**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ НА
ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ ПРИ СЕПСИСЕ****THE INFLUENCE OF EXTRACORPOREAL BLOOD PURIFICATION ON
CYTOKINE RESPONSE IN SEPSIS****МОСКАЛЕЦ О.В.****MOSKALETS O.V.***Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт им. М.Ф.Владимирского**Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.F.Vladimirskij*

6816000@mail.ru

6816000@mail.ru

doi: 10.18411/pivsn-14

idsp: pivsn-14

АННОТАЦИЯ

В статье приводятся предварительные данные пилотного исследования по оценке содержания провоспалительных цитокинов, растворимых рецепторов цитокинов и неоптерина в сыворотке крови у больных граммотрицательным сепсисом до и после проведения сочетанной плазмофильтрации с осаждающей адсорбцией и селективной липополисахаридной гемосорбции. Статистически достоверных различий не получено. Вероятно, это связано с индивидуальными особенностями иммунной системы и фазой системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: экстракорпоральная гемокоррекция, сепсис, липополисахарид, цитокины, неоптерин

ABSTRACT

The article presents preliminary results of the pilot study, in which serum proinflammatory cytokine and soluble cytokine receptor levels and neopterin concentration were evaluated before and after selective endotoxin adsorption and coupled plasma filtration adsorption in patients with gramnegative sepsis. No significant differences were revealed. These may be due to individual characteristics of immune system and the phase of inflammatory response.

Keywords: keyword, keyword, keyword, keyword, keyword, keyword, keyword, keyword,

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на все достижения современной медицины, сепсис по-прежнему остается крайне актуальной проблемой. Согласно результатам европейского исследования EPISEPSIS (2003 г.) частота случаев сепсиса составляет 50-100 на 100 000 населения. До сих пор это одна из главных причин смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии. По данным литературы, летальность составляет от 40 до 70%, причем при сепсисе, вызванном граммотрицательной микрофлорой, она в 2 р. выше [1,2].

Ключевым звеном в патогенезе граммотрицательного сепсиса является высвобождение большого количества эндотоксина - липополисахарида (ЛПС) бактериальной стенки. Основным резервуаром эндотоксина является кишечник. В условиях гипоперфузии слизистой кишечника, инфекции или абдоминальных хирургических вмешательств эндотоксин может проникать в систему кровообращения

одновременно с транслокацией бактерий кишечника. Ответной реакцией на проникновение эндотоксина в кровоток является продукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6). Однако при несостоятельности защитных механизмов она становится неконтролируемой, вследствие чего возникает системная воспалительная реакция, сопровождающаяся нарушением коагуляции, нарастанием эндотоксикоза, повреждением тканей и развитием полиорганной недостаточности [1,5]

Патогенетическая цепочка развития и прогрессирования сепсиса обуславливает необходимость разработки и внедрения новых технологий, в частности методов экстракорпоральной гемокоррекции. Методы гемокоррекции могут воздействовать как на пусковой механизм развития сепсиса на самом раннем этапе (удаление эндотоксина), так и на его следствие – удаление избыточного количества медиаторов воспаления [2,4].

Выбор конкретного метода детоксикации и момента для его проведения до сих пор остается предметом научных дискуссий [7, 8, 10]. Одним из перспективных методов, появившихся в последние годы, является сочетанная плазмофильтрация с осаждающей адсорбцией (CPFA), где используются гемофильтр (мембрана из полифенилена), плазмофильтр (мембрана из полиэтерсульфона) и адсорбирующая колонка (макропористая стироловая синтетическая смола). Установлено, что сорбент способен связывать целый ряд цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, гамма ИФН, ФНО- α , а также компоненты комплемента C3a/C5a и эндотоксин грамм-отрицательных бактерий [6, 9]. Другим перспективным методом является селективная адсорбция ЛПС при помощи специально синтезированного полипептида, обладающего мощным селективным потенциалом к ЛПС. Имеются первые сообщения о том, что применение данного методов в ранние сроки от момента развития эндотоксемии способствуют блокировке триггерного сигнала и, соответственно, препятствуют гиперпродукции цитокинов и развитию полиорганной недостаточности [2,3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного пилотного исследования заключалась в изучении динамики уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), растворимых рецепторов к цитокинам (антагониста рецептора ИЛ-1 (ра ИЛ-1), , растворимого рецептора ИЛ-6 (ррИЛ-6), растворимого рецептора ФНО- α (ррФНО- α)) и неоптерина у больных с граммотрицательным сепсисом до и после проведения экстракорпоральной гемокоррекции с помощью процедур CPFA, селективной липополисахаридной гемосорбции с использованием колонок ALTECO LPS adsorber.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 14 больных (8 мужчин, 6 женщин) с граммотрицательным сепсисом в возрасте от 32 до 64 лет. Источником инфекции во всех случаях был интраабдоминальный очаг. Средняя оценка по шкале органной недостаточности, связанной с сепсисом (SOFA), составила $7,1 \pm 0,8$ баллов. Всем пациентам до поступления в отделение реанимации были выполнены saniрующие оперативные вмешательства различной степени сложности. Комплексная интенсивная терапия проводилась в соответствии со стандартами лечения сепсиса. У всех больных при микробиологическом исследовании предполагаемого источника инфекции выявлялись микробные ассоциации, в которых преобладала граммотрицательная микрофлора. Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы по 7 человек, в одной группе проводилась CPFA, в другой – селективная липополисахаридная гемосорбция. Количество процедур колебалось от 1 до 3 в зависимости от тяжести состояния больного. Кровь забирали до и непосредственно после каждой процедуры.

