

DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.1.108-110

УДК: 616.94-099-08-039.35-085.38.246.9 (043.3)

© Самуйлов А.А., Заварзин А.Ю., 2020

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА

А.А. САМУЙЛОВ<sup>1,а</sup>, А.Ю. ЗАВАРЗИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ "ГВКГ им. Н.Н. Бурденко", 105094, Москва, Россия

**Резюме:** Сепсис и септический шок являются основными причинами дисфункции многих органов и смерти в отделении интенсивной терапии. Патогенез сепсиса сложен и состоит из сети взаимосвязанных путей. По этим причинам иммуномодулирующая стратегия должна восстанавливать иммунологическую стабильность, а не ингибировать или стимулировать тот или иной компонент этой сложной сети. Следовательно, направленность иммуномодулирующей терапии при сепсисе должна быть направлена на неспецифические методы воздействия на весь воспалительный ответ без его подавления.

За последние несколько десятилетий произошли огромные изменения в подходе к выбору методов молекулярной трансфузиологии у больных, находящихся в критическом состоянии. В настоящем исследовании поводится аналитический обзор современной литературы, посвященной проблеме экстракорпоральной детоксикации в интенсивной терапии тяжелого сепсиса. Показано, что проведение экстракорпоральной детоксикации при сепсисе, с позиции доказательной медицины – эффективное направление в лечении тяжелого сепсиса.

**Ключевые слова:** экстракорпоральная детоксикация, интенсивная терапия, сепсис.

## EXTRACORPORAL DETOXICATION IN INTENSIVE THERAPY OF SEVERE SEPSIS

A.A. SAMUILOV<sup>1,а</sup>, A.Y. ZAVARZIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, 105094, Moscow, RUSSIA

**Abstract:** Sepsis and septic shock are the main causes of system dysfunction in many organs and death in the intensive care unit. The pathogenesis of sepsis is complex and consists of a network of interconnected pathways. For these reasons, an immunomodulatory strategy should restore immunological stability, and not inhibit or stimulate one or another component of this complex network. Therefore, the focus of immunomodulatory therapy in sepsis should be directed to non-specific methods of influencing the entire inflammatory response without suppressing it. Over the past few decades huge changes have occurred in the approach to the choice of methods of molecular transfusiology in critically ill patients.

This study provides an analytical review of current literature on the issue of extracorporeal detoxification in intensive care for severe sepsis. It has been shown that extracorporeal detoxification in sepsis, from the perspective of evidence-based medicine, is an effective direction in the treatment of severe sepsis.

**Key words:** extracorporeal detoxification, intensive care, sepsis.

Сепсис—тяжелое заболевание, которое характеризуется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегуляцией ответа макроорганизма на инфекцию [1]. Сепсис является десятой по значимости причиной смерти в промышленно развитых странах, и на его долю приходится каждый пятый случай госпитализации в отделение интенсивной терапии, что влечет за собой огромные расходы для системы здравоохранения. Лечение тяжелого сепсиса и септического шока является трудной задачей из-за сложности синдрома сепсиса и часто неясных симптомов у пациентов [3].

В 2013 году Деллингер и др. [5] опубликовали итерацию клинических руководств по ведению тяжелого сепсиса и септического шока. Обычные методы лечения включают антибиотики для лечения инфекции, жидкости и лекарства для поддержания

артериального давления и стабилизации кровообращения, а также продукты крови для устранения любых проблем со свертыванием. При антибиотикотерапии выживание пациентов в значительной степени зависит от успешного лечения инфекции, которая привела к сепсису, включая антибиотики широкого спектра действия. Кроме того, смерть в клинических условиях часто происходит, несмотря на использование антибиотиков, реанимационные мероприятия и интенсивную терапию.

