

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

ГРОМОВ

Михаил Иванович

**РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА
(оценка тяжести, прогнозирование исхода, иммунотерапия)**

14.00.37 - анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

1998

Работа выполнена в Санкт-Петербургском научно-
исследовательском институте скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе

Научный консультант: доктор медицинских наук
профессор М. В. ГРИНЕВ

Официальные оппоненты: заслуженный деятель науки
Российской Федерации
доктор медицинских наук
профессор В. А. МИХАЙЛОВИЧ

доктор медицинских наук
профессор А. Л. КОСТЮЧЕНКО

доктор медицинских наук
профессор А. И. ЕВТЮХИН

Ведущая организация: Институт общей реаниматологии РАМН РФ.

Защита диссертации состоится "27" октября 1998 г. в
13 часов на заседании диссертационного совета Д 106.03.11
в Военно-медицинской академии (194044 г. Санкт-Петербург,
ул. Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной
библиотеке академии.

Автореферат разослан "21" сентября 1998 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
кандидат медицинских наук доцент Б. Н. БОГОМОЛОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Сепсис в отделениях интенсивной терапии как научная и практически значимая проблема является одним из наиболее трудных и недостаточно изученных разделов современной медицины. В последние 50 лет отмечается стойкая тенденция к росту количества больных сепсисом [Ерuxин И.А. и соавт., 1997; Бочоришвили В.Г. и соавт., 1997; Гринев М.В. и соавт., 1998], что определяется рядом факторов, в том числе и успехами реаниматологии, позволяющими длительно поддерживать жизнь больных, находящихся в критическом состоянии. По данным R. C. Bone [1991] в США ежегодное количество больных с доказанным сепсисом оценивается в диапазоне от 300 000 до 500 000 человек. На протяжении последних двух десятилетий летальность при сепсисе продолжает оставаться на высоком (40-60%) и практически неизменном уровне [Стручков В.И. и соавт., 1983; Нечаев Э.А. и соавт., 1993; Harris R.L. et al., 1987; Knaus W.A. et al., 1992], несмотря на постоянное улучшение качества антибактериальных препаратов и интенсивной терапии [Walger P., 1994]. По статистическим данным североамериканских исследователей среди инфекционных причин смертности населения сепсис в 90-х годах вышел на 3 место, уступая лишь инфекционным заболеваниям легких и СПИДу [Bone R.C. et al., 1997].

Трудность изучения проблем, связанных с сепсисом, кроме объективных причин заключается еще и в неоднозначном понимании сущности септического процесса, отсутствии четкого определения сепсиса. Очевидно, именно этим обстоятельством можно объяснить большой разброс показателей летальности при сепсисе по данным некоторых авторов: от 4 % [Бочоришвили В.Г. и соавт., 1997] до 69% [Кузин М.И. и соавт., 1982]. Различные методические, а равно и терминологические подходы к критериям постановки диагноза сепсис и определяют столь

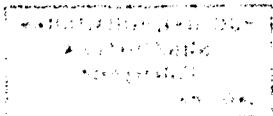
значимые различия в результатах его лечения.

Определенная часть иностранных исследователей склонна относить к сепсису тяжелые системные воспалительные явления, не связанные с наличием и циркуляцией инфекционного агента [Border J.N. et al., 1990; Baue A.E., 1991; Poole G.V. et al., 1993]. В 1991 году в Чикаго (США) на специальной согласительной конференции по вопросам сепсиса были определены клинические детерминанты этого явления и подчеркнуто требование обязательного наличия источника инфекции. Эти детерминанты сепсиса с теми или иными изменениями используются врачами многих стран, в том числе и в нашей стране [Шляпников С.А., 1994; Reemst P.N.M et al., 1994;].

Среди хирургического контингента больных особенно трудно диагностика сепсиса у пострадавших, перенесших шокогенную травму [Шляпников С.А., 1994; Knaus W.A. et al., 1992], так как в постшоковом периоде признаки травматического воспаления и посттравматических полиорганных дисфункций могут в значительной мере маскировать признаки сепсиса.

В представлении большинства отечественных ученых развитие сепсиса у хирургических больных тесно связано с изменением иммунореактивности организма [Шлапоберский В.Я., 1952; Лыткин М.И., 1981; Стручков В.И. и соавт., 1983; Кузин М.И. и соавт., 1983; Напалков П.Н., 1985; Костюченко Б.М. и соавт., 1990 и др.]. Возникновение вторичного иммунодефицита чаще всего является предуготованным фоном для появления разнообразных клинических признаков генерализации хирургической инфекции. Вместе с тем в современной клинической практике комплексного лечения сепсиса отсутствуют представления о выборе метода иммунотерапии, применение которого несомненно целесообразно, исходя из логики изучаемого явления.

Следует отметить, что сложность оценки эффективности новых методов лечения сепсиса во многом обусловлена сравнительной редкостью этой патологии, а также большой неоднородностью в исследуемых группах.



Оценка тяжести состояния больных сепсисом производится, как правило, по системам, основанным на интегральной балльной оценке (SSS, SAPS, APACHE, TISS и др.). Однако к недостаткам этих систем следует отнести групповой характер прогнозирования и определение вероятностного значения по критерию "выживет-умрет".

В связи с этим разработка методов индивидуальной оценки тяжести состояния больных хирургическим сепсисом, а также создание новых эффективных методов иммунотерапии сепсиса можно отнести к числу актуальных проблем современной медицины, имеющих большое практическое и теоретическое значение.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования состояла в изучении клинических и лабораторных признаков сепсиса, в усовершенствовании способов оценки тяжести состояния и исхода септических пациентов, в разработке и апробации методов иммунотерапии для улучшения результатов лечения больных хирургическим сепсисом.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. На основе критериев диагностики сепсиса изучить частоту его развития и уровень летальности у больных хирургического профиля.
2. Оценить микробиологический спектр возбудителей сепсиса у хирургических пациентов.
3. Выявить особенности нарушений иммунитета у больных хирургическим сепсисом.
4. Разработать эффективный способ оценки тяжести состояния больных хирургическим сепсисом, ориентированный на исход.
5. Изучить экстракорпоральные и фармакологические методы иммунотерапии сепсиса и оценить эффективность их применения у пациентов, находящихся в хирургической реанимации.

6. Произвести сравнительную оценку методов иммунотерапии сепсиса.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Разработано новое направление в проблеме оценки тяжести больных сепсисом, основанное на создании способа индивидуального прогнозирования тяжести состояния больных сепсисом, ориентированного на исход.

Разработан и внедрен в клиническую практику метод цитокиновой терапии сепсиса, основанный на использовании рекомбинантного интерлейкина-2.

Впервые для лечения сепсиса использованы иммуномодулирующие препараты деринат и неовир.

Получены новые данные о механизмах иммуномодулирующего действия экстракорпорального подключения донорской (свиной) селезенки (ЭКПДС), дерината, ронколейкина и неовира.

НАУЧНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ

Созданная формула индивидуального прогнозирования (ИП) позволяет достоверно оценивать степень тяжести и исход больных сепсисом, а также выступать в качестве контрольной группы при оценке новых методов лечения сепсиса. На основании использования ИП определена последовательность выбора оптимального метода иммунотерапии хирургического сепсиса.

Разработана методика плазмафереза на основе применения оригинального мембранного сепаратора плазмы "ПФМ-800", позволяющая применять плазмаферез у больных в состоянии крайней степени тяжести.

Доказана эффективность применения у больных сепсисом ЭКПДС, ронколейкина, дерината, неовира, что позволило улучшить результаты лечения этой группы больных.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Оценка степени тяжести больных хирургическим сепсисом может быть произведена путем использования набора из 22 наиболее информативных клинических и лабораторных показателей, входящих в состав формулы индивидуального прогнозирования (ИП), ориентированной на исход.

2. Эффективными способами иммуномодулирующей терапии сепсиса являются экстракорпоральные методы - мембранный плазмаферез и экстракорпоральное подключение донорской (свиной) селезенки, а также фармакологические препараты ронколейкин, деринат и неовир.

3. Выбор оптимального метода иммунотерапии сепсиса целесообразно проводить на основе оценки тяжести состояния пациента и с учетом спектра выявленных иммунных нарушений.

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании результатов исследований разрешен к применению Фармакомитетом МЗ РФ ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2) в качестве средства для иммунотерапии сепсиса.

На основании проведенных исследований получено разрешение Фармакомитета МЗ РФ на клиническое применение и осуществляется серийное производство мембранного сепаратора плазмы "ПФМ-800".

Рекомендации, основанные на результатах исследования, используются во многих лечебных учреждениях Санкт-Петербурга и других городов России.

Полученные результаты клинических исследований включены в программы обучения врачей, проходящих курсы усовершенствования на базе СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Результаты исследования и основные положения работы обсуждены на заседании Ученого Совета Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе (1998), а также на заседании проблемной комиссии №1 "Травматический шок" СПбНИИСП им. И.И. Джанелидзе (1998).

Основные результаты исследования доложены на Актовом дне Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (С.-Петербург, 1994), на Международном симпозиуме по реаниматологии, (Москва, 1994), на Всероссийской научно-практической конференции хирургов (Калуга, 1996), на научно-практической конференции хирургов республики Карелия (Петрозаводск, 1997), на 5-й научной конференции Европейского общества химиотерапии инфекционных болезней (С.-Петербург, 1997), на научном заседании "Абдоминальный сепсис" (С.-Петербург, 1997), на научно-практической конференции по лечению гнойных заболеваний и осложнений в хирургии (С.-Петербург, 1997), на конференции по клиническому применению ронколейкина (С.-Петербург, 1998).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 11 статей в центральных изданиях, 14 тезисов докладов на научных конференциях, 2 методических рекомендаций, 1 пособие для врачей, 1 патент на изобретение.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ

Диссертация изложена на 263 страницах машинописи, включает 10 рисунков и 51 таблицу, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования,

собственных данных, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы содержит 222 источника отечественных и 185 источников зарубежных авторов.

