

<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-35-40>



Экстракорпоральная гемокоррекция в терапии септического шока менингококковой этиологии у детей

Середняков К. В., Лобзин Ю.В.

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт Петербург; ул. Профессора Попова, д.9, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022

Резюме

Цель: оценить эффективность операций экстракорпоральной гемокоррекции в лечении рефрактерного септического шока менингококковой этиологии у детей. **Методы:** больным с генерализованной формой менингококковой инфекции, СПОН, рефрактерным септическим шоком, поступавшим в отделение реанимации Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, выполнялись операции экстракорпоральной гемокоррекции (полимиксиновая адсорбция, продленная вено-венозная гемофильтрация, продленная

вено-венозная гемодиализация). Операции выполнялись на аппарате Мультифильтрат (Fresenius Medical Care, Germany). **Результаты:** включение в терапию рефрактерного септического шока операций экстракорпоральной гемокоррекции позволило снизить летальность в представленной группе больных с 44,4% до 25%. **Заключение:** доказана эффективность операций экстракорпоральной гемокоррекции при лечении больных с рефрактерным септическим шоком менингококковой этиологии. Ограничением данного исследования является малое количество обследованных больных.

Ключевые слова: септический шок, менингококковая инфекция, полимиксиновая адсорбция, экстракорпоральная терапия

Для цитирования: Середняков К.В., Лобзин Ю.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в терапии септического шока менингококковой этиологии у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019;9(2): 35–40. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-35-40>

Для корреспонденции: Середняков Константин Владимирович, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: spbny@yahoo.com, моб. тел.: 8 (911)134–11–21

Получена: 11.04.2019. Принята к печати: 18.05.2019.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Источник финансирования не указан.

Extracorporeal hemocorrection in treatment of meningococcal septic shock in children

K. V. Serednyakov, Y. V. Lobzin

Children's Clinical Research Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint-Petersburg; Professor Popov st., 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022

Abstract

Purpose: to estimate the effectiveness of extracorporeal hemocorrection in treatment of refractory meningococcal septic shock in children. **Methods:** patients with

generalized form of meningococcal infection, multi-organ system failure and refractory septic shock admitted to the resuscitation department of Children's Clinical Research Center for Infectious Diseases of the Federal

Medical and Biological Agency of Russia underwent extracorporeal hemocorrection (polymyxin adsorption, continuous veno-venous hemofiltration, continuous veno-venous hemodiafiltration). MultiFiltrate apparatus was used (Fresenius Medical Care, Germany).

Results: application of extracorporeal hemocorrection

technique in the therapy of refractory meningococcal septic shock reduced the mortality from 44.4% to 25%.

Conclusion: effectiveness of extracorporeal hemocorrection when treating patients with refractory meningococcal septic shock is established. A small number of examined patients is a limitation of the study.

Key words: septic shock, meningococcal infection, polymyxin adsorption, extracorporeal therapy

For citation: Konstantin V. Serednyakov, Yuri V. Lobzin Extracorporeal hemocorrection in treatment of meningococcal septic shock in children. *Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2019; 9(2): 35–40. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-35-40>

For correspondence: Konstantin V. Serednyakov, Prof. Popov st. 9, St. Petersburg, Russia, 197022; E-mail: spbny@yahoo.com, phone: +7(911)134-11-21

Received: 11.04.2019. Adopted for publication: 18.05.2019.

Information on funding and conflict of interest

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article. Source of funding is not specified

Авторы благодарны коллегам Коневу А.И. и Иоффе М.Я. за помощь в подготовке статьи, Блинову С.А. за статистическую обработку материала, а также профессору Александровичу Ю.С. за редактирование представленного материала.

Введение

В последние годы отмечена тенденция к снижению заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ). Однако, по многолетним наблюдениям, каждые 8–10 лет отмечается подъем заболеваемости МИ [1]. Больные с генерализованной формой менингококковой инфекции по праву представляют максимально сложный для лечения контингент отделений реанимации и интенсивной терапии. Крайней степенью выраженности генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ) является септический шок, летальность при котором сохраняется на высоком уровне и достигает 40%. Структура летальности различна в разных возрастных группах и достигает максимума в группе детей от 0 до 5 лет.

