

Современные возможности экстракорпорального лечения сепсиса. Обзор

С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,
Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского»,
г. Москва

Current extracorporeal management in sepsis care: a review

S. E. Khoroshilov, A. V. Nikulin

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Lytkino, Moscow Region; V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow; Russia

Резюме

Статья посвящена различным аспектам экстракорпоральной детоксикации — динамично развивающейся области медицины, которая предполагает активное применение аппаратных технологий. Сфера их приложения постоянно расширяется, что связано с получением новой информации о механизмах развития заболеваний, в том числе сепсиса, совершенствованием технологии производства полупроницаемых мембран, получением новых сорбционных материалов с уникальной структурой сорбционной матрицы и пр. Обсуждаются достижения фундаментальной иммунологии — расшифровка структуры сотен медиаторов воспаления, досконально изучен механизм межклеточной передачи информации при иммунных реакциях.

Ключевые слова: экстракорпоральная детоксикация, сепсис, эндотоксин, гемодиализ, гемофильтрация, гемосорбция.

Summary

The article is devoted to various aspects of extracorporeal detoxification — dynamically developing field of medicine, which involves the active use of hardware technologies. The scope of their application is constantly expanding, what is associated with obtaining new information about the mechanisms of disease development, including sepsis, improvement of production technology of semi-permeable membranes, obtaining new sorption materials with a unique structure of the sorption matrix etc. Discusses the advances in basic immunology — deciphering the structure of hundreds of inflammatory mediators, the mechanism of intercellular information transfer in immune reactions has been thoroughly studied.

Key words: extracorporeal therapy, sepsis, endotoxin removal, hemodialysis, CRRT; hemoadsorption.

Сепсис — понятие мультидисциплинарное. У инфекциониста и реаниматолога, хирурга и патоморфолога смысловое наполнение термина «сепсис» будет различаться. Попытки дать определение сепсису и установить его причину продолжают с древности, и до сих пор отсутствует ясность в вопросах патогенеза и прогнозирования исходов в конкретных клинических ситуациях. Понятие сепсиса по-разному трактуют не только представители различных научных школ, но нередко специалисты, работающие в разных отделениях одного и того же медицинского стационара. Постановка диагноза часто идет методом доминантной аналогии, базирующемся на личном опыте конкретного врача. Отсюда проистекает высокий риск диагностических ошибок.

Попытка унификации понятийного аппарата и введение стартовых протоколов лечения была предпринята на согласительной Международной конференции пульмонологов и специалистов

по интенсивной терапии в августе 1991 года в Нортбруке. В решениях конференции получила отражение согласованная трактовка понятий при системном воспалительном ответе, сепсисе, тяжелом сепсисе, септическом шоке как различных фазах генерализованной формы инфекции. Было согласовано также отношение к бактериемии, как необлигатному критерию сепсиса, и представление о полиорганной недостаточности, характеризующей фазу тяжелого сепсиса. Принятая на согласительной конференции классификация сепсиса делает акцент на его быструю диагностику и незамедлительное принятие лечебной тактики. Алгоритм диагностики регулярно дополняется и пересматривается на очередных согласительных конференциях [1]. Однако повышение специфичности критериев неизбежно сопряжено с промедлением в распознавании сепсиса и затягиванием диагностического поиска, когда время теряется на сложные и не всегда доступные

лабораторные исследования (например, определение прокальцитонина, пресепсина, газового состава крови).

От правильного диагноза — к правильному лечению, в арсенале которого эфферентные методы играют весомую роль

При критических состояниях происходит прорыв естественных гистогематических барьеров, что приводит к контаминации внутренней среды — проникновению чужеродного биологического материала. Проверку на прочность в конце концов не выдерживают забарьерные лимфоидные структуры, в норме выполняющие надзорную функцию: после фазы гиперактивации иммунной системы наступает иммунопаралич, развиваются тяжелые инфекционные осложнения, приводящие к практически необратимой полиорганной недостаточности. В ответ на внедрение чужеродного антигена эффекторы палеоиммунитета выделяют особые регуляторные белки — цитокины. Секретция цитокинов

является первым ответом иммунной системы на внедрение «чужого», который запускает целую серию реакций и преследует несколько целей [2]:

