

СЕЛЕКТИВНАЯ АДсорбция ЭНДОТОКСИНА ПРИ УРОСЕПСИСЕ

Четвериков М. В.¹, Шевченко А. Н.¹, Ушакова Н. Д.¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Россия, Ростов-на-Дону, Chetverikov1@mail.ru

Изучено влияние селективной адсорбции эндотоксина на течение генерализованного воспаления при развитии уросепсиса у 20 онкологических больных. Больные были разделены на 2 группы – основную и контрольную. Основную группу составили 10 человек, комплекс интенсивного лечения которых был дополнен проведением экстракорпоральной гемоперфузией с использованием адсорбера с иммобилизованным полимиксином В. В контрольную группу вошли 10 больных, получавших стандартную терапию сепсиса. Тяжесть состояния у больных основной группы по шкале APACHE II – 24,2±0,9 баллов, SOFA – 11,9±2, баллов, у больных контрольной группы APACHE II – 23,7±1,5 баллов, SOFA – 12,7±3,2. Уровень активности эндотоксина по ЕАА тесту в основной группе достигал 0,61±0,12, в контрольной – 0,62±0,09. В целях оценки эффективности селективной адсорбции эндотоксина клинико-лабораторные исследования проводили до начала интенсивного лечения сепсиса (1 этап исследования) и через 24 часа после 2 процедуры (2 этап исследования) у больных основной группы и в сопоставимые сроки в контрольной группе (через 72 часа от начала интенсивного лечения сепсиса). После применения селективной адсорбции эндотоксина в основной группе Δ SOFA составила 5,6±2,1 баллов, в контрольной группе – 2,6±2,2 баллов (P<0,05), ЕАА в основной группе снизился до 0,36±0,10, в контрольной группе ЕАА существенно не изменился. Улучшение показателей метаболического статуса регистрировали у 80% больных основной, и у 50% контрольной группы. У 10 больных (100%) основной группы отмечена нормализация показателей гемодинамического профиля, в контрольной группе только у 4 из 10 больных (40%). Улучшение ментального статуса диагностировали у 4 (40%) больных основной и 2 (20%) контрольной групп. Таким образом, включение в комплекс интенсивного лечения уросепсиса у онкологических больных, гемоперфузий с Полимиксином В позволило предупредить прогрессирование септического процесса и ПОН.

Ключевые слова: уросепсис, эндотоксин, адсорбция эндотоксина, активность эндотоксина.

SELECTIVE ADSORPTION OF ENDOTOXIN WITH UROSEPSIS

Chetverikov M. V.¹, Shevchenko A. N.¹, Ushakova N. D.¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Chetverikov1@mail.ru

The influence of selective adsorption of endotoxin on the course of generalized inflammation in the development of urosepsis in 20 cancer patients. Patients were divided into 2 groups – primary and control. The main group consisted of 10 people, the complex of intensive treatment which was supplemented by the provision of extracorporeal hemoperfusion with activated charcoal container with immobilized polymyxin B. The control group included 10 patients who received standard therapy of sepsis. The severity of the condition in patients of main groups according to APACHE II is 24,2±0,9 points, SOFA – 11,9±2, the scores of patients in the control group APACHE II at 23,7±1.5 points, SOFA – 12,7±3,2. The level of activity of endotoxin in the EAA test in the main group reached 0,61±0,12 and control 0,62±0,09. In order to assess the effectiveness of selective adsorption of endotoxin clinical laboratory tests were performed prior to intensive treatment of sepsis (1 phase) and 24 hours after procedure 2 (stage 2 of the study) in patients of the main group and in comparable terms in the control group (72 hours from start of intensive treatment of sepsis). After applying the selective adsorption of endotoxin in the main group Δ SOFA was 5,6±2,1 points in the control group was 2,6±2,2 points (P<0.05), EAA in the main group decreased to 0,36±0,10 in the control group, EAA did not change significantly. Improvement in metabolic status were recorded in 80% of patients with primary and 50% of the control group. In 10 patients (100%) of the treatment group showed normalization of hemodynamic profile, in the control group only in 4 of 10 patients (40%). Improvement in mental status was diagnosed in 4 (40%) patients of the study and 2 (20%) of the control groups. Thus, the inclusion in the complex of intensive treatment of urosepsis in cancer patients, hemoperfusion with Polymyxin b prevents the progression of sepsis and MOF.

