



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-83-86

Использование селективной LPS-сорбции в комплексной терапии грамотрицательного сепсиса

Верещагин А. В.^{1,2}, Котельникова Л. П.^{1,2}, Николenco А. В.¹, Пономарёв А. М.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, 614000)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница (614990, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85, Россия)

Experience of the use of selective LPS adsorption in complex therapy of gram-negative sepsis

A. V. Vereshchagin^{1,2}, L. P. Kotelnikova^{1,2}, A. V. Nikolenko¹, A. M. Ponomarev²

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (PSMU) (614000, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, Russia)

² Perm regional clinic hospital (614990, Perm, st. Pushkin, 85, Russia)

Для цитирования: Верещагин А. В., Котельникова Л. П., Николenco А. В., Пономарёв А. М. Использование селективной LPS-сорбции в комплексной терапии грамотрицательного сепсиса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 83–86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-83-86

For citation: Vereshchagin A. V., Kotelnikova L. P., Nikolenko A. V., Ponomarev A. M. Experience of the use of selective LPS adsorption in complex therapy of gram-negative sepsis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 83–86. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-83-86

Верещагин Алексей Владимирович, врач-реаниматолог

Котельникова Л. П., зав. кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии

Николenco А. В., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии

Пономарев А. М., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии

Aleksey V. Vereshchagin, intensive care doctor

L. P. Kotelnikova, MD, Professor, head of the Surgical department with the course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology

A. V. Nikolenko, head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation

A. V. Ponomarev, head of the Department of Resuscitation and Intensive Care

✉ *Corresponding author:*

**Верещагин
Алексей Владимирович**
Aleksey V. Vereshchagin
veralex80@mail.ru

Резюме

Представлен клинический случай успешного применения селективной экстракорпоральной LPS-адсорбции эндотоксина в комплексном лечении тяжелого грамотрицательного сепсиса акушерской этиологии, осложненного системной полиорганной недостаточностью, в поздние сроки.

Ключевые слова: тяжелый сепсис, LPS-адсорбции эндотоксина

Summary

A clinical case of successful application of selective extracorporeal endotoxin LPS-adsorption in the complex treatment of severe gram-negative sepsis of obstetric etiology, complicated by systemic multiple organ failure, in late terms was presented.

Keyword: severe sepsis, endotoxin LPS-adsorption

Введение

Летальность при тяжёлом сепсисе и септическом шоке остаётся высокой и колеблется от 25% до 80% [1, 2, 3]. Учитывая значение эндотоксина как триггерного фактора развития тяжелого сепсиса и мультиорганной недостаточности, в 1994 году в Японии был разработан высокоселективный сорбент для его элиминации из кровотока. Впервые подобный картридж был представлен фирмой Торей под торговым названием Тореймиксин и состоял из полистироловых волокон, ковалентно связанных с полимиксином В. Клинический эффект реализовался за счёт высокого сродства антибиотика к эндотоксину, способности связывать его А-липидную часть, а ковалентная иммобилизация на волокнах позволяла избежать токсических эффектов. С 1994 года экстракорпоральную терапию с помощью картриджей Тореймиксин РМХ-Ф (PolyMyXin-Fiber/волокно с полимиксином В) получили более 120 000 пациентов, а анализ результатов лечения показал достоверное снижение летальности [4]. Десятилетие спустя, в Швеции фирма Алтеко создала новый липополисахаридный адсорбер (Alteco LPS-adsorber), предназначенный для лечения гра-

мотрицательного сепсиса. Известно, что его мас-сообменное звено представлено положительно заряженным полипептидом, иммобилизованным на поверхности полиэтиленовых дисков с пористой структурой и высоким сродством к отрицательно заряженному липополисахариду. LPS- адсорбер селективно извлекает липополисахарид из цельной крови, достоверно снижая его концентрацию на 55%-90%, что приводит к стабилизации гемодинамики и значительному снижению концентрации лабораторных биомаркёров воспаления – прокальцитонина, пресепсина, а также цитокинов [1, 4].

