *Artificial Organs*. 1998; 22 (12):1038-1044. DOI: 10.1046/j.1525-1594.1998.06086.x

8. Кулабухов ВВ, Чижов АГ, Кудрявцев АН. Селективная липополисахаридная гемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии грамтрицательного сепсиса. *Медицинский алфавит*. 2010; 3(12): 60-66. [Kulabukhov VV, Chizhov AG, Kudryavtsev AN. Selective lipopolysaccharide hemosorption as a key link in pathogenetically justified therapy of gram-negative sepsis. *Medical Alphabet*. 2010; 3(12): 60-66. (In Russian)]

9. Колесниченко АП, Распопин ЮС, Миллер АА, Беляев КА, Кондрашов МА. Современные подходы к выбору эфферентных методов терапии тяжелых форм сепсиса: обзор литературы и собственный опыт. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015; (6): 36-42. [Kolesnichenko AP, Rasporin YS, Miller AA, Belyaev KY, Kondrashov MA. Modern approaches to the choice of efferent methods of therapy for severe forms of sepsis: literature review and own experience. *Siberian Medical Review*. 2015; (6): 36-42. (In Russian)] DOI: 10.20333/25000136-2015-6-36-42

10. Hadade AN, Breazu CM, Ilie IV, Mitre CI. The use of endotoxin adsorption in extracorporeal blood purification techniques. A case report. *The Journal of Critical Care Medicine (Targu Mures)*. 2017; 3 (2): 73-78. DOI: 1515/jccm-2017-0010

11. Ярустовский МБ, Абрамян МВ, Кротенко НП, Попов ДА, Плюш МГ, Назарова ЕИ, Гордеев СЛ. Опыт применения селективной абсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом после открытых операций на сердце. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; (3): 39-46. [Yarustovsky MB, Abramyan MB, Krotenko NP, Popov DA, Plyusch MG, Nazarova EI, Gordeev SL. Experience of the use of endotoxin selective adsorption in patients with heavy sepsis after open heart surgery. *Anesthesiology and Intensive Care*. 2014; (3): 39-46. (In Russian)]

12. Ватазин АВ, Фомин АМ, Кошелев РВ, Москалец ОВ, Зулкарнаев АБ. Эффективность селективной экстракорпоральной сорбции эндотоксина грамтрицательных бактерий при хирургическом сепсисе. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2008; 3(41): 40-43. [Vatazin AV, Fomin AF, Koshelev RV, Moskalev OV, Zulkarneev AV. Endotoxin selective adsorption efficiency in a case of surgical sepsis. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2008; 3(41): 40-43. (In Russian)]

13. Ватазин АВ, Ярустовский МБ, Фомин АМ, Кошелев РВ, Зулкарнаев АБ. Первый опыт применения селективной гемоперфузии у больных с хирургическим сепсисом. *Альманах клинической медицины*. 2008; (18): 22-29. [Vatazin AV, Yarustovsky MB, Fomin AM, Koshelev RV, Zulkarnayev AB. The first experience of applying selective hemoperfusion in patients with surgical sepsis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2008; (18): 22-29. (In Russian)]

14. Lipesey M, Tenhunen J, Pischke SE, Kuitunen A, Flaatten H, De Geer L, Sjolín J, Frithiof R, Chew MS, Bendel S, Kawati R, Larsson A, Mollnes TE, Tonnessen TI, Rubertsson S. Endotoxin removal in septic shock with the Alteko LPS Adsorber was safe but showed no benefits compared to placebo in the double-blind randomized controlled trial – the asset study. *Shock*. 2020; 54 (2): 224-231. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001503

15. Магомедов МА, Ким ТГ, Масолитин СВ, Яралян АВ, Калинин ЕЮ, Писарев ВМ. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополи-

мера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020;16 (6):31-53. [Magomedov MA, Kim TG, Masolitin SV, Yaralian AV, Kalinin EYu, Pisarev VM. Use of sorbent based on hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand in hemoperfusion for treatment of patients with septic shock. *General reanimatology*. 2020;16 (6):31-53. (In Russian)] DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53

16. Крохин АА, Плюткин ЛЛ, Варганов АЮ, Сагидуллин АВ, Кайгородцева НВ, Моисеенко ДВ, Стяжкин ЕВ. Экстракорпоральные методы лечения у пациентов септическим шоком. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2017; 37(3):51-55. [Krokhin AA, Plotkin LL, Tyurin AYU, Varganov TV, Sagidullin AV, Kaygorotseva NV, Moiseenko DV, Styajkin EV. Extracorporeal methods for the treatment of patients with sepsis. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital*. 2017; 37(3):51-55. (In Russian)]

17. Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kubler A. Endotoxin elimination in patients with septic shock: an observation study. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2015; 63(6):475-483. DOI: 10.1007/s00005-015-0348-8

18. Yaguchi A, Yuzawa J, Klein DJ. Combining intermediate levels of the endotoxin activity assay (EAA) with other biomarkers in the assessment of patients with sepsis: results of an observational study. *Critical Care*. 2012; (16): R88. DOI: 10.1186/cc11350

Сведения об авторах

Котельникова Людмила Павловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; адрес: Российская Федерация, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26; Ордена Знак Почета Пермская краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 61400, г. Пермь, ул. Куйбышева, 43; тел.:89028356965; e-mail: lpkot56@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8602-1405>

Верещагин Алексей Владимирович, аспирант кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера; адрес: Российская Федерация, 61400, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26; врач-анестезиолог-реаниматолог Ордена Знак Почета Пермская краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 61400, г. Пермь, ул. Куйбышева, 43; e-mail: veralex80@mail.ru, тел.:89024720394, <https://orcid.org/0000-0002-1163-2316>

Перемыкина Ксения Сергеевна, ординатор анестезиолог-реаниматолог кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера; адрес: Российская Федерация, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26; e-mail: vezdenev_15@mail.ru, тел.:89223162709, <https://orcid.org/0000-0001-7645-5472>

Author information

Lyudmila P. Kotelnikova, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the department of surgery with the course of cardiovascular surgery and invasive cardiology of E.A. Vagner, Perm State Medical University; Address: 26 Petropavlovsk str., Perm, Russian Federation 614000; Perm Krai Clinical hospital; Address: 43 Kuibyshev str., Perm, Russian Federation 61400; Phone: 89028356965; e-mail: lpkot56@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8602-1405>

Alexey V. Vereshchagin, Postgraduate student of the department of surgery with a course of cardiovascular surgery and invasive cardiology of E.A.Vagner, Perm State Medical University; Address: 26 Petropavlovsk str., Perm, Russian Federation 614000; Anesthesiologist-resuscitator of Perm Krai Clinical hospital; Address: 43 Kuibyshev str., Perm, Russian Federation 61400; Phone: 89024720394; e-mail: veralex80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1163-2316>

Ksenia S. Peremykina; Resident anesthesiologist-resuscitator of the department of anesthesiology, resuscitation and emergency medicine of E.A.Vagner Perm State Medical University; Address: 26 Petropavlovsk str., Perm, Russian Federation 614000; Phone: 89223162709; e-mail: vezdenev_15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7645-5472>

Дата поступления 21.01.2022

Дата рецензирования 15.06.2022

Принята к печати 30.08.2022

Received 21 January 2022

Revision Received 15 June 2022

Accepted 30 August 2022