В настоящее время, наряду с базовой терапией септического шока при ГФМИ, в арсенале реаниматологов используются методы экстракорпоральной гемокоррекции, одним из которых является полимиксиновая адсорбция эндотоксина (РМХ-адсорбция). Необходимо отметить, что сообщений о применении данного метода при лечении септического шока менингококковой этиологии ни в зарубежной, ни в отечественной литературе нет. РМХ-адсорбция обладает многофункциональным действием на организм больного. Основным ее эффектом является непосредственное удаление из кровотока больного

липополисахарида (ЛПС) – структурного компонента клеточной стенки всех грамотрицательных бактерий. Известно, что эндотоксин (липополисахарид), структурный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, является триггером, запускающим каскад патологических реакций, приводящих к смерти больного. Соответственно, его элиминация из организма больного является патогенетической терапией, блокирующей развитие реакций всего септического каскада.

Кроме того, с помощью РМХ-адсорбции удаляются различные субстанции, обуславливающие развитие танатогенеза. Колонка с иммобилизованным полимиксином захватывает моноциты из периферической крови больных с септическим шоком. Это способствует улучшению состояния больного, уменьшая взаимодействие моноцитов с клетками сосудистого эндотелия и дальнейшее развитие септического каскада [2]. После проведения РМХ-адсорбции у больных с септическим шоком и острым легочным повреждением увеличивается индекс оксигенации [3]. Авторы связывают это со способностью РМХ-адсорбции снижать концентрацию секреторной фосфолипазы А2 и сурфактантного протеина D-субстанций, ответственных за развитие острого легочного повреждения. РМХ-адсорбция эффективно снижала

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование*Characteristics of patients included in the study*

Показатель	Гр. РМХ-адсорбция (n=16)	Гр.сравнения (n=9)	p-уровень
возраст	4 (8 мес.–16 лет)	1 (2 мес.– 15 лет)	> 0,05
PRISM–III	20 (11–40)	17 (7–42)	> 0,05
SOFA	13 (6–21)	11 (9–22)	> 0,05

концентрацию цитокинов (IL-6, IL-10, TNF), уровень прокальцитонина, лактата, обеспечивая положительное влияние на функцию легких и сердечно-сосудистой системы [4]. Установлено, что после проведения РМХ-адсорбции в крови больных достоверно снижается концентрация каннабиоида анандамида, вызывающего артериальную гипотензию. Авторы делают вывод, что выведение анандамида совместно с контролем над бактериальной инфекцией – залог успешного лечения септического шока [5]. РМХ-адсорбция эффективна не только при наличии у больного сепсиса, вызванного грамотрицательной флорой. Эта операция эффективно улучшает гемодинамический статус пациентов с сепсисом, вызванный и не грамотрицательными бактериями [6]. Однако рекомендации по использованию данной методики в педиатрической практике отсутствуют до настоящего времени.

Цель исследования

Оценка влияния операции РМХ-адсорбции на течение ГФМИ у детей и выработка алгоритма терапевтических действий при поступлении таких больных.

Пациенты и методы

Исследовано 16 больных в возрасте от 8 месяцев до 16 лет (8 мальчиков и 8 девочек; средний возраст – 4 года) с ГФМИ, находившихся на лечении в ДНКЦИБ ФМБА России с 2013 по 2017 гг. У 8 больных был диагностирован септический шок, синдром Уотерхауса-Фридериксена. Септический шок диагностировался на основании общепринятых критериев, согласно концепции «Sepsis-III 2016». Синдром Уотерхауса-Фридериксена был достоверно подтвержден данными ультразвукового исследования. Группу сравнения составили больные идентичные по возрасту, полу, нозологии и базовой

терапии исследуемой группе. Отличие заключалось в том, что операции экстракорпоральной гемокоррекции этим больным не проводились. Оценка по шкале SOFA в исследуемой группе составила 13 (6–21), а в группе сравнения 11 (6–21). Таким образом, среднее значение в группах статистически достоверно. Оценка по шкале PRISM–III также была статистически достоверна: (в исследуемой группе 20 (11–40), а в группе сравнения 17 (7–42)).

