

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ СОРБЦИИ ЭНДОТОКСИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Россия

В настоящее время аллотрансплантация почки (АТП) получила широкое распространение. Во многом благодаря тому, что помимо наилучшего качества жизни и медицинской реабилитации достигается и наибольшая выживаемость пациентов с хронической почечной недостаточностью по сравнению с другими видами заместительной почечной терапии.

Известно, что в ряде случаев развитие инфекционного процесса осложняется нарушением функции почек. В основе почечного повреждения лежит комплекс неспецифических патологических процессов эндогенной и экзогенной природы. При этом нарушение функции трансплантата можно рассматривать как частный случай инфекционной (септической) нефропатии.

При этом часть исследователей не отмечают связи инфекции и нарушения функции почечного аллотрансплантата (ПАТ), а также частотой острых отторжений и выраженности хронической трансплантационной нефропатии. Так, по мнению ряда авторов, острый пиелонефрит не ухудшает функцию ПАТ в долгосрочной перспективе, не имеет значимого влияния на клиренс креатинина, не влияет на 5-летнюю выживаемость реципиентов. Проведенный некоторыми исследователями анализ не подтвердил концепцию, что инфекции после АТП играют важную роль в инициировании острого или хронического отторжения.

В то же время существует немалое количество исследований, в которых установлено, что инфекции различной локализации способны значительно ухудшать функцию ПАТ в долгосрочной перспективе или непосредственно при развитии инфекционного процесса, а также инициировать острое отторжение, повышать активность хронического отторжения и ухудшать долгосрочный прогноз выживаемости ПАТ и реципиентов.

Одним из главных факторов, инициирующих системную воспалительную реакцию при грамотрицательном сепсисе, является эндотоксин — облигатный липополисахарид бактериальной стенки грамотрицательных бактерий, один из самых сильных экзогенных пирогенов, открытый Richard Pfeiffer в 1892 году.

Применение неселективных методов афереза у реципиентов ПАТ сопряжено со сложностью поддержания терапевтической концентрации компонентов иммуносупрессии в крови, что крайне актуально на всех этапах послеоперационного периода. Высокоселективная сорбция оказывает *избирательное* действие только на конкретные субстанции — основные медиаторы системного воспалительного ответа при сепсисе, что может повысить выживаемость больных.

Сорбенты, предназначенные для селективного удаления эндотоксина, — «Toramuxin» и «LPS Adsorber» — обладают всеми необходимыми свойствами для проведения эффективного и безопасного лечения сепсиса: высокие адсорбционная способность и темп сорбции, структурная стабильность, совместимость с кровью (отсутствие механического и химического повреждения крови).

В крупном исследовании EUPHAS, посвященном исследованию эффективности раннего применения селективной адсорбции эндотоксина (СЭ) при сепсисе установлено, что после процедур значительно увеличилось среднее артериальное давление, снижалась потребность в вазопрессорах. Показатель $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ через 72 часа после процедуры увеличился не значительно. Общая динамика состояния была положительной, что отразилось на выраженном снижении количества баллов по шкале SOFA. В группе сравнения, где СЭ не применялась, показатели были статистически значимо хуже. Летальность на 28 сутки составила 32 % при применении СЭ и 53 % в группе сравнения. Однако методология исследования EUPHAS была подвергнута критике. Последующие промежуточные результаты исследования EUPHRATES и EUPHAS II, а также другие исследования подтверждают высокую эффективность СЭ.

Проведенное исследование — практически единственное исследование, посвященное изучению влияния сорбции эндотоксина на функцию трансплантата у больных с бактериальными инфекционными осложнениями после пересадки почки.

Цель исследования: оценить эффективность раннего применения сорбции эндотоксина при сепсисе у больных после трансплантации почки.

Показаниями для проведения сорбции эндотоксина считали гнойно-септические осложнения, вызванные грамотрицательной или смешанной микрофлорой.