Keywords: urosepsis, endotoxin, endotoxin adsorption, the activity of endotoxin.

Проблема гнойной инфекции и сепсиса актуальна в хирургической практике. По данным разных авторов у больных тяжёлым сепсисом уровень летальности составляет более

30%, а при развитии септического шока – 50% [1,7]. По данным исследования EPIC-II заболеваемость больных инфекционными осложнениями мочевых путей составляет 31,4% от всех клинических форм данного заболевания [8]. За последние десятилетия летальность при грамотрицательном сепсисе возросла в 2 раза в сравнении с грамположительным сепсисом [2].

В настоящее время в лечении сепсиса активно используются сорбционные методики, основанные на селективном удалении основного триггера септического каскада – эндотоксина грамотрицательных микроорганизмов. В 2012 году в Европе были опубликованы результаты исследований по применению селективной адсорбции эндотоксина при тяжелом сепсисе и септическом шоке указывающие на то, что применение данного метода экстракорпоральной детоксикации приводит к уменьшению уровня 28-дневной смертности на 25% в сравнении с больными, получавшими стандартное лечение [3].

Цель исследования

Изучение влияния селективной адсорбции эндотоксина с использованием картриджа TORAYMYXIN-20R на течение септического процесса у онкологических больных, послеоперационный период которых осложнился развитием уросепсиса.

Материал и методы

В исследование вошло 20 онкологических больных, послеоперационный период которых осложнился развитием уросепсиса. Все больные были разделены на 2 группы – основную и контрольную. Основную группу составили 10 человек, комплекс интенсивного лечения которых был дополнен проведением экстракорпоральной гемоперфузией с использованием адсорбера с иммобилизованным полимиксином В. В контрольную группу вошли 10 больных, получавших стандартную терапию сепсиса в соответствие с международными рекомендациями EAU (*European Association of Urology*) в редакции 2012 года.

Группы больных по полу, возрасту, наличию сопутствующих соматических заболеваний, локализации онкологического процесса, объему и характеру выполненных хирургических вмешательств были однородны, тяжести течения септического процесса были однородны.

Средний возраст больных в группах исследования составил $60,3 \pm 7,6$ года. У 19 человек (95%) были выявлены клинически значимые сопутствующие заболевания. В обеих группах исследования преобладали больные III стадией онкологического процесса – 15 из 20 человек (75%).

Всем больным были выполнены обширные хирургические вмешательства. В 5 (25%) случаях – цистпростатвезикулэктомия с различными вариантами кишечной пластики, в 4 (20%) – чрезбрюшинная резекция мочевого пузыря с пересадкой одного из мочеточников *in situ*, в 6 (30%) – нефрадреналэктомия с лимфаденэктомией, в 5 (25%) – радикальная простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Таким образом, у всех исследуемых больных исходно выявлены факторы высокого риска развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений: преобладание лиц пожилого возраста, III стадия онкологического процесса; наличие клинически значимых сопутствующих соматических заболеваний; проведение обширных травматичных и длительных по времени хирургических вмешательств.

В целях оценки эффективности селективной адсорбции эндотоксина клинико-лабораторные исследования проводили до начала интенсивного лечения сепсиса (1 этап исследования) и через 24 часа после 2 процедуры (2 этап исследования) у больных основной группы и в сопоставимые сроки в контрольной группе (через 72 часа от начала интенсивного лечения сепсиса).

