

В.В. Кирковский<sup>1</sup>, В.Н. Гапанович<sup>2</sup>, Д.С. Третьяк<sup>3</sup>, А.В. Старостин<sup>1</sup>,  
А.И. Добриянец<sup>3</sup>, С.В. Андреев<sup>2</sup>, Н.И. Мельнова<sup>2</sup>

## АНТИЛИПОПОЛИСАХАРИДНЫЙ ГЕМОСОРБЕНТ НА ОСНОВЕ СШИТОГО ПОЛИМИКСИНА *Сообщение № 3*

*Характер лечебного действия антилипополисахаридного гемосорбента «липосорб» у пациентов с инфекционно-токсическим шоком различного генеза*

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
РНПЦ Тиг/ УП «ЛОТИОС»<sup>2</sup>, УЗ «432 Главный военный клинический медицинский центр»<sup>3</sup>

---

*Настоящее сообщение посвящено исследованию характера лечебного действия анти-ЛПС гемосорбента «ЛИПОСОРБ».*

**Ключевые слова:** полимиксин В/ колистин, сорбция, анти- ЛПС гемосорбент, эндотоксин, инфекционно-токсический шок, сепсис.

**V.V. Kirkovsky, V.N. Gapanovich, D.S. Tretiak, A.V. Starostin, A.I. Dobriyanets, S.V. Andreev, N.I. Melnova**

### **THE CHARACTER OF THE THERAPEUTIC ACTION OF ANTILIPOPOLYSACCHARIDE HAEMOSORBENT «LIPOSORB» IN PATIENTS WITH INFECTIOUS-TOXIC SHOCK OF VARIOUS ORIGINS**

*This present report is devote to the investigation of the character of the therapeutice action of anti-LPS haemosorbent «LIPOSORB»*

**Key words:** *polymyxin B/ kolystin, sorbtion, anti- LPS haemosorbent, endotoxin, infectious-toxic shock, sepsis.*

---

Ключевым фактором в патогенезе септических состояний считается эндотоксин или липополисахарид (ЛПС), выделяющийся из стенок грамотрицательных бактерий при их разрушении, причем выраженность эндотоксемии коррелирует с тяжестью и прогрессированием грамнегативного сепсиса [3, 5, 8].

Принимая во внимание тот факт, что лекарственная терапия сепсиса, не говоря уже об эндотоксиновом шоке, не достаточно эффективна, в последнее время активно обсуждается возможность включения в нее экстракорпоральных методов детоксикации организма, которые позволяют извлекать из крови избыточное количество патологических субстанций, во многом определяющих течение и исход заболевания. Однако практическая реализация данных методов достаточно сложна, так как требует синтеза специфических лигандов к ЛПС и носителей для их ковалентной иммобилизации, способных работать в системах экстракорпоральной детоксикации, а также

выдерживать стерилизацию и не изменять при этом свою активность [2-11].

В связи с этим, коллективом исследователей под руководством: проф. Гапановича В.Н. (РНПЦ Тиг/ УП «ЛОТИОС»), проф. Кирковского В.В. (БГМУ) и проф. Голубовича В.П. (ИБОХ НАН Беларуси) был разработан ЛПС эндотоксин-связывающий гемосорбент на основе гемосовместимого полиакриламидного гидрогеля с ковалентно сшитым полимиксином В/ колистином, включенных в оригинальный массообменный модуль [3].

Всесторонняя экспериментальная оценка разработанного антилипополисахаридного гемосорбента (анти-ЛПС гемосорбент) показала, что при перфузии через него крови не происходит уменьшения количества форменных элементов крови, гемоглобина, достоверных изменений со стороны основных показателей перекисного окисления липидов, свертывающей системы крови, а также агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов [3].

Кроме того было установлено, что анти-ЛПС гемосорбент в режиме реальной гемосорбции на животных обладает удовлетворительной сорбционной емкостью относительно эндотоксина *E.coli*, что проявлялось в купировании развития симптоматики эндотоксического шока и выраженных гемодинамических нарушений после введения кроликам тест-дозы эндотоксина, предварительно обработанного гемосорбентом [4].

Хорошие гемосовместимость и биоспецифичность анти-ЛПС гемосорбента позволили предположить его потенциально высокие возможности для целевого клинического применения в ситуациях, сопровождающихся развитием эндотоксического шока.