СО Д Е Р Ж А Н И Е Р А Б О Т Ы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты работы основаны на анализе клинических наблюдений у 28667 пациентов, которые подверглись оперативному вмешательству по поводу экстренного хирургического заболевания, и 2333 пострадавших с травматическим шоком, находившихся на стационарном лечении в НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе с 1987 по 1997 гг. Сепсис был диагностирован у 167 пациентов. Мужчин среди них было 108 (65%), женщин - 59 (35%). Средний возраст больных составил 40.1 ± 1.2 лет.

Среди септических пациентов с хирургическими заболеваниями (76 человек) преобладала абдоминальная локализация исходного патологического процесса - 55 больных (72%), в том числе акушерская и гинекологическая патология - 15, острый панкреатит - 11, заболевания желудка и 12-перстной кишки - 12, заболевания печени и желчевыводящих путей - 8, острый аппендицит - 2, кишечная непроходимость - 5, воспаление тканей передней брюшной стенки - 2. Гнойные заболевания ребер, плевры и средостения наблюдались у 6 больных сепсисом (8%). Гнойные заболевания конечностей - у 13 (17%), гнойные заболевания головы и шеи - у 2 (3%).

Среди больных с посттравматическим сепсисом (91 человек) основную часть составили пострадавшие от механической травмы - 79 пациентов (87%). Различные виды ранений наблюдались у 12 пациентов (13%). При определении исходной тяжести состояния пострадавших (по прогностическому шоковому индексу $\pm T$ [Цибин Ю.Н., 1980]) шок 1 степени тяжести был отмечен у

27 пациентов (30%), шок 2 степени тяжести - у 36 (40%) и шок 3 степени тяжести - у 28 пациентов (30%).

Все больные в процессе лечения были оперированы. Помимо операций по поводу основного заболевания или последствий травмы больным осуществлялось хирургическое лечение гнойных очагов сепсиса, которые образовывались как в зоне травмы (операции), так и вне ее.

Больные сепсисом разделялись на получавших иммуномодулирующую терапию и не получавших ее.

Применение иммуномодулирующей терапии производилось на фоне общепринятой терапии сепсиса, включающей дренирование и санацию гнойно-септических очагов, рациональное обезболивание, общую и местную антимикробную химиотерапию, дезинтоксикационную и гемоконпонентную терапию, введение сердечно-сосудистых, антипротеолитических, противосвертывающих, реологически активных препаратов, коррекцию водно-электролитного и кислотно-основного баланса, парентеральное питание и т. д.

Среди больных, подвергшихся иммуномодулирующей терапии, были выделены группы с использованием экстракорпоральной перфузии крови через донорскую (свиную) селезенку (53 больных), ронколейкина (32 больных), дерината (15 больных), неовира (17 больных).

Была сформирована группа больных (17 человек), в комплексном лечении которых применялся фильтрационный плазмаферез.

При лечении больных, включенных в контрольные группы, использовали те же общепринятые методы лечения сепсиса, но не применяли иммуномодулирующие методы лечения.

Тяжесть состояния больных оценивали по шкале SAPS [Le Gall J.-R. et al., 1984], шкале SSS [Dellinger E.P., 1988] и по оригинально разработанной шкале индивидуального прогнозирования ИП для больных сепсисом.

Критерии для постановки диагноза сепсис у больных с

острыми хирургическими заболеваниями или у пострадавших вследствие травмы включали в себя положения, сформулированные на Согласительной конференции американского общества торакальных врачей и экстренной медицины по вопросам определения сепсиса (Чикаго, 1991) и были следующими. Наличие всех детерминант системного воспалительного ответа:

- температура тела более 38.0 или менее 36.0 гр.С.
- частота сердечных сокращений более 90 в мин. ,
- частота дыханий более 20 в мин. или P_aCO_2 менее 32

мм рт. ст. .

- лейкоциты крови более $12 \cdot 10^9$ /л или менее $4 \cdot 10^9$ /л или более 10% молодых форм в сочетании с любым из следующих признаков инфекционной мультиорганной дисфункции:

- гипотензия;
- олигурия;
- нарушение уровня сознания;
- системный лактатный ацидоз.

У пострадавших с сочетанной шоковой травмой при наличии обширных повреждений тканей эти признаки могут сопровождать системный воспалительный ответ на травму, который в ряде случаев приводит к посттравматической множественной органной дисфункции. Отличительным признаком сепсиса в подобных случаях может служить наличие хотя бы одного из двух следующих признаков инфекционного характера органной дисфункции:

- ДВС-синдром вне связи с острой кровопотерей;
- образование гнойников вне очага инфекции.

При проведении сравнительного анализа эффективности различных методов лечения использовались общепринятые клинические и унифицированные лабораторные данные (биохимические, микробиологические, клеточного состава и свертывающей системы крови).

Степень энцефалопатии оценивали по шкале ком Глазго

(Teasdale G., 1974).

Отдельные популяции лимфоцитов определяли по наличию на их поверхности специфических клеточных детерминант (CD) с помощью моноклональных антител к этим детерминантам ("Диагнотех", Россия) в реакции непрямой поверхностной иммуофлюоресценции. Анализировали следующие популяции лимфоцитов: CD3+; CD4+; CD8+; CD22+; CD16+; CD25+.

Спонтанную миграцию лейкоцитов (СМЛ) и продукцию фактора ингибции миграции по реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) оценивали под микроскопом в капиллярах, один из которых заполнялся кровью для определения спонтанной миграции, а второй - кровью с добавлением 30 мкг фитогемагглютинаина, который стимулировал выделение лимфоцитами фактора ингибции миграции.

Уровень иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа методом двойных антител.

Оценка поглотительной и переваривающей способности фагоцитов крови производилась с использованием взвеси частиц зимозана путем определения процента фагоцитировавших зимозан гранулоцитов и моноцитов и подсчета в них количества поглощенных частиц.

С помощью НСТ-теста (теста восстановления нитросинего тетразолия) оценивали метаболический потенциал лейкоцитов (Park B.H. и соавт., 1968).

Активность кислороднезависимой бактерицидной системы катионных белков лейкоцитов оценивали с помощью ЛКТ (лизосомально-катионного теста).

Кислородзависимую метаболическую активность лейкоцитов оценивали путем определения хемилюминесцентной активности цельной крови с помощью прибора "Luminometer-1251" ("Bio-Orbit", Финляндия), измеряя люминол-опосредованное спонтанное и индуцированное бактериальным липополисахаридом свечение клеток крови 7 раз в течение часа с интервалом

между каждым измерением в 10 минут.

Количественное содержание ИЛ-1-бета и ФНО-альфа в сыворотке крови человека определяли методом твердофазного ИФА с помощью тест-систем производства НПО "Протеиновый контур" (СПб, Россия).

Для определения иммунных комплексов использована методика М. Digeon и J.F. Vach (1977) в модификации В.И. Новиковой (1982).

Ронколейкин ("Биотех", СПб, Россия) растворяли в 400 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в дозе 0.5-1.0 млн ед. активности (0.3-0.6 млн ед/кв. м поверхности тела) в течение 5 часов 1-3 раза с интервалами между введениями 2-3 дня.

Деринат (АО "Медика", Москва, Россия) вводили внутримышечно однократно в количестве 75 мг.

Неовир (ASL-Research Lab. и "Фармавит", Германия и Россия) применялся в количестве 25 мг, растворенных в 400 или 200 мл физиологического раствора. Инфузию препарата производили внутривенно капельно в течение 1-1.5 часов двукратно с интервалом между введениями в 2-3 дня. Флакон с препаратом обязательно упаковывался в светонепроницаемый материал.

Мембранный плазмаферез осуществлялся с помощью оригинально разработанных плазмодифильтров "ПФМ-800" (производства АО "Оптика", СПб, Россия), подключение которых к больному производили по типу вено-венозного шунта с использованием роликовых насосов.

Антикоагуляцию крови осуществляли капельным введением раствора гепарина (10 тыс ед, растворенных в 400 мл физиологического раствора), либо 4% раствора цитрата натрия, либо путем сочетания болюсного введения гепарина (150 ед/кг перед началом процедуры) и инфузии 4% раствора цитрата натрия.

За один сеанс удаляли 40-50% объема циркулирующей

плазмы (ОЦП). Повторные процедуры проводили через 2-3 суток до стойкого улучшения состояния больного.

Забор свиной селезенки производился на мясокомбинате. Селезенка извлекалась с соблюдением правил асептики и помещалась в стерильную ковету с раствором фурацилина и антибиотика. Магистральные селезеночные сосуды катетеризировались. Затем налаживалось промывание органа стерильным физиологическим раствором, в каждые 400 мл которого добавлялось 5 тыс. ед. гепарина и 1 млн ед. пенициллина. В стационаре промывание селезенки продолжалось до тех пор, пока перфузат не становился прозрачным. Перфузия крови пациента через селезенку производилась со скоростью 30-50 мл/мин с помощью роликового насоса, соединенного с катетерами, расположенными в центральных венах. Длительность перфузии составляла около 60 минут.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем представлении основу сепсиса составляет неспособность иммунной системы локализовать очаг инфекции как местное воспаление, что может быть связано с наличием сопутствующих иммунодепрессивных факторов, высоковирулентной инфекцией, чрезмерной антигенной нагрузкой на иммунную систему больного. Исходя из этого сепсис можно определить как неспецифическое инфекционное заболевание, возникающее в условиях системного воспалительного ответа на постоянное или периодическое поступление из очага инфекции в кровоток микроорганизмов и их токсинов и приводящее к развитию инфекционной полиорганной дисфункции вследствие неспособности иммунных сил организма к локализации инфекции.

Среди обследованных хирургических пациентов сепсис был диагностирован в 0.6% случаев и сопровождался 40% уровнем летальности. При разделении всех больных по причине основной патологии (заболевание или травма) были выявлены

существенные различия в частоте развития сепсиса.

У пострадавших с шокогенной травмой сепсис развивался в 13 раз чаще (3.9%), чем у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями (0.3%), что, вероятно, обусловлено более выраженными исходными нарушениями гомеостаза у пациентов с шокогенной травмой.

С увеличением степени тяжести травматического шока увеличивалась и частота возникновения сепсиса у пострадавших, достигая 11.3% у пациентов с шоком 3 степени тяжести.