У всех больных в исходном состоянии был диагностирован комплекс симптомов, характеризующий развитие генерализованного воспаления: более 3 признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при наличии источника инфекции. Стойкую гипертермию $39,1 \pm 0,6^\circ\text{C}$ наблюдали у всех 20 больных обеих групп исследования. Лейкоцитоз составлял $18,9 \times 10^9 \pm 6,4 \times 10^9$ при сдвиге лейкоцитарной формулы вплоть до миелоцитов и нейтрофилезе $86,44 \pm 3,78\%$. У всех больных наблюдали тахикардию до $112,67 \pm 12,11$ уд./мин. У 19 (95%) больных диагностировали развитие тяжелого сепсиса. Степень тяжести критического состояния у исследуемых больных по шкале APACHE II варьировала в диапазоне от 20 до 26 баллов, по шкале SOFA – от 8 до 16 баллов. Во всех случаях наблюдали развитие почечной дисфункции (*National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification, 2002*).

Распределение больных в группах исследования по стадиям развития острого повреждения почек по шкале RIFLE представлено на рисунке 1.

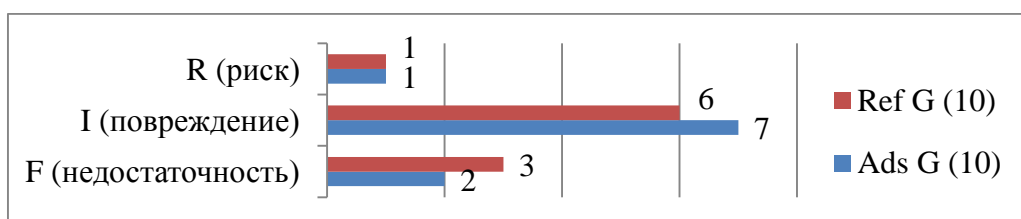


Рис. 1. Распределение больных в основной (Ads G) и контрольной (Ref G) группах исследования по стадиям развития ОПП (RIFLE) (исходный статус)

Развитие ОПП сопровождалось повышением уровня креатинина крови >175 мкмоль/л и/или снижением темпа почасового диуреза <30 мл/час. Одновременно у этих больных отмечали статистически значимое повышение относительно здоровых людей концентрации IL-18 крови, что в настоящее время рассматривают в качестве специфичного маркера развития острого почечного повреждения [4, 5] (таблица 1).

Таблица 1

Показатели почечной дисфункции (M±m) у больных основной и контрольной групп исследования (исходный статус)

Показатель	Группы исследования		
	Здоровые люди (n=10)	Основная (n=10)	Контрольная (n=10)
Креатинин крови, мкмоль/л, встречаемость (абс.)	138±12,1	386,9±144,3* (10/10)	365,7±173,1* (10/10)
Диурез, мл/час, встречаемость (абс.)	78,4±6,2	25,6±6,9* (9/10)	29,7±7,2* (9/10)
Сроки развития, часы	-	14,6±7,3	13,1±4,5
IL-18, пг/мл	4,7±0,84	536,7±88,9*	502,3±67,5*
Показания к заместительной почечной терапии (абс.)	-	(5/10)	(6/10)

Примечание: * – P<0,05 в сравнении со здоровыми людьми

Микробиологическое подтверждение сепсиса получено в 17 из 20 (85%) наблюдений (у 8 больных основной и у 9 больных контрольной группы). При этом были идентифицированы как грамотрицательные, так и грамположительные микроорганизмы (рисунок 2).