**Цель исследования:** Изучить характер лечебного действия нового отечественного биоспецифического гидрогелевого полимиксин-пришитого анти-липополисахаридного гемосорбента у пациентов с инфекционно-токсическим шоком различного генеза.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 29 человек: 15 мужчин и 14 женщин. Инфекционно-токсический шок (ИТШ) развился у 16 пациентов на почве разлитого гнойного перитонита, у 7 – в результате внебольничной пневмонии, у 3 рожениц – на почве эндометрита и у 3 пациентов – в послеоперационном периоде на почве нагноившегося гемоперитонеума. Всем пациентам проводилась терапия согласно современным требованиям на базе отделения интенсивной терапии, в том числе осуществлялась инфузия лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса и ударного объема. В среднем в группе: дофамин («Дарница», Украина) назначался в дозе  $10 \pm 4,2$  мг/кг/мин; Levanor® (POLFA.S.A, Польша) –  $20,6 \pm 8,4$  мкг/мин, до стабилизации артериального давления на минимально возможном уровне; коргликон («Галичфарм», Украина) – 0,5-1 мл 0,06% раствора. Процедура гемосорбции (ГС) проводилась на полифункциональной системе для гемо-плазмасорбции и почечной заместительной терапии «CRRT MULTIFILTRAT» (Frisenius Medical Care, Германия) с применением контура «AV-SET Multifiltrate» (Frisenius Medical Care, Германия), с использованием биоспецифического анти-ЛПС гемосорбента «ЛИПОСОРБ» (ОДО «Фармавит», Беларусь). Для гепаринизации пациента использовался раствор гепарина РУП «Белмедпрепараты», 20-50 тысяч единиц за сеанс. Скорость перфузии крови через массообменный модуль в среднем в группе составляла  $60 \pm 10$  мл/мин, время манипуляции –  $90 \pm 12$  минут. Объем перфузии крови за одну ГС –  $5400 \pm 120$  мл.

До начала комплексной терапии с применением биоспецифического анти-ЛПС гемосорбента, а также до и после ГС определяли следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД; систолическое, диастолическое, среднее), количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, формулу крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), активное частичное тромбиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО). Одновременно с этим изучали уровень общего белка, альбумина, фибриногена, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, биохимические показатели. Общий анализ крови, был определен на оборудовании (Coulter® AC® Tdiff™ Analyzer, Beckman, США) [14]. Оценка гемостаза проведена на коагулологическом ана-

лизаторе «ACL 7000» (Instrumentation Laboratory, США) [14].

**Результаты исследования.** Несмотря на выполненные хирургические вмешательства по устранению, санации и дренированию гнойно-септических очагов и проводимую медикаментозную терапию, к началу применения биоспецифического анти-ЛПС гемосорбента состояние пациентов оценивалось как крайне тяжелое. Более того, в послеоперационном периоде у хирургических и акушерско-гинекологических больных грубые функционально-метаболические нарушения продолжали быстро нарастать, с превалированием расстройств со стороны макро- и микрогемодинамики, формируя клиническую картину острой циркуляторной недостаточности и признаков генерализованного инфекционного процесса. Данный симптомокомплекс традиционно описывается как ИТШ. У всех пациентов отмечалась бледность и влажность кожных покровов, акроцианоз. Это состояние также сопровождалось гектическим или ремиттирующим типом температурной реакции. После выраженной гипертермии наступало снижение температуры тела, с критическим падением до субнормальных значений и обильным потоотделением. Нередко появлялись геморрагии на коже и слизистых оболочках. Подавляющее число пациентов находилось в состоянии эйфории, неадекватно оценивали окружающую обстановку, а также свое состояние. У 79,3% пациентов нервно-психический статус характеризовался заторможенностью, дезориентацией и потерей интереса к окружающей обстановке. У всех пациентов этой подгруппы регистрировалась выраженная гипотензия: АД систолическое в среднем составило:  $90 \pm 4,2$  мм рт.ст., АД среднее –  $70 \pm 1,0$  мм рт.ст., сердечный индекс –  $< 3,5 \pm 5,1$  л/мин/м<sup>2</sup>. Резкая гипотензивная реакция сопровождалась тахикардией, которая колебалась в достаточно широком диапазоне от – 110 до 150 ударов в минуту; в среднем в группе этот показатель составил  $124 \pm 16$  ударов в минуту.