1. расширение зоны клеточной активации палеоиммунитета с вовлечением в сферу защитной реакции других клеток — эпителиальных, дендритных, эндотелиальных и др.;
2. миграция микрофагов из кровотока в очаг воспаления (поли-нуклеарная стадия воспаления по И. И. Мечникову). Микрофаги, или полиморфно-клеточные лейкоциты, являются мобильными клетками, определяют «аварийное» реагирование в ответ на внедрение инфекционного агента. Они высокочувствительны к хемоаттрактантам и быстро потребляются при ликвидации первичного очага — клетки «одноразового использования».
3. дифференциация макрофагов из моноцитов (моноклеарная стадия воспаления по И. И. Мечникову). Макрофаги — менее мобильные, зато долгоживущие клетки «медленного реагирования». Они синтезируют и секретируют нейтральные протеазы: эластазу, коллагеназу, активатор плазминогена, разрушающие внеклеточные коллагеновые и эластиновые волокна соединительной ткани. Макрофаги — главные клетки, участвующие в растворении и удалении из очага воспаления поврежденной соединительной ткани, что необходимо для последующей реконструкции тканей и перехода воспаления в фибробластическую стадию по И. И. Мечникову [3].

Прекращение действия повреждающего агента сопровождается затуханием воспалительного ответа и полным устранением всех последствий воспалительных реакций. Наступает разрешение воспаления, что является благоприятным исходом альтерации. Это означает прекращение образования цитокинов, исчезновение их из зоны повреждения, прекращение миграции лейкоцитов, восстановление сосудистой проницаемости, удаление

жидкости, белков, продуктов распада микробов и собственных клеток, в том числе нейтрофилов и макрофагов. Исчезновение медиаторов обусловлено спонтанной диффузией из очага воспаления и ферментативной инактивацией, причем система инактивации формируется в ходе самого воспаления [4].

Что происходит, когда гибнет большое количество собственных клеток, когда повреждающий стимул оказывается запредельной интенсивности, микробная нагрузка — колоссальной, а генетически запрограммированный ответ иммунитета — избыточным? Синтез цитокинов приобретает неуправляемый характер, и в кровоток поступает все возрастающее количество медиаторов воспаления. Воспалительный процесс выходит за пределы первичного очага, оказывая отдаленные эффекты. Развивается так называемый системный воспалительный ответ с исходом в полиорганную недостаточность, клинические проявления которой составляют современное содержание понятия «сепсис» [5].

Цитокины значительно различаются по строению, биологической активности и химической структуре. Определение молекулярной структуры всех веществ, опосредующих системный воспалительный ответ, в клинических реалиях невыполнимо и, пожалуй, ли не необходимо. Однако цитокины обладают рядом общих свойств, характерных для большинства из них. Это молекулярная масса и растворимость в липидах. Размер молекул большинства цитокинов попадает в группу веществ под собирательным названием «средние молекулы». Впервые вещества средней молекулярной массы (СММ) были обнаружены в крови уреми-ческих больных на заре эпохи хронического гемодиализа в середине прошлого века. Продуценты цитокинов — клетки крови — являются обитателями внутрисосудистого сектора, а свои функции реализуют на территории интерстициального сектора. Сосудистая стенка для веществ СММ не представляет преграды в отличие от цитоплазматических мембран. Таким образом, общее

свойство веществ СММ, в том числе цитокинов, — объем распределения, равный объему внеклеточной жидкости организма. Второй физико-химической характеристикой цитокинов является водорастворимость. Растворенные в плазме вещества подвергаются фильтрации в почечных клубочках в отличие от жирорастворимых веществ, биотрансформация которых осуществляется в печени. Гломерулярная фильтрация неизбирательна — в первичной моче оказываются все водорастворимые вещества с молекулярной массой менее 50–60 кДа, в том числе цитокины. Почки, как весьма зависимый от системной перфузии орган, утрачивают свою функцию при сепсисе раньше остальных паренхиматозных органов. Развитие острой почечной недостаточности (ОПН) — важный маркер глобальной гипоперфузии, красноречиво свидетельствующий о неблагоприятном течении сепсиса. Поэтому при септической ОПН гемофильтрация закономерно заняла свое место, как метод замещения и (или) дополнения почечного клиренса цитокинов. Технологические пределы гемофильтрации определяются размероселективностью пор и толщиной мембраны гемофильтра, а также доступным кровотоком в экстракорпоральном контуре. Верхней границей проницаемости мембраны являются 50–60 кДа, то есть размер молекул легкой фракции альбумина. Существенные потери белка могут наблюдаться даже при малом объеме замещения фильтруемой жидкости. Тем самым достижение верхней границы мембранной проницаемости уже не увеличивает эффективность детоксикации, но может значимо снижать безопасность лечения за счет потери крупномолекулярных соединений.

