

БИОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИЛИПОПОЛИСАХАРИДНЫЙ ГЕМОСОРБЕНТ “ЛИПОСОРБ” В КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭНДОТОКСИНОВОГО ШОКА

**В.Н. Гапанович, Н.И. Мельнова, В.В. Кирковский, А.В. Старостин, В.П. Голубович,
Г.Н. Бычко, С.Г. Самойленко, И.Н. Жук, И.В. Кременевский, А.А. Шульженко**

*ИТЦ РУП «МБИ», РНПЦ ГТ, ГВВУУ БГМУ, 9 ГКБ г. Минска, ГНУ ИБОХ НАНБ,
НПО «Фармавит», г. Минск, Беларусь, mbigapa@rumbler.ru*

Вот уже несколько десятилетий сепсис остается одной из актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и стабильно высокой летальности. Только в странах Западной Европы ежегодное число больных достигает 500000 человек, а в США за последние 40 лет число неблагоприятных исходов, связанных с сепсисом, в общей структуре смертности населения возросло более чем в 40 раз. Следует также отметить, что стоимость лечения одного пациента с сепсисом в экономически высоко развитых странах составляет около 55000 \$. Патогенез этого заболевания сложен и остается недостаточно изученным. Вместе с тем, принципиальным патогенетическим событием, важность которого в развитии сепсиса в настоящее время установлена и неоспорима, является высокая концентрация в крови липополисахарида (ЛПС) – эндотоксина грамотрицательных бактерий, способного запускать ряд последовательных, “каскадно” протекающих молекулярно-клеточных механизмов, вовлекающих в патологический процесс практически все органы и системы организма, со специфической реакцией со стороны иммунной системы. Важным звеном септической реакции является сосудистая недостаточность, в развитии которой принимают участие комплекс поврежденных эндотелиальных клеток, тромбоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, микроэмболы, гиперпродукция эффекторных молекул (НО и фактор активации тромбоцитов).

На сегодняшний день одним из самых эффективных средств борьбы с эндотоксикозом, признаны антибиотики полимиксиновой группы (полимиксин В, полимиксин Е/колистин), обладающие способностью жестко связывать и инактивировать ЛПС как в составе бактериальных мембран, так и в свободной форме. Однако используемые в лечебных целях их высокие концентрации небезопасны для организма: выявлена нейро- и нефротоксичность полимиксинов, которая существенно ограничивает применение в клинике.

Снизить неблагоприятные эффекты полимиксинов позволяет их комплексообразование с некоторыми высокомолекулярными соединениями, например с иммуноглобулинами или декстранами. В последние годы для коррекции эндотоксикоза стал более активно использоваться сорбционный метод, основанный на пропускании ЛПС-содержащей жидкости через специальную колонку с антибиотиком, встроенным в биоинертный носитель. Такой принцип позволяет исключить попадание потенциально токсичного соединения в организм при сохранении его дезинтоксикационного действия. Экстракорпоральная гемосорбция на полимиксин-содержащих волокнах из совместимых с кровью материалов на сегодняшний день считается одним из наиболее перспективных способов ее очистки от эндотоксинов. Как известно, элиминация циркулирующего в крови ЛПС зависит от его молекулярного веса, физических и химических свойств, а также от количественного и качественного состава плазменных белков. ЛПС имеет низкую изоэлектрическую точку и в связи с этим отрицательный заряд при физиологическом значении рН. Следовательно, химическая сорбция эндотоксина из крови, где он большей частью находится в

агрегатах размерами от 300 до 1000 kD, с помощью различных экстракорпоральных устройств является патогенетически обоснованным подходом терапии сепсиса и его осложнений.

В настоящей работе приводятся отдельные результаты комплексного исследования гемосорбента “Липосорб”, разработанного коллективом сотрудников лаборатории экспериментальной патологии и трансфузиологии НИИГПК и представляющего собой биоспецифический полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N'-метиленабисакриламидом, с иммобилизованным в нем аффинным лигандом – антибиотиком полимиксиновой группы (полимиксин Е/колистин), расфасованный в модуль обменный для гемосорбции однократного применения, заполненный раствором натрия хлорида 0,9% для инъекций. При разработке нового изделия медицинского назначения в части работ принимали участие сотрудники лаборатории прикладной биохимии ИБОХ НАНБ, лаборатории гемо- и лимфосорбции ЦНИЛ БГМУ, а также НПО “Фармавит”.

На предварительном этапе в стендовых постановках было установлено, что “Липосорб” не вызывает негативного влияния на показатели свертывающей системы крови, не влияет на агрегационные свойства эритроцитов и тромбоцитов с исходно нормальной агрегацией. При перфузии через него крови практически не происходит уменьшения количества форменных элементов крови и гемоглобина, изменения гемореологических характеристик и основных показателей белкового, углеводного и липидного обменов.

Исходя из решаемых задач, на экспериментальной модели эндотоксического шока, вызываемого внутривенным введением наркотизированным (тиопентал натрия, 50 мг/кг; реланиум, 20 мг/кг) кроликам породы Шиншилла сублетальной дозы (0,5 мг/кг) раствора эндотоксина *E. coli* (0157:H7, ГУ НИИЭМ, Беларусь) в 0,9% растворе натрия хлорида (10 мл/кг, РУП “Белмедпрепараты”), были изучены целевые свойства “Липосорба”. Для этого, животным опытной серии эндотоксин вводился после предварительной инкубации с биоаффинным сорбентом.

Учитывая, что основным клинически манифестируемым признаком развития эндотоксикоза является резко выраженная гипотензивная реакция, приводим данные регистрации среднего артериального давления (АД_{ср.}), являющегося интегральным показателем функционального состояния сердечно-сосудистой системы, на наш взгляд хорошо иллюстрирующие эффективность эндотоксин связывающей способности разработанного изделия.