Перед началом операции РМХ-адсорбции все больные проходили стандартное лабораторное обследование, включающее: клинический анализ крови; КЩС; биохимический анализ крови и С-реактивного белка. Кроме того, с целью обоснования применения РМХ-адсорбции, выполнялся тест определения активности эндотоксина (ЕАА-тест). В основу этого теста положена реакция моноклональных антител к липиду А- эндотоксина. Этот комплекс антиген-антитело (А-АТ) активировать нейтрофилы и вызывает в них окислительный «взрыв». Активные формы кислорода, вырабатываемые нейтрофилами, измеряются с помощью хемилюминесцентной реакции с люминолом. Дополнительным показателем ЕАА-теста является «Respons», который отражает фагоцитирующую способность нейтрофилов. Диагностическим значением этого показателя для проведения полимиксиновой адсорбции является его уровень менее 0,5.

В группу сравнения вошли 9 больных, идентичные по клинико-лабораторным проявлениям ГФМИ, находившихся на лечении в ДНКЦИБ с 2006 по 2013 г, в комплексной терапии которых операции экстракорпоральной гемокоррекции не применялись.

РМХ-адсорбция проводилась на аппарате «Мультифильтрат» (Fresenius, Germany). РМХ-адсорбция совмещалась с операциями продленной заместительной почечной терапии (продленной вено-венозной гемофильтрацией или продленной вено-венозной

Таблица 2. Значения ЕАА-теста до (I) и после (II) проведения РМХ-адсорбции
EAA-test values prior to (I) and following (II) the PEA polymixin endotoxin adsorption

№ п/п	ЕАА – тест, у.е.		p-уровень
	ЕАА –I (n = 9)	ЕАА –II (n = 9)	
n = 9	0,68 (0,65–0,74)	0,52 (0,50–0,53)	<0,01

Таблица 3. Значения «Response» до и после проведения РМХ-адсорбции
The values of Response prior to and following the polymixin endotoxin adsorption

Response – у.е.		p – уровень
Response – I (n = 9)	Response – II (n = 9)	
0,51 (0,45–0,73)	0,61 (0,49–0,67)	> 0,05

гемодиализацией). Колонка – РМХ-20R (Toray, Japan), после соответствующей подготовки, «врезалась» в экстракорпоральный контур. Сосудистый доступ осуществлялся с помощью двухпросветного катетера 6,5–11F, введенного в подключичную, бедренную или яремную вены. Экстракорпоральный контур заполнялся одногруппной свежзамороженной плазмой. Скорость кровотока определялась в зависимости от массы тела больного (80–250 мл/мин). Длительность операции была от 6 до 24 часов. Показаниями для начала РМХ-адсорбции являлись наличие у больного рефрактерного септического шока и результат ЕАА-теста от 0,6 у.е. до 0,9 у.е. Показанием для повторной операции РМХ-адсорбции являлся результат ЕАА-теста от 0,6 у.е. до 0,9 у.е., определенный через 24 часа после окончания первой РМХ-адсорбции.

Всего РМХ-адсорбция применялась 10 больным (четырем больным выполнено две операции, шестью больным выполнена одна операция).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных средств пакета STATISTICA v. 13. Учитывая, что большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, все результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей, анализ достоверности различий между группами осуществляли с использованием методов непараметрической статистики (U-тест Манна-Уитни и критерий Вилкоксона) и метода ANOVA. За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Данные, полученные в результате нашего исследования, свидетельствуют о том, что включение в базовую терапию септического шока операции полимиксиновой адсорбции позволило снизить летальность этого контингента больных (из 9 больных с синдромом Уотерхаусса-Фридериксена выжило 4).