В подгруппе пациентов с внебольничной пневмонией рентгенологически отмечали «облаковидные инфильтраты», пониженную прозрачность легочного рисунка, «мозаичные тени». Прогрессирующая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся резким снижением сатурации гемоглобина ( $< 70\%$ ), приводила к необходимости перевода больных на искусственную вентиляцию легких.

У пациентов с разлитым гнойным перитонитом отмечались явления выраженного динамического илеуса, что характеризовалось обильным отделяемым по зонду застойного желудочного содержимого, метеоризмом и отсутствием перистальтики. Прогрессировала острая почечная недостаточность, выражающаяся в постоянном снижении почасового диуреза, нарастании гиперкалиемии и азотемии. Фактически у всех пациентов отмечалась коагулопатия, при которой АЧТВ составлял  $> 60$  с или МНО  $> 1,5$ . Из крови в 40% случаев выявлялся *Acinetobacter* spp., в 60% случаев – *Pseudomonas aeruginosa*, у части пациентов отмечалось сочетание нескольких видов микроорганизмов.

Как показали исследования, проведение перфузии крови через массообменный модуль с ковалентно пришитым анти-ЛПС гемосорбентом со скоростью  $60 \pm 10$  мл/минут способствовало улучшению тканевой перфузии, что характеризовалось уменьшением выраженности цианоза кожных покровов. Наряду с этим, в постсорбционном периоде у большинства пациентов уже после однократ-

но проведенной ГС отмечалось уменьшение частоты и выраженности озноба, у части проявлялось сознание, что сочеталось с заметным улучшением самочувствия. Существенным показателем положительного эффекта от гемосорбции было повышение общего периферического сосудистого сопротивления, что приводило к достоверному повышению максимального и, что особенно важно, минимального артериального давления – с  $109 \pm 1,0$  мм рт.ст. и  $66 \pm 1,3$  мм рт.ст., до  $120 \pm 1,3$  мм рт.ст. и  $70 \pm 0,4$  мм рт.ст., соответственно (табл. 1). Следует отметить, что в постсорбционном периоде практически у всех пациентов отмечено повторное транзиторное уменьшение минимального артериального давления на следующие сутки. Позитивные изменения гемодинамической ситуации были основанием для снижения дозировки лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса и ударного объема. Наряду с этим в процессе гемоперфузии практически у всех пациентов этой группы отмечено постепенное уменьшение выраженности тахикардии: как следует из данных таблицы 1, к концу ГС регистрировалось достоверное уменьшение ЧСС – с  $104,8 \pm 12,1$  ударов в минуту до  $85,2 \pm 6,5$  ударов в минуту. Со стороны дыхательной системы, проведение ГС на анти-ЛПС гемосорбенте обеспечивало снижение уровня дыхательной недостаточности. Рентгенологическая картина в межсорбционном интервале характеризовалась повышением прозрачности и снижением тяжести легочной ткани, повышением сатурации гемоглобина до 98%. Проведение повторных гемосорбций позволило перевести пациентов на вспомогательный режим вентиляции легких с последующим отлучением от ИВЛ (83% случаев).

Клинический эффект от ГС на антилиполисахаридном гемосорбенте «ЛИПОСОРБ» проявлялся также в виде достоверного увеличения почасового диуреза – с  $25 \pm 10$  мл/ч до  $45 \pm 10$  мл/ч. Уже во время проведения сеанса гемосорбции появлялась или активизировалась перистальтическая активность кишечника, уменьшалась выраженность метеоризма.

В наблюдаемые сроки исследования не происходило достоверно значимых изменений количества эритроцитов, тогда как количество лейкоцитов статистически достовер-

**Таблица 1. Динамика изменений клинических показателей до- и после ГС на биоспецифическом анти-ЛПС гемосорбенте в группе пациентов с клиникой инфекционно-токсического шока, развившегося на почве гнойно-септических процессов различного генеза**