При изучении временного диапазона, прошедшего с момента возникновения травмы до развития сепсиса, было установлено, что наиболее часто сепсис развивался на второй (в 30% случаев) или третьей неделе (в 20% случаев) после травмы, когда наиболее вероятно истощение иммунных резервов организма в ответ на массивную антигенную инвазию, сопровождающую шокогенную травму.

Изучение оперативного пособия при лечении хирургического сепсиса производилось в отношении адекватности дренирования гнойных очагов при помощи saniрующих операций, выполнение которых не всегда технически возможно (наличие мелкоочаговой абсцедирующей пневмонии, диффузных очагов в печени, почках, костях и пр). Уровень летальности у больных, которым была произведена полная санация всех гнойных очагов (41%), был достоверно ниже уровня летальности у тех пациентов, где невозможно было выполнить оперативное дренирование гнойников (71%, $p < 0.02$). В случаях частичной санации гнойных очагов уровень летальности больных составил 64 %. Таким образом, активная хирургическая тактика, направленная поиск и хирургическое лечение гнойных очагов, является чрезвычайно важным компонентом комплексного лечения больных сепсисом.

Сравнительное изучение уровня летальности больных посттравматическим сепсисом в зависимости от характера

повреждений - открытые (32%) или закрытые (36%) не выявило влияния подобного характера повреждений на показатели летальности.

Аналогичными оказались и результаты сопоставления данных констатации бактериемии при сепсисе и летальности. Уровни летальности больных с положительными данными посева крови (38%) и отрицательными (43%) различались незначительно.

В целом бактериемия была зарегистрирована у 57 % септических пациентов (монокультура в 49 % и ассоциации микроорганизмов в 8 % случаев). Статистические данные о характере микрофлоры, идентифицированной в крови больных сепсисом, представлены в таблице 1.

Таблица 1
Микробный спектр крови септических пациентов

Вид микроорганизма	% от общего числа больных	% от положительных посевов
золотистый стафилококк	41	72
кишечная палочка	7	14
эпидермальный стафилок.	5	9
синегнойная палочка	3	5
протей	2	4
ацинетобактерии	2	3
прочие	5	8

Согласно данным таблицы 1 следует, что главенствующее место среди микроорганизмов, высеваемых из крови больных сепсисом, принадлежит традиционным грамположительным аэробам -81% (золотистый стафилококк 72 % + эпидермальный стафилококк 9%). Удельный вес остальных микроорганизмов, за исключением кишечной палочки (14%), очень мал.

Изучение чувствительности микроорганизмов, выделенных

из крови септических больных, к антибиотикам представлено в таблице 2.

Таблица 2
Чувствительность микроорганизмов, выделенных из крови больных сепсисом, к различным антибиотикам

Антибиотик	Чувствительность (%)		Антибиотик	Чувствительность (%)	
	За 10 лет	За последние 2 года		За 10 лет	За последние 2 года
Тиенам	-	70	Сизомицин	27	25
Меронем	-	70	Левомецетин	25	36
Ципрофлоксацин	61	60	Стрептомицин	23	26
Цефотаксим	55	9	Ампициллин	19	0
Рифампицин	50	33	Эритромицин	18	36
Доксициклин	50	23	Неомицин	15	15
Карбенициллин	50	25	Линкомицин	14	21
Гентамицин	46	27	Оксациллин	14	11
Полимиксин	43	-	Тетрациклин	14	20
Аугментин	-	31	Канамицин	9	5
Цефазолин	30	9	Пенициллин	6	9

Согласно данным таблицы 2 изменение резистентности микрофлоры к антибиотикам наглядно прослеживается при сравнении результатов чувствительности за 10 лет и за последние 2 года. Ведущие позиции занимают антибиотики группы карбапенемов (тиенам, меронем) и фторхинолонов (ципрофлоксацин). Отмечается существенное падение уровня чувствительности микроорганизмов к наиболее широко используемым цефалоспорином (цефотаксиму и цефазолину с 55% до 9% и с 30% до 9% соответственно). Приблизительно в 2 раза за последние 2 года снизился уровень чувствительности для препаратов с 50% эффективностью (карбенициллин,

рифампицин, доксицилин, гентамицин). В противоположность этому отмечалось повышение уровня чувствительности микроорганизмов к давно известным, но достаточно редко используемым в настоящее время препаратам (эритромицину, левомицетину, стрептомицину, тетрациклину).

В целом чувствительность высеваемых из крови микроорганизмов к изученным антибиотикам находится на невысоком уровне, не превышающем даже для самых эффективных препаратов 70%. Данный факт может служить обоснованием целесообразности проведения дальнейших исследований, направленных, с одной стороны, на поиск новых эффективных антибиотиков и, с другой стороны, на разработку иных способов противодействия инфекционным агентам.

РАЗРАБОТКА ШКАЛЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ИСХОДА СЕПТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Изучение признаков, отражающих тяжесть состояния септических пациентов и вопросов прогнозирования сепсиса было ограничено рамками отделения хирургической реанимации, где в подавляющем большинстве случаев решается судьба таких больных.

С помощью адаптированной программы многофакторного регрессионного анализа устанавливалась теснота связи между максимально широким набором клинических и лабораторных показателей и исходом лечения септических пациентов. За точку отсчета принимали первый день постановки диагноза "сепсис" или же первый день после перевода больного с этим диагнозом в отделение хирургической реанимации. Исход выражали либо в виде положительного числа, равного числу дней, проведенных в реанимации до перевода на специализированное гнойное отделение, либо в виде отрицательного числа, равного числу дней, проведенных в реанимации до смерти. Если больной повторно поступал в

отделение реанимации, то это рассматривалось как непрерывное пребывание в реанимации. Для удобства исход индивидуального прогнозирования (\pm ИП) представляли в виде обратной величины $1/\text{ИП}$. В таком виде показатель исхода принимает вид непрерывного, монотонно возрастающего по степени тяжести ряда от самого тяжелого состояния больного, за сутки до смерти (1/-1), до самого легкого, требующего 1 дня пребывания в реанимации (1/1).

Многофакторный анализ позволил выбрать наиболее информативную прогностическую формулу ИП исхода сепсиса в виде уравнения следующего вида,

$$1/\text{ИП} = -1.45 + A1 \cdot X1 + \dots + A22 \cdot X22 \quad (1)$$

состоящего из 22 аргументов, в состав которых вошли клинические и биохимические показатели, данные гемограммы и возраст (с. 40).

Представленная формула была получена на массиве данных, включавшем 40 пациентов с сепсисом, и характеризовалась высоким коэффициентом корреляции ($R_{\text{мн}}=0.9$, $P<0.01$).

По критерию "выжил-умер" эта формула обеспечивала совпадение в 93% случаев (в 100% у выживших и в 85% у погибших).

С целью широкого практического применения была разработана формула сокращенного прогнозирования (СП), включающая набор всего из 4 аргументов - систолического артериального давления (АД, мм рт. ст.), общего белка сыворотки (ОБ, г/л), лимфоцитов (Лим, %) и моноцитов (Мон, $\cdot 10^9$ /л) крови.

$$1/\text{СП} = -0.726 + 0.003 \cdot \text{АД} + 0.0064 \cdot \text{Лим} - 0.0056 \cdot \text{Мон} + 0.0065 \cdot \text{ОБ} \quad (2)$$

$$(R_{\text{мн}}=0.56, n=84, P<0.01)$$

В этой сокращенной формуле небольшое снижение информативности сочетается с существенным уменьшением

количества оцениваемых признаков. По критерию "выжил-умер" формула СП обеспечивала совпадение в 74% случаев (в 76% у выживших и в 71% у погибших).

Проверка полученных формул индивидуального прогнозирования ИП и сокращенного прогнозирования СП производилась на независимой выборке из 18 пациентов сепсисом, в лечении которых также не использовались иммуномодулирующие препараты. С целью сравнения на этой же выборке были проверены некоторые другие шкалы, которые широко используются для оценки септических пациентов (SAPS и SSS). Результаты прогнозирования состояния больных по критерию "выжил-умер" с помощью разработанных шкал ИП и СП в сравнении с другими шкалами представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная эффективность прогностических шкал на независимой выборке больных сепсисом

Шкалы	% совпадения		
	все больные	выжившие	погибшие
ИП	83	75	100
СП	67	78	56
SAPS	67	44	89
SSS	72	89	56

Сравнивая представленные шкалы в одинаковых условиях оценки, можно сделать вывод о том, что разработанная шкала ИП является предпочтительной при сопоставлении с СП и такими хорошо известными шкалами, как SAPS и SSS. Точность прогнозирования с помощью ИП на независимой выборке пациентов снизилась до 83 % ($r=0.7$, $p<0.01$). Это является закономерным следствием того факта, что обучающая выборка пациентов никогда не бывает идентичной в сравнении с любой

другой выборкой. Проверка сокращенной формулы СП сопровождалась 67% уровнем совпадения по предсказанию исхода ($r=0.22$, $p>0.05$). Достаточно низкий коэффициент корреляции свидетельствует о невозможности индивидуального предсказания длительности пребывания больного в отделении реанимации. Показатель СП следует отнести к показателям, предназначенным для групповой оценке исхода больных сепсисом, также как и подавляющее большинство других шкал. Результаты прогнозирования исхода септических пациентов с помощью СП, шкал SAPS и SSS близки друг к другу, находясь на приемлемом уровне в районе 70%. При сопоставлении этих трех шкал в пользу СП свидетельствует простота расчета, так как используется всего 4 показателя, что может способствовать широкому распространению именно этого метода оценки для группового прогнозирования исхода сепсиса.