Достижение такого эффекта стало возможным благодаря элиминации липополисахарида из организма, что привело к блокированию всего каскада патологических реакций, приводящих к смерти больного. Полимиксиновая адсорбция улучшает гемодинамический статус больного, что клинически выражалось в возможности снижения вазопрессорной нагрузки без депрессии со стороны гемодинамики. Уже после четырех часов проведения операции удавалось снизить дозу вазоактивных препаратов. Эффективность операции РМХ-адсорбции подтверждена данными ЕАА-теста. После проведения операции полимиксиновой адсорбции снижались показатели теста активности эндотоксина (ЕАА-теста) (таблица 2).

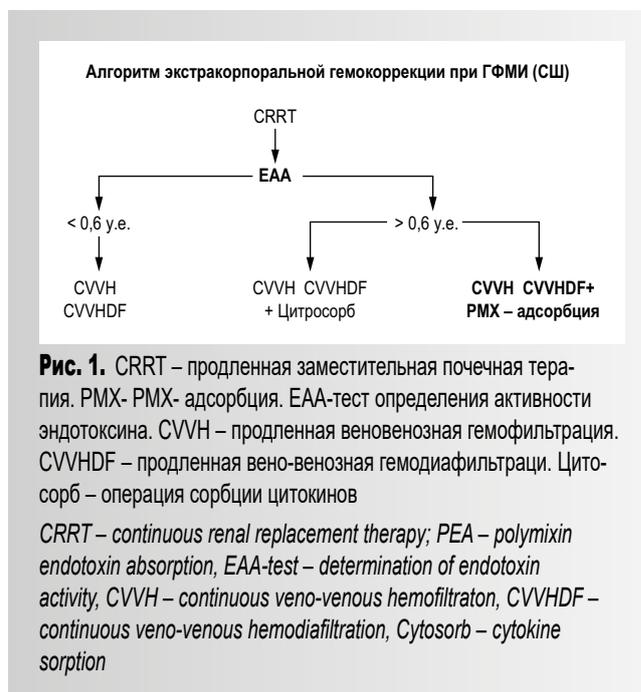
Показатель «Response» после проведения РМХ-адсорбции также имел тенденцию к росту, что является лабораторным подтверждением эффективности проведенной операции. (Таблица 3).

На основании полученных результатов нами создан и применяется на практике алгоритм (Рис. 1) проведения операций экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной противошоковой

терапии больных с рефрактерным септическим шоком вследствие ГФМИ, суть которого состоит в следующем: при поступлении такого больного максимально быстро начинается продленная вено-венозная гемофильтрация или продленная вено-венозная гемодиализация. Затем выполняется тест определения активности эндотоксина (ЕАА-тест). При $EAA > 0,6$ инициируется операция полимиксиновой адсорбции эндотоксина. Обычно колонка «врезается» в экстракорпоральный контур продленной операции. Таким образом, две операции экстракорпоральной гемокоррекции выполняются одновременно, взаимно дополняя друг друга. Однако если от момента начала заболевания прошло более 24 часов, выполняется операция адсорбции цитокинов. Если показатель $EAA < 0,6$, то продленные операции продолжают без присоединения сорбционных технологий.

Благодаря использованию данного алгоритма включения в базовую терапию рефрактерного септического шока операций экстракорпоральной гемокоррекции, в ДНКЦИБ ФМБА России, летальность в данной группе больных после 2013 года составила 25%, в то время, как в группе больных, которым не применялись методы экстракорпоральной гемокоррекции, летальность отмечалась на уровне 44,4%.

Понимая важность лабораторных методов в диагностике сепсиса и септического шока, но принимая во внимание реалии сегодняшнего дня, для широкой клинической практики, мы рекомендуем упрощенный алгоритм применения операций экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии рефрактерного септического шока. Этот алгоритм не предусматривает использование теста определения активности эндотоксина. Мы рекомендуем следующую последовательность действий: при поступлении больного с диагнозом «Рефрактерный септический шок»: максимально быстро инициировать полимиксиновую адсорбцию эндо-



токсина, затем перейти на продленную гемофильтрацию. Полимиксиновую адсорбцию мы рекомендуем начинать во всех случаях септического шока, когда для поддержания адекватного уровня среднего артериального давления помимо «жидкостной» реанимации, в терапию требуется включение вазопрессоров. При выраженных нарушениях электролитного баланса целесообразно включение в терапию продленной гемодиализации.