Иммунная дисфункция, вызванная сепсисом, является сложной, стойкой, поражает воспалительную и противовоспалительную системы и может быть связана с отдаленными последствиями сепсиса. Постепенное увеличение числа выживших после сепсиса и септического шока подчеркивает долгосрочные последствия сепсиса, такие как когнитивная

<sup>а</sup> sasha.samuilov@yandex.ru

дисфункция и функциональные нарушения, психическая заболеваемость, снижение качества жизни, связанного со здоровьем, поздняя смертность [4].

В последнее время концептуализация сепсиса сместилась от теории, которая основана на воспалительном ответе, к концепции, которая основана на нерегулируемом иммунном ответе и органной дисфункции. Тяжелобольные пациенты с сепсисом нуждаются в сложном и четко сформулированном терапевтическом подходе, который включает фармакологические стратегии (такие как антибиотикотерапия для контроля источника инфекции, сердечно-сосудистая и респираторная поддержка, лекарственные средства для конкретных органов, коррекция нарушений коагуляции, электролитов, кислотно-щелочного состояния, метаболизма) специальные системы поддержки органов. Все эти вмешательства должны быть интегрированы в глобальную стратегию для поддержки отдельных органов и управления совокупным эффектом перекрестного взаимодействия нескольких органов [5].

Экстракорпоральные методы очистки крови, такие как гемодиализ, успешно использовались в течение нескольких десятилетий для замены почечной функции у критически больных пациентов с почечной недостаточностью [1]. В течение многих лет гемодиализ поддерживал тысячи жизней. Подобный подход использован для сепсиса, когда измененный состав крови представляет собой почву для дисфункции: какой бы компонент ни был в избытке или дефиците по сравнению с его физиологической концентрацией в крови, он может быть удален или исправлен с помощью специального экстракорпорального лечения [2].

Сегодня существует достаточное количество экстракорпоральных методов: гемодиализ, гемофильтрацию, гемоадсорбцию, фильтрацию плазмы, клеточную терапию и комбинации любых из них (прерывистый гемодиализ, медленный низкоэффективный диализ, непрерывная вено-венозная гемофильтрация (CVVH), непрерывная вено-венозная гемодиализация (CVVHDF), адсорбционный диализ с плазменной фильтрацией (PFAD), гемодиализ альбумина, плазмаферез (PF), обмен плазмы (PE) и др.). Эти методы, основанные на диффузионном и / или конвективном переносе растворенных веществ и переносе воды посредством ультрафильтрации через полупроницаемую мембрану, обеспечивают адекватную очистку крови, кислотно-щелочную коррекцию / электролитов и регулирование объема. Большинство цитокинов и медиаторов, которые участвуют в патогенезе сепсиса слишком велики, чтобы их можно было эффективно удалить с помощью обычного гемодиализа или гемофильтрации. В связи с чем в случае сепсиса такие методы дополнительно расширяются использованием гемофильтрации большого объема, адсорбции в сочетании с плазмофильтрацией [7].

Так, например, фильтрационная адсорбция плазмы (CPFA) – система детоксикации, которая объединяет контур адсорбции плазмы с непрерывной заместительной почечной терапией.

Схема состоит из фильтра плазмы, картриджа смолы / адсорбента и гемофильтра. Он отличается от многих других видов экстракорпоральной терапии тем, что верхнюю часть контура можно считать «замкнутым контуром». Таким образом, плазма, отделенная плазменным фильтром, проходит через картридж с адсорбентом, содержащий смолу с высоким сродством ко многим цитокинам, медиаторам и токсинам / ядам. После прохождения картриджа очищенная плазма возвращается пациенту. Вторая часть контура, гемофильтр, может затем использоваться для удаления небольших токсинов, которые не адсорбируются смолой, или для модуляции гематического объема пациента. Адсорбция многих токсинов сильно зависит от фактора, выраженного в виде линейной скорости. Кроме того, плазма не содержит клеток или очень ограниченного количества тромбоцитов, что обеспечивает меньшую потенциальную активацию при контакте со смолой. CPFA была разработана в середине 90-х годов XX века с целью лечения сепсиса для решения проблемы удаления медиаторов воспаления и цитокинов, которые нелегко эффективно удалить обычными экстракорпоральными методами (гемодиализ, гемодиализация, обмен плазмы) [8].