Изначальные величины АД_{ср.} у кроликов контрольной серии, которым инфузия эндотоксина осуществлялась без обработки гемосорбентом, составили $102,3 \pm 5,54$ мм рт. ст., у животных опытной серии – $94,0 \pm 5,84$ мм рт. ст. (рис.).

Введение эндотоксина *E. coli* уже спустя 1 минуту приводило к развитию септического шока с резким падением артериального давления – до $75,5 \pm 8,62$ мм рт. ст. (на 26,2% по сравнению с исходными данными; $P < 0,05$). Полученные результаты отражали реакцию организма экспериментальных животных на ЛПС, сопровождающуюся резким выбросом эндогенных медиаторов, обладающих вазодилатационными эффектами, и хорошо согласуются с многочисленными литературными данными. В последующие 10 минут АД_{ср.} стабилизировалось, но не достигало исходных величин. Компенсаторные реакции организма кроликов позволяли удерживать артериальное давление на приемлемом для жизни уровне в течение последующих 30 минут наблюдений. Далее начинали превалировать патологические процессы, инициируемые эндотоксином, и на первое место выходили нарушения микроциркуляции и сосудистого тонуса, которые вызвали постепенное снижение АД_{ср.} до $59,5 \pm 12,13$ мм рт. ст. спустя 2 часа, что составило 58,2% от исходного

уровня ($P < 0,05$).

Подобная динамика изменения АД_{ср} отражает типичный ответ организма на введение эндотоксина с развитием замкнутого “порочного” круга, когда нарушения гомеостаза различных систем и органов протекают по типу “цепной реакции”, взаимно усиливая эффекты друг друга.

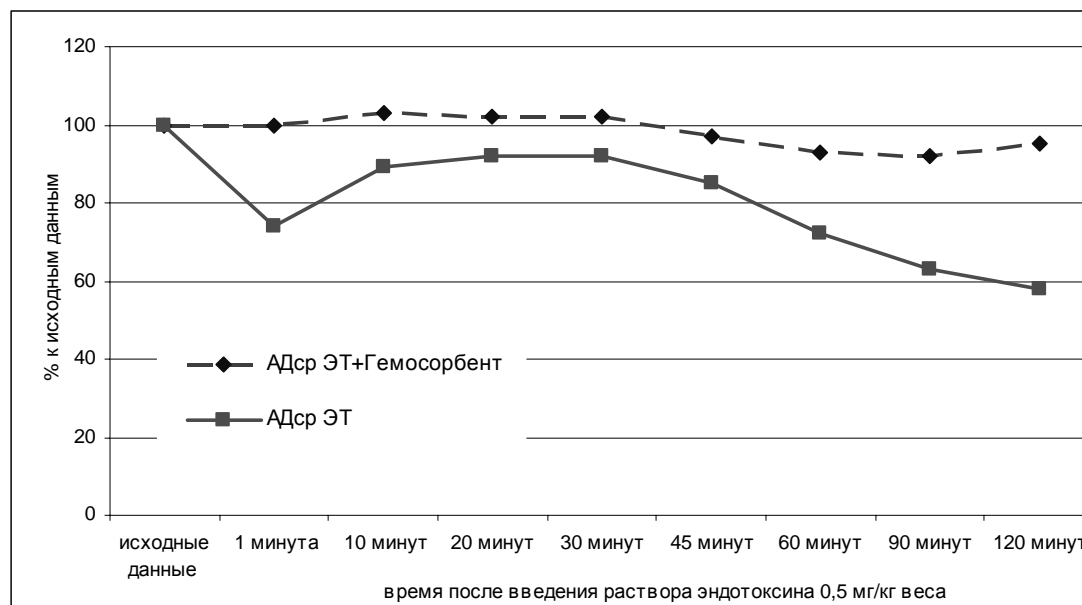


Рисунок – Динамика изменений среднего артериального давления у кроликов при введении сублетальной дозы эндотоксина, предварительно проинкубированной с гемосорбентом “Липосорб” или без обработки.

Введение раствора сублетальной дозы эндотоксина после его инкубации с “Липосорбом” (опытная серия) не сопровождалось развитием у кроликов гипотензивной реакции, что подтверждалось стабильностью показателей среднего артериального давления и свидетельствовало об эффективной элиминации ЛПС ковалентно вшитым в структуру гемосорбента полимиксином Е. В первые 10 минут после инфузии АД_{ср} даже несколько увеличилось, удерживаясь на этом уровне в течение получаса. Подобная гемодинамическая ситуация легко объясняется объемной терапией, и эффект ее последствий был непродолжительным. Согласно литературным данным, кристаллоидные кровезаменители очень быстро выводятся из сосудистого русла и распределяются во всех водных секторах, и только 1/3-1/4 часть от всего введенного внутривенно раствора задерживается в сосудистом русле. Вместе с тем, введение такого же объема раствора в серии кроликов, где эндотоксин не обрабатывался гемосорбентом, не способствовало купированию развивающейся гипотензии, характерной для эндотоксинового шока.

Таким образом, сравнительная оценка полученных результатов позволяет констатировать наличие у гемосорбента “Липосорб” выраженной эндотоксин связывающей способности. Учитывая данное обстоятельство, авторский коллектив полагает, что гемосорбент “Липосорб” найдет широкое применение в комплексной терапии одного из тяжелейших осложнений сепсиса – эндотоксинового шока, будет востребован не только организациями здравоохранения нашей страны, но и ближнего зарубежья, где подобные разработки отсутствуют, существенно улучшит качество лечебного процесса, не говоря уже о том, что его серийный выпуск обеспечит внедрение современных валютосберегающих технологий.