Максимальной эффективностью в лечении септической ОПН обладает гемодиализ. В основе гемодиализа лежит сложный физико-химический процесс трансмембранного переноса в системе «пористая полимерная перегородка — жидкая коллоидная среда». Движущей силой разделения является градиент концентрации растворенных веществ в диализируемой

крови и диализирующей жидкости. [6]. Эффективная сортировка диффундирующих компонентов определяется молекулярным размером растворенных веществ и характеристиками мембраны — размером и количеством пор, ее толщиной и общей площадью [7]. Движущей силой диффузионного массопереноса является концентрационный градиент по обе стороны мембраны, которая не обладает избирательностью по отношению к переносимым молекулам, но ее пропускная способность ограничена размерами пор и толщиной. В свою очередь, громоздкие, неповоротливые молекулы массой 10–50 кДа с трудом преодолевают препятствие толщиной около 100 мкм. Увеличение размера пор небезопасно. Превышение диаметра пор 55–60 кДа приведет к неминуемой утечке коллоидных соединений плазмы, прежде всего альбумина, что является серьезным осложнением при использовании высоких потоков. Современные синтетические мембраны обладают малой толщиной, и точка отсечки проходит по нижней границе белковой массы, что в совокупности создает условия для трансмембранного перемещения молекул средней массы путем диффузии. Тем самым вещества среднемолекулярного диапазона масс становятся доступными для диффузии, и в распоряжении реаниматолога появляется очень мощное средство повышения клиренса средних молекул — регуляция расхода диализирующего раствора. Рост отношения кровотока / диализирующий раствор увеличивает элиминацию низкомолекулярных веществ на стандартном гемофилт্রে, а среднемолекулярный клиренс обеспечивается конвекционной составляющей.

До недавнего времени сосудистый доступ оставался серьезным лимитирующим фактором детоксикации: объем замещения напрямую зависел от возможности предоставить необходимый минутный кровоток [8]. Катетеры для кратковременного вено-венозного доступа, обладающие оптимальной геометрией просветов и максимальным диаметром, не могут обеспечить эффективный кровоток, превышающий 250 мл/мин. без роста

рециркуляции в сосудистом доступе. Высокого клиренса по веществам СММ удалось достичь нетривиальным путем. Были синтезированы тонкие полисульфоновые мембраны с увеличенным размером пор, тем самым уменьшилась дистанция трансмембранного пробега молекул и коэффициент диффузии для веществ СММ увеличился. Диализаторы на сверхпроницаемых (high cut-off) мембранах обеспечили диффузионный массоперенос средних молекул, сопоставимый с конвекционным, при существенно меньшем кровотоке и без ущерба для прочности мембраны на разрыв. В этом случае клиренс веществ, перенос которых подчиняется закону диффузии, регулируется очень простой и безопасной опцией — потоком диализирующего раствора. Максимально возможный клиренс по средним молекулам для high cut-off — диализаторов достигим лишь на стационарных аппаратах «искусственная почка» с системой водоподготовки для обеспечения диализирующего потока, который в идеале должен двукратно превышать кровоток, что невыполнимо на мобильных аппаратах для ЗПТ с гравиметрическим контролем ультрафильтрации. Проведение гемодиализа на сверхпроницаемых мембранах приводит к снижению цитокинемии при септическом шоке [9], а также уменьшает трехдневную летальность

Таблица 1
Молекулярная масса веществ эффлюента, получаемого при гемодиализации (выражена в Da)

Калий — 19	Аминокислоты — 110 (в среднем)
Мочевина — 60	Норадреналина гидротартрат — 333
Гистамин — 111	Нуклеотиды — 345 (в среднем)
Креатинин — 113	Имипенем — 317
Ацетилхолин — 163	Циластатин — 358
Миоглобин — 17200	Серотонин, витамин С — 176
Интерлейкин-8 — 8800	Сульбактам — 233
Интерлейкин-4 — 19 × 103	Пиперацillin — 518
Интерлейкин-6 — 21 × 103	Тазобактам — 300
Прокальцитонин — 14500	Линезолид — 337
Фактор некроза опухоли α — 17400	Эртапенем — 498
Свободные легкие цепи κ — 23 × 103	Глюкоза — 180
Свободные легкие цепи λ — 45 × 103	Инсулин — 5808
Панкреатическая α-амилаза — 54 × 103	Гелофузин 23200 (в среднем)

при сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности [10].

Таким образом, свойства мембраны современных гемофильтров и диализаторов позволяют полноценно замещать фильтрационную функцию почек и даже превосходить ее по объему фильтрации. Получаемый эффлюент по своему составу сопоставим с первичной мочой и содержит эндогенные вещества, которые в норме реабсорбируются или ресинтезируются почками. Помимо этого, теряются вводимые медикаменты (табл. 1).

