**ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ БИОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИЙ ГЕМОРСБЕНТ «ЛПС-гемо» В ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕКСОГО ШОКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ**

Кирковский В.В., Дусь Д.Д., Старостин А.В., Третьяк Д.С., Лобачева Г.А.

*Белорусский республиканский центр экстракорпоральных методов коррекции гомеостаза», г.Минск, Беларусь*

Тяжелый сепсис и септический шок (СШ) традиционно в последние десятилетия находятся в зоне самого пристального внимания специалистов интенсивной терапии. Этот вынужденный «интерес» обусловлен комплексом эпидемиологических и социально-экономических причин, в том числе стабильно высокой летальностью (до 50% и выше) и растущими затратами на лечение.

Установлена высокая патогенетическая значимость в развитии грамотрицательного СШ бактериального эндотоксина, имеющего липополисахаридную структуру и способного, активируя макрофаги, инициировать каскадный синтез провоспалительных цитокинов. Достоверно известна корреляционная связь высоких уровней эндотоксина, медиаторов воспаления с тяжестью органных дисфункций и числом неблагоприятных исходов тяжелого сепсиса. Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (SSC), 2012 -- раннее начало этиотропной антибактериальной терапии, адекватная хирургическая тактика, своевременная вазопрессорная, инотропная, респираторная, инфузионная и нутритивная поддержка с достижением предустановленных целевых показателей - остаются основными лечебными подходами в терапии СШ. Однако, даже такая сбалансированная и выверенная программа, в значительном количестве клинических ситуаций оказывается недостаточно состоятельной.

По данным мета-анализа рандомизированных исследований, опубликованного в 2013 году, включение в протоколы интенсивной терапии СШ различных методов экстракорпоральной детоксикации сопровождалось значительным снижением уровня смертности. В этой связи особый интерес представляют сообщения о применении в лечении тяжелого сепсиса с СШ биоспецифических гемосорбентов с иммобилизованным на биоинертной матрице полимиксином В, которые способны селективно извлекать из системного кровотока бактериальный эндотоксин, способствовать нормализации содержания про- и антивоспалительных медиаторов. Первый такой сорбент с коммерческим названием «Toraymyxin» создан в 1994 году в Японии компанией Toray и достаточно широко используется в лечении грамотрицательного СШ. С 1998 года его применение одобрено и в Европейском Союзе.

В нашей стране также выполнялись многолетние исследования в этом направлении, которые привели к синтезу нового сорбента «ЛПС-гемо». В качестве матрицы использован полиакриламидный гидрогель, обладающий прекрасной гемосовместимостью. Лиганд – ковалентно «пришитый» в геле полимиксин В. Новый сорбент помещен в оригинальный модуль повышенной емкости (180 см³) с улучшенными гемодинамическими характеристиками. Гемосорбент успешно прошел необходимые медико-биологические, токсикологические испытания и допущен к клиническому применению.

Цель исследования: Оценить клиническую эффективность биоспецифического эндотоксин-связывающего гемосорбента «ЛПС-гемо» в составе комплексной терапии септического шока.

Материал и методы: В исследование включено 16 пациентов в возрасте 22-76 лет с тяжелым сепсисом и СШ, находившихся на лечении в отделениях анестезиологии и реанимации УЗ 9-я клиническая больница в 2015-17г.г. Среди них мужчин было 9 (56,3%), женщин –7 (43,7%). Диагноз устанавливался согласно современным рекомендациям Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM. Среди причин, приведших к развитию СШ, был иммунодефицит, развившийся на почве мощной иммуносупрессии при подавлении возможного криза отторжения после ортотопической трансплантации печени и реперфузионные поражения печеночных трансплантатов. У всех пациентов выявлены положительные посевы грамнегативной гемокультуры. Среди грамотрицательной флоры чаще высевались Klebsiella spp., P. aeruginosa, E. coli, Enterobacter spp. Грамположительная была представлена в основном Staphylococcus aureus и Enterococcus spp. Исходная тяжесть состояния оценивалась по шкале APACHE II, составляя 16,8±2,4 балла. Лечебный протокол интенсивной терапии соответствовал у всех больных рекомендациям SSC (2012). Дополнительно пациентам основной группы с первых суток развития тяжелого сепсиса и СШ с интервалом 12-24 часа выполнялись перфузии крови через массообменный модуль с эндотоксин-связывающим гемосорбентом «ЛПС-гемо». Гемосорбции проводили перистальтическими насосами через стандартные кровопроводящие магистрали, используя ЦВК диализного типа, в течение 80±12 минут с скоростью 70±10 мл/мин. Гипокоагуляция достигалась болюсным введением нефракционированного гепарина (50±25 МЕ/кг). В процессе исследования определяли динамику тяжести состояния ( по шкале APACHE II), инвазивный мониторинг по методу PICO показателей гемодинамики, концентрацию С-реактивного белка, прокальцитонина.

Результаты и обсуждение: Включение в комплекс мероприятий интенсивной терапии ряда последовательных гемоперфузий с полимиксиновым сорбентом в целом способствовало более значимому в сравнении с контрольной группой снижению индекса тяжести состояния больных (по APACHE II). Отмечалась более раннее повышение ударного объема, среднего АД и ОПСС, со стабилизацией САД, ЧСС, с одновременным заметным снижением прессорной и инотропной поддержки.

Так в предсорбционном периоде у всех пациентов этой категории имело место снижение индекса системного сосудистого сопротивления. В среднем в группе он составил 800±120 дин х сек х см – 5м2 (нормальные значения 1200 – 2000). Следствием этого, у всех пациентов имела место выраженная гипотензия и признаки грубых нарушений микроциркуляции, что вынуждало прибегать к большим дозам вазопрессоров. Как показали исследования у всех пациентов этой категории уже в процессе гемопрефузии отмечалось повышение этого индекса. Следует отметить, что интенсивность и стойкость этого процесса у отдельных пациентов при проведение повторных манипуляций сильно отличалось. Тем не менее, практически у всех пациентов этой категории отмечено достоверное увеличение этого показателя.

Непосредственно в постсорбционном периоде отмечалось восстановление уровня сознания, почасового диуреза, увеличение сатурации, формирование тенденции к нормализации показателей КЩС, регрес проявлений РДСВ с восстановлением PaO2/FiO2. Анализ лабораторных показателей показал достоверное уменьшение уровней прокальцитонина и СРБ. Необходимо отметить, однако, широкую вариабельность степени выраженности и продолжительности указанных изменений среди пациентов основной группы. Именно этим обстоятельством определялась кратность манипуляционных сессий (от 2 до 11) у разных больных. К сожалению в рамках исследования не удалось системно изучить динамику концентрации эндотоксина и медиаторов воспаления ( ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα) в пред- и постсорбционном периоде, их вероятную корреляцию с выживаемостью пациентов.

 Анализируя уровень смертности у пациентов этой группы, можно констатировать заметное ее снижение по сравнению с имеющимися литературными данными. Так, в группе из 16 пациентов умерло 4 пациента, летальность при этом составила 25%, в то время как, согласно данным иностранных авторов, она в отдельных случаях достигала 100%.

 Летальность среди пациентов обеих групп

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  Группа |  Выжили |  Умерли |  Всего |
| Основная |  16 |  4 |  20 |
| Контроль |  9 |  7 |  16 |
| Итого |  25 |  11 |  36 |

 Таким образом, включение биоспецифического эндотоксин-связывающего гемосорбента «ЛПС-гемо» в составе комплексной терапии септического шока является высокоэффективной и патогенетически обоснованной манипуляцией, позволяющей значительно улучшить результаты лечения.