В настоящее время накоплен определенный опыт применения селективной LPS-адсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом различной этиологии. Большинство авторов отмечают положительный клинический и лабораторный эффект методики [1, 2, 3, 4], а некоторые подтверждают ее безопасность без значимого влияния на результат лечения [5]. Представляем опыт успешного применения селективной LPS-адсорбции эндотоксина в комплексном лечении тяжелого сепсиса акушерской этиологии.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 22 лет переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии Пермский Краевой клинической больницы из перинатального центра с диагнозом поздний послеродовой период, тяжёлая преэклампсия, HELLP и ДВС-синдромы, раннее массивное послеродовое кровотечение, сепсис. За сутки до поступления была экстренно родоразрешена путем кесарева сечения в связи с развитием тяжелой преэклампсии. Ранний послеоперационный период осложнился послеродовым внутрибрюшным кровотечением с развитием ДВС-синдрома. В связи с чем через 4,5 часа была выполнена релапаротомия, ревизия органов брюшной полости. Объём кровопотери составил 1800 мл. Дальнейшая терапия пациентки проводилась в условиях поливалентного отделения реанимации и интенсивной терапии хирургического стационара. При поступлении состояние пациентки расценивалось как крайне тяжёлое, что было обусловлено клиникой системной полиорганной недостаточности (СПОН) с преобладанием церебральной за счет формирования множественных очагов ишемических лакунарных инсультов в обеих гемисферах головного мозга и малого субарахноидального кровоизлияния. Также отмечалась респираторная, кардиоваскулярная, печёночная, гематологическая недостаточность с развитием ДВС-синдрома, тромбоцитопении потребления, постгеморрагическая анемия и неолигурическая форма синдрома острой почечной недостаточности. По шкале SOFA состояние больной соответствовало 9 баллам. В анализах крови отмечено повышение количества лейкоцитов (10×10^9) со сдвигом формулы до незрелых форм, снижение количества тромбоцитов (22×10^9) и повышение активности печёночных трансаминаз в 9–15 раз. Лабораторные биомаркёры системного

воспаления были неоднозначны. Отмечено значимое повышение концентрации сывороточного лактата (2,5 ммоль/л) и прокальцитонина (10 нг/мл) на фоне нижнепороговых значений активности эндотоксина (EAA-0,3) и адекватной способности нейтрофилов к окислительному ответу (Resp-0,96).

Учитывая тяжесть состояния пациентки, результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования решено назначить пациентке системную стартовую эмпирическую антибактериальную терапию: имипенем/циластатин в комбинации с линезолидом с введением полных инициальных доз препаратов. Лечение проводили с использованием инвазивной респираторной поддержки в режиме протективной ИВЛ на фоне глубокой медикаментозной комбинированной аналгоседации до уровня по шкале RASS – 5. Осуществляли вазопрессорную терапию.

На вторые сутки отмечена стабилизация показателей системной гемодинамики, что послужило поводом для прекращения инфузии вазопрессоров, однако сохранялась клиника СПОН с преобладанием церебральной, респираторной и ДВС-синдромом с тромбоцитопенией потребления, тяжелой коагулопатией. У пациентки также диагностирован диффузный геморрагический эндобронхит, потребовавший неоднократных ежедневных эндоскопических санаций и длительной инвазивной респираторной поддержки. Через четверо суток наложена трахеостома, диагностирована по результатам КТ и затем пункционно удалена гематома влагалища правой прямой мышцы объемом 200 мл.

На 9 -е сутки температура тела нормализовалась, был зафиксирован регресс в 8 раз сывороточной концентрации прокальцитонина (ПКТ).

Сохранялся умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы до незрелых форм, низкий уровень активности эндотоксина при адекватном окислительном ответе нейтрофилов (ЕАА-0,42; Resp-0,78), регресс до референтных значений активности печёночных трансаминаз и этапное повышение количества тромбоцитов. Сохранялась клиника СПОН с преобладанием церебральной и респираторной недостаточности, с потребностью в проведении инвазивной респираторной поддержки в режимах принудительной вентиляции в условиях глубокой медикаментозной седации и миоплегии. Ежедневно требовались эндоскопические эндобронхиальные санации.