Попыткой предотвратить нежелательные потери явилась модификация гемодиализации, при которой производится регенерация ультрафильтрата на ионообменном сорбенте в закрытом контуре с последующей инфузией очищенной жидкости в качестве субституата [11, 12]. При гемодиализации с эндогенной реинфузией гарантированы стерильность, апиrogenность и биосовместимость замещающего раствора, и она хорошо переносится больными, склонными к интрадиализной гипотензии или имеющими выраженные расстройства нутритивного статуса. Сообщений о его применении у септических больных нам найти не удалось. Полноценное замещение реабсорбции для предотвращения потерь растворенных веществ является задачей далекого будущего и пока не ушло дальше

экспериментальных моделей биоискусственной почки [13, 14]. Ежедневные метаболический мониторинг и контроль плазменной концентрации ключевых медикаментов (например, противомикробных средств, антиконвульсантов, гормонов) позволяют корректировать дозы препаратов [15] и нутритивной поддержки. Хуже обстоит дело с потерей сигнальных молекул — гормоноидов, нейропептидов, ростовых факторов и пр., которые управляют вегетативными реакциями организма, регулируя температуру тела, дыхание, артериальное давление, мышечный тонус. При гемофильтрации с высокими объемами замещения или гемодиализе на сверхпроницаемых мембранах создается утечка биологически активных соединений, которые опосредуют дистантную передачу информации гуморальным путем и создают индивидуальный, неповторимый молекулярный профиль организма в конкретный момент времени. Ни оценить, ни возместить подобные потери не представляется возможным, что составляет серьезную и далекую от решения проблему эфферентной медицины.

Цитокиновая теория не является безупречной, но она позволяет удовлетворительно объяснить клиническую эффективность диализно-фильтрационных технологий при сепсисе. Гемофильтрация по так называемым внепочечным показаниям применяется в клинической практике с начала 90-х годов истекшего века. Прошло более 20 лет с тех пор, как идеолог продленного модуса гемофильтрации R. Bellomo подтвердил сначала экспериментальным путем, а потом и в клинической практике конвекционное удаление медиаторов воспаления при сепсисе. По мнению R. Bellomo, гемофильтрация может способствовать устранению или уменьшению проявлений полиорганной недостаточности при сепсисе, преимущественно при развитии ОПН [16]. Автор справедливо полагал, что модификация полупроницаемой мембраны позволит в недалеком будущем решить проблему удаления веществ СММ, к каковым относятся цитокины. Технология мембраностроения и диализной продукции

шагнула далеко вперед [17], наступила эра SSC, и в международных клинических рекомендациях инициативной группы «За выживание при сепсисе» обозначилась позиция не самого высокого уровня доказательности (2B) о том, что гемофильтрация в продленном режиме не дает преимуществ перед интермиттирующим гемодиализом [18]. Пора ли ставить точку в истории внепочечных показаний к гемофильтрации при сепсисе? Огромное количество научных сообщений и колоссальный опыт, накопленный лечебными учреждениями по всему миру, в том числе и отечественными, говорит об обратном. Не доказано — не значит бесполезно. Каждый больной, переживающий критическое состояние, уникален, и это накладывает существенное ограничение на рандомизацию этих больных и применимость статистического аппарата в реаниматологии. Поэтому экспертное мнение или клинический опыт признанного авторитета (уровень доказательности 5) зачастую являются определяющими в принятии решения при лечении септических больных.

Попробуем обозначить слабые места в тактике применения эфферентных методов.

Позднее начало детоксикации, когда патофизиологический субстрат уже потерял актуальность. Например, циркулирующий эндотоксин, запустив цитокиновый каскад, утилизируется антиэндотоксиновыми системами, поэтому применение селективной гемосорбции будет бессмысленно. При развитии полиорганной недостаточности, когда токсикокинетическая фаза эндогенной интоксикации переходит в соматическую, элиминация медиаторов воспаления уже не способна значимо изменить исход заболевания.

Подмена этиотропного лечения детоксикацией. Несомненно, что лечение сепсиса требует обязательной санации первичного очага инфекции с оптимальной противомикробной химиотерапией.

Неверно выбранная модальность лечения и неадекватно подобранные технические параметры по причине низкой осведомленности об аппаратной составляющей лечения или недооценке значимости лечебных параметров. Например, применение сверхпроницаемого диализатора в малопоточном режиме не даст достаточного диффузионного клиренса по средномолекулярным соединениям и не устранил цитокинемию.

Отсутствие информации о текущем иммунном статусе организма. Сепсис — циклический процесс, при котором после гиперактивации иммунной системы наступает фаза компенсаторного противовоспалительного ответа [19]. Подобная смена фаз или их комбинация может наблюдаться неоднократно у одного больного. В фазе угнетения иммунного ответа элиминация про- и противовоспалительных медиаторов, скорее всего, окажет малопрогнозируемый эффект.