Отличительной особенностью разработанной шкалы индивидуального прогнозирования ИП является возможность прогнозирования не только исхода по критерию "выжил-умер", но и длительности пребывания в отделении хирургической реанимации для каждого больного. Появляется возможность отслеживать состояние не только той категории больных, которые в процессе лечения находятся на грани между жизнью и смертью, но и тех больных, которые должны выжить и останутся живыми, и тех, которые умрут, несмотря на все предпринятые меры лечения. Уменьшение количества дней нахождения в реанимации для первых и увеличение количества дней для вторых в процессе лечения будет свидетельством успеха этого лечения, который можно реально измерить с помощью ИП и подвергнуть статистической обработке. При этом эффект нового вида лечения можно отслеживать для каждого больного сразу по окончании пребывания его в реанимации. При подведении итогов лечения нет обязательной необходимости в использовании контрольной группы, уравнивания ее с опытной

по тяжести, возрасту и пр. ИП представляет собой математическую формулу обобщения контрольной группы в 40 человек, которая будет уравнивать нового оцениваемого больного с контрольной группой по 22 параметрам, в наибольшей степени отражающим исход и длительность лечения пациента. Удобство оценки эффекта лечения для каждого больного позволяет достаточно быстро определить перспективность или бесперспективность какого-либо нового вида лечения. Если реальные исходы лучше прогностических - лечение эффективно, приблизительно одинаковы - неэффективно, хуже - вредно для данного контингента больных.

ИММУННЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Исходное состояние иммунной системы больных оценивалось в первые 2-3 дня после установления диагноза сепсис (таблица 4).

Таблица 4
Показатели иммунной системы септических пациентов

Показатели	Норма, n=14 M±m	Сепсис M±m	n
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	5.7±0.6*	11.2±1.1*	52
ЛИИ	0.8±0.2*	6.3±0.8*	52
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1.9±0.1*	1.1±0.1*	52
CD3+, *10 ⁹ /л	0.67±0.04*	0.26±0.05*	45
CD4+, *10 ⁹ /л	0.38±0.04*	0.22±0.02*	50
CD4/CD8	1.4±0.1*	1.1±0.1*	47
CD25+, *10 ⁹ /л	0.24±0.03*	0.10±0.01*	42
PTML, %	52±9*	28±4*	50

Примечание: n-число измерений, * - p<0.05

Иммунные расстройства были наиболее выраженными со

стороны лимфоцитарного звена иммунной системы и отражали, в основном, несоответствие между высокой степенью микробной инвазии, присущей сепсису, и низкой степенью напряженности иммунного ответа.

На фоне лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы "влево", что является характерным ответом на инфекцию, отмечалась лимфопения (58% от нормы). Среди популяций лимфоцитов определялось сниженное количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) - 46% от нормы, Т-хелперов (CD4+) - 58% от нормы, низкие значения регуляторного коэффициента CD4/CD8. Кроме того, отмечалось значительное (почти в 2 раза) снижение продукции факторов торможения миграции лейкоцитов (по РТМЛ), свидетельствующее о нарушении механизмов накопления фагоцитов в местах антигенной инвазии. Абсолютное число активированных Т-хелперов (экспрессирующих CD25 рецепторы) было в 2.4 ниже нормального уровня. Все это свидетельствует о выраженной недостаточности Т-хелперного компонента иммунного ответа. Имеющиеся нарушения Т-клеточного звена иммунной системы не компенсировались ни активацией фагоцитирующего звена, ни антителопродуцирующего звена иммунитета: не отличались от диапазона нормы концентрации В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, ЦИК, количество и активность фагоцитирующих клеток.

В отношении воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1-бета и ФНО-альфа, также не отмечено отклонений от диапазона нормы.

Сравнительное изучение состояния иммунной системы у септических больных с травмой и острыми хирургическими заболеваниями не выявило существенных различий между этими группами пациентов.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

Плазмаферез

В состав изучаемых методов иммунотерапии сепсиса был включен плазмаферез, использование которого позволяет не только непосредственно элиминировать токсины из кровотока больного, но и улучшать системную микроциркуляцию, деблокировать органы детоксикации (печень, селезенка), активировать иммунокомпетентные клетки крови. Исходя из этого плазмаферез можно рассматривать как один из опосредованных методов иммуномодулирующего действия.

В качестве технического устройства для сепарации крови использовался оригинально разработанный мембранный сепаратор плазмы "ПФМ-800", достоинствами которого являются малый объем заполнения кровью и возможность применения у больных, находящихся в критическом состоянии.

Основные технические показатели мембранного плазмафереза, проведенного больным хирургическим сепсисом, представлены в таблице 5.

При анализе технической стороны функционирования выбранного способа плазмафереза следует отметить достаточно высокую степень производительности плазмофильтра "ПФМ-800", наиболее характерным показателем которой является фракция фильтрации, превышающая уровень 0.3. Кроме того, необходимо отметить устойчивую скорость оттока плазмы в процессе проведения процедуры, возможность удаления заданного объема плазмы в достаточно короткий по времени срок (в среднем чуть более часа).

Антикоагуляция крови во время плазмафереза проводилась по трем различным схемам. Эффективность антикоагуляции крови при схеме с капельной инфузией гепарина в контур оказалась недостаточной. При проведении 14 сеансов плазмафереза в 7 случаях было отмечено повышение давления крови на входе в плазмофильтр, что в 4 случаях привело к полному тромбированию.

нию плазмофильтра и потребовало его замены на новый.

Таблица 5
Технические параметры мембранного плазмафереза (n=26)

Наименование показателя	Уровень (M±m)	Наименование показателя	Уровень (M±m)
Объем удаляемой плазмы, мл	1301±70	Длительность Процедуры, мин.	69±4
Давление на входе, мм рт. ст.	92±5	Скорость тока крови, мл/мин	59.9 ±3.6
Трансмембранное давление, мм рт. ст	143±5	скорость тока плазмы, мл/мин	19.4 ±1.4
Исходный гематокрит, л/л	0.32 ±0.03	Фракция фильтрации, плазмоток/кровоток	0.32 ±0.02

Примечание: n - число измерений

Использование 4% раствора цитрата натрия как отдельно (1:4-1:5 в объемном соотношении с кровью), так и в сочетании (1:8-1:9 в объемном соотношении с кровью) с болюсным введением гепарина (150 Ед/кг перед началом процедуры) сопровождалось гораздо более лучшими результатами. Только в 1 случае при отдельном использовании цитрата натрия было отмечено возрастание давления крови на входе в плазмофильтр в процессе процедуры.

На основании сравнения различных способов антикоагуляции можно сделать вывод о том, что в процессе мембранного плазмафереза наиболее эффективными являются методики антикоагуляции, основанные на применении раствора цитрата натрия: в качестве единственного средства или же в сочетании с гепарином.

Положительный клинический эффект плазмафереза отмечался на следующие сутки после процедуры и состоял в снижении признаков интоксикации: повышении уровня сознания, уменьшении тахикардии, снижении температуры тела при наличии исходной гипертермии.

По данным биохимических анализов наиболее показательно прослеживалась тенденция к уменьшению уровня средних молекул крови после процедуры, отражающая детоксикационное действие плазмафереза.

Безопасность мембранного плазмафереза, проведенного у больных сепсисом, подтверждалась тем, что ни один из них не отметил какого-либо ухудшения самочувствия во время процедуры или сразу после ее окончания. О незначительной травме крови при мембранном плазмаферезе свидетельствовало отсутствие повышения уровня свободного гемоглобина в крови после плазмафереза по сравнению с уровнем перед началом процедуры.

В результате исследования была разработана оптимальная методика мембранного плазмафереза у больных сепсисом, а также продемонстрирована возможность использования комбинированной методики, включающей одномоментное проведение мембранного плазмафереза и перфузии образующейся клеточной фракции крови через донорскую свиновую селезенку.

Экстракорпоральное подключение донорской (свиной) селезенки (ЭКПДС)

В научной литературе представлены сведения о секреторной активности ксеноселезенки в отношении пептидных (тафтсин), полисахаридных (гликозоаминогликаны) и др. веществ, сорбции чужеродных микроорганизмов.

В процессе выполнения ЭКПДС больным сепсисом изучалось иммуномодулирующее действие этой процедуры посредством сравнительного анализа гемограмм из образцов крови, притекающей к ксеноселезенке /до/ и оттекающей от нее /после/ (рис. 1).

Ксеноселезенка обладает небольшой сорбционной активностью по отношению к эритроцитам и достаточно высокой сорбционной активностью по отношению к тромбоцитам, палочкоядерным и сегментоядерным нейтрофилам и моноцитам.

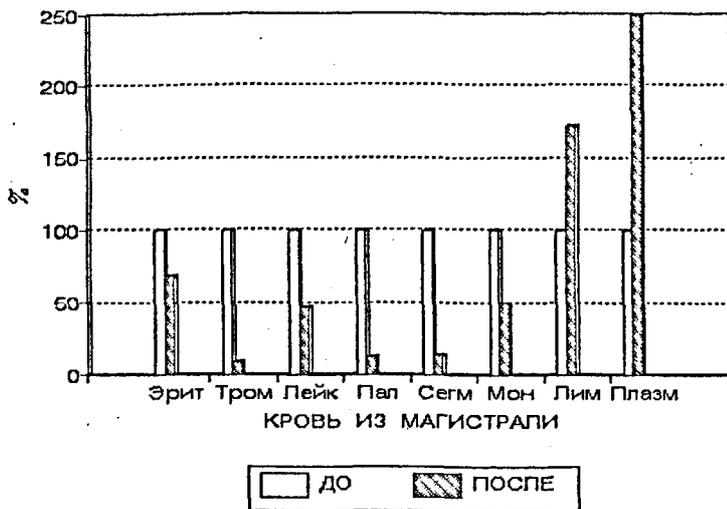


Рис. 1 Экстракорпоральное воздействие ксеноселезенки на клетки крови

Также следует отметить выраженную сорбционную активность ЦИК. Количество же лимфоидных клеток в экстракорпоральном контуре увеличивалось (лимфоцитов приблизительно в 2 раза и плазматических клеток в 5-9 раз) за счет выделения в кровотоки ксеногенных лимфоцитов.

Доказательством активности ксеноселезенки (или ее трансплантируемых клеток) служила выраженная реакция костного мозга больного в процессе гемоперфузии, проявлявшаяся выбросом в кровотоки значительного количества незрелых, палочкоядерных нейтрофилов (рис. 2).

В конце процедуры в крови больного отмечалось 4-кратное увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с показателями в начале процедуры.