Исследуемый показатель	До гемосорбции	После гемосорбции
Клинические показатели		
ЧСС, уд. в минуту	$104,8 \pm 2,1$	$85,2 \pm 1,5$
САД (макс.), мм рт.ст.	$109,1 \pm 1,0$	$120,9 \pm 1,3^*$
ДАД (мин.), мм рт.ст.	$66,0 \pm 1,3$	$70,4 \pm 0,4^*$
АД (ср.), мм рт.ст.	$85,5 \pm 1,5$	$95,6 \pm 1,5^*$
Температура, $t^{\circ}\text{C}$	$37,5 \pm 1,2$	$37,2 \pm 1,4$
Почасовой диурез, мл/ч	$25 \pm 10$	$45 \pm 10^*$
Эритроциты, $\times 10^{12}$	$3,4 \pm 1,8$	$3,2 \pm 1,0$
Лейкоциты, $\times 10^9$	$12,5 \pm 1,8$	$9,0 \pm 1,4^*$
Тромбоциты, $\times 10^9$	$2,3 \pm 0,1$	$2,4 \pm 1,5$
СОЭ, мм/ч	$32,0 \pm 1,1$	$33,0 \pm 1,0$

Примечание: \* – статистическая достоверность отличий по отношению к досорбционным данным при уровне значимости  $P < 0,05$

но снижалось и эта направленность сохранялась до окончания исследования (табл. 1). Количество тромбоцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) достоверно не изменялись на протяжении всего исследования.

Уровень МНО увеличился в 1,5 раза (табл. 2), что свидетельствовало о повышении свертываемости крови по сравнению с исходными данными, уровень АЧТВ претерпел незначительные изменения.

Согласно полученным данным, сравнительное изучение биохимических параметров до- и после гемосорбции на разработанном анти-ЛПС гемосорбенте «ЛИПОСОРБ» не выявило достоверных изменений со стороны белковых фракций крови. Тем не менее, в постсорбционном периоде отмечено недостоверное повышение уровня альбумина, и такое же снижение уровней фибриногена и мочевины плазмы крови. Отдельно стоит отметить значительное (более, чем в 2,5 раза) снижение концентрации креатинина плазмы крови. Наряду с вышеперечисленным, происходило снижение уровня сывороточного калия, а также активности трансаминаз.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что применение разработанного анти-ЛПС гемосорбента у пациентов с гнойно-септической патологией, осложненной проявлениями ИТШ, приводило к снижению выраженности системных функционально-метаболических нарушений. Также следует отметить, что выраженность регрессии эндотоксикоза у данных больных в каждой конкретной клинической ситуации и даже у одного больного в процессе комплексной терапии значительно отличалась. В отдельных ситуациях уже во время проведения сеанса ГС проявлялось сознание, исчезала тахикардия, восстанавливался пассаж по кишечнику, что сочеталось с заметным улучшением самочувствия больных. В других случаях положительная клиническая динамика была не столь выраженной. В результате исследований было установлено, что наиболее выраженным клинический эффект был у молодых пациентов в тех случаях, когда в процессе операции удавалось достичь радикального устранения источника перитонита, а также адекватной санации брюшной полости и интраинтестинального пространства. При этом наблюдалось стойкое снижение эндогенной интоксикации без тенденции

**Таблица 2. Динамика изменений биохимических и гемостазиологических показателей до- и после гемосорбции на биоспецифическом анти-ЛПС гемосорбенте в группе пациентов с клиникой инфекционно-токсического шока, развившегося на почве гнойно-септических процессов различного генеза**

Исследуемый показатель	До гемосорбции	После гемосорбции
Биохимический анализ крови:		
Общий белок, г/л	$55,6 \pm 1,5$	$57,4 \pm 1,3$
Альбумин, г/л	$29,8 \pm 1,0$	$31,6 \pm 1,5$
Фибриноген, г/л	$4,92 \pm 1,3$	$4,25 \pm 1,0$
Мочевина, ммоль/л	$8,45 \pm 1,3$	$8,24 \pm 1,5$
Креатинин, ммоль/л	$204,9 \pm 8,0$	$119,8 \pm 9,3$
АЛТ, ед./л	$259,4 \pm 6,0$	$169,0 \pm 8,5^*$
АСТ, ед./л	$135,1 \pm 10,0$	$74,8 \pm 11,3^*$
Коагулограмма:		
АЧТВ, с	$40,5 \pm 5,0$	$40,2 \pm 6,3$
МНО	$1,40 \pm 1,6$	$2,33 \pm 1,0$

Примечание: \* – достоверность отличий по отношению к досорбционным данным при уровне значимости  $P < 0,05$



к повторному ее углублению в постсорбционном периоде.