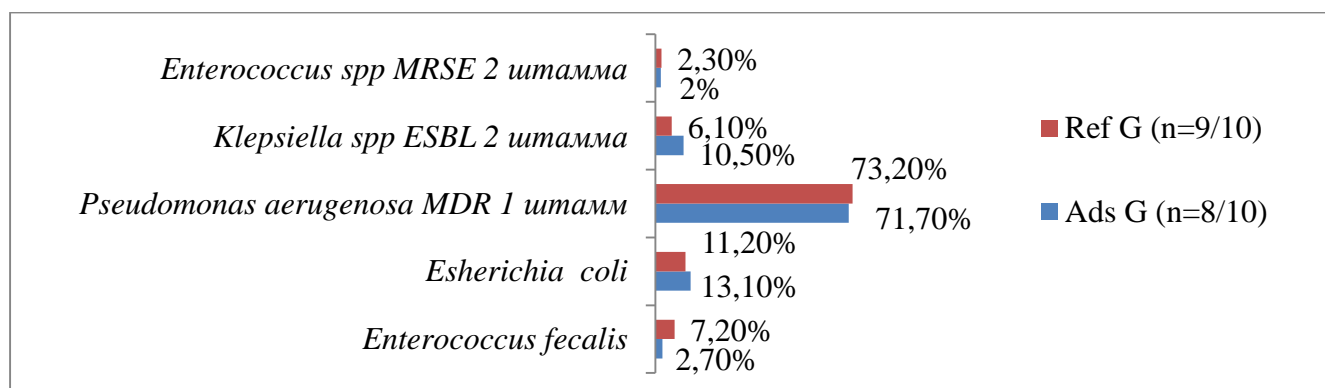


Рис. 2. Данные микробиологического исследования у больных основной (Ads G) и контрольной (Ref G) групп исследования (исходный статус)

Как видно на рисунке 2, грамотрицательная инфекция преимущественно была представлена *Pseudomonas aeruginosa*. и *Escherichia coli*. В исходе существенная разница между двумя группами отсутствовала. У 16 больных (80%) диагностировали инфекционный процесс смешанной этиологии.

Анализ исходных результатов ЕАА-теста показал, что активность эндотоксина в исследуемых группах больных составляла $0,75 \pm 0,31$, что предполагало наличие грамотрицательной этиологии септического процесса.

Полученные результаты и их обсуждение

После включения в комплексе интенсивного лечения уросепсиса у онкологических больных гемоперфузий с полимиксином В получены следующие результаты.

У всех 10 больных основной группы отмечен выраженный регресс признаков ССВО, тогда как у больных контрольной группы аналогичные результаты в сопоставимые сроки исследования были достигнуты только в 4 из 10 случаев (40%).

Анализ динамики основных признаков ССВО у больных исследуемых групп свидетельствует, что в основной группе больных через 24 часа после завершения 2 процедуры селективной адсорбции эндотоксина регистрировали купирование стойкого суточного фебрилитета от $38,7 \pm 0,3^\circ\text{C}$ до $37,4 \pm 0,4^\circ\text{C}$, наблюдали регресс степени выраженности лейкоцитоза и нейтрофилиза от $27,5 \pm 10,4$ до $9,5 \pm 2,9 \times 10^9/\text{л}$ и от $88,3 \pm 3,7$ до $75,5 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). У больных контрольной группы в сопоставимые сроки статистически значимых изменений показателей ССВО не наблюдали. В основной группе через 72 часа от начала проведения интенсивного лечения сепсиса Δ SOFA составляла $5,6 \pm 2,1$ баллов (от $11,9 \pm 2,6$ баллов до $6,3 \pm 2,4$ баллов, $p > 0,05$), тогда как в контрольной эти показатели составили $2,6 \pm 2,2$ балла (от $12,7 \pm 3,2$ баллов до $10,0 \pm 2,7$ баллов, $p > 0,05$). Динамика показателей почечных функций в группах исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика показателей почечных функций ($M \pm m$) у больных основной и контрольной групп

Показатель	Этапы исследования	Группы исследования	
		Основная (n=10)	Контрольная (n=10)
Креатинин, мкмоль/мл	1	$386,9 \pm 144,3$	$365,7 \pm 171$
	2	$246 \pm 21,8^*$	$476 \pm 95,3$
Темп диуреза, мл/час	1	$25,6 \pm 6,9$	$29,7 \pm 7,2$
	2	$76,4 \pm 5,2^*$	$29,4 \pm 5,7$
IL-18, пг/мл	1	$536,7 \pm 88,9$	$502,3 \pm 67,5$