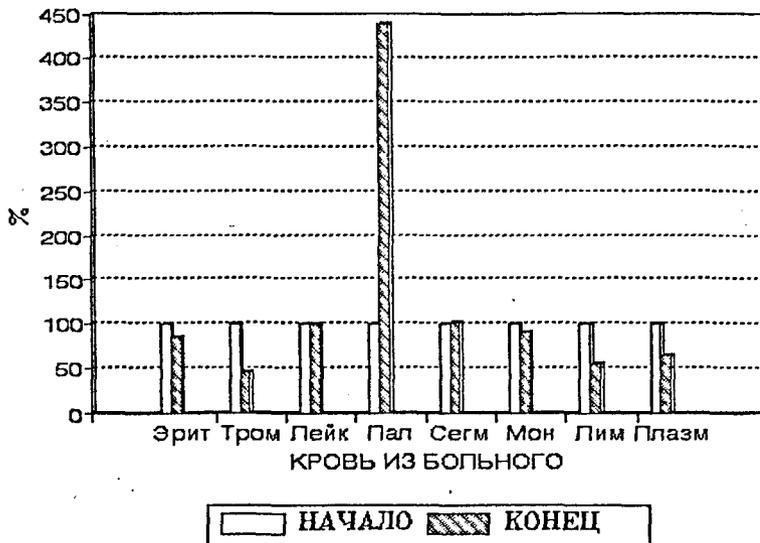


Рис. 2 Эффект воздействия ксеноселезенки на состав крови больного

Следует отметить, что уровень ЦИК также существенно повышался к концу процедуры, что может свидетельствовать об определенной антигенной нагрузке, производимой во время процедуры на органы ретикулоэндотелиальной системы больного.

Таким образом, перфузию крови через селезенку можно рассматривать в качестве адоптивного (т.е. связанного с переносом клеток) метода иммунотерапии сепсиса.

Клинический эффект отмечался уже на следующие сутки после сеанса ЭКПДС. Большинство больных отмечало субъективное улучшение самочувствия, которое выражалось в большей активности, появлении или улучшении аппетита, ощущении свободного дыхания. Температура тела снижалась в среднем на 1.2 гр. С, тахикардия - в среднем на 5 ударов пульса в минуту, одышка - на 4 дыхания в минуту. Также достоверно уменьшалась степень энцефалопатии, оцениваемая по

шкале ком Глазго.

Из биохимических показателей на 1-е сутки после процедуры отмечалось снижение повышенного уровня фибриногена крови, на 2-3 сутки - уменьшение концентрации мочевины (на 24%) и креатинина (на 23%) сыворотки крови, снижение уровня средних молекул (на 14%), что в определенной степени служило подтверждением клиническому дезинтоксикационному эффекту этой процедуры.

Иммуномодулирующий эффект ЭКПДС отчетливо проявлялся на следующие сутки после процедуры и заключался в избирательной стимуляции отдельных компонентов клеточного иммунного ответа. В крови отмечалось возрастание количества сегментоядерных нейтрофилов (на 76%), число моноцитов увеличивалось на 70%, Т-хелперов (CD4+) - на 30% по сравнению с исходными уровнями до процедуры. Отмечаемое возрастание показателя ЛИИ отражало перестройку иммунного ответа, направленную на преимущественную активацию гранулоцитарного звена лейкоцитов по сравнению с агранулоцитарным звеном.

Наиболее выраженные изменения в иммунной системе выявлялись на 2-3 день после процедуры ЭКПДС: количество лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов, а также показатели миграционной активности лейкоцитов приобретали минимальные значения, в то время как общее число лимфоцитов, CD3+, CD8+, CD16+, CD25+ лимфоцитов, регуляторного коэффициента CD4/CD8, активность системы катионных белков (по ЛКТ) - максимальные значения.

Оценка индивидуальных результатов лечения больных сепсисом методом ЭКПДС с помощью формулы индивидуального прогнозирования (ИП), представлена на рисунке 3. Улучшение результатов лечения, наблюдаемое на графике в виде участков линии исхода, расположенных выше линии прогноза,

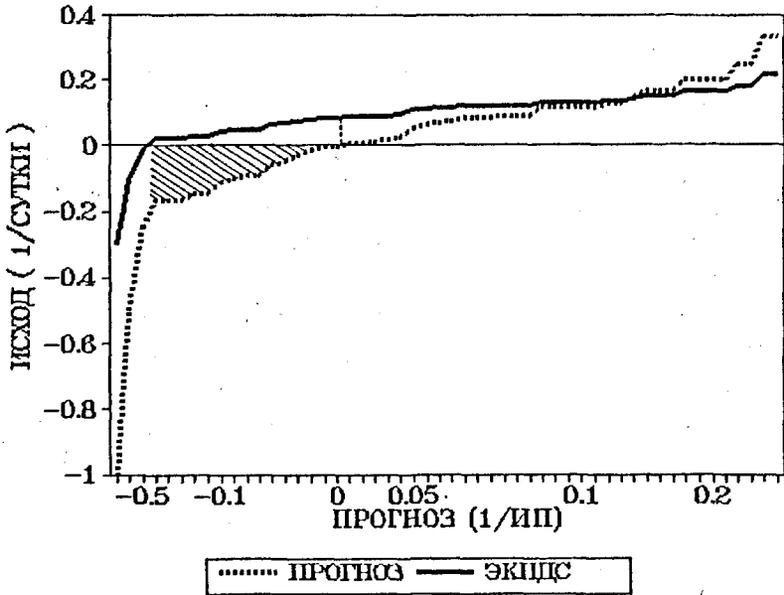


Рис. 3 Результаты лечения больных сепсисом с помощью ЭКПДС в сравнении с прогнозом по ИП

Область выше линии прогноза отражает улучшение результатов лечения, ниже — ухудшение.

Таблица 6
Влияние ЭКПДС на летальность больных хирургическим сепсисом

Группа	Исходная Тяжесть, баллы SAPS M±m	Количество больных			Летальность %
		Умерло	Выжило	Всего	
Опытная, с ЭКПДС	7.8 ±0.5	15	38	53	28.3*
Контрольная, без ЭКПДС	7.9 ±0.3	23	27	50	46*

Примечание: * - $p < 0.05$ (кси-квадрат = 3.46)

отмечалось у 33 из 50 больных (различия достоверны, $p < 0.05$). Положительный эффект отмечен как для прогностически неблагоприятных для жизни больных, которые умерли, (слева от заштрихованной области) и прогностически неблагоприятных для жизни больных, которые выжили (заштрихованная область - уменьшение летальности), так и для части заведомо благоприятных для жизни пациентов (справа от заштрихованной области).

Традиционное сравнение результатов лечения группы больных с ЭКПДС по сравнению с группой пациентов, леченных без применения ЭКПДС, также подтвердило достигнутое снижение летальности (таблица 6).

Данные таблицы 6 свидетельствуют о достоверном снижении летальности больных с ЭКПДС на 17.7%.

Ронколейкин

Целесообразность применения ронколейкина (рекомбинантного человеческого интерлейкина-2) при сепсисе определялась тем обстоятельством, что именно этот цитокин ответственен за активацию клеточного иммунитета.

Результаты использования ронколейкина свидетельствовали о наличии выраженного положительного клинического эффекта, отмечаемого на следующий день после первого введения препарата. Наблюдалось достоверное уменьшение признаков интоксикации: температуры тела (в среднем на 1.0 гр.С), тахикардии (на 7 уд/мин) и суммарной оценки тяжести состояния больных по шкале SAPS (на 2.9 балла).

Биохимические исследования выявили достоверное снижение уровня мочевины сыворотки крови по сравнению с контрольной группой и активацию белковосинтетической функции печени: количество альфа-1 и альфа-2 глобулинов возрастало, тогда как в контрольной группе происходило постепенное их снижение.

При оценке функциональных параметров иммунитета

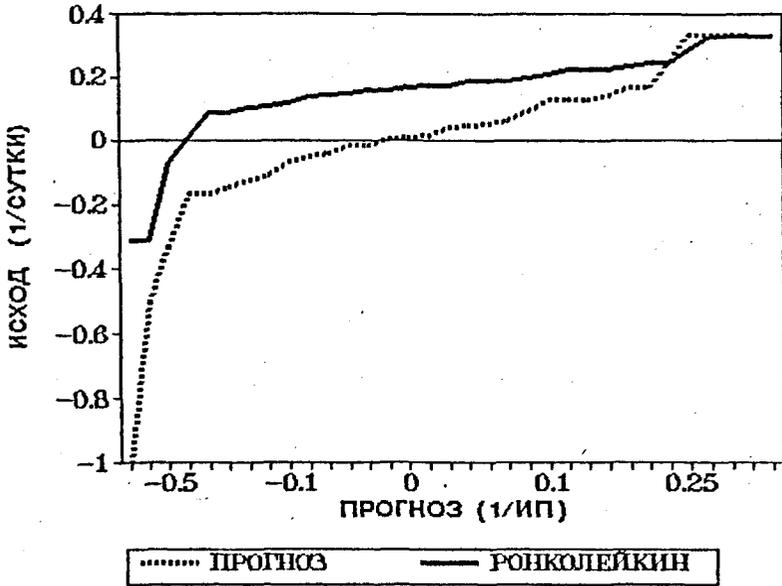


Рис. 4 Результаты лечения больных сепсисом ронколейкином в сравнении с прогнозом по ИП

Область выше линии прогноза отражает улучшение результатов лечения, ниже - ухудшение.

Таблица 7
Влияние ронколейкина на летальность больных хирургическим сепсисом

Вид группы	SAPS баллы M±m	Число больных	И с х о д		Леталь- ность %
			Умерли	Выжили	
Опытная, с ронколейкином	10.2 ±0.8	32	11	21	34.4*
Контрольная, без ронколейкина	9.9 ±0.6	30	19	11	63.3*

* - $P < 0.02$ (кси-квадрат=5.2)

отмечено увеличение секреции активных метаболитов кислорода, определяемой по данным хемиллюминесцентного анализа крови.

Динамика количественных показателей иммунной системы существенно различалась в зависимости от вида сепсиса: вследствие травмы или вследствие заболеваний. ЛИИ в группе с хирургическими заболеваниями снижался, тогда как в группе больных с шокогенной травмой он возрастал. У больных с хирургическими заболеваниями отмечен рост абсолютного числа лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов, активированных Т-хелперов в отличие от посттравматических пациентов. Все это свидетельствует о большем стимулирующем эффекте ронколейкина у больных сепсисом, развившимся на фоне хирургических заболеваний.