Переоценка роли цитокинемии. Основные события разворачиваются *in situ*, и сепсис протекает по варианту диссеминированного локального воспаления в тканях. Воздействие через кровь не достигает тканевого уровня [20].

Расширительное толкование показаний к детоксикации на основании отдельных симптомов, например, лихорадки, или изолированного повышения концентрации прокальцитонина в крови. С другой стороны, резистентную к антипиретикам или физическими методами охлаждения гипертермию у больных высокого сердечно-сосудистого риска (постинфарктный кардиосклероз, ранние сроки после кардиохирургического вмешательства) можно рассматривать как относительное показание к детоксикации и охлаждению крови через экстракорпоральный контур. Тем самым теплотерия из побочного явления становится лечебным.

Конверсия осложнения в показание возможна и для такого традиционного критерия безопасности, как трансмембранная потеря белка. При

гаммапатиях в крови накапливается избыток парапротеинов, синтезируемый моноклоновыми плазмócитами. Болезнь Бенс-Джонса характеризуется гиперпродукцией легких цепей иммуноглобулинов, которые беспрепятственно фильтруются в почечных клубочках. Реабсорбция свободных легких цепей приводит к повреждению канальцевого эпителия нефронов, образованию цилиндров с последующей обструкцией просвета канальцев и развитию почечной недостаточности. Поражение почек — наиболее частое висцеральное проявление (50–90 %) при множественной миеломе и одна из основных причин сокращения продолжительности жизни больных. Плазмаферез традиционно применяется для удаления парапротеинов. Когда развивается диализзависимая почечная недостаточность, диффузионное удаление легких цепей в ходе сверхпроницаемого гемодиализа потенцирует лечебный эффект плазмафереза и способствует восстановлению почечной функции [21, 22, 23].

Ограничение детоксикации одним методом. Выбор метода детоксикации определяется молекулярным профилем интоксикации, которая при сепсисе носит многокомпонентный характер и зависит от фазы септического процесса. На начальных этапах сепсиса устранение пускового фактора может предотвратить дальнейший каскад медиаторных реакций. Бактериальный эндотоксин — один из самых мощных триггеров патогенетической цепи системного воспалительного ответа, освобождающийся при разрушении клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов. По химической структуре эндотоксин является липополисахаридом, обладающим амфифильными свойствами. Диапазон молекулярной массы липополисахарида варьирует в широких пределах от 2,5 до 70,0 кДа за счет варибельной длины О-цепи. При массивной эндотоксинемии нарушается кровоток в микрососудах и развивается гипоперфузия тканей, составляя клинические проявления септического шока и ранней полиорганной недостаточности.

Прервать патогенетическую цепочку на этапе эндотоксинемии возможно путем селективной элиминации липополисахарида из кровотока путем гемосорбции — физико-химического процесса извлечения из крови вещества за счет комплементарного взаимодействия по типу «антиген-антитело». Селективная гемосорбция — высокоэффективный метод купирования системных проявлений эндотоксинемии вплоть до выведения больного из септического шока [24, 25], но лишь при условии полноценной санации первичного очага инфекции и своевременности гемосорбции. При развернутой картине полиорганной недостаточности и наличии активного источника эндотоксинемии попытка изолированной гемосорбции будет носить характер симптоматической терапии (лечение анализов крови). В этом случае целесообразно сочетание физико-химических принципов элиминации — сорбция липополисахарида, конвекционное удаление токсинов СММ, диффузионная элиминация низкомолекулярных уремических токсинов (когда развилась почечная недостаточность). При достаточной оснащенности лечебного подразделения решить конкретную клиническую задачу не составит труда. Обратимся к опыту немецких коллег, которые продемонстрировали нетривиальный подход в лечении больных с острой печеночной недостаточностью. Аппаратная составляющая была реализована в виде модуля искусственной почки, работающего по принципу т.н. молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) [26]. Принцип МАРС заключается в диффузии жирорастворимых низкомолекулярных токсинов через мембрану высокопроницаемого диализатора в альбуминовую донорскую среду, которая используется в качестве диализирующего раствора для крови. Гидрофобные токсины небольшой молекулярной массы через мембрану диффундируют в диализирующий раствор, где связываются с молекулами альбумина. Низкомолекулярные токсические субстанции также свободно диффундируют в диализат,