Исходные уровни сывороточных цитокинов были подвержены значительным индивидуальным колебаниям. В большинстве случаев (12 больных) концентрации ИЛ-1, ФНО- α соответствовали нормальным значениям или незначительно их превышали,

что можно объяснить тем, что исследования проводились на поздних сроках сепсиса. Отмечалось существенное (в 2-4 р.) повышение концентраций сывороточного ИЛ-6, а также рр ИЛ-1,6,ФНО- α , что также типично для поздней фазы системного воспаления. Уровень неоптерина многократно (в 5-10 раз) превышал нормальные значения.

Статистически достоверных различий в концентрациях цитокинов, растворимых рецепторов цитокинов и неоптерина до и после процедур экстракорпоральной детоксикации не получено. Отмечена тенденция к снижению уровня неоптерина и нарастанию концентрации ррИЛ-6.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Экстракорпоральные методы детоксикации неоднозначно влияют на продукцию провоспалительных цитокинов, что может быть связано с индивидуальными особенностями иммунной системы и фазой системного воспалительного ответа. Для выявления статистически значимых тенденций необходимы исследования на более крупных выборках и более однородных группах больных.

***

1. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной терапии //СПб: Диалект, 2006. – 304 с.
2. Кулабухов В.В., Чижов А.Г., Кудрявцев А.Н. Селективная липополисахаридная гемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии граммотрицательного сепсиса // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2010. – Т.3, №12. – С.60-66.
3. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса // Общая реаниматол. – 2009. – Т.У, №6. – С.83-87.
4. Bellomo R., Baldwin I., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapy for sepsis and systemic inflammation: its biological rationale //Contrib. Nephrol. – 2001. - V.132. - P.367-374.
5. Ben-Baruch A., Michiel D., Oppenheim J. Signals and receptors involved in recruitment of inflammatory cells // J. Biol. Chem. – 1995. – V.270. – P.11703-11706.
6. Dominic A., Stange J., Pfensing C., Borufka L., Eggert M. Reduction of elevated cytokine levels in acute/acute – on –chronic liver failure using super-large pore albumin dialysis treatment: an in vitro study // Ther. Apher Dial. – 2014. – V.18(4). – P.347-352.
7. Harm S., Falkenhagen D., Hartmann J. Endotoxin adsorbents in extracorporeal blood purification: do they fulfill expectations? // Int. J. Artif. Organs. – 2014. – V.37(3). – P.222-232.
8. Hazzard I., Jones S., Quinn T. Coupled plasma haemofiltration in severe sepsis: systematic review and meta-analysis // J.R.Army Med. Corps. – 2015. – V.161 (Suppl.1). – P.17-22.
9. Mao H.J., Yu S., Yu X.B., Zhang L., Xu X.R., Wang X.Y., Xing C.Y. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome // Int. J., Artif. Organs. – 2009. – V.32(1). – P.31-38.
10. Peng Z., Singbartl K., Simon P., Rimmelé T., Bishop J., Clermont G., Kellum J.A. Blood purification in sepsis: a new paradigm // Contrib. Nephrol. – 2010. – V.165. – P.322-328.