В итоге применения ронколейкина улучшение индивидуального исхода больных сепсисом по сравнению с прогнозом достигнуто у 25 из 33 пациентов ($p < 0.05$) при оценке по формуле индивидуального прогнозирования ИП (рис. 4).

При традиционном сравнении результатов лечения группы больных с ронколейкином и контрольной группы больных, лечившихся без применения ронколейкина, также отмечен положительный эффект (таблица 7).

Как следует из таблицы 7, достигнуто достоверное снижение уровня летальности больных с ронколейкином на 28.9%.

Деринат

Фармакологическое действие дерината направлено на стимуляцию репаративных процессов, связанных с размножением клеток, так как основу препарата составляют фрагменты нативной ДНК.

Клинический эффект однократного введения 75 мг препарата заключался в снижении уровня интоксикации и улучшении общего состояния больных сепсисом при оценке по шкале SAPS к 5-7 суткам после инъекции.

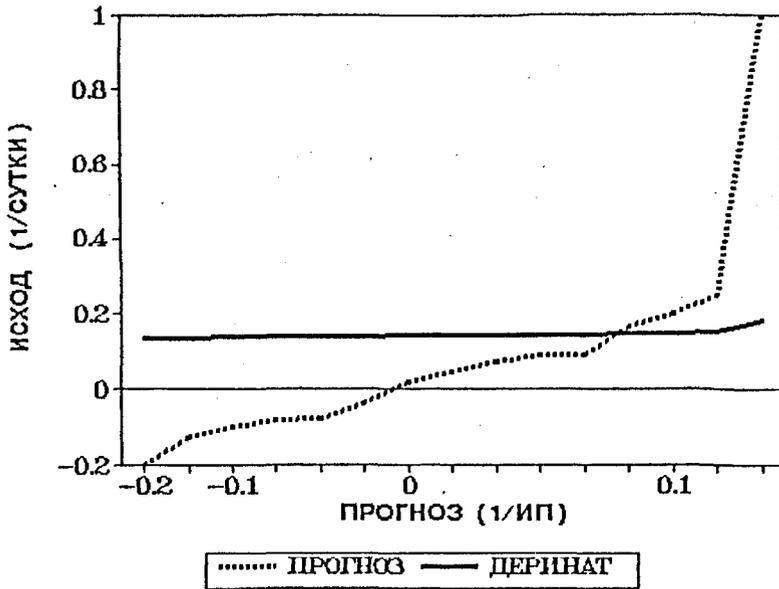


Рис.5 Результаты лечения больных сепсисом деринатом в сравнении с прогнозом по ИП

Среди лабораторных признаков на 3-4 сутки после введения препарата отмечался дезинтоксикационный эффект в виде снижения уровня мочевины и средних молекул сыворотки крови, а репаративный эффект - в виде роста количества эритроцитов. Иммуномодулирующее действие дерината заключалось в увеличении количества лимфоцитов (на 43%) за счет популяций В-лимфоцитов и Т-хелперов, а также в стимуляции бактерицидной активности лейкоцитов (возрастание показателя ЛКТ в 2.5 раза) и антигенсвязывающей активности, оцениваемой по возрастанию уровня ЦИК (в 4.5 раза).

В итоге применения дерината улучшение исхода больных сепсисом по сравнению с прогнозом достигнуто у 11 пациентов из 14 ($p < 0.05$) при оценке по формуле индивидуального

прогнозирования ИП (рис. 5).

Неовир

Препарат неовир относится к группе индукторов интерферона, способных стимулировать клеточные и гуморальные механизмы иммунитета.

Клинический эффект этого препарата отмечался через 2-3 дня после первой инфузии, приводя на 5-7 сутки к достоверному улучшению общего состояния изучаемых больных по сравнению с контрольной группой больных. У больных снижалась тахикардия (на 10 уд/мин), уровни мочевины (на 20%) и глюкозы (на 16%) в сыворотке крови.

Иммуномодулирующее действие неовира заключалось в увеличении количества моноцитов (на 43%), эозинофилов (на 29%), отдельных популяций Т-лимфоцитов (хелперов на 39 %, цитотоксических лимфоцитов на 67 %), натуральных киллеров (на 36 %). С другой стороны, отмечалось тормозящее влияние на уровень фагоцитоза и уровень бактерицидной активности по данным хемилюминесценции крови.

В итоге применения неовира улучшение исхода больных сепсисом по сравнению с прогнозом достигнуто у 14 из 17 пациентов ($p < 0.05$) при оценке по формуле индивидуального прогнозирования ИП (рис. 6).

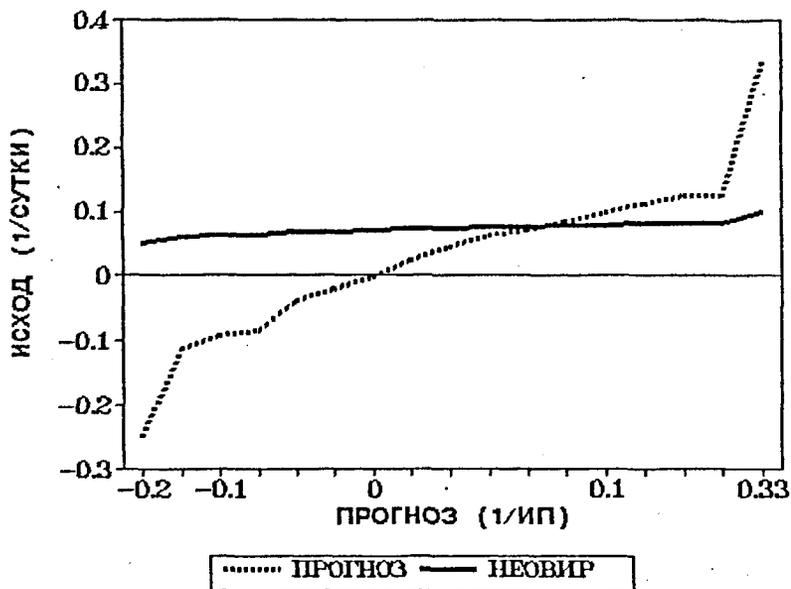


Рис.6 Результаты лечения больных сепсисом неовиром в сравнении с прогнозом по ИП

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ МЕТОДИК

Сравнительная оценка эффективности методов иммунотерапии сепсиса производилась посредством сопоставления результатов лечения и прогноза. На рисунке 7 представлены графики парной линейной регрессии каждого из изученных методов иммунотерапии с прогнозом в координатах прогноз-исход. Линия прогноза тождественна себе, проходит под углом 45° и делит все изображенное поле на зону улучшения результатов (выше линии прогноза) и ухудшения (ниже линии прогноза). В области отрицательного прогноза и до 1/+18 все методы иммунотерапии улучшают результаты

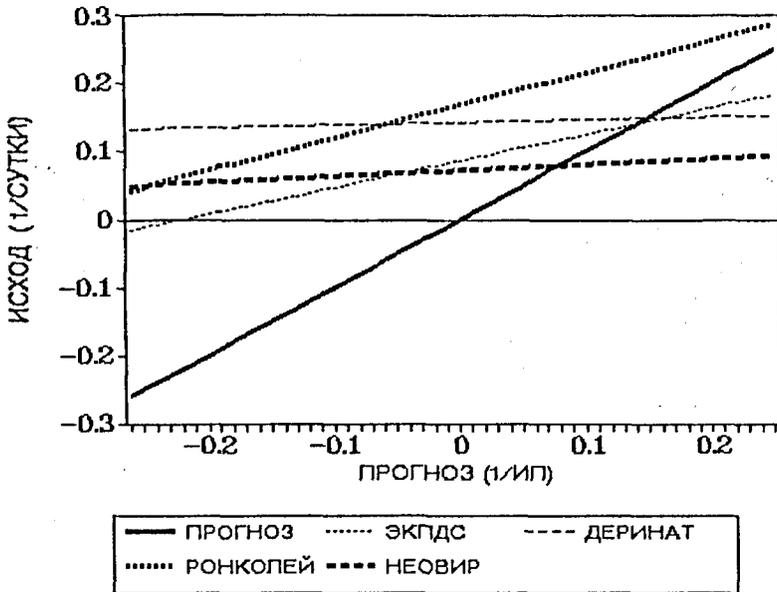


Рис. 7 Сравнение эффективности различных методов иммунотерапии сепсиса с данными прогноза на основе шкалы индивидуального прогнозирования ИП

Область выше линии прогноза отражает улучшение его, ниже - ухудшение

лечения. В районе 1/+18 линия, отражающая группу больных неовиrom, пересекает линию прогноза, что свидетельствует об изменении эффекта неовира с положительного на отрицательный. Линии для групп больных с деринатом и ЭКПДС пересекают область улучшения прогноза в районе 1/+7. При сравнении графиков групп между собой можно составить таблицу предпочтительности методов иммунотерапии у больных сепсисом в зависимости от прогностической тяжести пациентов (с. 42).

Практическим выходом этого сравнения является

возможность целенаправленного выбора метода иммунотерапии сепсиса.

Подводя итог диссертационного исследования, можно сделать вывод об оправданности и эффективности применения иммунотерапии как компонента комплексного лечения больных хирургическим сепсисом. В данной работе были определены методы иммунокоррекции и способы их использования у больных сепсисом, позволяющие достичь более значимого эффекта в лечении этих пациентов.

Разработанная шкала индивидуального прогнозирования ИП для оценки тяжести пациентов с сепсисом позволяет не только ранжировать больных по тяжести состояния, но и в силу своей индивидуальной направленности служить отправной точкой проверки новых методов лечения этих больных. Сокращенный вариант шкалы прогнозирования СП удобен для групповой оценки тяжести и исхода больных сепсисом.

ВЫВОДЫ

1. Сепсис является одним из наиболее тяжелых осложнений, возникающих у хирургических пациентов, и сопровождается 40% уровнем летальности. В основе хирургического сепсиса лежит развитие неадекватного иммунного ответа на инфекцию.