а крупные (глобулины, гормоны, ферменты) остаются в крови за счет размероселективности пор мембраны диализатора. При проведении альбуминового диализа удаляются жирорастворимые токсины — билирубин, желчные кислоты, фенолы, меркаптаны, индолы, эндогенные бензодиазепины, избыток триптофана и ароматических аминокислот, ложные медиаторы и нейротрансмиттеры (фенилэтиламин, октопамин), а также водорастворимые субстанции — аммиак, мочевина, креатинин и другие уремические токсины. Далее за счет рециркуляции альбумина-диализата через сорбент (активированный уголь) и анионо-обменную смолу осуществляются делигандизация и восстановление связывающей способности насыщенного токсинами донорского альбумина. Такая опосредованная детоксикация в альбуминовом контуре позволяет селективно удалять токсические субстанции, не изменяя баланс регуляторных и адаптационных молекул в плазме крови пациента. Завершается цикл очистки альбумина в капиллярах низкопроницаемого диализатора, мембрана которого снаружи омывается стандартным диализирующим раствором. На этом этапе водорастворимые низкомолекулярные токсины переходят из донорского альбумина в раствор, тем самым определяя диффузионный клиренс по «мелким» молекулам. Такая опосредованная детоксикация в альбуминовом контуре позволяет селективно удалять токсические субстанции, не изменяя баланс регуляторных и адаптационных молекул в плазме крови больного. Наличие низкопроницаемого диализатора (diaFlux) в альбуминовом контуре способствует удалению накапливающихся при острой почечной недостаточности уремических токсинов, имеющих малую молекулярную массу. Описанная модель изящно объединяет в одно целое главные физико-химические принципы эфферентологии — сорбцию, конвекцию и диффузию. В условиях *in vitro* показано, что замена diaFlux на диализатор со сверхпроницаемой мембраной позволяет значительно снизить концентрацию цитокинов IL-6

и $\text{TNF-}\alpha$ [27]. Таким образом можно перекрыть весь молекулярный спектр интоксикации, который наблюдается при сепсисе. Не исключено, что альбуминовый диализ может найти применение в лечении септических больных.

Циклически-волновое развитие медицины обусловило возрождение интереса к сорбционной технологии и ее дальнейшее развитие в составе альбуминового диализа, а также в виде высокоселективной элиминации эндотоксина.

Доступные для практического применения неселективные сорбционные колонки в основном содержат модифицированный гранулированный активированный уголь — гемосорбент очень большой емкости. Однако, несмотря на доказанную способность элиминации угольными сорбентами широкого спектра токсинов, целесообразность их применения при сепсисе до настоящего времени остается под вопросом.

Одним из перспективных направлений представляется использование в качестве гемосорбента сверхсшитых полистиролов, которые позволяют элиминировать из биологических жидкостей соединения с разнообразными физико-химическими свойствами за счет оригинальной внутренней структуры, а также наличия мезо-, микро- и нанопористой поверхности [28, 29].

Создание сшивающих мостиков между молекулами полистирола позволяет получить пространственную сетку. Такой материал нерастворим, но набухает, увеличивая свой объем, в тех жидкостях, в которых растворяется исходный линейный полистирол. Способность к набуханию обратно пропорциональна степени сшивания сополимера, поэтому межмолекулярные сшивки уплотняют полимерный материал. Тем не менее при определенных условиях сшивки могут не уплотнять, а, наоборот, разрыхлять полимерную сетку. Все зависит от того, каково взаимное расположение цепей и узлов сетки в пространстве, то есть топология сетки, какова природа сшивок и в каких условиях они возникли между полимерными цепями. Роль

межмолекулярных мостиков в полимерной сетке вполне очевидна: связывая две полимерные цепи, мостик лишает их независимости, не дает им разойтись в пространстве под воздействием механического усилия или вклинивающихся между цепями молекул растворителя. При синтезе растущие полистирольные цепи связываются узлом сшивки, что создает в сополимере единую трехмерную пространственную сеть. В результате стохастического сшивания цепей образуемая совокупность ячеек имеет самые различные размеры и изломанные пространственные конфигурации, взаимно пронизывая друг друга, причем каждая из них до отказа заполнена фрагментами других ячеек. Узлы сшивки не позволяют связанным цепям удалиться друг от друга. В каждой замкнувшейся посредством узлов ячейке оказываются захваченными множество соседних цепей и циклов, большинство из которых не имеют возможности освободиться. Благодаря сшивкам материал становится более плотным, однако значительно уменьшается его способность к деформации и набуханию. Если в процессе сшивания в систему, помимо связываемых в сетку полимерных цепей, ввести разбавитель, то степень взаимного переплетения ячеек окажется малой, поскольку каждая ячейка захватит больше разбавителя, чем полимерной материи. Подвижность подобной ячеистой структуры значительно увеличивается. При заданной постоянной степени сшивания сетки изменение количества разбавителя резко меняет топологию и, следовательно, свойства образующихся сеток. Введение большого количества длинных и жестких мостиков между развернутыми цепями полимера в присутствии избытка растворителя превращает раствор полимера в жесткий гель — пространственную сетку, заполненную растворителем. Испарение растворителя сопровождается уменьшением объема геля, однако сближению полимерных цепей препятствуют жесткие мостики-распорки. Преодолевая сопротивление распорок и накапливая большие напряжения в жесткой