Заключение

Собственный опыт позволяет сделать вывод о том, что операции экстракорпоральной гемокоррекции являются эффективным дополнением к базовой терапии септического шока у больных с ГФМИ. Включение в комплексную терапию больных с ГФМИ и септическим шоком операций экстракорпоральной гемокоррекции, позволяет снизить летальность в этой группе больных.

Литература/ References

1. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. Информационно-аналитический обзор. Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ, 2016.
Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation. Information-analytical review. Federal budgetary institution of science «Central Research Institute of Epidemiology» Rospotrebnadzor RF, 2016. (In Russ.)

2. Ishibe Y., Shibata S., Takahashi G., Suzuki Y., Inoue Y., Endo S. Association of type II secretory phospholipase A2 and surfactant protein D with the pulmonary oxygenation potential in patients with septic shock during polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion. *J. Clin. Apher.* Oct 2017;32(5):302–10. DOI: 10.1002/jca.21507. PMID: 27623356.
3. Nishibori M., Takahashi H.K., Katayama H., Mori S., Saito S., Iwagaki H., Tanaka N., Morita K., Ohtsuka A. Specific removal of monocytes from peripheral blood of septic patients by polymyxin B-immobilized filter column. *Acta Med. Okayama.* 2009;(63):65–9. PMID: 19247424. DOI: 10.18926/AMO/31855.
4. Zagli G., Bonizzoli M., Spina R., Cianchi G., Pasquini A., Anichini V., Matano S., Tarantini F., Di Filippo A., Maggi E., Peris A. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2010;(76):405–12. PMID: 20473253.
5. Kohro S., Imaizumi H., Yamakage M., Masuda Y., Namiki A., Asai Y., Maruyama I. Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J. Anesth.* 2006;(20):11–6. PMID: 16421670. DOI: 10.1007/s00540-005-0366-5.
6. Tanaka Y., Okano K., Tsuchiya K., Yamamoto M., Nitta K.. Polymyxin B. Hemoperfusion improves hemodynamic status in patients with sepsis with both gram-negative and non-gram-negative bacteria. *J. Clin. Exp. Nephrol.*, 2015;(1):4. DOI: 10.21767/2472-5056.100004

Авторы

**СЕРЕДНЯКОВ
Константин
Владимирович
Konstantin
V. SEREDNYAKOV**

Заведующий отделением анестезиологии – реанимации Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России. Ассистент кафедры анестезиологии – реаниматологии и неотложной педиатрии СПбГПМУ; ул. Профессора Попова, д. 9, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022; E-mail: spbny@yahoo.com, тел.: 8 (911) 134-11-21

Head of ICU. Children's scientific and clinical center of infectious diseases of the Federal medical biological Agency of Russia. Assistant of the Department of anesthesiology – resuscitation and emergency pediatrics of St. Petersburg pediatric medical University; Prof. Popov st. 9, St. Petersburg, Russia, 197022; E-mail: spbny@yahoo.com, phone: +7(911)134-11-21

**ЛОБЗИН
Юрий Владимирович
Yuri V. LOBZIN**

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, генерал-майор медицинской службы, академик РАН Директор «Детского научно – клинического центра инфекционных болезней ФМБА России», заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ; ул. Профессора Попова, д. 9, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022, E- mail: niidi@niidi.ru

Dr. Sci (Med), Professor, Director of "children's scientific and clinical center of infectious diseases of the FMBA of Russia", head of the Department of infectious diseases "North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov", honored scientist of the Russian Federation, General of medical service, academician of RAS; Prof. Popov st. 9, St. Petersburg, Russia, 197022, E-mail: niidi@niidi.ru