2. В структуре возбудителей хирургического сепсиса доминирующая роль принадлежит грамположительным аэробам (81%), среди которых ведущее место занимает золотистый стафилококк (72%). Грамотрицательная флора встречается в 28%, основным представителем которой является кишечная палочка (14%).

3. Достоверная оценка тяжести состояния больных сепсисом должна предусматривать использование наиболее информативных признаков, включенных в состав интегрального показателя, ориентированного на исход. Применение формулы

индивидуального прогнозирования (ИП), состоящей из 22 клинических и лабораторных показателей, достоверно отражает тяжесть и исход хирургического сепсиса.

4. Расчет формулы индивидуального прогнозирования ИП позволяет объективно оценивать эффективность новых методов лечения сепсиса у каждого исследуемого больного путем сравнения прогностического и реального исходов. При оценке эффективности учитывается не только факт выживания или смерти больного, но и длительность его пребывания в хирургической реанимации.

5. Применение мембранного плазмафереза с использованием сепаратора плазмы "ПФМ-800" является одним из наиболее безопасных и эффективных вариантов дезинтоксикационной терапии у больных хирургическим сепсисом.

6. Применение ЭКПДС относится к комбинированным методам терапии, сочетая в себе сорбционное воздействие и секреторную активность, в том числе в виде адоптивного варианта иммуномодуляции. Использование ЭКПДС у больных сепсисом сопровождается снижением уровня летальности на 17.7%.

7. Фармакологическая иммуномодулирующая терапия сепсиса в условиях отделения хирургической реанимации относится к числу важных компонентов лечения, оказывающих влияние как на длительность пребывания больных в отделении реанимации, так и на уровень итоговой летальности. Применение ронколейкина, дерината и неовира при лечении септических пациентов позволяет улучшить результаты лечения при оценке по длительности нахождения больных в отделении реанимации, а в случае ронколейкина добиться снижения итоговой летальности на 28.9%.

8. Выбор оптимального метода иммунотерапии для каждого больного сепсисом целесообразно производить на основе определения тяжести его состояния по формуле индивидуального прогнозирования и с учетом результатов иммунологического

исследования крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе антибактериальных методов лечения сепсиса до идентификации возбудителя следует ориентироваться на тот факт, что наиболее вероятным микроорганизмом, циркулирующим в крови больных сепсисом, является золотистый стафилококк.
2. Для индивидуальной оценки исхода больных сепсисом и длительности их пребывания в отделении реанимации следует использовать формулу индивидуального прогнозирования (ИП) в виде уравнения,

$$\text{ИП} = 1/(-1.45 + A1 \cdot X1 \dots + A22 \cdot X22) \quad (1)$$

где $A1 \cdot X1 = -0.00046 \cdot$ систолическое АД (мм рт.ст.),

$A2 \cdot X2 = -0.0052 \cdot$ частота дыхания/мин,

$A3 \cdot X3 = -0.0016 \cdot$ билирубин сыворотки (мкмоль/л),

$A4 \cdot X4 = -0.0174 \cdot$ средние молекулы сыворотки (усл.ед. опт.пл),

$A5 \cdot X5 = +0.0055 \cdot$ диурез (л/сут.),

$A6 \cdot X6 = +0.03 \cdot$ шкала ком Глазго (баллы),

$A7 \cdot X7 = -0.00017 \cdot$ креатинин сыворотки (мкмоль/л),

$A8 \cdot X8 = -0.1054 \cdot$ лейкоциты ($\cdot 10^9$ /л),

$A9 \cdot X9 = +0.0156 \cdot$ лимфоциты (%),

$A10 \cdot X10 = +0.0639 \cdot$ моноциты ($\cdot 10^9$ /л),

$A11 \cdot X11 = -0.0071 \cdot$ мочевины сыворотки (ммоль/л),

$A12 \cdot X12 = +0.0097 \cdot$ натрий сыворотки (ммоль/л),

$A13 \cdot X13 = -0.0022 \cdot$ осмолярность сыворотки (мосм/л),

$A14 \cdot X14 = +0.1403 \cdot$ палочкоядерные нейтрофилы ($\cdot 10^9$ /л),

$A15 \cdot X15 = +0.001 \cdot$ пульс (уд/мин.),

$A16 \cdot X16 = +0.1307 \cdot$ сегментоядерные нейтрофилы ($\cdot 10^9$ /л),

$A17 \cdot X17 = +0.005 \cdot$ общий белок сыворотки (г/л),

$A18 \cdot X18 = -0.00187 \cdot$ возраст (годы),

$A19 \cdot X19 = +0.0019 \cdot$ глюкоза сыворотки (ммоль/л),

$A20 \cdot X20 = +0.009 \cdot$ калий сыворотки (ммоль/л),

$A21 \cdot X21 = -0.0442 \cdot$ модуль отклонения максимальной температуры тела от 36.6 градусов Цельсия (гр. Цельсия),

$A22 \cdot X22 = +0.00076 \cdot$ гемоглобин крови (г/л).

В случае проведения больному искусственной вентиляции

легких необходимо использовать значение частоты дыхания, равное 30.

Прогностическая величина +ИП соответствует для выживших больных прогностическому количеству дней пребывания в отделении реанимации с момента диагностики сепсиса до перевода на общее отделение; величина -ИП соответствует прогностическому количеству дней пребывания больного в отделении реанимации до наступления смерти.

3. При необходимости упрощенной оценки тяжести и исхода больных сепсисом следует использовать формулу сокращенного прогнозирования СП сепсиса:

$СП = 1 / (-0.726 + 0.003 \cdot АД + 0.064 \cdot \text{Лим} - 0.0056 \cdot \text{Мон} + 0.0065 \cdot \text{ОБ})$ (2)
где АД - систолическое артериальное давление (мм рт.ст); Лим - лимфоциты крови (%); Мон - моноциты крови ($\cdot 10^9/\text{л}$); ОБ - общий белок сыворотки крови (г/л).

4. Для оценки эффективности новых методов лечения сепсиса формулу индивидуального прогнозирования ИП можно использовать в качестве контрольной группы. Исход больного после применения нового метода, отличающийся от прогноза по формуле ИП в сторону улучшения, будет свидетельствовать о повышении эффективности проведенного лечения и наоборот.

5. В качестве метода выбора для дезинтоксикационной терапии сепсиса следует применять мембранный плазмаферез с помощью мембранного сепаратора плазмы "ПФМ-800".

6. Эффективным средством лечения больных сепсисом является метод ЭКПДС. Применение ЭКПДС одновременно с плазмаферезом целесообразно для достижения максимального дезинтоксикационного и иммуностимулирующего воздействия.

7. Выбор оптимального метода иммуномодулирующей терапии сепсиса в условиях реанимации необходимо производить на основе сравнительной эффективности методов, осуществляемой в зависимости от прогностического значения показателя тяжести сепсиса \pm ИП по следующей градации:

Степень положитель- ного эффекта	Д и а п а з о н		И П		
	-1...-9	-9...-22	-22...+18	+18...+7	+7...+1
больше	деринат	ронко- лейкин	ронко- лейкин	ронко- лейкин	ронко- лейкин
	ронко- лейкин	деринат	деринат	деринат	
	неовир	неовир	ЭКПДС	ЭКПДС	
меньше	ЭКПДС	ЭКПДС	неовир		

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Проблема безопасности мембранной сепарации плазмы // Гемат. и трансф.-1993.- N 1.-С.41-42.
2. Интерлейкин-2 в лечении сепсиса // Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии: Матер. межд. симп. 16-18 марта 1994.-М., 1994.- С.103-104. (соавт.: Гринев М.В., Цибин Ю.Н., Тарелкина М.Н., Разумова Н.К. Пивоварова Л.П., Масиянская Т.И., Арискина О.Б., Гуйда О.Г.).
3. Immunorehabilitation in severe trauma and surgery sepsis with the "Roncoleukin" (human interleukin-2 from yeast) // Int.J. Immunorehabilitation.-1994.-N1, Suppl.-P. 359-360. (coauthors: Tsybin Ju.N., Tarelkina M.N., Rasumova N.K., Pivovarova L.P., Vubnova N.A., Tone R.V., Shljapnikov S.A.)
4. Интерлейкин-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса // Эндогенные интоксикации: Тез. межд. симп. 14-16 июня 1994.-СПб., 1994.- С.213-214. (соавт.:

Гринев М.В., Цибин Ю.Н., Тарелкина М.Н., Разумова Н.К. Пивоварова Л.П.).

5. Прогностическая оценка исхода и тяжести состояния больных с хирургическим сепсисом // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: Тез. докл. 8-й научн. конф. 21-22 сентября 1994.-СПб.: ВМЕА, 1994.- С.15-16. (соавт.: Широков Д.М.).

6. Применение интерлейкина-2 в лечении сепсиса / Пособие для врачей.-СПб.: СПб НИИСП, 1994.- 7 с. (соавт.: Цибин Ю.Н.).

7. Особенности диагностики сепсиса и прогнозирования исходов его лечения у пострадавших в посттравматическом периоде // Осложнения шокогенной травмы и травматической болезни: Респ. сб. науч. тр.-СПб., 1994.- С.66-70.

8. Экстракорпоральные методы детоксикации при шокогенной травме // Травмат. и ортопедия России.- 1994.- N 6.-С.13-20. (соавт.: Тарелкина М.Н.).

9. Метаболические последствия шокогенной травмы и их роль в генезе интоксикационного синдрома // Травмат. и ортопедия России.-1994.- N 6.-С.80-85. (соавт.: Цибин Ю.Н., Тарелкина М.Н., Фролов Г.М., Разумова Н.К., Широков Д.М., Пивоварова Л.П.).

10. Интерлейкин-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса // Анест. и реанимат.- 1994.-N6.- С.25-28. (соавт.: Гринев М.В., Цибин Ю.Н., Тарелкина М.Н., Разумова Н.К. Пивоварова Л.П., Масиянская Т.И., Тарелкина М.Н., Арискина О.Б., Гуйда О.Г.).