11-е сутки отмечена отрицательная динамика состояния пациентки в виде усугубления органной недостаточности и в первую очередь респираторной. Обнаружено снижение показателей индекса оксигенации ($PaO_2/FiO_2 < 130$) с потребностью во все более возрастающей фракции кислорода, подъем температуры тела до фебрильных цифр. Проведено КТ органов брюшной и грудной полости, где обнаружен билатеральный инфильтративный процесс в легких, диффузное геморрагическое пропитывание нижних отделов прямых мышц живота, множественные очаги кровоизлияния в предбрюшинной клетчатке и большом сальнике. В общем анализе крови обнаружен значимый лейкоцитоз с резким сдвигом формулы в сторону незрелых нейтрофилов и впервые диагностировано повышение показателей уровня активности эндотоксина (ЕАА-0,85; Resp-0,71). Обращало внимание отсутствие значимого изменения сывороточной концентрации ПКТ (2,12 нг/мл). При бактериалогическом исследовании в мокроте, моче и раневом экссудате была найдена грамотрицательная полирезистентная госпитальная флора – *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* в диагностически значимом титре.

Обнаруженные изменения в состоянии пациентки послужили основанием для пересмотра тактики лечения. Учитывая данные объективного осмотра, лабораторных и инструментальных обследований, пациентка была оперирована, выполнена экстирпация матки с трубами. Модифицирован режим проводимой антибактериальной терапии с учётом наличия по результатам КТ билатеральных инфильтративно-воспалительных изменений лёгочной паренхимы сливного характера, проведенной

операции и результатов локального микробиологического мониторинга. Назначена квадратная схема, включающая полимиксин, тигацил, эраксис и инновационный таргетный препарат, активный в отношении продуцентов карбапенемаз, цефтазидим/авибактам. В комплексную интенсивную терапию было решено добавить селективную экстракорпоральную LPS-сорбцию эндотоксина. В раннем послеоперационном периоде было выполнено последовательно три сеанса селективной экстракорпоральной сорбции эндотоксина с использованием LPS адсорберов Alteco и картриджей Toxamuxin с иммобилизованным на волокнах полимиксином. Процедуры были проведены с интервалом в 14 часов и 18 часов. Длительность их составила три, два и пять часов. Использован сосудистый доступ через трехпросветный катетер, установленный в подключичную вену, режим антикоагуляции – 10–12 ЕД/кг/час, скорость кровотока составила 100–120 мл/минуту. Осложнений и побочных реакций во время процедуры не отмечено.

На фоне хирургической санации предполагаемого источника инфекции, изменения режима антибактериальной терапии, проведённых сеансов селективной LPS-сорбции эндотоксина появилась положительная динамика и регресс показателей лабораторных маркёров системного воспаления (ЕАА-0,27; Resp.-0,95; ПКТ – 0,37 нг/мл), снижение лейкоцитоза с нормализацией формулы периферической крови. Церебральная и респираторная недостаточность медленно нивелировалась. На фоне большой гематомы прямых мышц живота возникло нагноение послеоперационной раны. В лечение успешно была использована VAC – система в постоянном режиме с отрицательным давлением 120 мм рт.ст. Смену повязки осуществляли через 4–5 суток шесть раз, затем были наложены вторичные швы. На 28 сутки пациентка была переведена на спонтанное дыхание через трахеостому, затем деканюлирована. Далее была проведена коррекция приобретённых в результате лечения мультисистемных нарушений (ПИТ-синдром) с применением методик ранней реанимационной реабилитации и протокола Реабит. Проведенное лечение позволило добиться преморбидного уровня когнитивных функций, этапного регресса полимионейропатии и других проявлений ПИТ-синдрома. На 56 сутки пациентка была переведена в профильное отделение, затем выписана домой.