	2	221,1±67,1*	324,1±88,7
Показания к заместительной почечной терапии (абс.)	1	(1/10)	(4/10)
	2		

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными показателями

Наряду с ОПП у больных обеих групп регистрировали нарушение: метаболизма (у 19 из 20 больных), гемодинамического профиля (у 15 из 20 больных), развитие печёночной дисфункции (у 5 из 20 больных, нарушение ментального статуса (у 8 из 20 больных).

После завершения 2 процедуры экстракорпорального удаления эндотоксина улучшение показателей метаболического статуса в основной группе регистрировали у 8 из 10 больных (80%) с исходно выявленными нарушениями, тогда как в контрольной группе такие результаты были диагностированы только у 5 из 10 больных (50%). После применения гемоперфузии с полимиксином В у всех 10 больных (100%) отмечена нормализация показателей гемодинамического профиля, тогда как в контрольной группе схожие результаты регистрировали только у 4 из 10 больных (40%). Улучшение ментального статуса диагностировали у 4 (40%) больных основной и 2 (20%) контрольной групп.

В основной группе активность эндотоксина снизилась от $0,61 \pm 0,12$ до $0,36 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), в контрольной группе значения этого показателя существенных изменений не претерпевали.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0» с вычислением критерия достоверности Стьюдента (t). Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Заключение

Таким образом, представленные выше результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии гемоперфузии с полимиксином В на характер течения септического процесса, что способствует регрессу и блокированию патогенетических механизмов прогрессирования системных и органических нарушений. Это согласуется с данными других проведенных нами исследований [9].

Список литературы

1. Хорошилов С. Е., Карпун Н. А., Ушаков И. И., Половников С. Г., Никулин А. В., Кузовлев А. Н. Хирургическая тактика и сорбция эндотоксина при острой кишечной непроходимости у больного с гемобластозом// Онкохирургия. – 2010. – № 2. – С. 59–62.

2. Blanco J. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study / J. Blanco, A. Muriel-Bombín, V. Sagredo// Crit Care. – 2008. № 12. – P. 158.
3. Cruz D. N. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial / D. N. Cruz, M. Antonelli, R. Fumagalli// JAMA. – 2009. № 301: – P. 2445–2452.
4. Cruz D. N. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney injury (NEIPHROS – AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria / D. N. Cruz, I. Bolgan, M. A. Perazella// Clin. JAM Soc. Nephrol. – 2007. №2 – P.418–425.
5. Hiramoto J. S. Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J. S. Hiramoto, R. Katz, C. A. Peralta// Am. J. Kidney Dis. – 2012. Vol. 60, № 2. – P. 225–232.
6. Klein D. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock / D. Klein, G. Monti, O. Botirrolì// Critical Care Med. – 2009. № 37 – P. 344–356.
7. Levy M. M. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis / M. M. Levy, R. P. Dellinger, S. R. Townsend, W. T. Linde-Zwirble// Intensive Care Med – 2010. № 36. – P. 222 – 231.
8. Vincent J. L. International study of prevalence and outcomes of infection in ICU / J. L. Vincent, J. Rello, J. Marshall// JAMA. – 2009. № 302. – P. 2323–2329.
9. Ушакова Н. Д., Шевченко А. Н., Четвериков М. В., Златник Е. Ю., Зыкова Т. А. Результаты применения селективной адсорбции эндотоксина при сепсисе у онкологических больных// Общая реаниматология. – 2014. – №6. – С. 32–38.

Рецензенты:

Николаева Н.В., д.м.н., врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «РНИОИ», Ростов-на-Дону;

Каймакчи О.Ю., д.б.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.