I.K. Herrmann [7] поведена оценка эффекта детоксикации полимиксиновых сорбционных колонн и фильтрационной детоксикации с использованием полиметилметакрилатных мембран при абдоминальном сепсисе у онкологических больных. В результате после завершения сорбционной обработки выявлено статистически значимое снижение гипертермии, лейкоцитоза, нейтрофилии, прокальцитонина. Обнаружена нормализация гемодинамических параметров, повышение индекса оксигенации и снижение баллов по SOFA. Уровни PCT и IL-6 в крови снизились, как было определено через 60 минут после завершения процедуры детоксикации фильтрацией. Автором отмечено, что проводятся разработка и апробация устройства для очистки крови с целью захвата широкого спектра патогенных микроорганизмов и токсинов с помощью магнитных нанобусин. Магниты вытягивают из крови патогены и токсины, связанные с наночастицами, не оставляя микробные токсины в крови и не активируя факторы комплемента или коагуляцию.

В качестве вспомогательной терапии обсуждается эффективное экстракорпоральное удаление бактериальных антигенов, вызывающих сепсис, и их токсинов (BAT) из крови пациентов с сепсисом. Основным компонентом этого подхода является колонка бактериальных поливалентных антител (BPVAC), которая избирательно улавливает широкий спектр патогенов из крови в экстракорпоральном контуре, и детоксицированная кровь возвращается обратно в тело пациента. Авторы считают, что, если тщательное исследование BPVAC окажется положительным, применение BPVAC снизит количество человеческих жертв из-за септических шоков. BPVAC может стать важным адъювантом к обычному лечению для снижения смертности у таких пациентов. Это может установить новый терапевтический протокол в лечении аналогичных системных заболеваний.

ВРВАС в комбинированной терапии может улучшить терапевтическую эффективность традиционных методов лечения и, таким образом, улучшить самочувствие пациентов [9].

Таким образом, несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии сепсиса, достижения в области инструментов гемодинамического мониторинга и лечения, этот клинический синдром остается одной из основных причин заболеваемости и смертности у тяжелобольных пациентов. Экстракорпоральное удаление патогенов из крови является перспективным методом лечения тяжелой формы сепсиса. Если большая часть бактерий может быть удалена из крови таких пациентов до введения антибиотиков, то в крови будет продуцироваться меньше микробных токсинов и будет активировано меньшее системное воспаление. Данный подход к очистке крови при сепсисе кажется логичным, многообещающим и открывает новые перспективы, многие вопросы все еще остаются без ответа, включая время, продолжительность и частоту этих методов лечения в клинических условиях. Тем не менее, на данный момент можно с уверенностью заключить, что эти методы обычно хорошо переносятся и эффективны для очистки «медиаторов» сепсиса, часто улучшая физиологические параметры. Для определения точной роли этих методов в лечении сепсиса необходимы большие многоцентровые исследования, оценивающие их эффективность для улучшения клинических результатов.