11. Первый опыт использования человеческого рекомбинантного интерлейкина-2 (РИЛ-2) у пациентов с опухолевыми заболеваниями // Вестн. хир.- 1995.- Т.152, N 2.- С.57-60. (соавт.: Гринев М.В., Цибин Ю.Н., Тарелкина М.Н., Широков Д.М., Фролов Г.М., Разумова Н.К., Масиянская Т.И.).

12. Ронколейкин-новое средство для лечения иммуносупрессии при сепсисе // Нейроиммунология, нейроинфекция, нейроимидж: Тез. межд. симп. 25-27 мая 1995 г.-СПб., Ин-т Мозга, 1995.-

С.16-18. (соавт.: Пивоварова Л.П., Тарелкина М.Н., Разумова Н.К., Широков Д.М., Цибин Ю.Н., Гринев М.В., Масиянская Т.И., Бубнова Н.А., Тонэ Р.В., Шляпников С.А., Смирнов М.Н., Хромов-Борисов Н.Н.)

13. Сепсис при тяжелых травмах // Оказание специализированной помощи при неотложных состояниях: Тез. докл. Пленума Межвед. науч. совета по пробл. скорой помощи 7-8 июня 1995. -М.:Изд.НИИСП им.Н.В.Склифосовского, 1995. Том 95. - С.197-198. (соавт.: Гринев М.В).

14. Особенности применения плазмафереза на мембранах с целью дезинтоксикации в практике скорой медицинской помощи // Шокогенная травма и угрожающие жизни состояния в практике скорой помощи: Респ. сб. научн. тр.-СПб., 1995. - С.128-134.

15. Adoptive immunotherapy in the combined management of advanced colorectal cancer complicated with acute intestinal obstruction // J. Emerg. Surg. Int. Care. - 1995. -Vol.18, N 1/2. -P.27-32. (coauthors: Grinev M.V., Frolov G.M., Masijanskaja T.I., Pivovarova L.P., Razumova N.K., Tarelkina M.N., Tsybin Ju.N., Shirokov D.M., Abdussamatov F.H.).

16. Иммунотерапия хирургического сепсиса интерлейкином-2 / Тез. докл. на 8-м Всеросс. съезде хирургов 21-23 сентября 1995. -Краснодар, 1995. - С.473-474.

17. Экстракорпоральные методы детоксикации при гнойных осложнениях шокогенной травмы / Тез. докл. на 8-м Всеросс. съезде хирургов 21-23 сентября 1995. - Краснодар. 1995. - С.473. (соавт.: Гринев М.В., Цибин Ю.Н., Тарелкина М.Н., Разумова Н.К., Масиянская Т.И., Широков Д.М.).

18. Возможности плазмафереза на мембранах в практике оказания экстренной медицинской помощи // Вестн. хир. - 1996. -Т.155, N 2. - С. 82-85.

19. Иммунотерапия посттравматического сепсиса с помощью рекомбинантного интерлейкина-2 // Сочетанные ранения и травмы: Тез. докл. Всерос. науч. конф. 23-24 мая 1996. -

СПб.: ВМЕДА, - 1996. С.117-118.

20. Экстракорпоральная детоксикация с помощью криоконсервированной ксеноселезенки при лечении шокогенной травмы / Методические рекомендации. - СПб.: СПбНИИСП, 1996. - 8с. (соавт.: Цибин Ю.Н., Тарелкина М.Н., Разумова Н.К., Пивоварова Л.П.).

21. Иммунотерапия хирургического сепсиса ронколейкином (рекомбинантным ИЛ-2) / Матер. всерос. науч.-практ. конф. хирургов 26-27 сентября 1996. - Калуга, 1996. - С.79.

22. Перспективные технологии в лечении сепсиса // Актуальные вопросы неотложной хирургии: Тез. докл. науч.-пр. конф. хир. респ. Карелия совм. с СПбНИИСП 28-30 мая 1997. - СПб.: СПбНИИСП, 1997. - С.2-3. (соавт.: Гринев М.В.).

23. Use of roncoleukin (recombinant interleukin-2) in treatment of surgical septic patients // 5th Sci. Meeting of the European Society of Chemotherapy Inf. Diseases June 5-7 1997. Abstractbook. - S.-Petersburg, 1997. - P.57. (coauthors: Grinev M.V., Tarelkina M.N., Pivovarova L.P., Razumova N.K., Shirokov D.M., Masijanskaja T.I., Ariskina O.B.).

24. Сепсис. Полемиические аспекты проблемы // Вест. хир. - 1997. - Т.156, N 4. - С.56-59. (соавт.: Гринев М.В.).

25. Перспективы применения дерината при лечении септических пациентов // Перспективные направления в развитии анестезиологии и реаниматологии: Тез. докл. конф. анест. и реаним. 29-30 мая 1997. - СПб., Terra medica, 1997. Прил.1. - С.87. (соавт.: Пивоварова Л.П.).

26. Целенаправленная иммунотерапия хирургического сепсиса // Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии: Тез. докл. науч.-практ. конф. 18 ноября 1997. - СПб.: СПбГМУ, 1997. - С.43-44. (соавт.: Гринев М.В., Тарелкина М.Н., Фролов Г.М., Пивоварова Л.П., Разумова Н.К., Арискина О.Б.).

27. Методика лечебного плазмафереза с помощью мембранного сепаратора плазмы "ПФМ-800" у больных сепсисом / Методические рекомендации. - СПб.: СПбГНИИСП, 1997. - 12с.

(соавт.: Тарелкина М.Н., Широков Д.М., Разумова Н.К., Масиянская Т.И.).

28. Абдоминальный сепсис (по материалам "круглого стола") // Вест. хир.-1998. Т.157, N 3.- С.98-102 (соавт.: Гринев М.В., Негрей В.А.).

ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Патент RU N 2021823, МКИ⁵ А61 М 1/04. Мембранное устройство и способ его изготовления. -БИ - 1994. - N 20. - 13 с. (соавт.: Зеликсон Б.М., Тендлер В.М., Либерман А.И., Басин Б.Я., Френкель Я.Л., Бурденков Ю.Н., Новосельцев О.В., Гуревич К.Я., Войнов В.А., Фрегатова Л.М.).

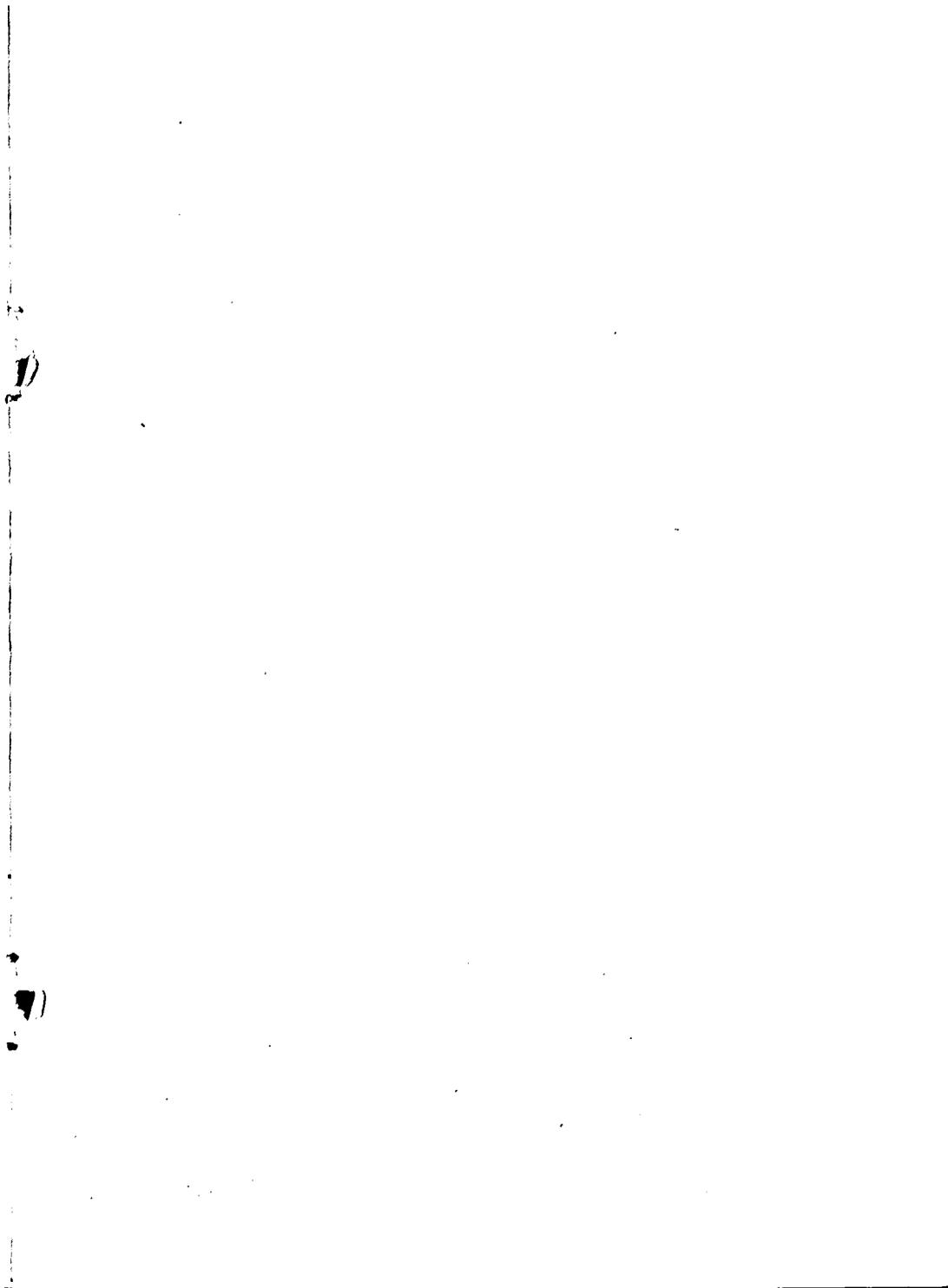
Подписано к печати 10.09.88.

Заказ 1144

Формат 60 x 84 1/16

Объем 2 3/4 п.л.

Типография ВМедА



РНБ Русский фонд

2008-4

10509



15 5 ОКТ 19 9