ажурной конструкции полимерной сетки, материя при окончательном высушивании достигает определенной, но не максимально возможной плотности. Так, плотность сверхсшитого полистирола приближается к $0,7 \text{ г/см}^3$, тогда как у исходного полистирола она равнялась $1,05 \text{ г/см}^3$. Таким образом, в результате сшивания материал не уплотнился, а парадоксальным образом сжался и приобрел внутреннее напряжение. Взаимное межмолекулярное притяжение фрагментов полимерных молекул уравнивается напряжением искаженной сжатием ячеистой сети. Учет взаимного проникновения циклов-ячеек позволил получить ячеистый полимер уникальной топологии с измененными свойствами. Внутренняя напряженность структуры стремится уменьшиться и тем самым создает движущую силу для поглощения (сорбции) любых молекул в пустоты размером порядка нескольких десятков нанометров [30].

Подобные свойства внутренней структуры позволяют значительно увеличить неспецифическую сорбционную емкость материала, а модификация функциональных групп поверхности гранул может задать требуемую селективность для удаления конкретных молекулярных соединений. Хотя для клинического применения сверхсшитые полистиролы еще недоступны, предполагается высокая безопасность гемосорбции на их основе. В экспериментальных исследованиях показано меньшее повреждающее действие полистирольных сорбентов на клетки крови лабораторных животных и донорской человеческой крови по сравнению с гранулированным активированным углем: не выявлено разрушения лейкоцитов, агрегация тромбоцитов отличалась в 3,1 раза, а интенсивность контактного гемолиза была меньше на 74–80 % в сравнении с таковым при перфузии гранул активированного угля [31]. Гемосорбция на основе сверхсшитых полистиролов позволяет существенно снизить концентрацию провоспалительного цитокина $\text{TNF-}\beta$ и липополисахарида в крови лабораторных животных, что открывает многообещающие

перспективы в лечении системного воспалительного ответа у реанимационных больных [32], составив конкуренцию современным мембранным и сорбционным методам.

Важными свойствами материала, способного сорбировать ЛПС, являются наличие пор большого диаметра с гидрофобной поверхностью и свободный доступ к их объему. Следует отметить, что физиологической активностью (способностью активировать иммунную систему и повышать экспрессию цитокинов) ЛПС обладают в предельно низких концентрациях, измеряемых в пг/мл, поэтому задача максимально полного и эффективного их удаления является чрезвычайно важной. Насыщение не-селективного сорбента разнообразными веществами в ходе гемоперфузии значительно снижает способность наполнителя к поглощению ЛПС. Идеальный гемосорбент должен обладать мультимодальностью, то есть сочетать в себе свойства селективного и неизбирательного сорбента [33]. Создание мультимодальных сорбентов возможно за счет методов поверхностной модификации пористых полимерных материалов биоспецифическими лигандами, не оказывающими негативного влияния на их пористую структуру. Кандидатами могут быть новые полимерные материалы, способные эффективно адсорбировать цитокины и относительно малые молекулы, но в то же время содержать на поверхности достаточно лигандов, эффективно удаляющих эндотоксины [34].

Изложенная информация предназначена для врачей-интенсивистов, сталкивающихся в ежедневной практике с лечением септических больных.