#### Список литературы:

1. Бажина Е. С., Никулин А. В., Хорошилов С. Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса // *Общая реаниматология*. 2015. Т. 11. № 5. С. 45-66. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-45-66
2. Хорошилов С. Е., Никулин А. В., Бажина Е. С. Влияние экстракорпоральной детоксикации на тканевую перфузию при септическом шоке // *Анестезиология и реаниматология*. 2015. Том 60. № 5. С. 65-67.
3. Annan D., Bellissant E., Cavaillon J. Septic shock. *Lancet*. 2015, 365 (9453), pp. 63-78. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (04) 17667-8
4. Clark W.R., Ferrari F, La Manna G., Ronco C. Extracorporeal sorbent technologies: basic concepts and clinical application. *Contrib Nephrol*. 2017, 190, pp. 43-57. DOI: 10,1159 / 000468911
5. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Rules for survival in sepsis: international recommendations for the treatment of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2012, 41 (2), pp. 580-637. DOI: 10,1097 / CCM.0b013e31827e83af
6. Derek S., van der poll A., van der poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013, 369 (9), pp. 840-851. DOI: 10,1056 / NEJM-ra1208623
7. Herrmann I. K., Schlegel A. A., Graf R., Stark V. J., Beck-schimmer B. magnetic separation-based blood Purification: a promising new approach to removing pathogenic compounds? *J Nanobiotechnology*. 2015, 13, pp. 49. DOI: 10,1186 / s12951-015-0110-8
8. Ranieri V. M., Brody D., Vincent J. L.: Extracorporeal organ support: from technological tools to a clinical strategy for supporting severe organ failure. *JAMA*. 2017, 318, pp. 1105-1106. DOI: 10,1001 / jama.2017.10108
9. Shahidi Bonjar MR, Shahidi Bonjar L. A prospective treatment for sepsis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015, 9, pp. 2537-2543. DOI: 10.2147/DDDT.S82755

#### References:

1. Bazhina E. S., Nikulin A. V., Khoroshilov S. E. Extracorporeal'nye metody lecheniya abdominal'nogo sepsis. *Obshchaya reanimatologiya*. 2015, T. 11, No. 5, pp. 45-66. (In Russian) DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-45-66
2. Khoroshilov S. E., Nikulin A. V., Bazhina E. S. Vliyanie ekstrakorporeal'noi detoksikatsii na tkanevuyu perfuziyu pri septicheskom shoke. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015, T. 60, No. 5, pp. 65-67. (In Russian)
3. Annan D., Bellissant E., Cavaillon J. Septic shock. *Lancet*. 2015, 365 (9453), pp. 63-78. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (04) 17667-8
4. Clark W.R., Ferrari F, La Manna G., Ronco C. Extracorporeal sorbent technologies: basic concepts and clinical application. *Contrib Nephrol*. 2017, 190, pp. 43-57. DOI: 10,1159 / 000468911
5. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Rules for survival in sepsis: international recommendations for the treatment of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2012, 41 (2), pp. 580-637. DOI: 10,1097 / CCM.0b013e31827e83af
6. Derek S., van der poll A., van der poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013, 369 (9), pp. 840-851. DOI: 10,1056 / NEJM-ra1208623
7. Herrmann I.K., Schlegel A.A., Graf R., Stark V.J., Beck-schimmer B. magnetic separation-based blood Purification: a promising new approach to removing pathogenic compounds? *J Nanobiotechnology*. 2015, 13, p. 49. DOI: 10,1186 / s12951-015-0110-8
8. Ranieri V. M., Brody D., Vincent J. L.: Extracorporeal organ support: from technological tools to a clinical strategy for supporting severe organ failure. *JAMA*. 2017, 318, pp. 1105-1106. DOI: 10,1001 / jama.2017.10108
9. Shahidi Bonjar MR, Shahidi Bonjar L. A prospective treatment for sepsis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015, 9, pp. 2537-2543. DOI: 10.2147/DDDT.S82755

#### Сведения об авторах:

Самуйлов Александр Александрович—врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ "ГВКГ им. Н.Н. Бурденко", 105094, город Москва ул. Госпитальная площадь, д.3, e-mail: sasha.samuilov@yandex.ru

Заварзин Алексей Юрьевич—начальник отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ "ГВКГ им. Н.Н. Бурденко", 105094, город Москва ул. Госпитальная площадь, д.3, кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы.

#### Authors:

Samuilov Aleksandr Aleksandrovich—anesthesiologist-resuscitator of Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, 105094, Moscow, 3 hospitalnaya Ploschad str., e-mail: sasha.samuilov@yandex.ru

Zavarzin Aleksei Yuryevich—head of the Department of anesthesiology and resuscitation of Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, 105094, Moscow, 3 hospitalnaya Ploschad str., candidate of medical Sciences, Lieutenant Colonel of the medical service.