Процедуры проводили на аппарате «Hygieia ultima» фирмы «Kimal» (Англия) с применением картриджей для экстракорпоральной гемоперфузии «Toramuxin PMX-20R» компании «Toray Industries, Inc.» (Япония) или LPS Adsorber компании «Altco medical AB» (Швеция). В качестве сосудистого доступа использовали трех- или двухпросветный диализный катетер «Arrow

International» (США) или пунктировали артериовенозную фистулу. В качестве антикоагулянта использовали гепарин, дозу которого подбирали индивидуально.

Скорость кровотока поддерживали на уровне 80–120 мл/мин, время перфузии — 120 минут, интервал — 24 часа.

Мы сопоставили результаты лечения основной группы, численностью 30 человек, с ретроспективной группой сравнения, численностью 60 человек. У всех больных основной группы мы применили селективную сорбцию эндотоксина на колонках Toxaymumim и LPS Adsorber.

Септические состояния встречались как в течение первого месяца после трансплантации (они, как правило, были связаны с хирургическими или урологическими осложнениями), так и в отдаленном сроке послеоперационного периода — до 8 лет после операции.

У большинства больных была диагностирована бактериальная или смешанная пневмония, как правильно двухсторонняя. Несколько реже встречался острый пиелонефрит трансплантата, в ряде случаев — с формированием апостем. Значительно реже у пациентов причиной сепсиса были неспецифические хирургические заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также послеоперационной раны и ложа трансплантата. У больных обеих групп была подтвержденная грамотрицательная или смешанная бактериальная инфекция. Причем характер флоры имел тесную связь с локализацией первичного очага. Самыми часто встречаемыми бактериями были грамотрицательные энтеробактерии: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* Грамположительные кокки — энтерококки и стафилококки — обнаружены примерно в четверти посевов и находились в различных ассоциациях с грамотрицательными бактериями. Недифференцированные неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Acinetobacter* и синегнойная палочка обнаружены в 15 % посевов. Следует отметить, что вследствие большого «стажа» применения антибиотиков у больных на дотрансплантационном этапе, а также частого назначения антибиотиков группы резерва у больных на фоне комплексной иммуносупрессии, обнаруженная флора имела высокую степень резистентности к применяемым антибиотикам, что значительно осложняло лечение сепсиса.

У всех больных применялся стандартный трехкомпонентный протокол иммуносупрессии. Летальность оценивали на 28-е сутки.

Для оценки различия в динамике клинических и биохимических показателей мы применили дисперсионный анализ с повторными измерениями. При анализе различий качественных признаков (в том числе при анализе различий в летальности) использовались критерий χ^2 , точный критерий Фишера, а также определяли отношение рисков. Для анализа выживаемости пациентов применялся метод Каплан–Мейера. Статистическая значимость различий кривых выживаемости оценивались с помощью критериев Log rank и Breslow. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Статистические расчеты проводились в программе SPSS v. 17.

У большинства пациентов клиническая манифестация сепсиса наступила вне стационара, и больные поступали не на первый день болезни. Как правило, у пациентов обеих групп был значительно снижен диурез. На фоне проводимой

терапии отмечено повышение суточного диуреза, главным образом, как мы полагаем, в результате адекватной инфузионной терапии. При этом динамика диуреза у больных основной группы была несколько более физиологична. У ряда больных группы сравнения отмечены эпизоды полиурии, потребовавшие введения дополнительных объемов жидкости. Различия между группами не достигли необходимого уровня статистической значимости — $p = 0,092$.

Азотовыделительная функция трансплантата пострадала в большей степени, чем водовыделительная. У подавляющего большинства больных отмечен выраженный рост концентрации креатинина. На фоне проводимой терапии у больных обеих групп отмечено его постепенное снижение. При этом у больных основной группы отмечена более выраженная тенденция к нормализации азотемии после первых-вторых суток лечения, когда проводились сеансы сорбции эндотоксина. Таким образом, в основной группе снижение концентрации креатинина было более резким и выраженным и значимо отличалось от больных группы сравнения, у которых сорбция эндотоксина не проводилась. При этом различия между группами были статистически значимы — $p < 0,001$.