Список литературы

- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315 (8): 775–87.
- Черешнев В. А., Черешнева М. В. Иммунологические механизмы локального воспаления // *Медицинская иммунология*. 2011. — Т. 13. — № 6. — С. 557–568.
- Мечников И. И. Вопросы иммунитета. Избранные труды / М.: Издательство Академии Наук СССР, 1951. — 736 с.
- Переда М. С., Березнякова А. И., Кононенко Н. М. Патологічна фізіологія. Національний підручник / М. С. Переда, А. І. Березнякова, Н. М. Кононенко та ін. — Львів, 2015. — 496 с.
- Simpson S. Q. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest*. 2018 Jan; 153 (1): 34–38.
- Кнулянец И. А. (гл. ред.) Химическая энциклопедия в пяти томах. Том 3. — М., Научное издательство «Большая Российская энциклопедия», 1992. — 641 с. (статья «Мембранные процессы разделения», 38 с.)
- Тимашев С. Ф. Физико-химия мембранных процессов. — М., Химия, 1988. — 240 с.
- Хорошилов С. Е. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.37 / ГУ «НИИ ОР РАМН», Москва, 2008. — 210 с.
- Kade G., Literacki S., Rzeszotarska A., et al. Removal of Procalcitonin and Selected Cytokines during Continuous Veno-Venous Hemodialysis Using High Cutoff Hemofilters in Patients with Sepsis and Acute Kidney Injury. *Blood Purif*. 2018; 46 (2): 153–159.
- Villa G., Chelazzi C., Moretti E., et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: A prospective observational study. *PLoS One*. 2017 Feb 16; 12 (2).
- Aucella F. [Hemodiafiltration with endogenous reinfusion]. *G Ital Nefrol*. 2012 May-Jun; 29 Suppl 55: S72–82.
- Wratten ML, Ghezzi PM. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Contrib Nephrol*. 2007; 158: 94–102.
- Jansen J, De Napoli IE, Fedecostante M, et al. Human proximal tubule epithelial cells cultured on hollow fibers: living membranes that actively transport organic cations. *Sci Rep*. 2015 Nov 16; 5: 16702.
- Song JH, Humes HD. The bioartificial kidney in the treatment of acute kidney injury. *Curr Drug Targets*. 2009 Dec; 10 (12): 1227–34.
- Gilbert D. N., Chambers H. F., et al (eds.) *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 48th Edition. — Antimicrobial Therapy, 2018. — 262 p.
- Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med*. 1993 Apr; 21 (4): 522–6.
- Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, Neri M, De Gaudio AR, Ronco C. Cytokine removal with high cut-off membrane: review of literature. *Blood Purif*. 2014; 38 (3–4): 167–73.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan; 36 (1): 296–327. Erratum in: *Crit Care Med*. 2008 Apr; 36 (4): 1394–6.
- Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15; 125 (8): 680–7.
- Kellum JA, Bellomo R. Hemofiltration in sepsis: where do we go from here? *Crit Care*. 2000; 4 (2): 69–71.
- Walther C, Podoll AS, Finkel KW. Treatment of acute kidney injury with cast nephropathy. *Clin Nephrol*. 2014 Jul; 82 (1): 1–6.
- Gerth HU, Pohlen M, Görlach D, et al. Impact of High-Cut-Off Dialysis on Renal Recovery in Dialysis-Dependent Multiple Myeloma Patients: Results from a Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 May 6; 11 (5).
- Громова Е. Г. Детоксикация при неотложных состояниях в онкологии: доклад на VIII Всероссийском научно-методическом семинаре «Клиническая трансфузиология и гемостазиология с позиций доказательной медицины», Краснодар, 5–7 декабря 2013 г.
- Shum HP, Leung YW, Lam SM, et al. Alteco endotoxin hemoadsorption in Gram-negative septic shock patients. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Dec; 18 (12): 783–8.
- Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin Elimination in Patients with Septic Shock: An Observation Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Dec; 63 (6): 475–83.
- Mitzner SR. Extracorporeal liver support-albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann Hepatol*. 2011 May; 10 Suppl 1: S21–8.
- Domink A, Stange J, Pfensig C, et al. 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 Aug; 18 (4): 347–52.
- Даванков В. А., Цюрупа М. П. Сверхсшитые полистирольные сорбенты. Структура, свойства, применение // *Palmarium Academic Publishing*, 2012. — 76 с.
- Пастухов А. В. Физико-химические свойства и структурная подвижность сверхсшитых полистиролов: диссертация ... доктора химических наук: 02.00.06 / [Место защиты: Институт элементоорганических соединений РАН]. — Москва, 2008. — 390 с.; ил. РГБ ОД, 71 09-2/79.
- Пастухов А. В., Даванков В. А., Сидорова Е. В. и др. Деформация сополимеров стирола с дивинилбензолом и сверхсшитых полистиролов в процессах поглощения и десорбции растворителей // *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2007. — № 3. — С. 467–476.
- Анисимова Н. Ю., Должикова Ю. И., Даванков В. А. и др. Гемосовместимость наносорбентов на основе сверхсшитых полимеров стирола серии Стиросорб // *Российский биотерапевтический журнал*. 2012. — № 1. — С. 23–27.
- Anisimova N. Yu., Gromova E. G., Kuznetsova L. S., Sitdikova S. M., Kiselevskii M. V. Dynamics of elimination of bacterial endotoxins and cytokines from the blood of tumor patients with sepsis in hemoperfusion using carbon adsorbents // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* — 2011. — V. 151 (Issue 5). — P. 622–624.
- Морозов А. С., Бессонов И. В., Нуждина А. В., Писарев В. М. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 82–107.
- Полимерный сорбент, способ его получения и использования: Пат. 2653125 Рос. Федерация / Бессонов И. В., Морозов А. С., Копицына М. Н.; заявитель и патентообладатель АО «Перспективные медицинские технологии». — № 2017117852; заявл. 23.05.2017; опубл. 07.05.2018, Бюл. № 13. — 41 с.