Как показали исследования, 2-х кратное включение в комплексную терапию ИТШ гемосорбции привело к стабилизации функционально-метаболических отклонений у 3 пациентов, что позволило исключить искусственную вентиляцию легких, и в конечном итоге перевести пациентов в общесоматический стационар. У 22 пациентов, несмотря на снижение дозы лекарственных средств, обеспечивающих повышение периферического сосудистого тонуса, грубые нарушения гемодинамики сохранялись, что потребовало многократного применения данного метода (6-8 процедур). У 4 пациентов комплексная терапия по предложенной схеме не дала заметного эффекта, и они умерли при явлении нарастания полиорганной недостаточности.

Таким образом, многократное включение в комплексную терапию пациентов с инфекционно-токсическим шоком различного генеза гемосорбции на анти-ЛПС гемосорбенте «ЛИПОСОРБ», с учетом особенностей течения патологического процесса, является безопасной и эффективной медицинской технологией и приводит у большинства пациентов к стабилизации гемодинамической ситуации, а также уменьшению выраженности функционально-метаболических нарушений со стороны жизненно важных систем поддержания гомеостаза. Недостаточная эффективность этой методики может быть обусловлена поздним началом комплексной терапии на фоне уже развившейся полиорганной недостаточности, характеризующейся наличием несовместимых с жизнью необратимых дистрофических изменений в органах-мишенях.

### Литература

1. Ватазин, А.В. Селективная адсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе // М., И.В. Балабанов, 2011. С.16-49.
2. Введенский, Д.В. Клиническая эффективность биоспецифического гемосорбента «Липосорб» / Д.В. Введенский, В.В. Кирковский, В.П. Голубович, В.Н. Гапанович, А.В. Старостин, Д.А. Макаревич // Вестник

Российской академии медицинских наук. 2009. № 10. С. 40-43.

3. Гапанович, В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Куцук О.Н., Старостин А.В., Мельнова Н.И., Андреев С.В. / Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 1 // Военная медицина. 2012. № 3. С. 98-99.

4. Гапанович, В.Н., Кирковский В.В., Третьяк Д.С., Голубович В.П., Куцук О.Н., Старостин А.В., Мельнова Н.И., Андреев С.В. / Антилипополисахаридный гемосорбент на основе сшитого полимиксина. Сообщение 2 // Военная медицина. 2013. № 2. // В печати.

5. Голубович, В.П., Гапанович В.Н., Поликарпова В.И., Мартинович В.П. Структурные аспекты взаимодействия полимиксина В с липополисахаридами. / Тезисы. Доклад X Белорусского общества физиологов. Минск, 3-4 сентября 2001 г. – Минск: Бизнесофсет, 2001. С. 38-39.

6. Кирковский, В.В. Физико-химические методы коррекции гомеостаза // М., «Русский врач». 2012. С.168-171.

7. Мешков, В.М. Кишечный эндотоксин в регуляции активности системы гемостаза и патогенезе ДВС- синдрома / В.М. Мешков, И.А. Аниховская, М.М. Яковлев, М.Ю. Яковлева // Физиология человека. 2005. № 6. с.104-108.

8. Садчиков, Д.В. Влияние вида токсина на характер нарушений центральной гемодинамики при септическом шоке / Д.В. Садчиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1985. № 6. С. 19-23.

9. Яковлев, М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIRS – полиорганная недостаточность как звенья одной цепи / М.Ю. Яковлев // Бюлл. ВНЦ РАМН. 2005. №1. С. 15-18.

10. Яковлев, М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. 2003. № 4. С. 154-164.

11. Яковлев, М. Ю. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия / М.Ю. Яковлев, Н.К. Пермяков, В.Г. Лиходед и соавт. // Архив патологии. 1996. №2. С. 41-46.

12. Rachoïn, J.S., Foster D., Dellinger R.P. Endotoxin removal: how far from evidence? From EUPHAS to EUPHRATES // Contrib. Nephrol. 2010/ Vol/ 167/ P/ 111-118.

13. Kirkovsky, V.V., Vvedensky D.V. Advances and problems of biospecific hemisorption. // Biodefence. Advanced and methods for health protection. 2009. Springer., p.279-288.

14. Электронный справочник медицинского оборудования-2011.

Поступила 19.03.2013 г.