Мы также оценили динамику скорости клубочковой фильтрации. Один из самых доступных и наглядных способов оценки функциональной состоятельности почечного трансплантата является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Как правило, реципиенты почечного трансплантата имеют скорость клубочковой фильтрации значительно ниже здоровых людей. На фоне сепсиса происходит еще большее снижение СКФ. Так, с первых суток лечения динамика СКФ в обеих группах была разнонаправленной: в основной группе отмечен рост скорости клубочковой фильтрации, а в группе сравнения продолжилось ее снижение вплоть до третьих суток. Со вторых суток лечения различия между группами стали статистически значимыми, и значимость различий сохранялась во время всего оставшегося анализируемого периода лечения. Так у больных обеих групп отмечено выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации, причем исходных значимых различий не отмечено. При этом в целом различия в динамики между группами были статистически высоко значимы — $p < 0,001$.

Известно, что при развитии выраженного инфекционного процесса, происходит нарушение внутриорганной гемодинамики: выраженной вазоконстрикции междольковых артерий с последующей редукцией корково-мозгового кровотока, что приводит к ишемическому повреждению канальцевого эпителия. Это находит отражение в высоком индексе резистивности на исходном этапе лечения. У большинства больных основной группы выявлено снижение как систолического, так и диастолического кровотоков, а также неравномерность микроциркуляции в органе. В течение первых 3–4 дней лечения происходило выраженное и статистически значимое снижение индексов резистивности. В остальном периоде индекс резистивности значимо не менялся, однако имел тенденцию к дальнейшему снижению. Тем не менее, дисперсионный анализ с повторными измерениями показал, что общая динамика была статистически значима — $p = 0,002$. К сожалению, у большинства больных группы сравнения доплеровское исследование трансплантата проводилось не системно, что не позволяет грамотно оценить различия в экоструктуре и микроциркуляции трансплантата с группой сравнения.

Анализируя эффективность применения сорбции эндотоксина нельзя не сказать о влиянии этой процедуры на летальность. В сравниваемых группах различия в летальности не достигли необходимого уровня статистической значимости ($p = 0,056$), что, вероятно, можно объяснить недостаточной мощностью исследования вследствие относительно малой выборки. Однако при анализе выживаемости, то есть с учетом фактора времени, различия между группами были статистически значимы. С пятых суток наблюдалась лучшая выживаемость пациентов в основной группе, и эти значимые различия сохранялись в течение всего оставшегося анализируемого периода. Не смотря на статистическую спорность полученных результатов, мы склонны рассматривать выявленные различия как клинически значимые.

При этом в отличие от общей популяции больных с сепсисом, у реципиентов почечного трансплантата снижение летальности при применении сорбции эндотоксина происходит лишь в том случае, когда она была применена до развития полиорганной недостаточности. Все больные обеих групп, у которых развилась полиорганная недостаточность, умерли, т. е. селективная сорбция не уменьшила летальность в случае развития полиорганной недостаточности. Однако в основной группе отмечено статистически значимо меньшее количество больных, у которых отмечалось прогрессирование сепсиса с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности (χ^2 test $p = 0,047$) при том, что исходные различия в тяжести состояния больных отсутствовали. Таким образом, селективная сорбция эндотоксина, за счет непосредственного удаления основного начального фактора патогенеза грамотрицательного сепсиса, препятствует прогрессированию системной воспалительной реакции с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности. Селективная сорбция снижает риск развития полиорганной недостаточности практически в 2 раза — отношение рисков 0,522 (95%-ный доверительный интервал: 0,315; 0,864).

Как мы установили, развитие системной воспалительной реакции, инициированной бактериальной инфекцией, негативно сказывается на функции трансплантата. Это отражается в снижении диуреза, скорости клубочковой фильтрации, росте концентрации креатинина, нарушении микроциркуляции. При этом раннее применение сорбции эндотоксина способно значительно улучшить функцию трансплантата. Также сорбция эндотоксина повышает выживаемость больных, главным образом, как мы полагаем, за счет предотвращения прогрессирования системной воспалительной реакции с последующим формированием полиорганной недостаточности. Тем не менее, сорбция эндотоксина является патогенетически обоснованной и эффективной процедурой, которая может значительно улучшить результаты трансплантации почки.