Обсуждение

Экстракорпоральное удаление эндотоксинов с помощью новых селективных синтетических LPS-сорбентов относится к эффективным методам лечения тяжелого сепсиса [1, 2, 3]. В Российской Федерации этот метод применяется с 2007 года [6]. В настоящее время уточняются показания к проведению этой процедуры – исходное состояние пациента, оцененное по различным шкалам, уровень повышения биомаркеров воспаления. Установлено, что при тяжелом сепсисе, септическом шоке с развитием СПОН эффективность LPS-сорбции не высокая и даже сомнительная [2, 3]. Показанием

к проведению LPS-сорбции служат повышение уровня ПКТ более 10 нг/мл и ЕАА более 0,6 [1, 6]. Кроме того, важны сроки проведения процедуры. Рекомендуется проводить LPS-сорбции в первые сутки после установления диагноза тяжелого сепсиса [5]. В нашем случае селективная экстракорпоральная сорбция эндотоксина была проведена через 11 суток с момента обнаружения тяжелого сепсиса с явлениями СПОН после лабораторного подтверждения повышения активности ЕАА до 0,85 при окислительном нейтрофильном ответе 0,71. Несмотря на это, в результате трех процедур,

проведенных в течение двух суток, был получен положительный эффект, который проявился стабилизацией гемодинамики, регрессом показателей лабораторных маркеров системного воспаления, респираторной недостаточности. Многие авторы также отмечали положительное воздействие на

центральную и периферическую гемодинамику в результате LPS-сорбции [7, 8]. Церебральная и респираторная недостаточность корригировались медленно. Мы также отметили снижение активности эндотоксина с 0,85 до 0,27 при адекватном окислительном ответе [1, 2, 3].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность применения селективной экстракорпоральной адсорбции эндо-

токсина в комплексном лечении тяжелого грамтрицательного сепсиса, осложненного системной полиорганной недостаточностью даже в поздние сроки.

Литература | References

1. Колесниченко А.П., Распопин Ю.С., Миллер А.А. и соавт. Современные подходы к выбору эфферентных методов терапии тяжелых форм сепсиса: обзор литературы и собственный опыт. Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 6. – С. 36–42.
Kolesnichenko A. P., Raspopin Y. S., Miller A. A., Belyaev K. Y., Kondrashov M. A. Contemporary approaches to the choice of efferent treatment methods at severe forms of sepsis: a literature review and personal experience. Siberian medical review. 2015; № 6: 36–42. (In Russ.). DOI 10.20333/25000136–2015–6–36–42
2. Ватазин А.В., Ярустовский М.Б., Фомин А.М. и соавт. Первый опыт применения селективной гемоперфузии у больных с хирургическим сепсисом. Альманах клинической медицины. – 2008. – № 18. – с. 22–29.
Vatazin A. V., Yarustovsky M. B., Fomin A. M. et al. The first experience of using selective hemoperfusion in patients with surgical sepsis. Almanac of Clinical Medicine. 2008;(18):22–29. (In Russ.)
3. Ватазян А.В., Фомин А.М., Кошелев О.В. и соавт. Эффективность селективной экстракорпоральной сорбции эндотоксина грамотрицательных при хирургическом сепсисе. Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – Т. 41. – № 3. – С. 40–43
Vatazyan A. V., Fomin A. M., Koshelev O. V. et al. Efficiency of selective extracorporeal sorption of gram-negative endotoxin in surgical sepsis. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2008;41(3):40–43. (In Russ.)
4. Sato K., Maekawa H., Sakurada M. et al. Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe. Surg Today. 2011;41(6):754–760.
5. Lipcsey M., Tenhunen J., Pischke S. E. et al. Endotoxin removal in septic chock with Alteco LPS adsorber was safe but showed no benefit compared to placebo in the double-blind randomized controlled trial – the asset study. 2019. Dec 26. doi:10.1097/SHK.0000000000001503.
6. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В. и соавт. Первый опыт применения селективных сорбентов в комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций//Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 6. – С. 49–55.
Yarustovsky M. B., Abramyam M. V., Popok Z. V. et al. The first experience of using selective sorbents in complex intensive care of infectious and septic complications in patients after cardiac surgery. Anesthesiology and Reanimatology. 2008, No. 6, pp. 49–55.
7. Cruz D. N., Perazella M. F., Bellomo R. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilised fiber column in sepsis: a systematic review. Crit Care. 2007, no.11, R47.
8. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J. A. Blood purification and mortality in sepsis: a metaanalysis of randomized trials. Crit Care Med. 2013;41(9):2209–2220.